

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS  
AMÉRICAS**

**CARRERA DE LICENCIATURA EN  
FARMACIA**

**“COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DE LOS  
MEDICAMENTOS FARME SINTÉTICOS Y BIOLÓGICOS,  
CON RESPECTO A LOS GLUCOCORTICOIDES EN  
MUJERES POSMENOPÁUSICAS PARA TRATAR LA  
ARTRITIS REUMATOIDE.”**

**TRABAJO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
LICENCIATURA EN FARMACIA**

**FABIOLA ALEJANDRA ÁLVAREZ GARBANZO**

**Tutor:**

**Dra. Yajaira Quesada Rojas**

**Lector:**

**Dra. Erika Gatgens Rojas**

**San José, Diciembre, Costa Rica.**

## Contenido

Abreviaturas .....	6
Resumen.....	8
Abstract .....	9
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN .....	10
Planteamiento del problema .....	10
Objetivos .....	11
Objetivo general.....	12
Objetivos específicos.....	12
Justificación .....	13
Antecedentes .....	15
Internacionales.....	16
Nacionales .....	21
Proyecciones .....	23
CAPÍTULO II. MARCO DE REFERENCIA.....	24
Artritis reumatoide.....	24
Anatomía articular .....	25
Etiología y patogenia.....	26
Susceptibilidad genética.....	26
Mediadores de la lesión articular.....	27
Jerarquización .....	29
Epidemiología.....	31
Prevalencia .....	31
Incidencia .....	32
Mortalidad.....	32
Diagnóstico.....	32
Exploración.....	36
Analítica de sangre .....	36
Pruebas radiológicas y técnicas de imagen.....	37
Densitometría ósea (DEXA) .....	37
Factores de riesgo .....	37
Factores genéticos .....	38
Factores no genéticos .....	38

Hormonas femeninas .....	39
Tabaquismo .....	40
Obesidad .....	41
Manifestaciones clínicas .....	41
Manifestaciones articulares .....	42
Inflamación.....	42
Tumefacción .....	43
Dolor.....	43
Rigidez .....	44
Manifestaciones extra articulares.....	46
Complicaciones y trastornos asociados .....	47
Infecciones .....	47
Osteoporosis .....	48
Aterosclerosis.....	49
Síndrome de Sjögren .....	50
Tratamiento.....	50
Tratamiento no farmacológico.....	50
Educación a pacientes y familiares. ....	50
Reposo y ejercicio.....	51
Tratamiento farmacológico.....	51
Analgésicos.....	51
Antiinflamatorios no esteroideos (AINES).....	51
Glucocorticoides.....	53
Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES) sintéticos.....	57
Medicamentos FARME biológicos.....	69
Calidad de vida .....	86
Salud .....	86
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO .....	89
Enfoque y diseño.....	89
Criterios de inclusión.....	89
Criterios de exclusión .....	90
Fuente de información .....	90
Categorías de análisis .....	90

Procedimiento para la recolección y análisis de datos .....	91
Fase 1. Búsqueda de información .....	91
Fase 2. Agrupar la información .....	92
Fase 3. Aplicar criterios de inclusión .....	92
Fase 4. Análisis de la información .....	92
Cronograma.....	93
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS .....	95
Hormonas femeninas .....	95
Osteoporosis .....	99
Artritis reumatoide.....	103
Salud.....	112
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	116
Conclusiones .....	117
Recomendaciones .....	119
Universidad Internacional de las Américas .....	119
Estudiantes de farmacia.....	119
Farmacéuticos .....	119
Médicos .....	120
Colegio de farmacéuticos de Costa Rica .....	120
Población.....	121
Caja costarricense del seguro social.....	121
Profesionales en salud .....	121
Referencias bibliográficas .....	122

## Contenido de figuras

Figura 1. Patogénesis de la AR.....	29
Figura 2. Factores relacionados con la aparición y opciones terapéuticas. ....	30
Figura 3. Patogénesis y sitios de acción de los medicamentos.....	31
Figura 4 Masa ósea disminuye al inicio de la menopausia.....	40
Figura 5. Estructura de los componentes de las articulaciones con AR. ....	43
Figura 6. Articulaciones afectadas en la AR. ....	44
Figura 7 Fractura en mujeres según edad .....	46
Figura 8. Patogenia de la osteoporosis inducida por los glucocorticoides. ....	55
Figura 9. Efectos de los glucocorticoides sobre las células óseas. ....	56
Figura 10. Factores de riesgo para toxicidad por Metotrexato .....	60
Figura 11. Factores de riesgo para hepatotoxicidad por Metotrexato .....	61

## Contenido de tablas

Tabla 1. Criterios básicos del ACR para el diagnóstico de la AR. (1981). .....	33
Tabla 2. Criterios básicos del ACR para el diagnóstico de AR. (2010). .....	34
Tabla 3. AINES utilizados en la AR. ....	53
Tabla 4. Clasificación, dosis y potencia antiinflamatoria de los glucocorticoides. ....	57
Tabla 5. Dosis y características de los FAMES sintéticos .....	67
Tabla 6. Medicamentos biológicos. ....	74
Tabla 7. Elección de un medicamento biológico. ....	75
Tabla 8 Dosis, vía de administración y efecto esperado de los FARME sintéticos y biológicos .....	76
Tabla 9. Medicamentos FAMES sintéticos y biológicos. ....	78
Tabla 10. Categorías de análisis .....	90
Tabla 11. Cronograma .....	93
Tabla 12. Resumen de los estudios referentes a las hormonas femeninas en las mujeres posmenopáusicas. ....	96
Tabla 13. Fármacos biológicos más efectivos para tratar la AR. ....	104
Tabla 14. Efectos adversos de los medicamentos biológicos. ....	110
Tabla 15. Resumen de los estudios con respecto a la salud de los pacientes con AR. ....	114

### Abreviaturas

ABT: Abatacept

ACR: colegio americano de reumatología

ADA: Adalimumab

ADN: Acido desoxirribonucleico

Ag: antígeno

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos

ANK: Anakinra

Anti- TNF $\alpha$ : Antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa

AR: Artritis reumatoide

ARN: Ácido ribonucleico

AZT: Azatioprina

CFA: ciclofosfamida

CFA: Ciclofosfamida

CLQ: Cloroquina

CMH: complejo mayor de histocompatibilidad

COX-2: ciclooxigenasa

CPA: célula presentadora de antígeno

Cr: creatinina sérica

CSA: Ciclosporina

DMO: densidad mineral ósea

DMO-L: densidad mineral ósea lumbar

DPE: D- penicilamina

ETN: Etanercept

EULAR: liga europea contra el reumatismo

FAMES: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

FARMES: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

Fc: fracción constante

FR: factor reumatoide

GI: gastrointestinal

GM-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos

Gp130: Glicoproteína 130

HCQ: Hidroxicloroquina

HLA: antígeno leucocitario humano

HTA: Hipertensión arterial

IFX: infliximab

Ig G: Inmunoglobulina G

IgM: Inmunoglobulina M

IL: Interleuquina

IM: Intramuscular

INF $\gamma$ : Interferón gama

LFN: Leflunomida

Mg: miligramo

MTX: Metotrexato

OIG: Osteoporosis inducida por glucocorticoides

ON: óxido nítrico

PA: Presion arterial

PCR: Proteína C reactiva

RTX: Rituimab

SER: Sociedad española de reumatología

SNC: Sistema nervioso central

SO: Sales de oro

SSZ: Sulfasalazina

TCZ: Tocilizumab

VSG: velocidad de sedimentación globular

## Resumen

El presente trabajo de investigación se realiza mediante una revisión bibliográfica, su objetivo general es analizar la eficacia de los medicamentos modificadores de la enfermedad (FARME) sintéticos y biológicos, con respecto a los glucocorticoides en mujeres posmenopáusicas para tratar la artritis reumatoide.

Tras diseñar una estrategia de búsqueda, se realizó la selección de las fuentes bibliográficas y se llevó a cabo la recogida de información. La búsqueda bibliográfica se realizó en bases de datos electrónicas, tales como: ELSERVIER, SciELO, Redalyc y PubMed.

Al respecto, los principales síntomas en la AR son: inflamación, rigidez y dolor. Por lo tanto los medicamentos biológicos son la mejor elección para tratar esta patología. Sin embargo, la inflamación presente en las mujeres con AR, constituye un motivo para utilizar medicamentos como los glucocorticoides; en relación con lo anterior, estos fármacos son factores de riesgo para desarrollar osteoporosis en estas mujeres. Por lo cual solo deben ser utilizados como ventana de oportunidad, mientras los FARMES comienzan a ejercer su efecto farmacológico.

Se concluye que los medicamentos biológicos como el infliximab y el etanercept constituyen la mejor elección para esta población de estudio ya que no solo se trata la enfermedad sino, además, mejoran la calidad de vida de quienes la padecen, disminuyendo el dolor y la depresión presentes.

**Palabras claves:** artritis reumatoide, FARMES, medicamentos biológicos, Glucocorticoides, osteoporosis, mujeres posmenopáusicas.

### **Abstract**

The present research work is developed through a bibliographic review, its general objective is analyze the efficacy of synthetic and biological disease modifying drugs (DMARDs), in base on glucocorticoids in postmenopausal women to treat rheumatoid arthritis.

After designing a search strategy, the selection of bibliographic sources was carried out and the information was collected. The bibliographic search it was based on electronic databases, such as: BINASSS, ELSERVIER. SciELO, Redalyc and PubMed

About, the main symptoms in RA are: inflammation, stiffness and pain. Therefore, biological medications are the best choice to treat this pathology. However, the inflammation present in women's with RA is a reason to use medications such as glucocorticoids; In relation to the argument, these drugs are risk factors for developing osteoporosis in these women's. Therefore they should only be used as a window of opportunity, while (DMARDs) begin to exert their pharmacological effect.

It concludes that biological agents such as infliximab and etanercept are the best choice for this study population as it not only treats the disease but also improves the quality of life of those who suffer this, decreasing the pain and depression present

Key words: rheumatoid arthritis, DMARDs, biologic drugs, Glucocorticoids, osteoporosis, postmenopausal women.

## CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

### Planteamiento del problema

Según Klarenbeek, Kerstens, Huizinga, Dijkmans y Allaart (2010) “La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria autoinmune; sus manifestaciones son localizadas y generales. Se caracteriza por la inflamación poliarticular del tejido sinovial que particularmente causa dolor, tumefacción y rigidez de las articulaciones” (p.1). Por lo que estas manifestaciones localizadas afectan la calidad de vida de las personas tanto en su ámbito emocional, como social y físico.

El problema radica en que actualmente el tratamiento de la artritis reumatoide se basa principalmente en fármacos que ayudan a tratar los síntomas de la inflamación sinovial a causa de esta enfermedad, pero realmente las personas desconocen las consecuencias de un consumo incontrolado y a largo plazo de los fármacos; por ello las personas con esta enfermedad lo que hacen es consumir glucocorticoides de una forma descontrolada, por consiguiente empiezan a automedicarse sin conocer realmente los efectos que estos medicamentos causan y los toman por un lapso mayor al recomendado y con dosis altas, lo cual constituye un riesgo.

Los glucocorticoides son fármacos efectivos para tratar síntomas de inflamación sinovial a causa de la artritis reumatoide, pero son perjudiciales para la salud ya que un consumo descontrolado podría empeorar el estado de salud de la persona. Según Klarenbeek et al (2010):

El tratamiento prolongado con glucocorticoides puede aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular, trastornos del estado de ánimo y osteoporosis, los especialistas aconsejan cautela en el uso de estos fármacos, reduciendo la dosis tan pronto como los síntomas estén controlados (p. 9).

Es decir uno de los principales factores de riesgo para la osteoporosis es la toma de glucocorticoides y principalmente se da en mujeres postmenopáusicas. Según Reyes y

Montero (2005) “la prevalencia de osteoporosis es de un 40% en mujeres con una edad promedio de 49 a 68 años” (P. 342).

Lamentablemente los farmacéuticos profesionales en salud y las personas en general, desconocen la consecuencias de un uso prolongado de glucocorticoides en estas mujeres y muchos farmacéuticos en el campo laboral de farmacia comunitaria se limitan a ver los glucocorticoides y los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) como único tratamiento para tratar los síntomas inflamatorios que estas mujeres presentan, ignorando que en el campo hospitalario existen otros fármacos que ayudan a controlar los síntomas inflamatorios y además por su mecanismo de acción hacen que no progrese la artritis reumatoide también de que no causen osteoporosis como si lo hacen los glucocorticoides a largo plazo.

Consecutivamente el tratamiento terapéutico nuevo para tratar la artritis reumatoide tiene limitaciones como lo es el costo del tratamiento ya que el precio de los medicamentos biológicos principalmente es muy elevado. Por lo que un profesional en salud, poniendo en práctica su labor hospitalaria, se basará en el uso racional de los medicamentos; ello implica incluir en el plan farmacológico del paciente medicamentos de menor costo. Por lo que las preguntas radican en: ¿los glucocorticoides son medicamentos efectivos en las mujeres posmenopáusicas con AR?, además ¿son efectivo los medicamentos Farme sintéticos y biológicos en las mujeres posmenopáusicas con AR?, por último, es importante controlar este padecimiento en estas mujeres posmenopáusicas, ¿es solo una enfermedad, o se afectan los factores físicos, sociales y psicológicos de las mujeres posmenopáusicas con AR?

## **Objetivos**

**Objetivo general**

Analizar la eficacia de los medicamentos modificadores de la enfermedad (FARME) sintéticos y biológicos, con respecto a los glucocorticoides en mujeres posmenopáusicas para tratar la artritis reumatoide.

**Objetivos específicos**

Comparar la efectividad y reacciones adversas de los medicamentos FARME sintéticos y biológicos, con los glucocorticoides para tratar la artritis reumatoide, en mujeres posmenopáusicas.

Relacionar las hormonas femeninas y el uso de glucocorticoides con la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con AR.

Mencionar las principales características físicas, sociales y emocionales que afectan la calidad de vida de las mujeres posmenopáusicas con artritis reumatoide.

## Justificación

Esta investigación es útil para profesionales del área de salud, específicamente, para farmacéuticos; además para pacientes con artritis reumatoide que quieran conocer sobre su enfermedad y su tratamiento. Con este proyecto se pretende educar a las personas a tomar glucocorticoides de una forma controlada, ya que muchas veces para combatir la inflamación causada por esta enfermedad, lo recomendado por profesionales en la salud es tomar glucocorticoides tomando en cuenta uno de sus principales factores de riesgo como lo es la osteoporosis, según Danes y Bosch (2003) “El tratamiento prolongado con glucocorticoides por vía oral da lugar a una disminución de la densidad mineral ósea” (p. 473).

En este orden de ideas, cabe indicar que la artritis reumatoide es una enfermedad que ataca comúnmente a mujeres de edad avanzada por lo cual, si estas personas toman estos fármacos, son más propensas a desarrollar la osteoporosis. Según Klarenbeek et al (2010) “La enfermedad es más prevalente en mujeres que en hombres. Los estudios de cohortes sugieren que la prevalencia aumenta con la edad, con una pico entre los 65 y los 74 años” (p. 2). Las mujeres posmenopáusicas con tratamiento terapéutico como los glucocorticoides por un periodo de tiempo mayor, tienen más probabilidad de desarrollar dicha enfermedad. De antemano, al inicio de la enfermedad se le recomienda el uso de glucocorticoides por periodos muy extensos, ignorando qué tan perjudicial puede ser para la salud del paciente.

Uno de los principales síntomas de la artritis reumatoide es la inflamación y deterioro de las articulaciones por lo cual lo más importante es tratar este síntoma para mejorar la calidad de vida de las mujeres, ya que esta es una enfermedad autoinmune que no tiene cura. Actualmente, en el mercado existen muchos fármacos para tratar esta inflamación como lo son: AINES, glucocorticoides, farma y medicamentos biológicos. Con este proyecto se le dará énfasis a los medicamentos modificadores de la enfermedad (FARME) y los biológicos pues estos, además de tratar los síntomas de la enfermedad mencionada, ayudan a que no progrese y por ello mejora la calidad de vida de las personas, además de que estos medicamentos son muy seguros y efectivos ya que no causan osteoporosis en el paciente.

Es importante resaltar que el costo financiero de estos medicamentos es elevado, por lo cual muchas veces puede ser una considerada como una limitante en el tratamiento. Es por

ello que al elegir los productos para tratar la artritis reumatoide, se debe considerar el efecto costo-beneficio que se genera en la población. Según Salinas, Vargas, García, Muciño y Galindo (2013) “El etanercept fue el fármaco más efectivo y menos costoso, por lo que resulta la opción terapéutica más eficiente” (p. 515). Por ello, a pesar de su elevado costo financiero, se debe considerar la efectividad, especialmente en mujeres de edad avanzada ya que ellas contribuyen con dos factores de riesgo para desarrollar osteoporosis.

El problema actualmente radica en que se desconocen los efectos perjudiciales que generan los glucocorticoides en la artritis reumatoide por lo cual se ignora si contribuyen al deterioro de la masa ósea. Por esto es importante limitar su uso en dicha enfermedad ya que estos fármacos son considerados como primera opción para tratar los síntomas de la inflamación sinovial. Asimismo, estos medicamentos, por su mecanismo de acción, sirven para tratar la inflamación y realmente son efectivos para tratar esos síntomas. Pero el problema radica en el lapso del tratamiento, pues su uso prolongado perjudica la masa ósea. Según Salinas et al (2013) “los glucocorticoides alivian a corto plazo el dolor reumatoide y la inflamación, pero no sirven para modificar la evolución de la enfermedad a largo plazo” (p. 514).

Por otra parte, Tornero et al (2010) indican que: “La enfermedad es progresiva y conduce al daño articular irreversible, lo que tiene como consecuencia el deterioro funcional de los pacientes, la disminución de la calidad de vida y una mortalidad prematura” (p. 24). Por lo que es importante llenar el vacío de conocimientos que tienen los profesionales en salud con respecto a los tratamiento para la artritis reumatoide y que se enfoquen principalmente en tratarla y no así solo los síntomas de dicha enfermedad como lo es la inflamación; por consiguiente es importante conocer otras terapias farmacológicas y sopesar el efecto terapéutico que genera en la población.

Por lo anterior el objetivo principal de esta investigación es comparar la efectividad de estos fármacos utilizados en la artritis reumatoide con el propósito de mejorar la calidad de vida de las mujeres posmenopáusicas. Ya que un estado de salud no es solo la ausencia de la

enfermedad, sino un producto social que se entiende como el propósito de mejorar, mantener y preservar la salud de estas mujeres para que gocen de una vida saludable con bienestar físico, mental y social. Por ello es importante que una persona con artritis reumatoide continúe su vida normal y que esta enfermedad no la incapacite de sus labores diarias.

### **Antecedentes**

Para la recolección de los antecedentes nacionales e internacionales asociados a esta investigación, se utilizaron bases de datos electrónicos como Binass, Elsevier y Scielo; en

cuanto a la recolección de datos nacionales se destaca las bibliotecas de las diferentes universidades, tales como Universidad de Costa Rica, Universidad Iberoamericana y Universidad Internacional de las Américas.

## **Internacionales**

En lo que se refiere a los antecedentes internacionales, cabe destacar a los siguientes autores:

Nollaa et al (2000), realizaron el estudio denominado, *Densitométrico en mujeres posmenopáusicas con artritis reumatoide tratadas con dosis bajas de glucocorticoides*. El objetivo de este estudio fue evaluar el estado de la densidad mineral ósea en un grupo de mujeres posmenopáusicas afectadas de artritis reumatoide, tratadas con dosis bajas de glucocorticoides; se incluyeron 111 mujeres de edad media 63,8 años, se observó que la DMO tanto lumbar como de cuello femoral disminuyó. Por lo tanto, la prevalencia de osteoporosis fue de un 47%. Este estudio confirma en la población española que las mujeres posmenopáusicas con AR tratadas con dosis bajas de glucocorticoides presentan un menor DMO que la población general. Concluyeron que la prevalencia de la osteoporosis se considera elevada. Este antecedente es de elección ya que las mujeres posmenopáusicas con AR que toman glucocorticoides son propensas a desarrollar osteoporosis.

Asimismo, Reyes y Moreno (2005), realizaron el estudio: *Prevalencia de osteopenia y osteoporosis en mujeres posmenopáusicas*. Su objetivo fue estudiar la prevalencia de osteoporosis y osteopenia en las mujeres posmenopáusicas. Dicho estudio se hizo por medio del método descriptivo trasversal con una población muestra 115 mujeres posmenopáusicas que llegaban al centro de atención de El Salvador. De acuerdo con los resultados obtenidos, 58 mujeres presentaban osteoporosis y 34 tenían osteopenia; el rango de edad con mayor prevalencia fue de 70-75 años con un 27,6%. Por lo que, desde el punto de vista epidemiológico, afecta a un 35% de las mujeres mayores a 50 años; este porcentaje se eleva a un 52% en las mayores a 70 años. Por lo cual se concluye la prevalencia de osteoporosis en edad avanzada, por ello se recomienda identificar los factores que contribuyen a mantener

la densidad mineral ósea en las mujeres posmenopáusicas. Este antecedente es de elección, pues efectivamente las mujeres posmenopáusicas son propensas a desarrollar osteoporosis.

Además, Vinaccia et al (2005) realizaron un estudio descriptivo, *Autoeficacia, desesperanza aprendida e incapacidad funcional en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide*, en 79 pacientes de la unidad de reumatología de la Clínica Bolivariana de Medellín, Colombia, cuyo objetivo fue estudiar la relación entre la autoeficacia, desesperanza aprendida e incapacidad funcional en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, para determinar el papel de los factores psicológicos en la adaptación del paciente a la enfermedad, por medio de cuestionarios. Se concluye que una adecuada autoeficacia permite asumir de manera más favorable la enfermedad, la desesperación se asocia al dolor y este a la incapacidad. Por lo cual se concluye que las variables psicológicas sobre la AR pueden afectar a los pacientes. Este antecedente es importante para este proyecto de graduación ya que las variables psicológicas se ven afectadas en los pacientes con AR.

También, Hinojosa y Berrocal en el año 2007, escribieron el artículo, “Relación entre obesidad y osteoporosis, en mujeres posmenopáusicas del Hospital Nacional Arzobispo Loayza”; el objetivo de este fue determinar la relación existente entre obesidad y osteoporosis en mujeres posmenopáusicas que acudieron al servicio de reumatología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza en Lima, Perú. El estudio se realizó por medio del método pareado de tipo caso y control. Los resultados fueron una edad promedio de 56,25 años, con un índice masa corporal menor a 30 kg/m<sup>2</sup> el porcentaje de osteoporosis llega a 52,3%. Se concluye que los pacientes con osteoporosis tuvieron un menor porcentaje de obesidad que los pacientes sin esa patología. Este antecedente es importante porque se determina que la obesidad no contribuye a un factor de riesgo para la osteoporosis como si es la edad avanzada.

Igualmente, Redondo, Miguel y Pérez (2007) realizaron el estudio, *El papel del tiempo de evolución de la artritis reumatoide en las emociones negativas*, en el Hospital Universitario de La Paz de Madrid y de la Asociación Madrileña de pacientes con AR. Su objetivo fue determinar en qué medida el tiempo de la enfermedad puede predecir las variaciones en la emocionalidad negativa. Con una muestra de 106 pacientes, se evaluó la

tristeza, depresión, ansiedad e ira. Por lo cual se concluye que los factores predictivos más importantes de emocionalidad negativa en los pacientes con AR son el dolor y la discapacidad. En el caso de la ansiedad, es directamente proporcional al tiempo de la evolución, es decir a mayor tiempo de la evolución de la enfermedad se da un descenso en la ansiedad. Este antecedente es de suma importancia para este proyecto ya que los factores emocionales se presentan en la evolución de la AR.

En este mismo sentido, Pedrero en el año 2011, realizó la tesis, *Valoración de la influencia de diversos factores de riesgo de osteoporosis, en mujeres con artritis reumatoide, tratadas con glucocorticoides*, en la Universidad de Salamanca. El estudio tiene como objetivo estudiar la densidad mineral ósea media en mujeres con artritis reumatoide de Salamanca, se analizó la influencia del tratamiento con glucocorticoides y factores de riesgo osteoporóticos, clásicos y relacionados con la artritis reumatoide. Es estudio es transversal y longitudinal de una muestra de 165 mujeres con artritis reumatoide. Los resultados indican que la densidad mineral ósea disminuye cuando se utiliza glucocorticoides de 0,925g/cm<sup>2</sup> a 0,873g/cm<sup>2</sup>, con una edad promedio de 59 años. Se concluye que la densidad ósea disminuye con el aumento de la edad, además también disminuye cuando se utilizan glucocorticoides. Este antecedente es importante porque efectivamente las mujeres posmenopáusicas que toman glucocorticoides son más propensas a desarrollar osteoporosis.

De la misma forma, Ábalos et al (2011) realizaron el estudio, *Calidad de vida relacionada con la salud tras terapia anti-factor de necrosis tumoral alfa en pacientes con artritis reumatoide. Un estudio piloto*, en el servicio de reumatología del Hospital clínico San Cecilio de Granada, con una población de estudio de 37 pacientes, en la cual se evaluó la actividad de la enfermedades mediante DAS28, además un cuestionario de salud SF-36 (mide el estado de salud) y el cuestionario específico QoL-RA Scale (valora el impacto de la AR en la calidad de vida). En los datos se muestra una disminución en la actividad inflamatoria y un aumento de la calidad de vida, ya que las variables de número de articulaciones dolorosas y tumefactas disminuyeron en los pacientes que tomaron este

tratamiento. Por lo que estos fármacos previenen la discapacidad y mantienen la autonomía de los pacientes afectados con AR durante el mayor tiempo posible por ser esta enfermedad reumática una de las de peor pronóstico. Este antecedente es importante para esta investigación ya que el infliximab y etanercept son medicamentos utilizados en la AR y en este estudio se demuestra que son efectivos para mejorar la calidad de vida en pacientes con AR.

Del mismo modo, Pérez (2011) elaboró un artículo, “La inhibición del RANKL en el tratamiento de la osteoporosis: Denosumab”, basado en la evidencia de los estudios clínicos con respecto a este fármaco. El estudio se hizo aleatorizado, controlado y doble ciego, con una población de mujeres posmenopáusicas distinta para cada una de las fases de estudio y en los diversos estudios clínicos encontrados. El objetivo de este artículo es demostrar que el denosumab es efectivo en el tratamiento de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas, por lo cual se concluye que la reducción del riesgo relativo de nuevas fracturas vertebrales es del 68%, del 20% en las fracturas no vertebrales y del 40% en cadera. A los 36 meses la DMO-L aumentó un 9,2% y un 6,2% en las caderas en comparación con el placebo, además cabe recalcar que es un medicamento seguro. Este antecedente es importante pues se demuestra que un medicamento biológico es efectivo para tratar la AR en mujeres posmenopáusicas.

Asimismo, Chico et al (2012) realizaron un estudio, *Factores que influyen en el bienestar psicológico de pacientes con artritis reumatoide*, en el servicio de reumatología del Hospital clínico hermanos ameijeiras en la Habana, Cuba. Su principal objetivo fue evaluar el bienestar psicológico de pacientes con artritis reumatoide y conocer variables asociadas a su deterioro. Se realizó un estudio observacional descriptivo con 180 personas, en la cual el bienestar psicológico estuvo más afectado en pacientes mayores a 60 años, sexo femenino. Las variables más afectadas fueron las sexuales y laborales. Se concluye que el bienestar psicológico en pacientes con artritis reumatoide se encuentra afectado y se asocia de forma significativa con el grado de discapacidad funcional. Este antecedente es importante para esta investigación ya que efectivamente el factor psicológico se encuentra afectado en pacientes con AR.

Además, Alañon en el año 2014, realizó la tesis, *Atención farmacéutica para pacientes con enfermedades reumatológicas. Estudio de utilización de fármacos anti-TNF en artritis reumatoide según práctica clínica habitual*, en la Universidad Complutense de Madrid. El objetivo de este estudio es implantar un programa de atención farmacéutica en pacientes diagnosticados de artropatías en tratamiento con fármacos biológicos y establecer un circuito de dispensación a través de un protocolo de validación farmacéutica, además de estudiar la utilización de fármacos anti- TNF infliximab, adalimumab, etanercept en artritis reumatoide. El estudio se hizo por medio de dos métodos observacional, retrospectivo y multicentrico. Los resultados indican que de 214 pacientes hubo un predominio de mujeres, la enfermedad más prevalente fue la artritis reumatoide, además del fármaco más utilizado fue el etanercept también el metrotexato fue el medicamento FARME mas empleado. Por lo cual se concluye que la seguridad de los fármacos biológicos es buena pues las reacciones adversas son muy leves, además estos son utilizados con los FARME y presentan una efectividad y un perfil de seguridad similar. Este antecedente es importante ya que se pudo observar que un tratamiento para la artritis reumatoide es efectivo combinando los medicamentos biológicos con los FARME, además de indicar el predominio de mujeres con artritis reumatoide.

De esta misma manera, Amay en el año 2015, realizó la tesis, *Comparación de la eficacia terapéutica entre infliximab, adalimumab, etanercept, en el tratamiento de la artritis reumatoide en el Iess de Loja*”. En la Universidad Nacional de Loja en Ecuador. El estudio tiene como objetivo realizar la comparación de la eficacia terapéutica entre infliximab, adalimumab, etanercept, en el tratamiento de la artritis reumatoide. El estudio se realizó por medio del método científico y mediante la recolección de datos por medio de una encuesta. Por lo que se concluye que el infliximab es el biológico con mejor eficacia terapéutica, también se determinó que afecta en un 67% al sexo femenino con una mayor frecuencia de edad entre 46 y 50 años.

Por lo demás, Ambriz et al (2015) realizaron un estudio con respecto a *Calidad de vida relacionada con la salud en artritis reumatoide, osteoartritis, diabetes mellitus,*

*insuficiencia renal terminal y población geriátrica. Experiencia de un Hospital General en México*, en el Hospital General de Morelia, México. Con una población de estudio de 290 personas, donde se evaluó las enfermedades crónicas que impactan la morbimortalidad y la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes. Y es la SF-36 un valor bajo en la AR, ya que afecta a función física, corporal, mental, presentan dolor corporal y problemas emocionales. Por lo cual se concluye que la salud de la AR en general es el área más afectada. Este antecedente es importante para esta investigación pues se observó que las enfermedades reumáticas afectan la calidad de vida de los pacientes.

### **Nacionales**

En lo que respecta a antecedentes nacionales, se tiene en primer instancia el estudio de Quesada en el año 2001, *Uso de glucocorticoides en pacientes con artritis reumatoide en el hospital México*, de la Universidad Iberoamericana (UNIBE). Dicho trabajo tiene como objetivo determinar la prevalencia de glucocorticoides en el servicio de reumatología del hospital México, además de analizar los beneficios y efectos secundarios de estos. El estudio se realizó por medio de un investigación observacional de tipo corte descriptivo transversal, por lo que utilizó la base de datos del servicio de Reumatología de dicho hospital y se concluye la prevalencia en el uso de glucocorticoides de un 74,57%, además se analizó que del total de los pacientes, predominaba el género femenino representado por el 84% de la población, con un rango de edad de un 30% para mujeres entre 30-59 años. Consecutivamente, la incidencia de los efectos secundarios por el uso de glucocorticoides es influida por la dosis utilizada. Entre estos efectos se puede citar el síndrome de Cushing, osteoporosis, necrosis avascular o descontrol grave de la glicemia. Este antecedente es de mucha importancia para la presente investigación ya que determina la prevalencia de mujeres en edad avanzada con artritis reumatoide, además de indicar la prevalencia de osteoporosis inducida por el uso de glucocorticoides.

Además, Madriz en el año 2009 realizó la tesis *Análisis comparativo de la relación costo benéfico de la terapia con inhibidores monoclonales del factor necrosis tumoral, Adalimumab y Etanercept, en el tratamiento de artritis reumatoide refractaria, de los*

*pacientes del servicio de reumatología del hospital Dr. Rafael Calderón Guardia*, de la Universidad Internacional de las Américas (UIA). La tesis tiene como objetivo analizar la eficacia de la terapia biológica que utilizan los pacientes del Hospital Calderón Guardia, además determinar la rentabilidad de realizar una compra. El estudio fue realizado por el método descriptivo por lo que plantea que los grupos de edad y género más afectados en Costa Rica son las mujeres con un 59%, con un rango de edad entre 50-59 años con un 31%; además los pacientes utilizan un tratamiento combinado de medicamentos biológicos con otras terapias como los medicamentos DMARDs y glucocorticoide, ello representa un 50% del total de pacientes, el otro 50% se distribuye a una monoterapia o solo al uso de glucocorticoides y biológicos. Con respecto al DMARDs más utilizado es el metrotexate con un 61%. Por último, se concluye que el costo económico de los inhibidores monoclonales del factor necrosis tumoral es muy elevado, sin embargo, los beneficios en los pacientes a raíz del uso de esta terapia, es incomparable a otros tratamientos alternativos. Este antecedente indica la prevalencia de mujeres de edad avanzada con artritis reumatoide, además indica que la terapia biológica es muy efectiva en estos pacientes.

También, Rojas y Zúñiga en el año 2012 realizaron la tesis *Guía práctica de las principales consultas farmacéuticas en farmacia privada, síntomas y opciones de tratamiento*, de la Universidad Iberoamericana (UNIBE). Ese trabajo tiene como objetivo realizar una guía con el abordaje terapéutico de diferentes patologías consultadas en farmacias privadas. El estudio se hizo por medio de una revisión bibliográfica. La presente guía recomienda el uso de glucocorticoides a una dosis menor de 15mg y por un menor tiempo, además de que no se puede utilizar como monoterapia, por lo cual se acompaña de profilaxis de osteoporosis inducida por esteroides. Por ello recomienda terapias biológicas y medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) a nivel hospitalario en la artritis reumatoide. Se concluye en darles opciones de tratamiento en Costa Rica a las personas con esta enfermedad. Los antecedentes de esta tesis son de mucha importancia ya que indica el abordaje terapéutico del padecimiento en estudio con medicamentos biológicos y farme, además recomienda usar glucocorticoides en dosis bajas y por un menor tiempo.

Asimismo, León en el año 2013, realizó la tesis *Respuesta terapéutica en pacientes con artritis reumatoide con rituximab en el servicio de reumatología del Hospital San Juan de Dios*, de la Universidad de Costa Rica (UCR). Este estudio tiene como objetivo describir la eficacia del rituximab en pacientes con artritis reumatoide. El estudio se hizo por medio del método descriptivo. En esta investigación se determinó que el promedio de años para padecer artritis reumatoide son mujeres en la edad adulta, además el rituximab es un medicamento efectivo para el manejo de la artritis reumatoide por lo que disminuye su DAS28 (Valora el grado de actividad de la artritis reumatoide). Este antecedente es importante ya que el rituximab es un medicamento biológico, por lo que es efectivo en la artritis reumatoide, además hace que no progrese la enfermedad.

Salas en el año 2014 realizó la tesis *Respuesta clínica de la terapia anti TNF en pacientes con artritis reumatoide con falla o intolerantes a los FARME no biológicos en el Hospital San Juan de Dios en el periodo de enero 2006 a diciembre 2011*, de la Universidad de Costa Rica (UCR). Ese trabajo tuvo como objetivo determinar la eficacia de la terapia anti-TNF en pacientes con artritis reumatoide tratados en nuestro medio. El estudio se hizo por medio del método descriptivo. Por lo cual se concluye que la terapia biológica con anti-TNF ha demostrado ser altamente efectivo como inductor de remisión en la artritis reumatoide. El advenimiento de la terapia biológica ha venido a ofrecer una mayor oferta terapéutica, cada vez más dirigidos a la fisiopatología de la enfermedad, sin embargo por su costo no son medicamentos al alcance de todos. Este antecedente es de suma importancia para este proyecto de graduación pues muestra que la terapia biológica es bastante efectiva en los pacientes con artritis reumatoide.

### **Proyecciones**

La proyección de esta investigación es crear un artículo para proporcionar información a los profesionales en salud respecto a la efectividad de los medicamentos utilizados en la enfermedad de la artritis reumatoide. Además, pretende brindar información a las mujeres posmenopáusicas sobre la seguridad en los tratamientos para controlar la artritis reumatoide y que no se vea afectado su deformidad articular. A la vez se pretende fomentar

el uso racional de medicamentos mediante información certera sobre las complicaciones, principalmente de los glucocorticoides, para evitar la predisposición al factor de riesgo principal que es la osteoporosis.

## **CAPÍTULO II. MARCO DE REFERENCIA**

En el siguiente capítulo se expondrá información con respecto a la enfermedad de la artritis reumatoide entre ellas; causas, anatomía, epidemiología, etiología, manifestaciones clínicas, factores de riesgo, diagnóstico y complicaciones, además el tratamiento farmacológico y la calidad de vida de estas personas.

### **Artritis reumatoide**

Según Acón, Zapata y Méndez (2012):

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica, progresiva, autoinmune y debilitante, de etiología aún desconocida. Se caracteriza por una inflamación

persistente de la membrana sinovial, que afecta preferentemente las articulaciones periféricas principalmente en mano, muñeca y pies (p.299).

Consecuentemente esta es una enfermedad que no tiene cura, sin embargo con un tratamiento terapéutico efectivo se puede mejorar la calidad de vida de las personas con artritis reumatoide.

Al respecto, una enfermedad autoinmune es cuando el sistema inmunológico encargado de defender el organismo, reacciona contra los tejidos sanos, identificándolos como una amenaza para él. La artritis reumatoide es de este tipo de enfermedad autoinmune que afecta el tejido conectivo donde involucra la presencia de varios órganos y articulaciones, se caracteriza por ser un padecimiento sistémico. Según Delgado, Martin, Granados y Anaya (2006): “La artritis reumatoide es una enfermedad articular autoinmune. Con frecuencia compromete otros órganos distintos a las Articulaciones” (p.563).

Las principales características de la artritis reumatoide se basan en dolor, inflamación, calor y rigidez. La inflamación por lo general es simétrica, afecta ambos lados del cuerpo y se manifiesta en muñecas, metacarpofalángicas e interfalángicas. Al ser esta una enfermedad progresiva si no es tratada en las primeras etapas de su padecimiento, se producen lesiones estructurales que causan destrucción y deformidad de las articulaciones, por lo que se disminuye la calidad de vida y aumenta la morbi-mortalidad del paciente (Uribe, Gómez y Amariles, 2010, p 23).

### **Anatomía articular**

Una articulación está constituida por una membrana sinovial, interna también llamada sinovio que esta poco inervada y muy vascularizada, la externa está muy inervada y poco vascularizada, Un flujo sinovial que contiene ácido hialurico y lubricina que lubrica y transporta nutrientes, los huesos y un cartílago hialino que evita que se desarrolle la fricción durante el movimiento, protegiendo la parte final de los huesos (Tercero y Olalla, 2010, p 49).

## **Etiología y patogenia**

A pesar de que su etiología es desconocida, existen diversos factores genéticos, antecedentes familiares, factores ambientales; virus o bacterias y factores hormonales, estrógenos, los cuales pueden estar interrelacionados entre sí y quien los tiene podrá ser partidario del inicio de la enfermedad.

### **Susceptibilidad genética**

Según Grossman y Mattson (2014): “La evidencia señala una predisposición genética por la activación de una respuesta mediada por las células T y el desarrollo de la inflamación de las articulaciones mediada por una respuesta inmune” (p.1500).

En este sentido, el proceso de la enfermedad se da principalmente por la estimulación de las células sinoviales de la articulación, con la llegada de algún microorganismo extraño, se produce la proliferación de estas células. Los linfocitos, las células plasmáticas y los mastocitos conducen a la hipertrofia y la hiperplasia de la membrana sinovial, la proliferación se extiende al espacio de la articulación, por lo tanto cubre el cartílago como un pannus, ello provoca la destrucción de la articulación por fibrosis y pérdida del cartílago articular.

Según lozano (2001): “Se considera que la artritis reumatoide es el resultado de la interacción entre un antígeno desencadenante y una base genética predisponente” (p.95). La enfermedad es más común en la población de raza blanca, según el marcador antígeno leucocitario humano. Con la activación de los linfocitos T, se desencadena el reconocimiento de este marcador. Los macrófagos y las células dendríticas procesan el antígeno y lo presentan a los linfocitos T, por lo que se genera la activación de los linfocitos B, como tales las células proliferan y estimulan las células plasmáticas secretoras de anticuerpos, entre ellos el factor reumatoide y los anticuerpos anti colágeno.

El anticuerpo HLA-DR4 es un componente genético que predispone el padecimiento de la AR, esta enfermedad se produce en personas con características genéticas importantes, por lo tanto la susceptibilidad de una respuesta inflamatoria frente a un antígeno, ocasiona

la destrucción del cartílago y otras estructuras articulares, produciendo una inflamación de la membrana sinovial de la articulación (Uribe et al, 2014, p 27).

### **Mediadores de la lesión articular**

Las células T cumplen un papel importante en el desarrollo de la enfermedad, los antígenos presentes al inicio no son los mismos, comparados con la fase avanzada de la AR, debido a que los antígenos junto a las células presentadoras de antígenos, reconocen y activan los linfocitos TCD4+ (células de membrana de mayor histocompatibilidad), se estimula la liberación de interleuquina 2 (IL-2) y de interferón gama (INF $\gamma$ ), lo cual induce la activación de los macrófagos (Uribe et al, 2014, p 27).

Según Tercero y Olalla (2010). “La presentación de estos antígenos a los linfocitos T CD4 estimula la expresión de citocinas e induce y aumenta la proliferación de linfocitos B, con la producción de anticuerpos” (p.50). Lo escrito, implica que los linfocitos B son los productores del factor reumatoide o también llamado factor de destrucción tisular, que se encuentra presente en la AR, ya que este es un anticuerpo que funciona como indicador de que efectivamente una persona tiene este padecimiento.

La activación de los macrófagos genera la producción de citoquinas entre ellas: factor de necrosis tumoral alfa (TNF  $\alpha$ ) y la interleuquina 1 (IL-1). Cuyo efecto es la destrucción del cartílago y mediadores de la inflamación crónica.

En este sentido, Uribe et al (2014) manifiestan que:

Las citoquinas de inducir la síntesis y proliferación de metaloproteasas, por los sinoviocitos, y de reclutar leucocitos en el sinovio, por medio de su efecto estimulador de la expresión de moléculas de adhesión (antígeno asociado la función leucocitaria tipo 1-LFA-1- y la molécula de adhesión intercelular tipo 1- ICAM-1- ) y de la síntesis de citoquinas quimio tácticas (p 27).

La IL-1, el TNF y el IFN aumentan la síntesis de óxido nítrico y ciclooxigenasa 2 y producen niveles altos de óxido nítrico y prostaglandinas, se activan las meta proteasas que generan angiogénesis y degradación de los componentes de la matriz extracelular del cartílago como proteoglicanos y colágeno de tipo 2. La proliferación de la membrana sinovial, se genera por la estimulación de TNF y IL-1 dando lugar a la formación de pannus.

La formación de pannus inducen la diferenciación de linfocitos B a células productoras de auto-anticuerpos, además se estimulan los hepatocitos para liberar interleuquina 6 (IL-6), factor estimulador de colonias granulocítico-macrofagicas(GM-CSF), factor de crecimiento transformante (TGF $\beta$ ), el factor de crecimiento fibroblástico (FGF) o el factor de crecimiento derivado de plaquetas(PDGF) , debido a esto se genera la respuesta inflamatoria y destrucción articular. (Uribe et al, 2014, pp 27-28).

Al respecto, Tercero y Olalla (2010), manifiestan:

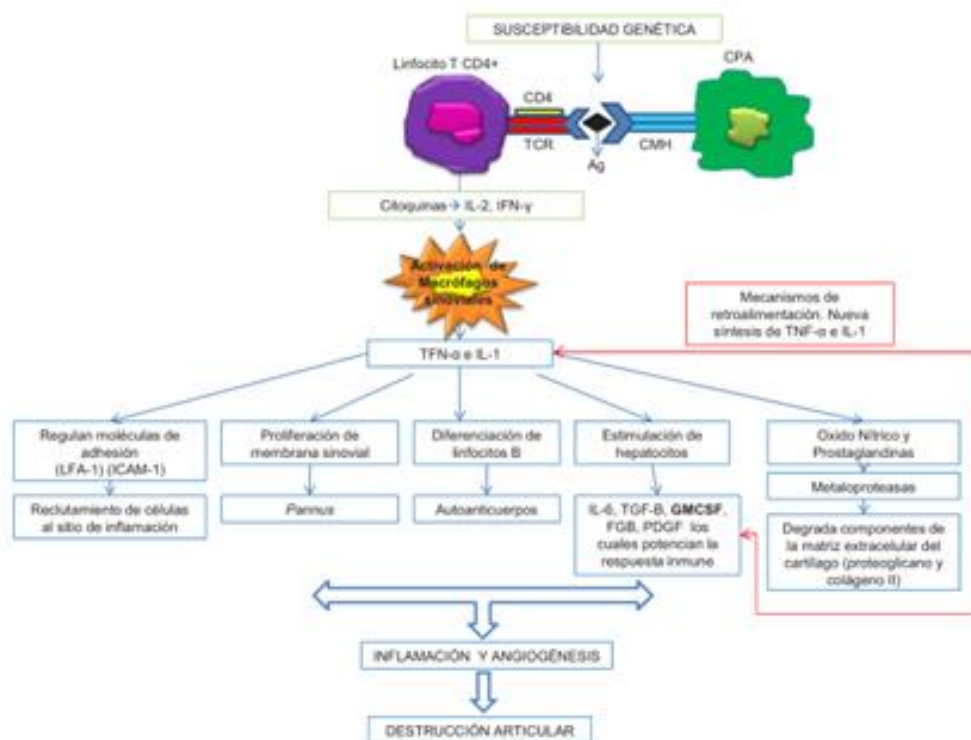
El tejido que se forma es el pannus, causante de la destrucción del cartílago, de los ligamentos y del hueso subcondral. En el pannus sinovial las citocinas pro inflamatorias predominantes son la interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-alfa), que son producidas por los fibroblastos y macrófagos (p 50).

Lo anterior se interpreta con un aumento de las células sinoviales, por lo que el cartílago sufre un proceso inflamatorio. Las citocinas son las que producen la inflamación y destrucción articular, por la estimulación de células de adhesión que inducen la destrucción de cartílago y hueso.

Según Uribe et al (2014), el TNF $\alpha$  y la IL-1: “liberan enzimas proteolíticas que destruyen la matriz del colágeno. La IL-1 es la que causa principalmente la destrucción articular, estimulando la actividad de los osteoclastos, favoreciendo de esta manera la resorción ósea y la destrucción del cartílago” (p 29). Además la interleuquina 6 tiene actividad pro inflamatoria y destrucción articular. Por su inmunorregulación de linfocitos T y B esta citocinas es una diana terapéutica en el tratamiento de la AR.

Cuando se da la interacción entre un antígeno con un anticuerpo, ocasiona citoquinas pro inflamatoria y enzimas proteolíticas, cuya función es la destrucción del cartílago articular. La destrucción del hueso se produce donde no este recubierto el hueso de cartílago hialino y de membrana sinovial, se limita sus movimientos y se hacen inestables. Ya que “La enfermedad puede modificar de manera irreversible la estructura y función de una articulación causando otras alteraciones de tipo degenerativo” (Tercero y Olalla, 2010, p 50).

Figura 1. Patogénesis de la AR



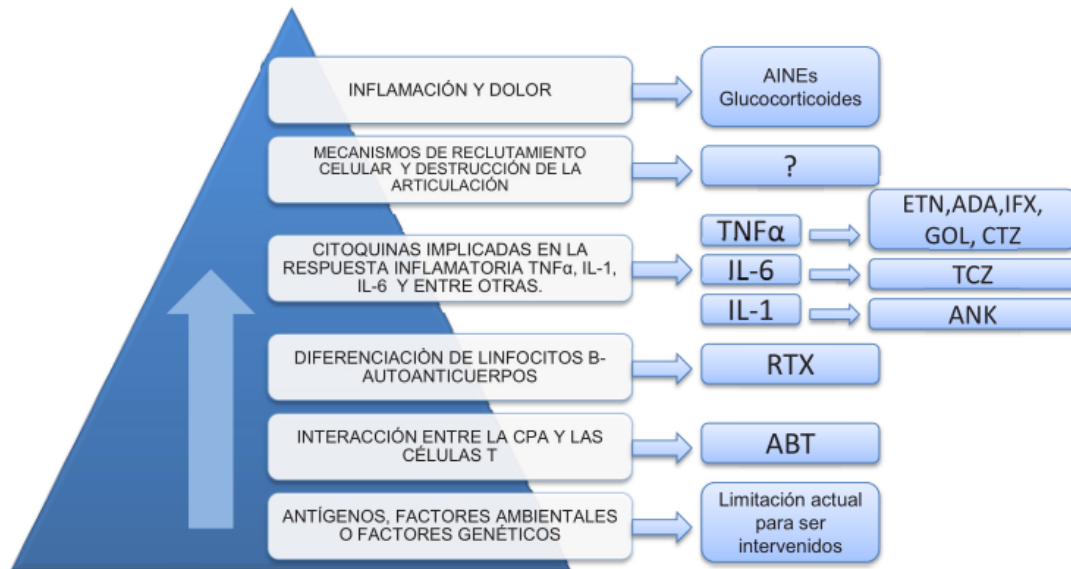
Fuente: Uribe et al , 2014, p 30.

## Jerarquización

La pirámide es una forma de organizar los factores relacionados con la aparición de la artritis reumatoide. En la base se ubican los factores ambientales y genéticos, estos se caracterizan por la limitación en su intervención farmacológica, en el peldaño siguiente se ubica la interacción entre las CPA y las células T, que inician la respuesta autoinmune. En el siguiente peldaño se encuentra la diferenciación de los linfocitos B en las células

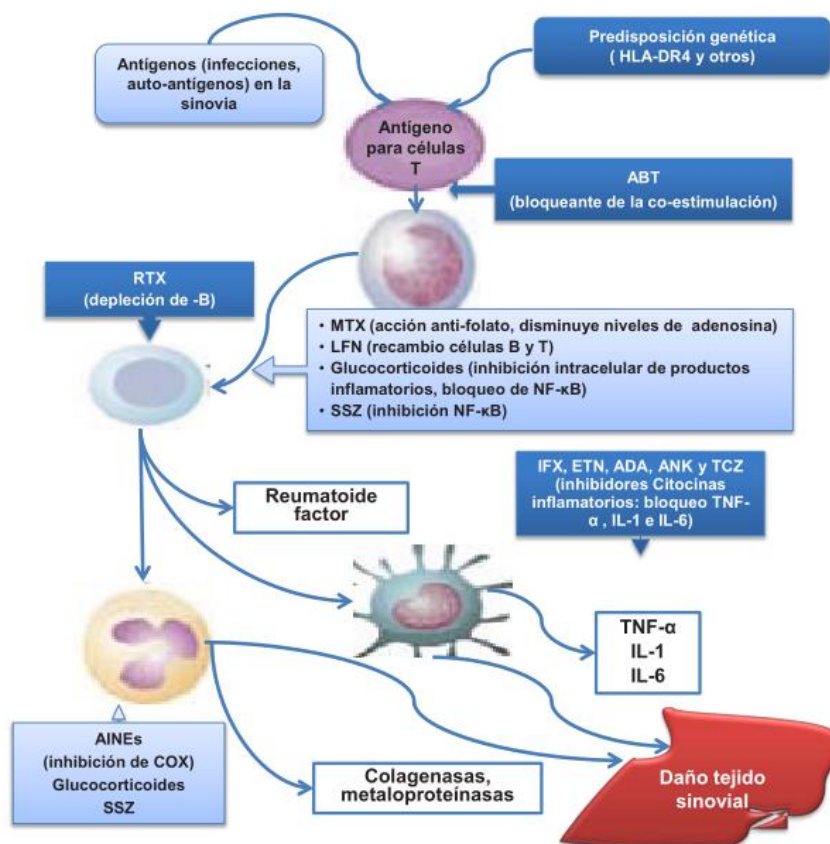
productoras de auto- anticuerpos. Luego se ubican las citocinas principales de la respuesta inflamatoria, por último se ubica la inflamación y el dolor (Uribe et al, 2014, p. 32).

Figura 2. Factores relacionados con la aparición y opciones terapéuticas.



Fuente: Uribe et al, 2014, p. 32.

Figura 3. Patogénesis y sitios de acción de los medicamentos.



Fuente: Uribe et al, 2014, p 33.

## Epidemiología

### Prevalencia

La artritis reumatoide posee una prevalencia mayor en tribus indígenas americanas, comparado con países africanos y asiáticos que tienen una prevalencia menor a la artritis reumatoide, además se considera que esta enfermedad se genera más en mujeres que en hombres. Según el estudio EPISER, se confirma la prevalencia de mujeres en la artritis reumatoide, también ratifica la prevalencia en zonas urbanas (Zarco et al, 2014, p 9).

## **Incidencia**

La artritis reumatoide se registra con mayor frecuencia en zonas desarrolladas y en áreas geográficas con poco acceso a servicios de salud. Así es el caso de registro de la AR en Norfolk, en el Reino Unido una zona rural en la cual por cada 100.000 personas, 36 mujeres y solo 14 hombres registraban esta enfermedad. En el registro en Seattle, la mayor incidencia se dio en mujeres, se estiman 27,9 casos de artritis en mujeres por cada 100.000 personas. En España se hizo el estudio SERAP que manifiesta una incidencia mayor en mujeres (Zarco et al, 2014, p 9).

## **Mortalidad**

La artritis reumatoide se ha comparado con otras enfermedades; se categoriza esta como una enfermedad grave. Los síndromes linfoproliferativos son la principal causa de muerte en los pacientes con artritis reumatoide.

En este orden de ideas, Zarco et al (2014) manifiestan:

Factores que se relacionan con una mayor mortalidad en la artritis reumatoide, entre los que se encuentran: la edad de comienzo de la enfermedad, la duración de la enfermedad, la gravedad de esta, la discapacidad asociada, la presencia de factor reumatoide, la presencia de nódulos reumatoides y el uso prolongado de prednisona, además de los factores socioeconómicos (p. 9).

Entre estos factores se ha aumentado la mortalidad en estos pacientes. Según los estudios de EMECAR y BIOBADASER, el uso de terapias biológicas disminuye la mortalidad de estos pacientes con artritis reumatoide.

## **Diagnóstico**

Se debe resaltar que el diagnóstico prematuro de la artritis reumatoide es muy importante, por lo cual un tratamiento adecuado, desde las primeras fases de la enfermedad, mejora la calidad de vida de las personas. La evaluación de la enfermedad se hace mediante: historia clínica, examen físico, exámenes de laboratorio de sangre y de orina. Consecuentemente las manifestaciones clínicas de estos pacientes son difíciles de percibir debido a que los síntomas no son tan específicos como los de otras enfermedades (Tercero y Olalla, 2010, p 52).

Según Grossman y Mattson (2014): “Los criterios para AR desarrollados por American College of Rheumatology y la European League Against Rheumatism (EULAR) son útiles para establecer el diagnóstico con mayor prontitud que en el pasado” (p. 1501). Lo anterior consiste en siete categorías. Un diagnóstico certero según estos criterios, con 4 o más criterios identificados en el paciente y con una permanencia de estos durante 6 semanas, se confirma que el paciente padece la enfermedad. Sin embargo al hacer un diagnóstico temprano de la AR estos criterios no se cumplen.

Al respecto, Uribe et al (2014) manifiestan:

Las guías de la EULAR (Liga Europea Contra el Reumatismo) proponen que pacientes con dolor, edema y rigidez de una o más articulaciones durante más de 6 semanas, después de evaluados por un médico general, deben ser remitidos a un especialista para confirmación del diagnóstico y de esta forma diseñar estrategias de manejo intensivas (p 24).

Es importante hacer un diagnóstico confirmatorio de la enfermedad, ya que desde las primeras etapas de esta se afecta la función física del paciente, además a largo plazo causa incapacidad. Los problemas económicos, sociales y psicológicos, están relacionados con una disminución de 10 a 4 años en la esperanza de vida.

Tabla 1. Criterios básicos del ACR para el diagnóstico de la AR. (1981).

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

Fuente: Uribe et al (2014, p. 38).

Tabla 2. Criterios básicos del ACR para el diagnóstico de AR. (2010).

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

Fuente: Uribe et al (2014, p. 40).

Sin embargo en etapas tempranas de la enfermedad es difícil poder hacer un diagnóstico precoz ya que comúnmente los síntomas de la inflamación y los cambios en la estructura articular no son visibles en esta primera etapa, ya que son notorios después de su evolución, cuando se comienzan a observar signos característicos como: inflamación, tumefacción, aumento de la temperatura, disminución del movimiento e hipersensibilidad. Por lo tanto se recomienda hacer la exploración física desde el inicio con el propósito de diagnosticar AR (Grossman y Mattson, 2014, p 1504).

Un diagnóstico confirmatorio se hace mediante pruebas de laboratorio, sin embargo cuando hay una sospecha de AR, se hace la prueba de factor reumatoide (FR) esta prueba no es confirmatoria para un posible diagnóstico, esto se debe a que muchas personas pueden ser diagnosticadas con AR, indicando un resultado de FR negativo. Los anticuerpos péptidos/proteínas anticitrulinados(ACPA) que se miden como autoanticuerpos anti-peptido circulinado cíclico (anti-PCC) sí son una prueba confirmatoria, se diagnostica AR desde las primeras etapas (Grossman y Mattson , 2014, p 1504).

### **Exploración**

La exploración física en el diagnóstico de la artritis reumatoide consiste en observar y palpar las articulaciones con el fin de detectar las deformidades óseas, la hinchazón e inflamación presentes, con características de manos frías y sudorosas (Tercero y Olalla , 2010, p. 52). Según Lozano (2001): “Hay ligera leucocitosis, anemia asociada a un proceso crónico, aumento de la velocidad de sedimentación, factor reumatoide positivo y datos bioquímicos habitualmente normales. Sin embargo, muchas veces el cuadro clínico no es tan concluyente” (p.98).

### **Analítica de sangre**

Con respecto a los trastornos hematológicos que sufren las personas con artritis reumatoide, es muy habitual en los resultados de un examen sanguíneo la presencia de anemia normo crónica y normo citica, esto debido a los procesos inflamatorios. Por lo cual la anemia es característica de la pérdida de hierro por fármacos que sean gastro-lesivos, además se puede presentar trombosis reactiva. La velocidad de sedimentación (VSG), la proteína C reactiva (PCR) y la fracción  $\alpha_2$ -globulina. Ayudan a diagnosticar la artritis reumatoide.

En este sentido, Lozano (2001) manifiesta según el factor reumatoide:

Son inmunoglobulinas dirigidas contra determinantes antígenos localizados en el fragmento Fc de las inmunoglobulinas IgG 2 e IgG 3 humanas. Las

pruebas más usadas detectan factor reumatoide IgM (que aparece en el 75% de los enfermos con artritis reumatoide), aunque con métodos más específicos se ha detectado factor reumatoide IgG, IgA e IgE (p.100).

### **Pruebas radiológicas y técnicas de imagen**

Las pruebas radiológicas realizadas a las personas con artritis reumatoide, básicamente son radiografías de las articulaciones, con el fin de poder observar la densidad del hueso, por lo que la mayoría de los pacientes con esta enfermedad manifiestan cuadros de osteopenia y osteoporosis, esto indica una disminución en la densidad ósea de la articulación. Por otra parte, las técnicas de imagen consisten en realizar ultrasonidos y resonancia magnética, además de una ecografía músculo esquelética de alta resolución con doppler ya que estas técnicas indican la actividad inflamatoria de esta enfermedad (Tercero y Olalla, 2010, p 52).

#### **Densitometría ósea (DEXA)**

Es una prueba de Rayos X también llamado examen de densidad ósea, en la cual se utiliza una pequeña dosis de radiación ionizada donde se producen imágenes de la parte interna del hueso, con el propósito de medir la pérdida del hueso y así poder diagnosticar osteoporosis. Este examen es simple, rápido y no invasivo, por otra parte consta de dos equipos un dispositivo central que mide la densidad ósea en la cadera y la columna y los dispositivos periféricos que miden la densidad ósea en la muñeca, el talón o el dedo. Además se considera una leve probabilidad de tener cáncer como consecuencia de la exposición a la radiación. Sin embargo, el beneficio de un diagnóstico exacto es ampliamente mayor que el riesgo (RadiologyInfo.org, 2016).

### **Factores de riesgo**

Actualmente las causas de la artritis reumatoide no son exactamente conocidas; según Romero, Stajnsznajder, Cassan y Torralba (2010), las causas son debido a factores genéticos y no genéticos.

### **Factores genéticos**

Los factores genéticos implícitos en la artritis reumatoide se basan en variaciones de los alelos, se considera una enfermedad poligénica. El principal factor genético son los antecedentes familiares lo que significa una persona portadora de algunos rasgos, que favorezca el desarrollo de la enfermedad. Se considera que hay mayor probabilidad de que una persona sea diagnosticada con artritis reumatoide, cuando tiene familiares que padezcan de esta enfermedad, se cree que el 60% de los factores de riesgo se deben a dichos factores (Romero et al, 2010, P.22-23).

En este mismo sentido, según Uribe et al (2014):

Los familiares de pacientes con AR pueden desarrollar la enfermedad con una frecuencia cuatro veces mayor que la población general, En Latinoamérica, los alelos HLA-DR4 0401 y 0404 han sido asociados de manera uniforme con la AR". (p 26). Se interpreta que la predisposición genética es un papel determinante en el diagnóstico de esta enfermedad, la presencia de estos alelos se relaciona a cuadros de AR en edades avanzadas de la enfermedad, es decir cuando se presenta mayor número de articulaciones inflamadas y alteraciones radiológicas (p 26)

### **Factores no genéticos**

Se considera que los principales factores de riesgo para desarrollar AR son: la edad avanzada, género femenino, tabaquismo y la alimentación. Asimismo, son factores asociados a la aparición de esta enfermedad, algunos pacientes que son diagnosticados con AR no presentan estos factores de riesgo por lo que se hace mención a que no necesariamente debe

existir algún de estos factores para hacer un diagnóstico certero de la enfermedad (Uribe et al, 2014, p 26).

### **Hormonas femeninas**

En cuanto a las hormonas femeninas, principalmente los estrógenos y la progesterona, en etapas adultas se generan una mayor producción de estas, ya que son necesarias en los procesos fisiológicos de fecundación, embarazo y parto. En etapa de menopausia se da una disminución de estrógenos lo que implica que se produzcan enfermedades tales como la osteoporosis. Esto conlleva a que las mujeres que tomen anticonceptivos o que estén en etapa de embarazo, tengan menos riesgo de desarrollar artritis reumatoide, por lo tanto también se reducen o retrasan sus manifestaciones clínicas (Romero et al, 2010, p.24).

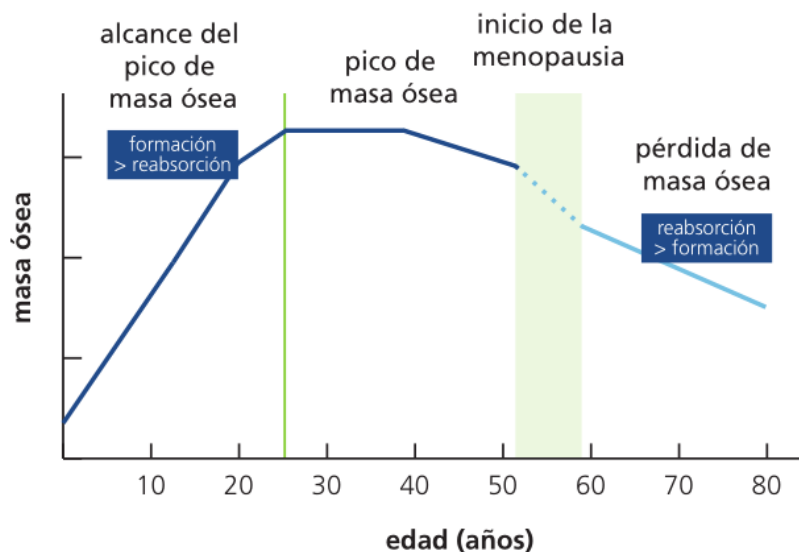
La osteoporosis se relaciona a la disminución de las hormonas femeninas, específicamente a los estrógenos ya que estos las regulan. Al respecto, según Velásquez y Michelena (2004).

La remodelación ósea modulando la producción de citoquinas y factores de crecimiento especialmente la interleuquina 1 Beta (IL-1b), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a), el factor estimulante de la colonia de los granulocitos- macrófagos (GM-CSF) y el factor estimulante de la colonia de macrófagos (M-CSF) desde el osteocito. La IL-1B y el TNF-a estimulan la maduración de los osteoclastos, modulan la producción de células óseas e inducen reabsorción del hueso in vivo, esta mismas citoquinas junto con GM-CSF promueven el reclutamiento de osteoclastos y su diferenciación de los precursores de la médula ósea (párr. # 14).

En relación con lo mencionado anteriormente, los osteoblastos inducen la osteoclastogenesis, debido a la pérdida de hormonas femeninas, es decir estrógenos; esto se da por la secreción de la IL-6. Por otra parte la IL-1, el anti-TNF alfa, la IL-6 y el GM-CSF

y el M-CSF contribuyen a la destrucción de colágeno y a la resorción ósea, o sea una disminución ósea (Velásquez y Michelena, 2004, párr. #15).

Figura 4 Masa ósea disminuye al inicio de la menopausia



Fuente: Dawson, El Hajj y Clark (2013, p 9)

## Tabaquismo

Las personas con una predisposición genética de la artritis reumatoide y que además tengan hábitos como el consumo de tabaco. Son más propensas a desarrollar artritis reumatoide. Según Ruiz y Sanmarti(2012):

El consumo de tabaco afecta a múltiples órganos, como el sistema respiratorio y cardiovascular, pero también afecta al sistema inmune produciendo una respuesta inflamatoria. Se ha observado que el tabaco afecta la respuesta inmune tanto celular como humoral y podría tener tanto efectos pro-inflamatorios como inmunosupresores a través de mecanismos diversos. Por un lado se ha descrito que puede incrementar la respuesta inflamatoria, observándose en fumadores un aumento del fibrinógeno sérico, de la actividad de células B autorreactivas y un aumento de los reactantes de fase aguda y

citoquinas pro-inflamatorias como el TNF-alfa, IL6, así como también de los de polimorfonucleares circulantes. No obstante también de conocen efectos inmunosupresores como una reducción de inmunoglobulinas circulantes, e inhibición de citoquinas como IL-1B, IL-2 y gamma-interferón o de la liberación de IL-8 por células endoteliales. También tendría efectos sobre las células dendríticas y la capacidad de presentación de antígenos y una inhibición de la función macrofágica frente a microorganismos intracelulares (p.343).

### **Obesidad**

La artritis reumatoide se desarrolla más en personas con obesidad, se cree que es debido a diferentes tipos de alimentación, aunque actualmente no se sabe con exactitud cuáles son los alimentos que tienen mayor influencia sobre esta enfermedad, además estudios indican que el pescado azul reduce la intensidad de la inflamación causada por la artritis reumatoide. Es importante resaltar que la alimentación del paciente debe ser sana con el fin de generar un beneficio para este (Romero et al, 2010, p. 24).

### **Manifestaciones clínicas**

La AR es una enfermedad poliarticular, es decir afecta múltiples articulaciones. Por lo tanto al inicio puede afectar una o pocas articulaciones, pero al progresar esta enfermedad comienza a afectar otras de estas. Por lo general el comienzo de sus síntomas se caracteriza por la inflamación articular esta puede ser simétrica o asimétrica dependiendo de la evolución de la enfermedad (Romero et, 2010, p 26).

Según Romero et al (2010): “La inflamación es la reacción defensiva fundamental que pone en marcha el sistema inmunitario ante una amenaza” (p.27). Lo anterior hace mención a una enfermedad autoinmune, cuando el organismo detecta una amenaza produce una reacción de defensa como la inflamación, por lo tanto la persistencia de los síntomas inflamatorios genera deterioro y deformidad ósea. La inflamación se debe especialmente a la

presencia de linfocitos, los cuales producen citoquinas en la membrana sinovial, por lo que estas son las responsables de inicial dicho proceso inflamatorio.

### **Manifestaciones articulares**

Las principales manifestaciones articulares son las que se muestran en el proceso inflamatorio entre ellas cabe resaltar: tumefacción, dolor, rigidez, enrojecimiento y calor. Estas características se presentan a corto o largo plazo de la enfermedad. Por lo que las primeras tres manifestaciones son consideradas como las más importantes para diagnosticar la AR, estas pueden estar presentes en todas las personas con dicha enfermedad, pero con diferente localización, evolución e intensidad (Romero et al, 2010, p 26-27).

### **Inflamación**

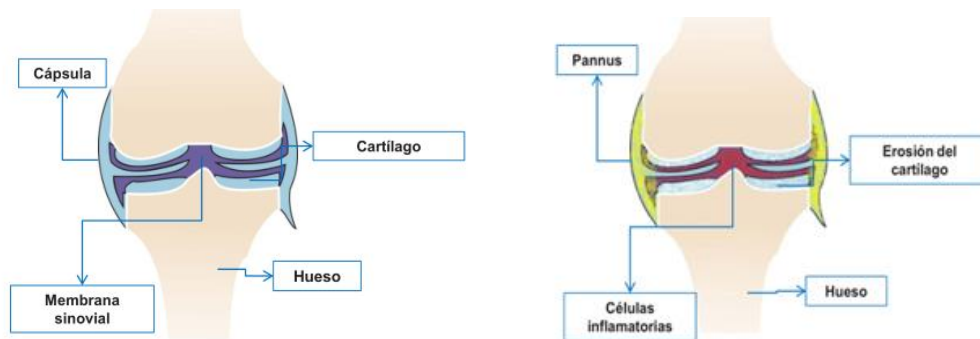
El proceso inflamatorio en la AR, se compone por diferentes fases. La primera fase, es la inflamación de la membrana sinovial y peri sinovial. Se muestra porque se edematiza el estoma sinovial, este genera vellosidades hacia la cavidad sinovial, por lo tanto los sinoviocitos proliferan y se proyectan de 6 a 9 capas (normalmente son 1-3 capas). Luego se produce la infiltración de linfocitos, macrófagos, monocitos y células plasmáticas. Por lo cual se produce el daño de pequeños vasos, lo cual genera trombosis y hemorragias peri vasculares (Uribe et al, 2014, p35).

En la segunda fase, se produce la proliferación del *pannus*, esto se da cuando la inflamación avanza y es persistente, además se desarrolla un tejido granuloso el cual se extiende sobre la superficie articular. Este causa destrucción de la articulación y de los tejidos cercanos como la cápsula, tendones, ligamentos y el hueso. La destrucción del cartílago es causado por el *pannus* o por la proliferación de enzimas proteasas, colagenasas y proteolíticas (Uribe et al, 2014, p. 35-36).

La última fase del proceso inflamatorio es la fibrosis y anquilosis. Se debe a que el *pannus* en el proceso inflamatorio se convierte en un tejido fibrótico, causando la

deformación y la destrucción articular. Con la desaparición del cartílago y la fibrosis del espacio articular se produce la anquilosis que también es conocida como la inmovilización de la articulación, por lo cual esta es una manifestación clínica importante (Uribe et al, 2014, p. 36).

Figura 5. Estructura de los componentes de las articulaciones con AR.



Fuente: Uribe et al, 2014, p 37

### **Tumefacción**

Al ser una característica del proceso inflamatorio es percibida a simple vista. Por lo tanto se manifiesta un aumento del diámetro y el volumen de la articulación, esto debido al proceso inflamatorio que está cursando el paciente. Las articulaciones localizadas en la mano o en los pies, la tumefacción se genera en los nudillos por lo que son apreciables a simple vista, sin embargo las articulaciones localizadas en otras áreas no se observa esta manifestación a simple vista (Romero et al, 2010, p 27).

### **Dolor**

Esta manifestación clínica se presenta cuando se mueve, se ejerce presión, al tocar y apoyar la articulación afectada. Por lo se considera como un síntoma inoportuno. Según Romero et al, (2010):

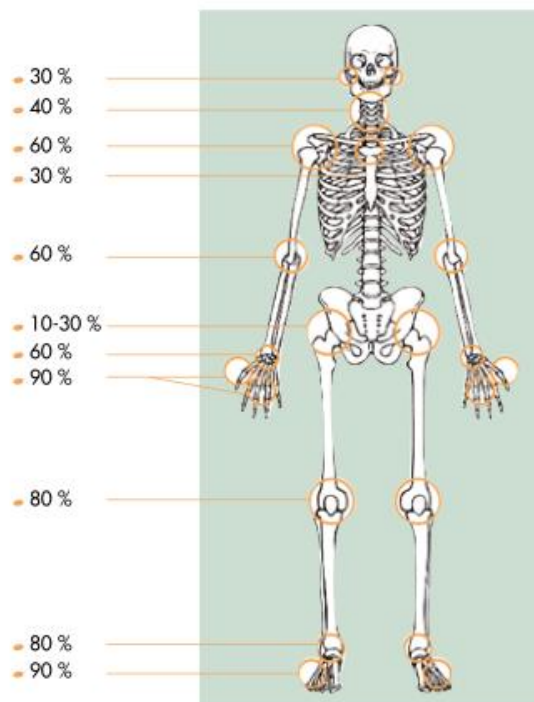
El dolor sigue la pauta de la enfermedad: disminuye o desaparece en los períodos de calma y se intensifica durante las exacerbaciones sintomáticas y en las fases avanzadas. Sin embargo, su papel en la evolución y el pronóstico

de la enfermedad es mucho menos relevante que el de la inflamación que lo provoca (p.27).

### **Rigidez**

La rigidez es la incapacidad que tienen las personas con AR de mover o doblar una articulación. Esta dificultad tiene una duración de unas horas con un mínimo de 30 minutos, sin embargo una de su principal característica es que la persona no puede cerrar el puño. Es importante que un paciente con AR esté frecuentemente en terapia de movimiento y ejercicio con el propósito de que la rigidez no se presente y el proceso sea menos doloroso (Romero et al, 2010, p 27).

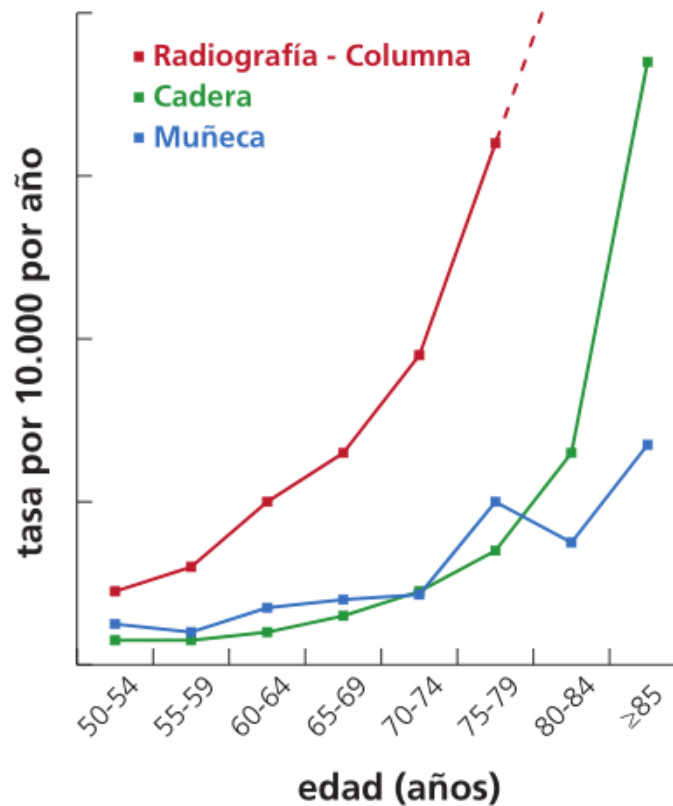
Figura 6. Articulaciones afectadas en la AR.



*Por orden de frecuencia, las articulaciones más afectadas son las de las manos y los pies (90%), los tobillos y las rodillas (80%), los hombros y las articulaciones acromioclaviculares (60%), los codos y las muñecas (60%), las articulaciones de la región cervical de la columna vertebral (40%), las articulaciones temporomandibulares y esternoclaviculares (30%), las caderas (10-30%) y las articulaciones cricoaritenoides (de la laringe, donde están las cuerdas vocales) (10%). En la AR no se afectan, salvo auténticas excepciones, las articulaciones de las regiones media e inferior de la columna vertebral (regiones dorsal, lumbar y sacra).*

Fuente: Romero et al (2010, p. 28).

Figura 7 Fractura en mujeres según edad



Fuente: Dawson et al (2013, p 9)

### Manifestaciones extra articulares

Según Mercado y Barbosa (2016), las manifestaciones extra articulares: “Se han asociado con dos autoanticuerpos que parecen intervenir en la patogénesis: el factor reumatoide, una inmunoglobulina M contra la porción Fc de IgG, y los anticuerpos contra proteínas citrulinadas, detectadas como péptidos cíclicos citrulinados (anti-PCC)” (p. 608-609).

Estas manifestaciones se presentan en otros órganos o estructuras que no forman parte de las articulaciones, además no afecta a toda la población con AR. Por lo que se considera que estas manifestaciones pueden ser efectos adversos de los medicamentos con lo que son tratadas estas persona. Es por ello que se presentan en etapas avanzadas de la enfermedad porque su evolución es lenta (Romero et al, 2010, p 39-40).

Las principales manifestaciones son: vasculitis, nódulos reumatoides, sangre, corazón, pulmón. En este sentido, Romero et al (2010) interpreta que: “la AR se está tratando cada vez de forma más precoz y con fármacos más eficaces, la incidencia de las manifestaciones extra articulares está disminuyendo de manera notable” (Romero et al, 2010, p. 40).

### **Complicaciones y trastornos asociados**

Una enfermedad crónica, no tiene cura por lo tanto cuando se va evolucionando este padecimiento y se disminuye la calidad de vida de las personas con AR, se genera una seria de alteraciones propias de esta. Las alteraciones más comunes son: infecciones, osteoporosis, aterosclerosis y el síndrome de Sjögren. Por lo tanto estos producen un impacto negativo en la expectativa de vida de las personas con artritis reumatoide. Sin embargo es muy importante que las personas que presenten signos y síntomas que con posterioridad no tenían, acudan al médico, con el propósito de tratar las complicaciones y trastornos asociados (Romero et al, 2010, p. 47).

### **Infecciones**

Los pacientes con artritis reumatoides son más propensos a desarrollar una infección, ya que estos por sus diferentes manifestaciones articulares y extraarticulares afectan muchas partes del organismo haciéndolos susceptibles a infecciones, además que los medicamentos inmunosupresores que utilizan disminuye la capacidad de defensa contra los microorganismos. Por lo tanto estas infecciones pueden ser causadas por virus, bacterias y hongos.

Los principales procesos infecciosos que se presentan en las personas con AR son: artritis infecciosa, esta se presenta en la mayoría de los casos en etapas avanzadas de la enfermedad causada por la bacteria conocida como estafilococo dorado (*staphylococcus aureus*). Esta infección es más común que se de en rodillas. Las infecciones pulmonares, las más comunes son resfríos y gripes, causada por un germen oportunista que favorece la

proliferación precisamente por la disminución de la actividad del sistema inmunitario. La tuberculosis es una infección oportunista, otra es la neumonía causada por el microorganismo *Pneumocystis carini* (Romero et al, 2010, p 48-49-50).

## **Osteoporosis**

La osteoporosis es un problema de salud a nivel mundial y su prevalencia está aumentando. Es una enfermedad que se caracteriza por el compromiso de la resistencia ósea, es decir aumenta el riesgo de fracturas. Existen dos tipos de osteoporosis: la primaria, se define por problemas hormonales o el envejecimiento. La secundaria, se define por la pérdida ósea a causa de diversas patologías entre ellas (endocrinológicas, digestivas, genéticas, hematológicas y reumáticas), o bien asociada a problemas farmacológicos (Forero, 2006, p. 121-122).

La causa más frecuente de osteoporosis secundaria es inducida por el consumo de glucocorticoides, otro factor importante asociado a esta enfermedad se debe al estado de posmenopausia de una mujer. Los glucocorticoides son utilizados en terapias por largos periodos, principalmente en enfermedades crónicas como la AR; sin embargo la pérdida de la masa ósea causa fracturas en los huesos y este es uno de los principales efectos adversos más incapacitante en la terapia con GC (Forero, 2006, p124).

Las fracturas óseas ocasionadas por la osteoporosis, se muestran en un paciente, cuando la densidad ósea de los huesos disminuye, esto es un proceso normal en la vida de cualquier individuo, sin embargo las personas con AR sufren este proceso en edades antes de lo normal. La osteoporosis es más frecuente en mujeres posmenopáusicas, en personas con bajo peso, con antecedentes familiares, con bajo aporte de calcio en la dieta y en personas fumadoras y alcohólicas. Por lo general la osteoporosis en una persona con artritis reumatoide se debe a la rigidez presente en esta enfermedad, además del uso prolongado de glucocorticoides (Romero et al, 2010, p 50).

La pérdida ósea inducida por GC, se relaciona a la dosis administrada y la duración del tratamiento. Las dosis menores a 5mg al día están por debajo de la toxicidad de los

esteroides sobre el hueso, por lo que afecta menos a los pacientes. Sin embargo, utilizando estas dosis por largo tiempo se produce un aumento en el riesgo de fractura. Según Forero (2006): “Existen factores de riesgo que hacen más notorio el efecto de los GC en el hueso. Las mujeres posmenopáusicas tienen mayor riesgo de desarrollar osteoporosis después de la exposición a estos medicamentos” (p. 126).

La fisiopatología de la osteoporosis se debe a un proceso de remodelación ósea en la que participan los osteoclastos que promueven la resorción, con la producción de enzimas y ácidos que disuelven los minerales y proteínas, además se encuentran los osteoblastos que promueven la formación ósea, produciendo una capa de colágeno provocando una formación de hueso mineralizado. Por lo tanto, la pérdida ósea se debe a un desequilibrio entre los osteoclastos y osteoblastos, ello da como resultado la disminución en la masa ósea y aumento de fracturas, en la posmenopausia la pérdida ósea se debe a la disminución de estradiol (Sociedad Norteamericana de Menopausia, 2010, p 144).

### **Ateroesclerosis**

La ateroesclerosis, es la formación de placa de ateroma compuesta principalmente por grasa. Por lo que existen diversos factores de riesgo que favorecen su formación entre ellos: hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes, niveles elevados de grasa, colesterol y triglicéridos, el sedentarismo y la edad avanzada.

Asimismo, Romero et al (2010) manifiesta:

La actividad inflamatoria de la enfermedad; los niveles elevados de proteína C reactiva (PCR); los niveles reducidos de HDL (lipoproteínas de alta densidad, que se conocen como «colesterol bueno») y los efectos de ciertos fármacos, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los corticoides y la sulfasalacina (p 52).

Estos son los principales factores de riesgo en la AR, por lo que se puede explicar que son los que ocasionan el desarrollo de un infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares en edades tempranas.

### **Síndrome de Sjögren**

Según Romero, et al (2010): “Es un trastorno autoinmune que se caracteriza por la inflamación persistente de algunas glándulas del cuerpo, en particular las de los ojos y la boca, que van perdiendo la capacidad de secretar lágrimas y saliva” (P. 53). Presenta manifestaciones como sequedad de boca, piel, nariz y vagina e irritabilidad ocular, además de una disminución de los jugos digestivos.

## **Tratamiento**

### **Tratamiento no farmacológico**

#### **Educación a pacientes y familiares.**

Las personas diagnosticadas con artritis reumatoide, deben recibir educación con respecto a su padecimiento y a los medicamentos que utilizan, además esta educación debe ser comprendida por los familiares. Al ser esta una enfermedad crónica que no tiene cura, se debe apoyar al paciente a que acepte su condición y que aprenda a convivir con ella. Los profesionales en salud son los encargados de motivar al paciente y sus familiares cuando un tratamiento farmacéutico no logra los objetivos esperados, ya que esto causa problemas emocionales en sus vidas (Uribe et al, 2010, p 67).

## **Reposo y ejercicio**

El dolor y la inflamación que se manifiesta en la AR, disminuye la actividad física por lo cual se aumenta la inmovilización causando atrofia muscular. El ejercicio temprano en este padecimiento es importante ya que se mejora la movilidad articular, la resistencia, la fuerza muscular. Un entrenamiento de las articulaciones con profesionales, disminuye la inflamación y la destrucción articular, por lo que se disminuye la progresión del daño (Uribe et al, 2010, p. 67).

## **Tratamiento farmacológico**

### **Analgésicos.**

Estos medicamentos son efectivos en las terapias coadyuvantes del dolor, sin embargo estos fármacos no tienen un efecto específico sobre la AR, por lo que no modifica el progreso de esta, además no deben utilizarse como monoterapia. Existen dos categorías: los simples; acetaminofén (paracetamol) y dipirona (metamizol). Los opioides; codeína y tramadol, solos o combinados con acetaminofén (Uribe et al, 2010, p. 72).

### **Antiinflamatorios no esteroideos (AINES).**

Los AINES son fármacos utilizados en el tratamiento de los síntomas del dolor y la inflamación, sin embargo estos medicamentos no cambian el progreso de la enfermedad, es decir no modifican los factores desencadenantes relacionados a la actividad proliferativa y a la sinovitis que causa daño a nivel de las articulaciones en los pacientes con AR. Es importante resaltar que estos fármacos son considerados como tratamiento inicial de los síntomas, causados en este padecimiento, además nunca se debe utilizar como monoterapia en la AR. Por lo tanto son utilizados en combinación con otros medicamentos, para tratar la AR (Uribe et al, 2010, p. 72).

Mediante el mecanismo de acción bloquean la enzima ciclooxigenasa(COX) y producen una inhibición en la síntesis de las prostaglandinas, Por lo tanto ocasionan un efecto analgésico, antiinflamatorio y antipirético, además inhiben las isoenzimas COX-1 y COX-2 de la ciclooxigenada. La COX-1, sintetiza prostaglandinas citoprotectoras en estómago, riñón y regula la resistencia vascular periférica el flujo renal, la excreción renal de sodio y la producción de renina. La COX-2, es más selectiva, con menores efectos adversos a nivel gástrico. (Urbina et al, 2010, p 72).

Las reacciones adversas más relevantes de los AINES son a nivel gastrointestinal, las de tipo hematológicas y renales. Las reacción ocasionadas por el consumo de estos fármacos son nauseas, vómito, dolor epigástrico, gastritis, úlceras y sangrados digestivos, además los inhibidores selectivos COX-2 presentan efectos adversos cardiovasculares, estos también aumentan el costo financiero y se asocian a mayores riesgos en la calidad de vida de las personas que los consumen (Urbine et al, 2010, P. 119).

Todos los AINES disminuyen el flujo hemático renal, causan retención hídrica y además pueden producir insuficiencia renal. Estos medicamentos están contraindicados en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, síndrome nefrótico, cirrosis y en niveles de creatinina  $> 2,5\text{mg/dl}$ ; asimismo, estos fármacos a excepción del meloxicam, son antiagregantes plaquetarios, es decir prolongan el tiempo de sangrado. Los principales factores de riesgo para desarrollar alteraciones GI son edad avanzada  $>65$  años, uso de glucocorticoides orales, uso combinado de AINES, Historia de hemorragia GI y úlcera péptica, helicobacter pylori y enfermedades cardiovasculares (Uribe et al, 2010, p 120).

Tabla 3. AINES utilizados en la AR.

Aines convencionales		Aines selectivos de la COX-2		Aines específicos de la COX-2	
Aine	Dosis/Día	Aine	Dosis/Día	Aine	Dosis/Día
ASA	2-3g	Nimesulida	100-200mg	Celecoxib	100-200mg
Indometacina	75-150mg	Meloxicam 7,5-15mg	7,5-15mg	Etoricoxib 60-90mg	60-90mg
Ketoprofeno	150-200mg				
Naproxeno	500-1000mg				
Piroxicam	10-20mg				

Fuente: Uribe et al, 2010, p 74.

### Glucocorticoides

Los glucocorticoides se utilizan como terapia antiinflamatoria en periodos cortos durante las primeras etapas del tratamiento, sin embargo se ha evidenciado que el uso de glucocorticoides potencia el efecto de otros medicamentos antirreumáticos, en periodos de tratamiento más prolongados. En este sentido, Uribe et al, (2010) manifiesta:

El mecanismo de acción principal de los glucocorticoides incluye la difusión pasiva de los glucocorticoides circulantes, a través de la membrana plasmática, con la posterior unión a su receptor citoplasmático y juntos se desplazan al núcleo para unirse a fragmentos específicos del genoma denominados elementos de respuesta a glucocorticoides (GC), que son los encargados de modular genes, y por tanto inducir o inhibir la síntesis de proteínas (enzimas) específicas (p. 75).

Los glucocorticoides también son indicados en complicaciones extraarticulares de la AR como vasculitis, mononeuritis múltiple, fibrosis intersticial pulmonar, la arteritis coronaria, glomerulonefritis entre otros; además se pueden administrar intraauriculares de liberación lenta en pacientes con actividad inflamatoria limitada a solo unas articulaciones.

Los glucocorticoides son medicamentos que se utilizan en procesos inflamatorios, su acción se da principalmente por la inhibición de la cascada inflamatoria, es decir el efecto de los GC en la AR se da principalmente por la disminución de la IL-8 y de anti-TNF alfa en el compartimiento sinovial y en la sangre, además generan un efecto beneficioso en la progresión del daño articular. Por otra parte la efectividad de los GC se centra en periodos cortos y a dosis bajas, sin embargo los protocolos del Royal College of Physicians en el Reino Unido indican que no hay dosis seguras ( Estrach, 2005, p. 127).

En relación con lo anterior, los GC se utilizan en AR como ventana de oportunidad, es decir se usan como una opción útil y efectiva, administrada al inicio de cualquier medicamento modificador de la enfermedad y estos GC se vuelven efectivos en los síntomas que se presentan en esta, como lo es la inflamación causada por la AR; asimismo hasta que los medicamentos Farmes o biológicos comiencen a hacer su efecto terapéutico se suspenden o se disminuye la dosis de los GC; es por ello que se utilizan a medio plazo ( 3-6 meses). Sin embargo los efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides contrarrestan el proceso de desmineralización por lo que se debe utilizar protectores óseos (Estrach, 2005, p. 127-128 ).

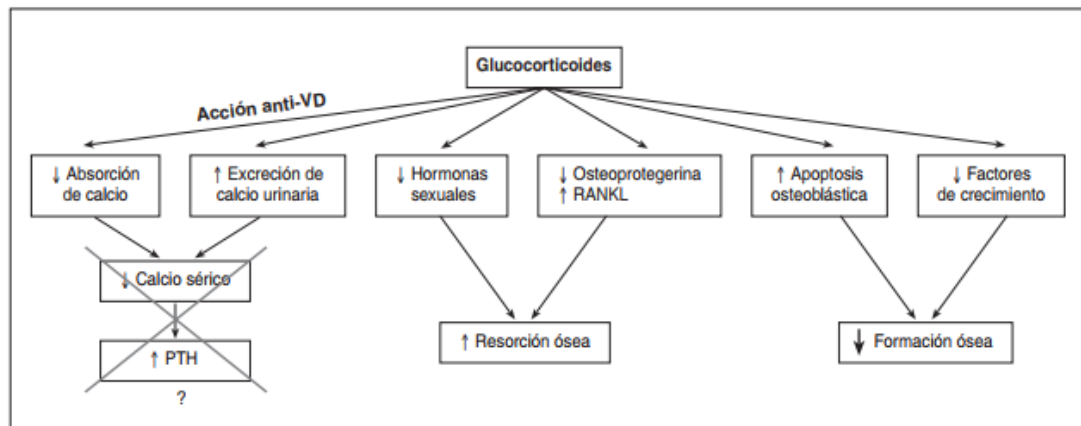
Los efectos adversos de los glucocorticoides son osteoporosis (osteopenia y aparición de fracturas), hipertensión, aumento de peso, retención de líquidos, efectos oculares (cataratas y glaucoma), a nivel de la piel ( fragilidad, alteración de la cicatrización, acné, hirsutismo, púrpura, atrofia cutánea), aterosclerosis, efectos gástricos (úlceras pépticas, hemorragias, pancreatitis), síndrome de Cushing, miopía, trastornos psiquiátricos, hiperglucemia, hiperinsulinemia, amenorrea secundaria y supresión del eje hipotálamo-hipófisis- suprarrenales (Uribe et al, 2010, p. 121-122).

Según Aguado (2007), la osteoporosis es inducida por los glucocorticoides:

Los GC tienen un efecto directo en las células óseas: osteoblastos, osteocitos y osteoclastos. En los osteoblastos producen una disminución de su número y

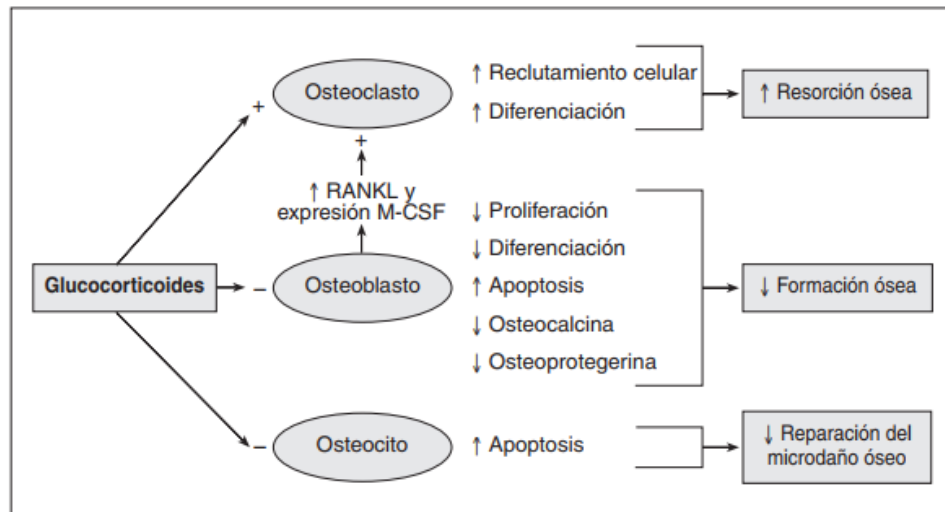
su función, así como un aumento de su apoptosis, con la consiguiente disminución de la formación ósea. En el osteocito aumentan también su apoptosis, con una disminución de la reparación del daño óseo. Los GC actúan también aumentando la osteoclastogénesis, y esta acción la ejercen, al menos en parte, a través del osteoblasto, ya que aumentan la expresión por éste del ligando del receptor del activador del factor nuclear kappa-B (RANKL) y disminuyen la expresión de la osteoprotegerina (OPG) con el incremento del cociente RANKL/OPG, lo que origina un aumento de los osteoclastos y la superficie ósea que sufre resorción (p. 3).

Figura 8. Patogenia de la osteoporosis inducida por los glucocorticoides.



Fuente: Aguado (2007, p. 4).

Figura 9. Efectos de los glucocorticoides sobre las células óseas.



Fuente: Aguado (2007, p. 4)

La dosis es directamente proporcional a la pérdida mineral ósea, se debe prevenir el uso de glucocorticoides en tratamientos crónicos. El problema radica en la osteoporosis y el número de fracturas ocasionadas por estos fármacos. El uso crónico de los glucocorticoides debe acompañarse de profilaxis de osteoporosis inducida por calcio y vitamina D. También el uso de bifosfonatos a dosis menores del tratamiento como profilaxis de la osteoporosis (Uribe et al, 2010, p. 122-123).

Además, se recomienda utilizar menos de 10mg por día de glucocorticoides orales e inyecciones locales por lo que son altamente efectivos para tratar los síntomas ocasionados por la AR. Se considera que dosis de 7,5mg/día de prednisona reducen la progresión de la enfermedad, sin embargo al disminuir o interrumpir el tratamiento puede ocasionar deterioro de rebote, es importante destacar que los glucocorticoides sistémicos ocasionan osteoporosis, cuando se utilizan por periodos prolongados (Martin, Cantero, Sánchez y Gómez, 2003, p. 40).

Tabla 4. Clasificación, dosis y potencia antiinflamatoria de los glucocorticoides.

Glucocorticoide	Clasificación según la duración de acción	Dosis / día	Mono de administración	Potencia antiinflamatoria
Hidrocortisona	Corta	20mg	Vía parenteral	1
Prednisona	Intermedia	5mg	Vía oral	4
Prednisolona	Intermedia	5mg	Vía oral	4
Metilprednisolona	Intermedia	4mg	Vía oral / vía parenteral (intraarticular)	5
Deflazacort	Larga	6mg	Vía oral	3,5
Triamcinolona	Intermedia	4mg	vía parenteral (intraarticular)	5
Betametasona	Larga	0,60mg	Vía parenteral ( intraarticular)	25
Dexametasona	Larga	0,75mg	Vía parenteral ( intraarticular)	30

Fuente: Uribe et al, 2010, p 78

### **Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES) sintéticos.**

Los FARMES son medicamentos sintéticos, mediante su mecanismo de acción actúan en la reducción o prevención del daño articular, además se conserva la integridad y funcionalidad de la misma. Es importante mencionar que estos medicamentos no tienen efectos analgésicos inmediatos, por lo que el paciente obtiene su beneficio a partir de un

periodo de 2 a 6 meses, sin embargo son medicamentos tóxicos por lo tanto requieren ser monitoreados por un médico. Cuando un FARME no es efectivo, se utiliza otro o en combinación con estos (Uribe et al, 2010, pp 79- 80).

Según Uribe et al (2010):

La mayoría de las opciones el medicamento de primera elección fue el MTX seguido por la LFN, especialmente en pacientes con evidencia de daño articular al inicio, la SSZ fue recomendada solo en AR de actividad baja-moderada sin daño articular; en situaciones de menor severidad, donde hay FR negativo, no hay daño articular y la actividad de la enfermedad es baja, el medicamento elegido fue la HCQ. (p 80)

El Colegio Americano de Reumatología (ACR) establece que a los 3 meses de diagnosticar una persona con AR, se debe comenzar la terapia farmacológica con FARMES. Sin embargo, en cuadros de artritis reumatoide persistente y erosiva se debe de comenzar con FARMES inmediatamente, sin la necesidad de un diagnóstico establecido, ya que el proceso inflamatorio es notorio para esta enfermedad. Se recomienda utilizar los FARMES en combinación con otros medicamentos para tratar la AR, ya que la monoterapia de estos fármacos no es tan efectivos como una terapia combinada (Uribe et al, 2010, p. 80-81).

### ***Metotrexato.***

Este medicamento es inmunomodulador y antiinflamatorio, su mecanismo de acción interfiere en la síntesis del ácido fólico, inhibiendo la dihidrofolato reductasa, impidiendo la transformación de ácido fólico a ácido folínico o tetrahidrofolico, además de las reacciones de transmetilación en las que participa el ácido fólico, también se estimula la liberación de adenosina. De tal modo que inhibe la acción de polimorfonucleares activados, suprime la síntesis del FR tipo IgM e inhibe la síntesis de IL-1, IL-6 y TNF $\alpha$  (Uribe et al, 2010, p. 81).

La respuesta terapéutica de estos medicamentos se obtiene durante los primeros 3 a 6 meses continuos con un máximo de 12 semanas, en las cuales ya se debe notar una mejora con este tratamiento. Este fármaco se metaboliza por oxidación hepática a un metabolito activo, se elimina a nivel renal, por filtración glomerular y secreción tubular sin metabolizar. Se utiliza por vía parenteral cuando el paciente no tolere la vía oral, además la vía oral es inversamente proporcional a la dosis, es decir a mas dosis menor biodisponibilidad. Este medicamento alcanza concentraciones importantes en el líquido sinovial de las articulaciones a largo plazo (Uribe et al, 2010, p. 81-82).

El MTX es un medicamento efectivo para reducir el número de articulaciones inflamadas, tiene bajo costo financiero, esquema de dosificación aceptable para la paciente y buena seguridad toxicológica. Asimismo, es de elección en pacientes con diagnósticos tempranos, teniendo en cuenta que puede ser utilizado en monoterapia o en combinación con otros medicamentos para tratar la AR, pues se demuestra una mayor efectividad de la combinación de estos medicamentos con SSZ, Anti- TNF  $\alpha$  y con glucocorticoides (Uribe et al, 20010, p 82).

El MTX tiene efectos importantes a nivel del SNC estos incluyen cefalea, cansancio, dificultad de concentración, depresión, confusión, pérdida de memoria, somnolencia, además presenta efectos a nivel gastrointestinal estos consisten en estomatitis, nauseas, vómitos, dispepsia, dolor abdominal, ingestión, diarrea y anorexia. Estos efectos se pueden disminuir al administrar el medicamento por vía parenteral, dividir la dosis, utilizar suplementos de ácido fólico, administrar el fármaco con alimentos y administrarlo por la noche antes de acostarse (Uribe et al, 2010, p. 123-124).

Por lo demás, este medicamento representa un factor de riesgo a desarrollar osteoporosis en mujeres mayores a 50 años con AR, ya que por su mecanismo de acción este fármaco es un antagonista del ácido fólico, disminuye la proliferación osteoblástica y por consiguiente la masa ósea y aumenta la resorción, por lo cual se ha observado un efecto dosis dependiente del Metotrexato sobre la DMO en adultos. Al ser administrado en dosis bajas

por periodos largos puede ser un factor de riesgo adicional para la osteoporosis en especial en mujeres posmenopáusicas (Dueñas y Castillo, 2013, p. 67).

Figura 10. Factores de riesgo para toxicidad por Metotrexato



Fuente: Uribe et al (2010, p. 127).

Figura 11. Factores de riesgo para hepatotoxicidad por Metotrexato



Fuente: Uribe et al (2010, p 128).

### ***Leflunomida.***

La LFN es un medicamento utilizado recientemente para tratar la AR, su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la enzima dihidroorotato deshidrogenasa (enzima basada en la biosíntesis de nucleótidos de piridina), esto se debe a que las células en la división necesitan aumentar la reserva de nucleótidos para poder pasar de a fase G1 del ciclo celular a la fase S del crecimiento celular. La utilidad de LFN aumenta en menor proporción la reserva de estos nucleótidos, por lo cual tiene efectos inmunomoduladores, antiinflamatorios y antiproliferativos sobre los linfocitos autoinmunes; además, este medicamento interfiere en

la activación de los linfocitos T para que logren sintetizar pirimidinas, también inhibe el factor necrosis tumoral alfa (Uribe et al, 2010, p. 82).

Este medicamento se administra por vía oral, una vez en el tracto gastrointestinal y el hígado se transforma en metabolito activo. Su vía de eliminación es renal por circulación enterohepática. Sus efectos comienzan a darse después de 4 a 6 semanas, el paciente comienza a ver resultados efectivos después de 4 a 6 meses de tratamiento. Este medicamento es efectivo y seguro en la disminución de los signos y síntomas de la enfermedad con una disminución del progreso radiológica en un lapso de 6 a 12 meses. La combinación de LFN con MTX es efectiva, sin embargo se debe considerar el riesgo –benéfico realizado por un especialista ya que ambos son hepatotóxicos y se desconoce sus efectos a largo plazo (Uribe et al, 2010, p. 83).

Las reacciones adversas de este medicamento son más frecuentes a nivel gastrointestinal estas incluyen diarrea, náuseas, dolor abdominal, infecciones de las vías aéreas superiores y bronquitis. Otros efectos menos frecuentes son hipertensión, cefalea, vértigo, pérdida de peso, rash cutáneo, sequedad de piel y picor, caída del cabello, úlceras orales e infecciones urinarias. Estas reacciones desaparecen cuando se disminuye la dosis o se suspende el tratamiento (Uribe et al, 2010, p 132).

### ***Sulfasalazina.***

La SSZ ha demostrado efectividad en procesos inflamatorios y dolorosos en pacientes con AR. Este medicamento se administra por vía oral, al ser un profarmaco se descompone en dos metabolitos activos uno 5-aminosalicílico y otro sulfapiridina siendo este último el responsable del efecto terapéutico de esta enfermedad. Este medicamento se considera con un inicio de acción más rápida que las sales de oro, DPE y animalarios, además al ser comparado con MTX y sales de oro se produce una mayor disminución del número de articulaciones inflamadas, dolorosas y tumefactas (Uribe et al, 2010, p. 84).

La aparición del efecto terapéutico tarda aproximadamente 12 semanas. Debido a que interfiere en la síntesis de eicosanoides (leucotrieno B4 y tromboxano A2). Su principal efecto es la eliminación de radicales libres de oxígeno proinflamatorio e inhibe la angiogénesis sinovial y proliferación de fibroblastos, también inhibe la quimiotaxis de células inflamatorias, además disminuye los linfocitos activos circulantes reducción de IgM, FR, IL-1, IL-6, TNF $\alpha$  y metaloproteínas (Uribe et al, 2010, p. 84).

Las reacciones adversas de este medicamento son leves por lo que no requiere la suspensión del tratamiento. Entre las principales reacciones se presenta a nivel gastrointestinal (anorexia, náuseas, vómito y dolor abdominal) y a nivel del SNC (cefalea y vértigo). Otras reacciones menos frecuentes son leucopenia, macrocitosis, neutropenia, anemia megaloblastica, trombocitopenia, agranulocitosis y leucocitosis; sin embargo un paciente puede presentar toxicidad hepática la cual se manifiesta con cuadros febriles, lesiones cutáneas, linfadenopatía, hepatomegalia, linfocitosis, eosinofilia y elevación de las transaminasas (Uribe et al, 2010, p. 133-134).

### ***Antimalàricos.***

Los antimaláricos pertenecen al grupo 4- aminoquinolinas, entre ellas cloroquina (CLQ) y la hidroxicloroquina (HCQ). Estos medicamentos tienen efecto en los lisosomas por lo tanto progresan la función de antígenos por los macrófagos y monocitos, interfiriendo en funciones enzimáticas para la expresión proinflamatoria, además inhiben la IL-1 y enzimas como colágena y fosfolipasa A2. Estos medicamentos tienen poco efecto antirreumático, por lo que su eficacia radia en potenciar el efecto de otros medicamentos para tratar la AR, además de disminuir la toxicidad de MTX a nivel hepático (Uribe et al, 2010, p. 85).

Los efectos adversos graves incluyen toxicidad retiniana ( retinitis pigmentaria). Otras reacciones a nivel gastrointestinal (náuseas, vómito, diarrea y epigastralgia), cutáneas (dermatitis e hiperpigmentación), neuropatías y miopatías. Otros efectos adversos poco frecuentes son a nivel del SNC (cefalea, insomnio, nerviosismo o tinnitus), anemia hemolítica (Uribe et al, 2010, p. 135).

### ***Sales de oro.***

Estos medicamentos ya no se utilizan en la actualidad debido a que los biológicos los llegaron a reemplazar por su especificidad en el tratamiento de la AR. Estos fármacos fueron considerados como buena alternativa en el manejo de la artritis reumatoide por lo que causada disminución de la destrucción del cartílago y de la enfermedad. Se administra por vía oral y parenteral, siendo esta ultima la de mayor contenido de oro. Su mecanismo de acción. Al respecto, Uribe et al (2010) establecen:

Estos compuestos son hidrosolubles y contienen el oro en forma aurosa monovalente, unida a radicales de azufre para su estabilización. Durante la fagocitosis de los polimorfonucleares se libera cianuro, el cual se une al oro formando así aurocianuro, el cual tiene características liposolubles y por lo tanto puede pasar al espacio intracelular, allí regula la expresión génica inhibiendo la unión de factores de transcripción a sus elementos de respuesta en el ácido desoxirribonucleico (ADN); con todo esto, se consigue la reducción en la expresión de citoquinas proinflamatorias, metaloproteinasas y moléculas de adhesión celular .(p. 85-86).

Las sales de oro tienen un volumen de distribución amplio, por lo que su concentración en el líquido sinovial es menor de la sérica, ya que este tiende acumularse en lisosomas de las células sinoviales y macrófagos, por lo cual la vida media biológica será mayor que su vida plasmática, además se eliminan por vía renal.

Las sales de oro son mejor toleradas por vía oral que por vía parenteral, su efecto adverso más frecuente es la diarrea, debido al efecto osmótico del oro en el intestino. Otros efectos son la dermatitis, estomatitis con sensación a sabor metálico, alopecia, vaginitis y proctitis. Las reacciones a nivel hematológicas como leucopenia, eosinofilia, trombocitopenia y anemia, son reacciones comunes. A nivel renal la proteinuria se presenta con mayor frecuencia. Otros efectos importantes son a nivel del SNC (encefalopatías y poli neuropatías), además se puede generar síncope, rubor, cefalea, mareo y sudoración (Uribe et al, 2010, p 138).

### ***Azatioprina.***

La AZT es un fármaco derivado de imidazol de la 6-mecarptopurina, por lo que antagoniza la síntesis de pirimidinas inhibiendo la síntesis de ADN, ARN y proteínas, además interfiere con el metabolismo celular e impedir de esta forma la mitosis. El mecanismo de acción de estos fármacos se desconoce, pero se relaciona con la inmunosupresión. Este es indicado en manifestaciones extra articulares que presenten los pacientes con AR. Se administra por vía oral y alcanza efectos terapéuticos generalmente a las 12 semanas de ser utilizado, además se debe reducir la dosis en casos de insuficiencia renal (Uribe et al, 2010, p. 86).

A dosis elevadas de este fármaco manifiesta efectos adversos entre ellos: intolerancia gastrointestinal (anorexia, náuseas, vómito, diarrea y aumento de las enzimas hepáticas), mielosupresion (leucopenia, trombocitipenia y anemia) e infecciones (herpes zoster y hepatitis crónica víricas). La AZT también puede causar espermatogénesis (Uribe et al, 2010 , p. 134).

### ***Ciclosporina A.***

La CSA se utiliza poco en el tratamiento de la AR, esto se debe a que ellos causan nefrotoxicidad, interacciones farmacológicas y representan un costo elevado del tratamiento, por lo que su uso es limitado. Su mecanismo de acción es la inhibición de las IL-2 y la activación de los linfocitos T. se dice que causa una disminución en el número de articulaciones inflamadas, dolor, estado funcional y progresión radiológica. El efecto terapéutico se da después de 16 semanas de tratamiento (Uribe et al, 2010, p. 87).

Los efectos adversos más importantes son la nefrotoxicidad e HTA, esto se debe principalmente a que una persona puede desarrollar una insuficiencia renal aguda, disfunción tubular con una disminución de la reabsorción de Mg y disminución de la excreción de K y

ácido úrico. Estos efectos son reversibles, es decir se eliminan, al disminuir o suspender la dosis de CSA. Otros efectos adversos incluyen alteraciones gastrointestinales (dispepsia, náuseas, vómito, dolor abdominal y diarrea), hiperglucemia, disfunción hepática, hiperpotasemia, alteraciones mentales e infecciones (Uribe et al , 2010, p. 136-137).

### ***D- penicilamina***

La DPE se administra por vía oral, tiene efectos en el retraso de la progresión de las erosiones, debido a la disminución de la IgM, el FR y la actividad de las células T. Es un agente quelante que forma complejos solubles con metales pesados, estos complejos se eliminan por orina. Sin embargo, es un medicamento con mayor toxicidad comparado con el MTX o la SSZ, además presenta efectos adversos importantes tanto a nivel renal como hematológicos (Uribe et al, 2010, p. 87-88).

Los principales efectos adversos de la DFE son lesiones cutáneas (Rash marbiliorme y pruriginoso), síntomas gastrointestinales (náuseas, anorexia, dolor abdominal, diarrea y disgeusia) y alteraciones renales (hematuria microscópica, síndrome nefrótico e insuficiencia renal aguda).estos efectos desaparecen cuando se disminuye la dosis o se suspende el tratamiento. Otros efectos secundarios son las alteraciones hematológicas (trombocitopenia y leucopenia), toxicidad pulmonar, hiperplasia mamaria y desarrollo de procesos autoinmunes (Uribe et el, 2010, p. 137).

### ***Ciclofosfamida***

La CFA está indicado como última opción de tratamiento, se considera especialmente en el manejo de complicaciones extraarticulares a causa de la artritis reumatoide. Este medicamento es un agente antiqilante que impide de la división celular y la síntesis de ADN. Es efectivo por vía oral, sin embargo también se puede administrar mediante pulsos intravenosos por estos últimos presentar menos efectos secundarios. Según Uribe (2010): “Las sales de oro, la AZT, la CSA, la DPE y la CFA son poco utilizadas en el tratamiento de

la AR; generalmente se utilizan en casos específicos y en el manejo de algunas complicaciones extraarticulares” (p. 88).

Los efectos adversos de la CFA se manifiesta debido a la toxicidad gonadal (Oligo, amenorrea), toxicidad urológica (cistitis hemorrágica y carcinoma de la vejiga), toxicidad medular (leucopenia y neutropenia, anemia, trombocitopenia y aplasia), neoplasias (linfomas), infecciones (bacterianas, viral y hongos), otros efectos adversos a nivel gastrointestinal (náuseas y vomito), alopecia y reacciones de hipersensibilidad, además a dosis muy altas puede generar toxicidad pulmonar, cardíaca o hepática (Uribe et al, 2010, p. 135-136).

Tabla 5.Dosis y características de los FAMES sintéticos

Medicamento	Dosis	Forma de administración	Forma farmacéutica
Metotrexato	7,5-25mg semana	Con alimentos para disminuir los efectos adversos gastrointestinales	Tabletas: 2,5mg Solución inyectable: 5mg/2ml Polvo para inyección: 50mg/5ml
Leflunomida	100mg/día durante tres días(dosis de carga, seguida de una dosis de 20mg/día(dosis de mantenimiento)	Indiferente con o sin alimentos	Tabletas o capsulas: 10mg, 20mg y 100mg
Sulfasalazina	500mg/día durante la primera	Con alimentos para disminuir	Tabletas: 500mg

	semana con aumento de 500mg/día cada semana hasta llegar a 2-3g/día	malestar estomacal	
Antimalaricos	Cloroquina: 4mg/kg/día (250mg/día) Hidroxicloroquina: 6mg/kg/día (200-400mg/día)	Con alimentos para disminuir malestar estomacal	Cloroquina: tableta o capsula de 150mg y 250mg. Hidroxicloroquina: tabletas de 200mg y 400mg
Azatioprina	50-100mg/día, dosis máxima 2,5mg/kg/día	Indiferente: con o sin alimentos	Tabletas de 50mg
Sales de oro	Parenteral: 10mg/semana vía IM hasta 50mg/semana Oral: 3mg/día durante 15 días hasta un máximo de 9mg/día	Indiferente: con o sin alimentos.	Parenteral: 10mg, 25mg y 50mg Oral : tabletas de 3mg
Ciclosporina	2,5-5mg/kg/día	Se absorbe mejor con el estómago vacío, aunque en forma incompleta, los alimentos aumentan la biodisponibilidad.	Tabletas: 25mg, 50mg y 100mg Parenteral: 500mg- 1g Solución oral: 100mg/ml

D- penicilamina	120-240mg/día Dosis máxima 750mg/día	Con el estómago vacío	Capsulas: 125 y 250 g Tabletas: 50 y 250 mg
Ciclofosfamida	1-2mg/kg/día vía oral o de 500mg a 1g por m <sup>2</sup> de superficie corporal en pulsos intravenosos	indiferente: con o sin alimentos	Tabletas 50mg Polvo para inyección 200mg, 500mg y 1000mg

Fuente: Uribe et al, 2010, p 8

### **Medicamentos FARME biológicos**

Estos medicamentos son mejor tolerados y más efectivos, se utilizan cuando el uso de los medicamentos FAMES sintéticos solos o en combinación con otros medicamentos para tratar la AR no compensa los efectos terapéuticos en esta enfermedad, por lo cual los pacientes siguen presentando dolor, inflamación, daño articular y por consiguiente se disminuye la calidad de vida de estas personas. Los agentes biológicos mejoran la capacidad de inducir la remisión en muchos pacientes con AR, además de modificar la evolución de este padecimiento (Uribe et al, 2010, p. 90).

#### ***Factor de necrosis tumoral alfa (Anti-TNF $\alpha$ )***

En este sentido, Uribe et al (2010) resaltan que:

Los medicamentos biológicos deben ser usados en pacientes que han fallado al uso adecuado de 2 o más FAMEs sintéticos (uno de ellos debe ser MTX o Leflunomida). Siempre y cuando no esté contraindicado, se recomienda usarlos asociados a MTX, su prescripción es exclusiva del reumatólogo (p. 91).

Estos medicamentos son efectivos en el tratamiento de la AR temprana, muy temprana y establecida, por lo que han sido aprobados desde el año 2000, por su importante efectividad en la remisión de la enfermedad y la destrucción articular. El mecanismo de acción se basa en modificar los agentes TNF  $\alpha$ , ya que esos al ser una citoquina mediadora de la inflamación crónica modifica el curso de esta en la AR.

#### *Adalimumab.*

El ADA es un anticuerpo monoclonal humanizado tipo inmunoglobulina G1, es antagonista del TNF alfa elaborado mediante ingeniería genética. Este medicamento es muy específico y afín por lo tanto tiene una vida media de aproximadamente 2 semanas, por lo tanto es eficaz en el tratamiento de AR. Su mecanismo de acción es el bloqueo de la interacción entre TNF alfa con los sitios de unión de seste (Uribe et al, 2010, p. 91).

Los efectos adversos más frecuentes (dolor, hinchazón, eritema o picor), los frecuentes (bronquitis, neumonía, sinusitis, resfriado, moqueo, fiebre, herpes, mareos, cefalea, tos, diarrea, dolor muscular, fiebre y fatiga) y los poco frecuentes( tuberculosis, histoplasmosis, sepsis, verrugas, infecciones superficiales por hongos, anemia, leucopenia, trombocitopenia, lupus inducido, reacciones alérgicas, ansiedad, depresión, somnolencia, hipertensión, estreñimiento, sangrado del recto, inflamación o infección del ojo, trastorno del apetito y aumento de ácido úrico y del perfil lipídico) y los efectos raros (glaucoma, cáncer de piel, alteraciones de la tiroides, trombocitopenia, pancreatitis, erupciones de la piel, inflamación del intestino grueso, pancreatitis y síndrome de guillain barre (Uribe et al, 2010, p. 138-140).

#### *Etanercept.*

El ETN es una proteína de fusión que resulta genéticamente de la unión del receptor del TNF alta con el fragmento constante de la inmunoglobulina G1 humana. Actúa como inhibidor de la unión de TNF a sus receptores, de tal modo que impide la respuesta inflamatoria mediada por la citoquina, además está indicado cuando el tratamiento con los

FAMES es insuficiente en la artritis reumatoide. También se puede utilizar en combinación con MTX. Según Uribe (2010) incide que “El ETN en monoterapia o en combinación con MTX, ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño de las articulaciones (medido a través de análisis radiológico) y ha mostrado mejorar la función física” (p 92).

Los efectos adversos más frecuentes (resfriado, sinusitis, bronquitis, hemorragia, hematoma y enrojecimiento, picor, dolor e hinchazón), los efectos frecuentes (reacciones alérgicas, fiebre y picor), los efectos poco frecuentes (neumonía, infecciones no superficiales de la piel, infecciones articulares, infecciones de la sangre, angioedema, urticaria, trombocitopenia e inflamación o cicatrización de los pulmones) y los efectos raros (tuberculosis, convulsiones, inflamación de los nervios ópticos o de la medula espinal, bajo número de glóbulos rojos, blancos y plaquetas) (Uribe et al, 2010, p. 140-141).

Según Mora, Ortega y Bourlon (2010), El ETN se administra por vía subcutánea por lo tanto se absorbe lentamente alcanzando concentraciones aproximadamente a las 50 horas. Este medicamento se distribuye ampliamente incluyendo el sinovio. La dosis terapéutica es de 50mg por semana debido a que tiene una depuración lenta, su vida media es de 70 a 100horas (p. 261).

### *Infliximab.*

El IFX un anticuerpo quimérico (Murino - humano). tipo inmunoglobulina G1, elaborado mediante tecnología recombinante, que inhibe el TNF alfa. Este fármaco debe utilizarse en terapia combinada con MTX. El efecto terapéutico se alcanza después de las primeras 12 semanas de tratamiento, si hay respuesta terapéutica inadecuada, se recomienda ajustar la dosis y considerar si continuar o no con este medicamento (Uribe et al, 2010, p. 93).

Los efectos adversos frecuentes (dolor de cabeza, mareos, náuseas, reacciones alérgicas, rash, urticaria, herpes, resfriado, bronquitis y neumonía) y los efectos poco frecuentes (depresión, agitación, trastornos del sueño, tuberculosis, infecciones urinarias,

infecciones fúngicas, asma, alteración en la función hepática, anemia, lupus inducido, caída del cabello, hemorragias, reacciones anafilácticas) (Uribe et al, 2010, p. 141-142).

### ***Inhibidores de la co-estimulación de las células T.***

#### *Abatacept*

Según Uribe et al (2010):

Las células T, tienen un rol muy importante en la patogénesis de la AR, el ABT es una proteína de fusión recombinante compuesta por la porción del dominio extracelular del CTLA-4 unida a la porción Fc inactiva de la Ig G1, que actúa al interrumpir la activación de las células T a través de la vía de coestimulación CD28-CD80/86, la cual es requerida para la activación de las células T (p. 94).

Este medicamento es producido por tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino, fue aprobado por la FDA en el 2005. Está indicado para el tratamiento de AR de moderada a grave, combinado con MTX.

Los efectos más frecuentes (infecciones urinarias, herpes, rinitis, vértigo, dolor abdominal, tos, náuseas, diarrea y aumento de la presión arterial), los efectos poco frecuentes (cáncer de piel, reacciones alérgicas, ansiedad, urticaria, entumecimiento, inflamación de los ojos, palpitaciones, alopecia, aumento de peso, migrañas, psoriasis, dificultad para respirar, amenorrea, depresión, infección renal y síndrome pseudogripal) y los efectos raros son infecciones en el torrente sanguíneo (Uribe et al , 2010, p. 148- 149).

Actualmente según el ministerio de salud, este medicamento no se encuentra registrado en Costa Rica. Por lo cual solo se encuentra cubierto por los sistemas de salud de: Chile, Colombia, México, Australia, Brasil, Canadá, Inglaterra y Suecia.

### ***Depletors selectivos de las células B.***

#### *Rituximab*

El RTX es producido por ingeniería genética a partir de las células ováricas de hámster chino, es un inmunoglobulina G1 que contiene secuencias murinas en las cadenas de la fracción variable (Fab) y secuencias humanas tipo G1 en la fracción constante (Fc). Según Uribe et al (2010): “Las secuencias murinas, se unen específicamente al receptor CD20 de los linfocitos B y las secuencias humanas permiten la activación efectiva de los mecanismos mediados por el complemento” (p. 95), se interpreta que se depletan los linfocitos B con lo que se consigue disminuir la secreción de citoquinas proinflamatorias.

Los efectos adversos más frecuentes (tos, congestión nasal, dolor de garganta y cabeza), los efectos frecuentes (neumonía, herpes simple, leucopenia, neutropenia, niveles altos de colesterol, mareos, hipertensión, úlceras en la boca, dolor de estómago, elevación de las transaminasas, erupción y conjuntivitis), los efectos poco frecuentes (divertículos, zonas hinchadas, aumento de triglicéridos, reacciones alérgicas graves, fiebre, diarrea, dolos de estómago) (Uribe et al, 2010, p. 150).

### ***Inhibidores de la interleuquina 6***

#### *Tocilizumab*

La IL-6 se une al receptor IL-6R y a la glicoproteína 130, generando un complejo de alta afinidad IL-6/IL-6R/gp 130, lo cual producen una serie de mecanismo molecular que participan en procesos inflamatorios y destrucción articular. Este medicamento es un anticuerpo monoclonal murino-humanizado, por lo que inhibe la unión de la IL-6 a su receptor. Por lo tanto impide que se dé la activación de los mecanismos pro inflamatorio, además el TCZ es el único medicamento que muestra mayor eficacia que el MTX(Uribe et al, 2010, p. 97).

## *Inhibidores de la interleuquina 1*

### *Anakinra*

La ANK es fabricado mediante tecnología de ADN recombinante, se diferencia de la forma humana en un residuo metionina que se encuentra en la posición N- terminal de la molécula. Este fármaco actúa bloqueando la acción de la IL-1 en sus receptores, además está indicado en pacientes que hayan utilizado otros medicamentos para tratar la AR y no hayan sido efectivos (Uribe et al, 2010, p. 97).

Tabla 6. Medicamentos biológicos.

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

Fuente: Uribe et al, 2010, p. 99.

Tabla 7. Elección de un medicamento biológico

Problema de salud	Biológico favorable	Biológico desfavorable
LES	RTX	Anti-TNF $\alpha$
Síndrome de Sjogren	RTX	
Alteraciones GI, diverticulitis		TCZ
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	RTX, TCZ	ABT, Anti-TNF $\alpha$
Falla cardiaca Desmielinización Neuritis Óptica		Anti-TNF $\alpha$
TBC tratada y curada	RTX, ABT	Anti-TNF $\alpha$
Hepatitis B		RTX
Hepatitis C	RTX	
Neutropenia		TCZ
Alteración hepática, aumento de enzimas hepáticas	RTX	TCZ, Anti-TNF $\alpha$
Seronegativa	Anti-TNF $\alpha$	RTX
Alto compromiso sistémico (Fiebre, anemia, fatiga)	TCZ	

Fuente: Uribe et al, 2010, p. 200.

Tabla 8 Dosis, vía de administración y efecto esperado de los FARME sintéticos y biológicos

Recursos terapéuticos	Dosis	Vía	Efecto esperado
• FARME			
Metotrexato	7.5 a 20 mg/semana	Oral, SC, IM	1 a dos meses
Hidroxicloroquina	100 – 200 mg/día	Oral	2 a 6 meses
Sulfasalazina	2 – 3 g/día	Oral	1 a 3 meses
Azatioprina	100 – 150 mg/día	Oral	2 a 3 meses
Leflunomida	Impregnación: 100 mg/día/tres días		
	Sostén: 20 mg/día	Oral	1 a 3 meses
D –penicilamina	120/240 mg/día	Oral	2 a 3 meses
Oro	50 mg/semana	IM	3 – 6 meses
Ciclosporina A	2.5 – 5 mg/kg/día	Oral	2 a 4 semanas
• INHIBIDORES DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA			
Adalimumab	40 mg / cada 2 semanas	SC	Unos días a 3 meses
Etanercept	25 mg./2 veces por semana	SC	Unos días a 3 meses.
Infliximab + MTX	3 –10 mg/kg/peso. Infusiones en semanas 0, 2, 6 y después c/8 semanas	IV	Unos días a 4 meses

SC : vía subcutánea. IV : vía intravenosa. IM : vía intramuscular.

Fuente: Diaz, Abud, Garza, Medrano, Orozco, Pacheco y Santana, 2005, p 737

Tabla 9. Medicamentos FAMES sintéticos y biológicos.

Fármaco	Contraindicaciones	Monitoreo	Embarazo y lactancia	Interacciones
<b>Metotrexato</b>	<p><b>Absolutas</b> Hipersensibilidad al MTX, embarazo, lactancia, alcoholismo, hepatopatía alcohólica u otras enfermedades crónicas del hígado, síndromes de inmunodeficiencia, hipoplasia de médula ósea, trombocitopenia, leucopenia y anemia severa.</p> <p><b>Relativas</b> Alteraciones en la función renal y hepática, infección activa, diabetes mellitus y obesidad (IMC&gt;30)</p>	<p><b>Monitoreo de base (referencia)</b> Historia y examen físico, hemograma y recuento completo de plaquetas, albumina sérica, pruebas de función hepática y radiografía de tórax.</p> <p><b>Monitoreo en curso</b> Hemograma y recuento de plaquetas completo cada 2-4 semanas durante los primeros meses, luego cada 1-3 meses dependiendo de la dosis, los síntomas y los resultados previos. Pruebas de función hepática mensuales, BUN y Cr cada 2-3 meses dependiendo de la dosis, los síntomas y los resultados previos. Considerar biopsia hepática en pacientes con factores de riesgo. En pacientes sin factores de riesgo Considerar biopsia con dosis acumulativas de MTX de 3.5-4.0 g y repetir las con dosis de 1.5 g de MTX y de acuerdo a los resultados de las pruebas de función Hepática. Prueba de embarazo si es necesario</p>	<p><b>Embarazo:</b> categoría X.</p> <p><b>Lactancia:</b> la lactancia no está recomendada en mujeres en tratamiento con MTX</p>	<p>Medicamentos hepatotóxicos como los barbitúricos y la acitretina. Medicamentos que interfieren con la excreción renal de MTX como el sulfametoxazol, los AINEs y las penicilinas. Antagonistas del ácido fólico como el trimetoprim.</p>
<b>Leflunomida</b>	Hipersensibilidad a la LFN o sus Metabolitos.	<p><b>Monitoreo de base (referencia)</b> Historia y examen físico, hemograma y pruebas de función hepática, prueba de embarazo si es necesario.</p>	<p><b>Embarazo:</b> Categoría X.</p> <p><b>Lactancia:</b> La Leflunomida</p>	El uso concomitante de Leflunomida + MTX no ha demostrado interacciones farmacocinéticas, sin

	<p>Inmunodeficiencias graves, displasias, infecciones incontroladas graves, insuficiencia renal moderada o severa (no se dispone de experiencia en ese grupo de pacientes), afección de la función hepática y afección significativa de la médula ósea, hipo proteinemia severa.</p>	<p><b>Monitoreo en curso</b>  Mensualmente hemograma y pruebas de función hepática durante los primeros 6 meses y posteriormente cada 6-8 semanas. Prueba de embarazo si es necesario.  Se recomienda vigilar periódicamente la  Posible aparición de anemias y leucopenia.</p>	<p>no debe ser administrada en madres lactantes.</p>	<p>embargo, el riesgo de hepatotoxicidad puede aumentar.  Los niveles de Leflunomida pueden aumentar cuando se administra con rifampicina.</p>
<p><b>Sulfasalazina</b></p>	<p>Obstrucción intestinal o urinaria, porfiria, hipersensibilidad al medicamento o sus metabolitos, sulfonamidas o salicilatos</p>	<p><b>Monitoreo de base (referencia)</b>  Historia y examen físico, hemograma Completo, pruebas de función hepática, y prueba de embarazo si es necesaria.</p> <p><b>Monitoreo en curso</b>  Hemograma completo y pruebas de función hepática cada 15 días durante los primeros 3 meses, posteriormente cada mes y después cada 3 meses, se deben realizar periódicamente análisis de orina y exámenes de función renal periódicamente</p>	<p><b>Embarazo:</b> categoría B.</p> <p><b>Lactancia:</b> las sulfonamidas son excretadas en la leche. En el recién nacido, estas compiten con la bilirrubina en los sitios de unión a las proteínas plasmáticas y debido a esto, pueden causar kernicterus (hiperbilirrubinemia en el neonato)</p>	<p>La ciclosporina reduce la absorción de ácido fólico y la Digoxina.</p>

<p><b>Azatioprina</b></p>	<p><b>Absolutas</b> Alergia a la azatioprina, infección activa clínicamente significativa, embarazo o planes de embarazo. Enfermedad neoplásica conocida. <b>Relativas</b> Uso concomitante con alopurinol. Tratamiento previo con ciclofosfamida o clorambucil.</p>	<p><b>Monitoreo de base (referencia)</b> Historia y examen físico, pruebas de función hepática, hemograma, análisis de orina, perfil de química sérica, análisis de orina, prueba de hepatitis B y C, prueba de embarazo si es necesaria. <b>Monitoreo en curso</b> Hemograma cada 15 días durante los primeros 2 meses, posteriormente cada mes por los siguientes 2 meses y luego cada 2 meses. Se recomienda la realización de pruebas de función hepática cada 6-8 semanas Examen físico semestral enfocado en ganglios linfáticos y cáncer de piel. Prueba de embarazo si es necesaria.</p>	<p><b>Embarazo:</b> categoría D. <b>Lactancia:</b> El embarazo y la lactancia deben evitarse durante el tratamiento con azatioprina y los pacientes (incluyendo los hombres) deben usar métodos adecuados de planificación)</p>	<p>El alopurinol incrementa el riesgo de pancitopenia, el captopril puede aumentar el riesgo de anemia y leucopenia, se puede requerir un aumento en la dosis de warfarina y pancuronio, la rifampicina disminuye la eficacia de azatioprina y la clozapina incrementa el riesgo de agranulocitosis.</p>
<p><b>Antimalaricos</b></p>	<p>Alergia a derivados de las 4-aminoquinoleínas, retinopatías y deterioro del campo visual. <b>Precaución:</b> pacientes con déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G-6PD) y disminución de la función renal,</p>	<p><b>Monitoreo de base (referencia)</b> Evaluación oftalmológica en pacientes &gt; 40 años y/o con antecedentes de enfermedad ocular. <b>Monitoreo en curso</b> Revisión oftalmológica cada 6-12 meses, o con más frecuencia en pacientes con más de 10 años de tratamiento o con insuficiencia renal.</p>	<p><b>Embarazo:</b> Precaución Cloroquina: categoría B. Hidroxicloroquina: Categoría C. <b>Lactancia:</b> no está recomendada</p>	<p>Clozapina, dasatinib, eritromicina, haloperidol</p>

	precaución en aquellos con trastornos bipolares, epilepsia o tratamientos con excitantes y en pacientes con diabetes mellitus	No se requieren pruebas de laboratorio para monitorizar su toxicidad.		
<b>Ciclofosfamida</b>	Embarazo, infección crónica o activa, hepatopatías y antecedentes de neoplasias, requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal. Contraindicada su asociación con alopurinol	<b>Monitoreo de base (referencia)</b> Hemograma, bioquímica hepática, análisis de orina y sedimento. <b>Monitoreo en curso</b> Hemograma cada 1-2 semanas durante los primeros 2-3 meses, después cada 2-4 semanas. En infusión I.V. hemograma previo y a 1-2 semanas después de cada infusión. Pruebas de función hepática y análisis de orina y sedimento mensuales.	<b>Embarazo:</b> Categoría D. <b>Lactancia:</b> no está recomendada.	Alopurinol.
<b>Ciclosporina</b>	Cáncer actual (excepto cáncer cutáneo no melanoma) función renal anormal, HTA no controlada, hipersensibilidad a ciclosporina, vacunas con virus vivos, precaución con infecciones mayores y	<b>Monitoreo de base (referencia)</b> Historia y examen físico Determinaciones de PA (2 controles), BUN y Cr (2 controles) análisis de orina, pruebas de función hepática, hemograma completo, perfil lipídico, Mg, ácido úrico y K, prueba de embarazo si es necesaria. <b>Monitoreo en curso</b> PA, BUN y Cr cada 15 días durante los primeros 3 meses, posteriormente	<b>Embarazo:</b> categoría C. <b>Lactancia:</b> no está recomendada en pacientes en tratamiento con ciclosporina.	Inductores / inhibidores del CYP 450 3A4 La hierba de San Juan disminuye la concentración de ciclosporina. La ciclosporina puede reducir el aclaramiento de digoxina, colchicina, prednisolona, estatinas (aumento del riesgo de Rabdomiólisis)

	diabetes mal controlada	a intervalos de 1 mes, mensualmente, hemograma pruebas de función hepática, perfil lipídico, Mg, ácido úrico y K, prueba de embarazo si es necesaria.		Diuréticos ahorradores de K (hiperpotasemia) y tiazídicos (aumentan nefrotoxicidad) zumo de pomelo, AINE
<b>D-penicilamina</b>	Nefropatías, discrasias sanguíneas (leucopenia y trombocitopenia)	<b>Monitoreo de base (referencia)</b> Analítica basal que incluya un hemograma completo, Cr y análisis de orina (elemental y sedimento). <b>Monitoreo en curso</b> Se repetirán estas pruebas cada 2 semanas hasta que se alcance una dosis estable y posteriormente cada 1-3 meses.	<b>Embarazo:</b> categoría D. <b>Lactancia:</b> no está recomendada en pacientes en tratamiento con D-PE.	Los depresores de la médula ósea, compuestos de oro e inmunosupresores (excepto los glucocorticoides) Los suplementos de hierro
<b>Sales de oro</b>	Trastornos renales, hepáticos o hematológicos graves.	<b>Monitoreo de base (referencia):</b> Hemograma, Cr y citoquímico de orina. <b>Monitoreo en curso:</b> Hemograma completo, Cr y análisis de orina cada 4 semanas los 6 primeros meses y posteriormente Cada 3 meses.	<b>Embarazo:</b> categoría C. <b>Lactancia:</b> no está recomendada en pacientes en tratamiento con sales de oro.	Evitar el uso concomitante con DPE
<b>TNF-alfa</b>	Hipersensibilidad a alguno de los componentes, sepsis ó infecciones; enfermedad desmielinizante; tumores; insuficiencia cardiaca moderada-severa;	<b>Monitoreo de base (referencia):</b> Hemograma, bioquímica general, pruebas de función hepática, Rx de tórax, prueba de tuberculina (Mantoux y Booster) <b>Monitoreo en curso:</b> Hemograma y bioquímica general cada 4 semanas durante los primeros 4 meses, después cada 3-	<b>Embarazo:</b> categoría B. <b>Lactancia:</b> No está recomendada ya que los datos son insuficientes.	FAME Biológico + FAME Biológico. ETN + SSZ*

	hipersensibilidad a componentes de estos fármacos	4 meses. En caso de profilaxis de TBC, hemograma y pruebas de función hepática cada 2 semanas durante 2 meses, posteriormente controles mensuales. Vigilar la aparición de neoplasias y de enfermedades autoinmunes (ANA y A-DNA cada 3 meses durante el primer año, después cada 6 meses)		
<b>Abatacept</b>	Infecciones crónicas o activas; vacunación con gérmenes vivos.	<b>Monitoreo de base (referencia):</b> Hemograma, bioquímica general, Pruebas de función hepática. <b>Monitoreo en curso:</b> Seguir monitorización habitual en pacientes con AR.	<b>Embarazo:</b> categoría C  <b>Lactancia:</b> seguridad desconocida	FAME Biológico + FAME Biológico
<b>Rituximab</b>	infecciones crónicas o activas; vacunación con gérmenes vivos; insuficiencia cardíaca grave (grado IV)	<b>Monitoreo de base (referencia):</b> Pruebas de función hepática; Determinar niveles de inmunoglobulinas. <b>Monitoreo en curso:</b> Seguir monitorización habitual en pacientes con AR	<b>Embarazo:</b> categoría C  <b>Lactancia:</b> seguridad desconocida	FAME Biológico + FAME Biológico
<b>Tocilizumab</b>	Infecciones crónicas ó activas; no usar asociado a anti-TNF $\alpha$ ; vacunación con virus vivos. Contraindicado en tumores.	<b>Monitoreo de base (referencia):</b> PPD, AST/ALT, inicialmente cada 4-8 semanas y posteriormente cada 6 meses. Hemograma. <b>Monitoreo en curso:</b> Seguir monitorización habitual en pacientes con AR.	<b>Embarazo:</b> categoría C  <b>Lactancia:</b> No se recomienda debido a que los datos son insuficientes	FAME Biológico + FAME Biológico
<b>Anakinra</b>	infecciones crónicas ó activas;	<b>Monitoreo de base (referencia):</b> Hemograma	<b>Embarazo:</b> categoría B	FAME Biológico + FAME Biológico

	No usar asociado a anti-TNF $\alpha$ ; vacunación con virus vivos. Contraindicado en tumores.	<b>Monitoreo en curso:</b> Hemograma mensual durante 3 meses, posteriormente cada 4 meses durante un año	<b>Lactancia:</b> No se recomienda debido a que los datos son insuficientes	
--	---	---	---	--

Fuente : Uribe et al, 2010, p. 153-164.

### ***Denosumab***

Según Baro et al (2013), el denosuman es un anticuerpo monoclonal por la cual es un fármaco utilizado en enfermedades óseas, sus principales usos son: tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y tratamiento de la destrucción del hueso causada por la artritis reumatoide. Este es un medicamento aprobado por la FDA. Se administra mediante inyección subcutánea en el brazo, muslo o abdomen y se utiliza 60 mg cada seis meses (p. 5-6).

El mecanismo de acción es que el denosumab tiene afinidad por el factor nuclear kappa-ligando (RANKL). Baro et al afirman que los osteoblastos son los encargados de secretar RANKL, por lo que activa los precursores de osteoclastos RANKL y la osteolisis que promueve la liberación de factores de crecimiento derivados del hueso, como el factor de crecimiento similar a la insulina- 1 (IGF-A) el factor de crecimiento transformante- beta (TGF-beta) e incrementa los niveles séricos de calcio. Al unirse el Denosumab al RANKL, bloquea la interacción entre RANKL y RANK (receptores situados en la superficie de los osteoclastos) y evita la formación de los osteoclastos, generando una disminución de la resorción ósea y el aumento de la masa ósea en la osteoporosis (p. 6).

## **Calidad de vida**

La calidad de vida de las mujeres posmenopáusicas con AR, está relacionada con las características físicas, psicológicas y sociales presentes en estas mujeres, es decir la salud de ellas no significa tratar los síntomas como la inflamación, tumefacción, rigidez y dolor, sino que también implica controlar el bienestar emocional, físico y que aprenda a vivir con la patología, para que así puedan gozar de una vida normal.

## **Salud**

Según Chico, Carballar, Estèvez, Garcia y Pernas (2012):

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido la salud, no como la ausencia de enfermedad, sino como el óptimo estado de bienestar físico, psicológico y social, lo que ha reclamado una especial atención al estudio del bienestar psicológico como categoría esencial dentro de las ciencias de la salud (P. 49).

En relación con lo anterior la AR es una enfermedad en la cual la población padece de dolor y un malestar muy marcado en comparación de otros padecimientos, sin embargo la pérdida de la función y la discapacidad se relaciona con los estados emocionales de las personas, ya que se disminuye a habilidad para trabajar, realizar tareas cotidianas y en las actividades sociales. Por consiguiente, la perspectiva psicosocial de la AR tiene importantes implicaciones para el tratamiento integral de la enfermedad (Chico et al, 2012, p 49-50).

Las condiciones físicas y mentales de las personas diagnosticadas con AR, afectan considerablemente su calidad de vida, causa incapacidad en las diferentes funciones laborales, cuidado personas y de la vida diaria. Estas condiciones afectan el estado psicológico de las personas que la padecen específicamente su vida social. Según Uribe en el 2010: “la calidad de vida supone un concepto multidimensional, que incluye la salud física,

sus relaciones sociales, su estado psicológico y su nivel de independencia y es importante porque permite evaluar el impacto de la enfermedad y el tratamiento” (Uribe et al, 2010, p. 187).

Para medir la calidad de vida de las personas con artritis reumatoide, se usan cuestionarios, se calcula de forma efectiva los problemas de salud que presentan estas personas. Se presume que la calidad de vida es baja principalmente por los síntomas depresivos, dolor, inflamación y la rigidez que estos pacientes manifiestan. Por lo tanto algunas personas indican que los medicamentos Anti-TNF han mejorado su calidad de vida. Las personas con AR son sometidas a un estrés continuo esto debido a los problemas físicos que ellos presentan ya que muchas veces se limita sus funciones laborales y personales en su vida (Uribe et al, 2010, p. 188).

Las altas cargas de estrés presentes en las personas diagnosticadas con AR, se debe principalmente a las fallas terapéuticas en el paciente, por lo que continúa con dolores severos, discapacidad aumentada y progresión incierta de la enfermedad. Estas personas no solo requieren cariño y afecto por la situación que cursan, ellos también necesitan ayuda física para desarrollar sus actividades diarias, debido a esto se ha establecido que los pacientes con una buena red de apoyo familiar y social, tienen una mejor adaptación a su enfermedad y por ende una mejor calidad de vida (Uribe et al, 2010, p. 190).

Los factores predisponentes a una depresión es la deformidad articular, dolor crónico, deterioro funcional, limitaciones laborales y pérdida de la autonomía. Por lo tanto la depresión puede incrementar la percepción del dolor, afectando la calidad de vida de estos pacientes. Es importante resaltar que la falta de apoyo familiar y social, problemas laborales y la escasez de recursos económicos afectan de forma considerada la depresión de las personas con artritis reumatoide (Romero et al, 2010, p 54).

Las principales manifestaciones de la depresión son tristeza, desmotivación, inutilidad, culpabilidad y pensamientos negativos, el tratamiento de la depresión es muy importante para mejorar la calidad de vida de las personas con artritis reumatoide.

Por otra parte, el principal síntoma en los pacientes con AR es el dolor, por lo cual este determina la calidad de vida de dichos pacientes, es importante recalcar que el dolor afecta el factor psicológico de las personas por lo cual un enfoque cognitivo-conductual es efectivo para pacientes con AR, con la cual se mejora no solo el dolor sino también el enfoque psicológico de la enfermedad. Por lo que muestra un beneficio adicional para pacientes que reciben intervenciones como complemento medico habitual (Redondo, León, Pérez, Jover y Abasolo, 2008, p. 359).

### CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO

En el siguiente capítulo se expondrá el tipo de investigación realizada, los criterios de inclusión y exclusión, fuentes de información utilizadas y las categorías de análisis.

#### Enfoque y diseño

El diseño es una revisión bibliográfica que tomará en cuenta las experiencias o los resultados de otras investigaciones, por lo que se basa en criterios de otros autores.

La investigación expuesta, correspondiente a la *Comparación de la eficacia de los medicamentos FARME sintéticos y biológicos con respecto a los glucocorticoides, en mujeres posmenopáusicas para tratar la artritis reumatoide*, se inclina por un enfoque cualitativo. Según distintos autores, tales como Patton (2011), Corbetta (2003), Creswell (2013) y Neuman (1994); se puede definir la investigación cualitativa como la evaluación del proceso natural de los sucesos, es decir no hay manipulación ni estimulación de la realidad, además se basa en teorías de lo particular a lo general. Es un proceso lógico e inductivo, se trata de explorar y describir y luego generar perspectivas teóricas, permite la recolección y análisis de datos para afirmar preguntas de investigación o relevar interrogantes desde un punto de vista natural y holístico.

#### Criterios de inclusión

- Eficacia y reacciones adversas de los tratamientos para la artritis reumatoide.
- Artritis reumatoide en mujeres posmenopáusicas.
- Osteoporosis en las mujeres posmenopáusicas.
- Calidad de vida de las mujeres posmenopáusicas con artritis reumatoide.
- Publicaciones de la artritis reumatoide comprendida entre los años 2000-2017.

### **Criterios de exclusión**

- Mencionar los diferentes tipos de artritis reumatoide.
- Publicaciones de la artritis reumatoide, inferiores al año 2000.
- Estudiar la artritis reumatoide en hombres.

### **Fuente de información**

Para la revisión bibliográfica expuesta, se recopiló información de guías internacionales, artículos y tesis, recolectados de bibliotecas y revistas médicas como el BINASSS, SciELO, Elsevier, Redalyc y PubMed Así también para dicha investigación, sobresalieron 100 artículos, de los cuales 43 fueron seleccionados para este trabajo.

### **Categorías de análisis**

Tabla 10. Categorías de análisis

Categoría	Definición
Artritis reumatoide	“Es una enfermedad crónica, progresiva, autoinmune y debilitante, de etiología aún desconocida” (Acón et al, 2012)
Osteoporosis	“Es una enfermedad que se caracteriza por el compromiso de la resistencia ósea, es decir aumenta el riesgo de fracturas” (Forero, 2006).
Hormonas femeninas	“En etapa de menopausia se da una disminución de estrógenos lo que implica que se produzcan

	enfermedades tales como la osteoporosis” (Romero et al, 2010).
Salud	“La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido la salud, no como la ausencia de enfermedad, sino como el óptimo estado de bienestar físico, psicológico y social, lo que ha reclamado una especial atención al estudio del bienestar psicológico como categoría esencial dentro de las ciencias de la salud” (Chico et al, 2012, p 49).

Fuente: Elaboración propia, 2017

### **Procedimiento para la recolección y análisis de datos**

Para los procedimientos de recolección se seguirán las siguientes fases:

#### **Fase 1. Búsqueda de información**

En las distintas bibliotecas o bases de datos sobre la comparación de la eficacia de los medicamentos FARME sintéticos y biológicos con respecto a los glucocorticoides en las mujeres posmenopáusicas.

**Fase 2. Agrupar la información**

Consiste en tomar la información recolectada y agrupar el material que sea útil y el que no lo sea. Manejando los criterios de inclusión y exclusión antes mencionados

**Fase 3. Aplicar criterios de inclusión**

Se agrupará en categorías de análisis, la información que cumpla con los criterios de inclusión, en cuanto a la información de interés, tomando siempre como referencia el tema principal de esta investigación.

**Fase 4. Análisis de la información**

Para finalizar con estas fases, se efectuará el análisis de la información obtenida, se estudiará su contenido, de acuerdo con los temas más importantes, en relación con los objetivos planteados anteriormente, para lograr dar respuesta a cada uno de los mismos. Y, por último, se expondrán los resultados obtenidos al realizar el análisis.

## Cronograma

Tabla 11. Cronograma

Actividades	Junio				Julio				Agosto				Septiembre				Octubre				Noviembre				Diciembre			
	semana				semana				semana				Semana				Semana				Semana				Semana			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Solicitar artículos en el BINNAS		X																										
Buscar tesis en la UCR			X																									
Buscar tesis en la UIA			X																									
Buscar tesis en la UNIBE.		X																										
Entrega del I avance					X																							
Entrega del II avance						X																						
Entrega del III avance							X																					
Entrega final del anteproyecto								X																				
Corrección del anteproyecto									X																			



## **CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS**

En este capítulo se llevará a cabo los análisis de los resultados, según la información recopilada de los artículos científicos seleccionados, dicha información fue clasificada según las categorías de análisis expuestas en el capítulo III.

### **Hormonas femeninas**

En el siguiente apartado se analizará el efecto de las hormonas femeninas en las mujeres posmenopáusicas con AR, según la información recopilada que corresponde al 22,2% (n=4) de los artículos seleccionados.

Los estrógenos en las mujeres posmenopáusicas se encuentran disminuidos. Asimismo la artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune, crónica y progresiva, la prevalencia de la aparición de dicha patología se da principalmente en mujeres de edad avanzada. Por lo tanto existe un factor asociado al sexo que influye en la aparición de esta enfermedad.

Además, es importante recalcar que las mujeres posmenopáusicas con artritis reumatoide son más propensas a desarrollar osteoporosis, esto se debe a que según Nollaa et al (2000) la pérdida ósea en la AR es causada por la inmovilidad, el aumento de la vascularización, la acción resortiva ocasionada por los mediadores de la inflamación, factores relacionados con el individuo como (edad, sexo, alteraciones hormonales y tratamiento con glucocorticoides), por lo tanto la prevalencia de osteoporosis se considera elevada (p 1).

Según los estudios realizados por los autores Nollaa et al (2000), Reyes y Moreno (2005), Hinojosa y Berrocal (2007) y Pedrero (2011), se evidencia que todos concuerdan con la información contemplada anteriormente, ya que ellos resaltan que la disminución de la densidad mineral ósea se da principalmente en mujeres de edad avanzada, por lo cual se

relaciona con lo antes expuesto ya que la disminución de las hormonas femeninas, específicamente los estrógenos, está relacionada con la edad avanzada en las mujeres posmenopáusicas; además, después de los 50 años aproximadamente, las mujeres entran en ese periodo, por lo cual ello provoca esos efectos por lo cual el proceso de remodelación del hueso es menor que la reabsorción.

Tabla 12. Resumen de los estudios referentes a las hormonas femeninas en las mujeres posmenopáusicas.

	<b>Nollaa et al(2000)</b>	<b>Reyes y Moreno(2005)</b>	<b>Hinojosa y Berrocal (2007)</b>	<b>Pedrero(2011)</b>
<b>Tipo de Estudio</b>	Densitometría	Descriptivo	Densitometría	Estadístico
<b>Lugar</b>	Servicio de Reumatología del Hospital de Barcelona	Centro de salud de El Salvador en Valencia	Hospital Nacional Arzobispo Loayza en Lima Perú	Servicio de Reumatología del Hospital de Salamanca
<b>Población</b>	111 mujeres	115 mujeres	227 mujeres	165 mujeres
<b>Edad (años)</b>	63,5	65,3	45-65	59
<b>Resultados</b>	<p><u>Cuello femoral:</u> 18% normal 47% osteopenia 34% osteoporosis -En la población sana la osteoporosis representó un 5,7%</p> <p><u>Columna lumbar:</u> 28% normal 38% osteopenia 34% osteoporosis -En la población sana la osteoporosis representó un 24,3%</p>	<p>DMO en Mujeres: 23 normal 34 osteopenia 58 osteoporosis</p>	79,3% con osteoporosis	La DMO-L ideal es de 1,110g/cm <sup>2</sup> , puede llegar a disminuir hasta 0,831 g/cm <sup>2</sup>
<b>Principal aporte</b>	La DMO en columna lumbar como cuello femoral disminuye en mujeres posmenopáusicas con AR que toman glucocorticoides	El 82,8% de las mujeres estudiadas con osteoporosis tenían una edad menor a 75 años.	La osteoporosis es decir la disminución de la DMO está relacionada con la edad y el sexo. después de los 40 años las mujeres posmenopáusicas pierden la masa	Las mujeres posmenopáusicas mayores a 60 años son las que presentan una mayor disminución de la DMO-L

			ósea hasta un 4% por año	
--	--	--	-----------------------------	--

Fuente: Elaboración propia de la Información recopilada de Nollaa et al (2000), Reyes y Moreno (2005), Hinojosa y Berrocal (2007) y Pedrero (2011).

Como se muestra en la tabla anterior, los autores Nollaa et al (2000) e Hinojosa y Berrocal (2007) realizaron un estudio de densitometría, en la cual se mide la densidad mineral ósea de los huesos, por medio de Rayos X con el propósito de diagnosticar osteoporosis. Estos estudios son más relevantes en determinar la disminución de la DMO, ya que los realizados por Reyes y Moreno (2005) y Pedrero (2011) son descriptivos y utilizan la epidemiología y los datos estadísticos, para lograr obtener resultados con respecto a la DMO.

Por otra parte, según Romero et al (2010) las articulaciones más afectadas en la AR, el 90% son las de las manos y la de los pies, un 30% en cadera, es decir cuello femoral y 30% en la región cervical de la columna vertebral, además ellos mencionan que la región lumbar no es afectada en la AR. Sin embargo en el estudio realizado por Nollaa et al (2000), se observó que las mujeres posmenopáusicas además de tener una disminución de la DMO en cuello femoral, también lo tenían en la columna vertebral específicamente en la región lumbar, por lo que se obtuvo los siguientes resultados en columna lumbar la DMO fue de un 28% normal, un 38% con osteopenia y un 34% con osteoporosis. En comparación con mujeres de edad avanzada, sin un diagnóstico de AR ni un consumo de glucocorticoides. La osteoporosis solo se presentó en un 24,3% de la población. Por otra parte, la densidad mineral ósea en el cuello femoral fue de un 18% normal, un 47% osteopenia y un 34% osteoporosis. En comparación con la población sana que no consume glucocorticoides, la DMO en cuello femoral solo representó un 5,7% de osteoporosis en la población.

Dicha DMO en esta población de estudio disminuyó en mayor porcentaje en cuello femoral, en comparación con la de columna lumbar; sin embargo en ambas se dio una disminución de dicha densidad ósea, por lo tanto las mujeres posmenopáusicas, que son

tratadas con dosis de glucocorticoides, deben realizarse una medición de la densidad mineral ósea, con el propósito de diagnosticar osteoporosis.

Además, Pedrero (2011) estudió la densidad mineral ósea, específicamente en la columna lumbar relacionada con la edad y el uso de glucocorticoides. Inicialmente se realizó el estudio en los periodos premenopáusico y posmenopáusico con respecto a la DMO-L.

Se observó que la densidad mineral ósea lumbar ideal en mujeres con una edad menor a 43 años es de  $1,110\text{g/cm}^2$ . Cuando las mujeres tiene una edad entre 43-54 años, se considera que se encuentran en periodo de premenopausia con una disminución de la densidad ósea mineral de  $1,011\text{g/cm}^2$ , en periodo de posmenopausia menor a 10 años de evolución con una edad de 54-70 años la densidad mineral ósea disminuye a  $0,927\text{g/cm}^2$  y cuando la mujeres posmenopáusicas con una edad de 70 años con más de 10 años de evolución presentan una densidad mineral ósea lumbar de  $0,829\text{g/cm}^2$ . Asimismo, la DMO-L es directamente proporcional con la edad de las mujeres, es decir con el aumento de la edad se disminuye la DMO-L.

Consecutivamente se observó la DMO-L de las mujeres en diferentes rangos de edad, por lo tanto se puede observar que las mujeres menores a 50 años tienen una DMO-L de  $0,993\text{ g/cm}^2$ , las que tienen una edad de 50-60 años tienen una DMO-L de  $0,9165\text{ g/cm}^2$ ; las mujeres con edad entre 60-70 tienen una DMO-L de  $0,845\text{ g/cm}^2$  y mayores a 70 años presentan una densidad mineral ósea de  $0,831\text{ g/cm}^2$ . Las mujeres posmenopáusicas mayores a 60 años son las que presentan una mayor disminución de la DMO-L.

Por otra parte, Reyes y Moreno (2005) realizaron un estudio observacional en la cual el objetivo principal fue estudiar la prevalencia de osteopenia y osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. Por lo que se pudo observar que del total de la población de estudio, 23 tuvieron una densidad mineral ósea normal, 34 presentan osteopenia y 58 mujeres tienen osteoporosis. De las 58 mujeres con osteoporosis, todas presentaban un rango de edad entre 55 y 75 años. Por lo tanto se observa que un 82,8% de las mujeres estudiadas con osteoporosis tenían una edad menor a 75 años.

Por lo tanto, los autores Dawson, El Hajj y Clark (2013), dicen que la formación de la masa ósea se alcanza a los 25 años, luego de los 25 años a los 40 años se mantiene el pico de masa ósea y por último, después de los 40 años se da la pérdida de la masa ósea (p. 3). Por lo que ellos concuerdan con el estudio realizado por los autores Hinojosa y Berrocal (2007) ya que se observó que un 79,3% de la población de estudio presentaba osteoporosis, por lo cual estos autores indican que el pico de masa ósea se alcanza a los 30-35 años, después de los 40 años las mujeres posmenopáusicas pierden la masa ósea hasta un 4% por año.

Analizando los estudios anteriores, se puede encontrar concordancia con todos los autores mencionados ya que las mujeres en edad avanzada con AR, presentan una disminución de la densidad mineral ósea. Esto se debe a que a las mujeres, cuando alcanzan el periodo de menopaúsica aproximadamente después de los 50 años, se les disminuyen los estrógenos y la formación del hueso es menor que la reabsorción ósea, por lo cual ello representa una mayor prevalencia de enfermedades óseas como la osteoporosis. Se posiciona el sexo y la edad como factores asociados a estas enfermedades, esto se debe a que la osteoporosis es causada por un desequilibrio de los osteoblastos y osteoclastos por lo cual en el periodo posmenopáusico ya no se da la remodelación del hueso y se genera la pérdida ósea.

Siendo esta población de estudio muy importante ya que una mujer posmenopáusica diagnosticada con artritis reumatoide y que además sea tratada con glucocorticoides, presentará, como se observó anteriormente, problemas óseos ocasionados propiamente por la AR como por la osteoporosis que pueden llegar a presentar si no son tratadas de una forma correcta, es importante mencionar que una enfermedad reumática como la AR, se da principalmente en mujeres por lo que las hormonas femeninas juegan un papel significativo en ellas, debido a la disminución que se presenta cuando alcanzan una edad avanzada.

## **Osteoporosis**

En el siguiente apartado se analizará el efecto de la osteoporosis ocasionada por el uso de glucocorticoides, en las mujeres posmenopáusicas con AR, según la información recopilada que corresponde al 16,7% (n=3) de los artículos seleccionados.

Como se mencionó anteriormente, el sexo y la edad son factores asociados a la osteoporosis, además de estos factores se encuentra el uso de los glucocorticoides, estos son fármacos que se utilizan como terapia antiinflamatoria en la artritis reumatoide, los glucocorticoides son efectivos en dicha patología, sin embargo se deben de utilizar por periodos cortos ya que uno de sus principales efectos adversos es la osteoporosis (Uribe et al, 2010 p .121).

Por otra parte, se mencionó que la causa más frecuente de osteoporosis es la inducida por el consumo de glucocorticoides, además se recalcó que estos medicamentos son utilizados en enfermedades crónicas como la AR, como terapias farmacológicas por un largo periodo de tiempo y es la pérdida ósea uno de los principales efectos adversos más incapacitante en la terapia con glucocorticoides (Florero, 2006 p 124).

Asimismo, Pedrero (2011) realizó un estudio con respecto al uso de glucocorticoides en las mujeres posmenopáusicas, por lo tanto se observó que la DMO-L en esta población disminuyó de 0,925g/cm<sup>2</sup> a 0,873g/cm<sup>2</sup> cuando dichas mujeres utilizaban estos fármacos. Por otra parte se relacionó la edad de las mujeres posmenopáusicas que utilizan glucocorticoides, Las mujeres con una edad menor a 50 años, la DMO-L pasaron de 1,004g/cm<sup>2</sup> a 0,976g/cm<sup>2</sup>; las mujeres con una edad entre 50-60 años, la DMO-L pasaron de 0,953g/cm<sup>2</sup> a 0,880g/cm<sup>2</sup>. Las mujeres con una edad entre 60-70 años la DMO-L pasaron de 0,848g/cm<sup>2</sup> a 0,844g/cm<sup>2</sup>. Y por último, las mujeres con una edad mayor a 70años la DMO-L pasaron de 0,834g/cm<sup>2</sup> a 0,828g/cm<sup>2</sup>.

Se observó que en todas las edades la DMO-L disminuyó, sin embargo las mujeres posmenopáusicas con una edad entre 50-60 años que utilizan estos medicamentos, representan la mayor disminución de la DMO-L, por lo tanto está relacionada con la categoría

de análisis anteriormente mencionada, ya que la edad, el sexo y el uso de glucocorticoides están relacionados con la disminución de a DMO-L.

Es importante recalcar que la osteoporosis asociada al uso de glucocorticoides es un dato importante, ya que de las 46 mujeres que presentaron osteoporosis, 31 de ellas utilizaron glucocorticoides, por lo cual cabe mencionar que estos medicamentos son causantes de la osteoporosis según la organización mundial de salud (OMS).

Seguidamente, el estudio realizado por Quesada (2001) analizó la relación beneficio-riesgo de los efectos ocasionados por los glucocorticoides, se pudo determinar que la mayoría de los pacientes con AR que utilizan glucocorticoides son las mujeres. Ya que, según su literatura, uno de los efectos más importantes en la AR son el síndrome de Cushing y la osteoporosis, pero al ser este un estudio observacional solo se pudo determinar la prevalencia de síndrome de Cushing en un 12% de la población. Cabe recalcar que este autor menciona que el uso de glucocorticoides es un factor de riesgo para desarrollar osteoporosis, como fue demostrado en la tesis de Esteban García Vargas para optar por el grado de Licenciatura en Medicina y Cirugía, donde se observa que el 93,94% de los pacientes que tenían osteoporosis usaban glucocorticoides. En este estudio no se pudo determinar la prevalencia de osteoporosis, ya que no se utilizó un análisis densitométrico.

Por otra parte Rojas y Zúñiga (2012) mencionan que la AR es una enfermedad crónica de causa desconocida que se caracteriza por ser sistémica, de tipo inflamatoria, por lo tanto si no se logra controlar produce destrucción progresiva de las articulaciones afectadas, por lo cual puede ocasionar incapacidad músculo esquelética progresiva importante; además, dentro de los síntomas se menciona dolor articular, rigidez, inflamación de las articulaciones y problemas mecánicos articulares. El tratamiento no farmacológico es el ejercicio, de acuerdo con las características de su enfermedad; el tratamiento farmacológico en farmacia comunitaria, en casos de dolor e inflamación, debe proponer el uso de analgésicos y AINES en terapia combinada con otros fármacos; también se utiliza los glucocorticoides de los cuales se recomienda utilizar menos de 15mg y por el menor tiempo posible, ya que pueden ocasionar osteoporosis y utilizarlos en combinación con calcio y

vitamina D. El tratamiento a nivel hospitalario debe considerar el uso de los FARMES. Estos autores hacen mención que la importancia de utilizar los glucocorticoides por periodos cortos ya que como se observó en estudios mencionados anteriormente estos fármacos causan osteoporosis. El principal aporte de ellos fue relajar un manual básico de opciones de tratamiento en CR.

Dentro de la investigación realizada por los autores antes mencionados, todos concuerdan en que el efecto de los glucocorticoides en las mujeres posmenopáusicas con AR, causa osteoporosis por lo cual se debe utilizar por periodos de tiempo cortos y a dosis bajas; además esta categoría de análisis se relaciona con la categoría de análisis de hormonas femeninas, ya que estas dos causan disminución de la densidad mineral ósea.

Además, con la información recopilada por el autor Estrach (2005) se hace mención a que estos medicamento se consideran como factores de riesgo para causar osteoporosis, ya que son fármacos que por su mecanismo de acción alivian los síntomas inflamatorios de la AR, por lo que se recomienda utilizarlo como ventana de oportunidad; es decir al inicio del tratamiento farmacológico junto con los FARMES, esto con el propósito de que los GC disminuyan la inflamación, mientras los FARMES comiencen hacer su efecto terapéutico. Por otra parte se indica que no existen dosis seguras de los GC, pues son considerados fármacos que deben ser utilizados bajo estrictos controles médicos y así cuantificar la DMO, con el propósito de no causarles osteoporosis ya que esto les deterioraría la calidad de vida de estas mujeres. Por otra parte, es importante recalcar que una mujer en edad avanzada con AR, tiene problemas físicos, psicológicos y sociales, por ello su salud se ve afectada, además si ellas toman GC por largos periodos y a dosis no recomendada en estos paciente, se podría causar que la DMO disminuya en mayor cantidad, hasta el grado de causarles osteoporosis por lo cual esta población de estudio requiere de un estricto control con los medicamentos que toma.

En relación con el segundo objetivo específico de esta investigación, relacionar las hormonas femeninas y el uso de glucocorticoides con la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con AR y según la información recopilada en las anteriores categorías de

análisis (Hormonas femeninas y osteoporosis), las mujeres posmenopáusicas son propensas a desarrollar osteoporosis, esto se debe a que la disminución de los estrógenos y el desequilibrio entre la resorción y formación ósea, ocasionada por los glucocorticoides, son causantes de la disminución de la DMO; además, la AR se da principalmente en mujeres en edad avanzada, en personas mayores a 50 años aproximadamente presentan una resorción ósea significativamente, por lo que es importante recalcar que esta población de estudio, además de tener AR, la cual es una enfermedad crónica que afecta sus articulaciones, también presentarán problemas óseos ocasionados por el uso de glucocorticoides, la edad y el sexo. Por otra parte, es fundamental mejorar la calidad de vida de ellas, utilizando los GC de una forma correcta, con el propósito de no afectar su salud u ocasionarle osteoporosis, ya que, como se observó en estudios anteriores, el uso de estos fármacos disminuye la DMO.

### **Artritis reumatoide**

En el siguiente apartado se analizará la eficacia y las reacciones adversas de los medicamentos para tratar la AR, en las mujeres posmenopáusicas, según la información recopilada que corresponde al 33,3% (n=6) de los artículos seleccionados.

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune, crónica y progresiva, la cual debe ser tratada en las primeras etapas de la enfermedad, pues causa deformidad y destrucción articular (Uribe et al, 2010, p. 23). Al ser una enfermedad crónica, no tiene cura, sin embargo con un tratamiento terapéutico efectivo se mejora la calidad de vida de las mujeres posmenopáusicas diagnosticadas con esta, ya que esta enfermedad es incapacitante por lo que aumenta la morbi-mortalidad de estas personas.

El tratamiento terapéutico de la AR, se basa en los medicamentos FARMES sintéticos y biológicos. Los medicamentos FARMES sintéticos actúan en la reducción y prevención del daño articular, además son fármacos tóxicos por lo cual debe ser monitoreado por el médico y los efectos analgésicos se obtienen a partir de 2-6 meses. Por otra parte, los

FARMES biológicos son mejor tolerados y más efectivos, también mejoran la capacidad de inducir la remisión en muchos pacientes con AR y modifican la evolución de la enfermedad (Uribe et al, 2010, p. 79-80 y 90).

Según los autores Pérez (2010), Madriz (2009), Amay (2015), León (2013) y Salas (2014), la terapia biológica es una excelente opción en el tratamiento de la AR, ya que estos fármacos son efectivos en disminuir la progresión del padecimiento, y así lograr que estos pacientes gocen de una vida normal. Por otra parte, el autor Alañon (2013) estudió los principales efectos adversos de los medicamentos biológicos, estos son los que afectan los sitios locales donde se administran los fármacos, ya que no se administran por vía oral.

Tabla 13. Fármacos biológicos más efectivos para tratar la AR.

Estudios	Fármacos utilizados	Más efectivo	Resultados
Pérez (2010)	Denosumab y Metotrexato	Denosumab	El denosumab aumentó la DMO-L y en cadera, por lo que se observó que con el Metotrexato disminuyó
Madriz(2009)	Adalimumab y Etanercept	Etanercept	Es el más efectivo y más tolerado.
Amay (2015)	Adalimumab, Etanercept e infliximab	Infliximab	Se disminuyó la rigidez y el dolor articular
León (2013)	Rituximab	Rituximab	disminuye su DAS28(Valora el grado de actividad de la artritis reumatoide) y hace que no progrese la enfermedad
Salas (2014)	Adalimumab, Etanercept e infliximab	Infliximab	altamente efectivo como inductor de

			remisión en la artritis reumatoide
--	--	--	---------------------------------------

Fuente: Elaboración propia de la información recopilada por Pérez (2010), Madriz (2009), Amay (2015), León (2013) y Salas (2014).

En razón al cuadro anterior, el medicamento biológico denosumab, es un anticuerpo monoclonal, utilizado como tratamiento en enfermedades óseas como: osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en destrucción del hueso causada por AR (Baro et al, 2013, p. 5-6).

Asimismo, el estudio de Pérez (2010), cuyo propósito fue valorar los cambios de la DMO presentes en mujeres posmenopáusicas que utilizan el denosumab como tratamiento farmacológico, se determina que al año de tomar este fármaco, se observó el aumento de la DMO-L la cual pasó de 4,6% hasta un 7%, la DMO en cadera de 2,1% hasta un 3,6%. Por lo cual es importante recalcar que en esta población de estudio, la DMO aumentó y benefició la calidad de vida, ya que las mujeres posmenopáusicas tienen un riesgo a desarrollar osteoporosis por la disminución de la DMO que les genera los factores de riesgo ya antes mencionados.

Seguidamente, se estudió el efecto discontinuo y reinicio del tratamiento de denosumab, posicionando este fármaco por su rápida acción en reducir o aumentar la DMO, cuando se suspende o se sigue utilizando este medicamento, además de presentar una eficacia a largo plazo y la reversibilidad de su acción. Se observó que las mujeres posmenopáusicas que utilizaron (60 mg cada 6 meses) continuaron incrementando la DMO. Para el grupo que dejó el tratamiento durante un año, se observó el descenso de la DMO, que fue recuperado cuando reinicio el tratamiento.

Por otra parte, se observó la eficacia de este medicamento. Por lo cual el estudio FREEDOM es aleatorio, controlado con placebo y doble ciego, realizado en 7.868 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, con una edad media de 72,3 años. El 23% presentaba al

menos una fractura vertebral. El objetivo principal de este estudio fue valorar la eficacia del denosumab 60 mg subcutáneo cada 6 meses, durante 36 meses. Por lo cual la DMO- L aumentó un 9,2% y un 6,2% la DMO en cadera.

Asimismo, Pérez (2010) hace mención al estudio de Cohen et al (2008), en el cual se realizó con el objetivo de valorar la acción del denosumab en el daño estructural de las manos, con una población de 227 pacientes con AR tratadas con Metotrexato. Se establecieron 3 grupos: uno de control con Metotrexato, otro donde los pacientes tomaban 60mg de denosumab y el último tomaba 180 mg cada 6 meses. Durante un año se observaron menos erosiones en los pacientes que fueron tratados con denosumab, en comparación con los que tomaron únicamente Metotrexato. Por lo que la DMO se incrementó en los grupos de denosumab y se observó un descenso de la DMO en cadera de los pacientes que tomaron Metotrexato.

Se debe recalcar que el Metotrexato es un FARME sintético, por lo cual se observó una disminución de la DMO en cadera en la población que tomo este fármaco, esto se debe a que este medicamento alcanza concentraciones importantes en el líquido sinovial de las articulaciones a largo plazo (Uribe et al, 2010, p. 81-82), además es un medicamento que por su mecanismo de acción no se recomienda utilizar en mujeres mayores de 50 años ya que representa un factor de riesgo asociado a la osteoporosis, además implica un riesgo es la toxicidad hematológica. Por otra parte, en comparación con el denosumab que es un medicamento biológico este es mejor tolerado y presenta una rápida acción en disminuir o aumentar la densidad mineral ósea.

Además, el estudio descriptivo realizado por Madriz (2009) demostró que la terapia biológica con el Adalimumab y Etanercept el uso es mayor que el costo. Por lo tanto, los medicamentos biológicos son las más utilizados en la AR, sin embargo el Etanercept es el más usado; esto se debe a que según Uribe et al (2010): “El ETN en monoterapia o en combinación con MTX, ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño de las articulaciones (medido a través de análisis radiológico) y ha mostrado mejorar la función física” (p 92).

Seguidamente a pesar de que la terapia biológica es más costosa, estos son más tolerados y más efectivos en estas pacientes, por lo tanto este autor recomienda que dentro de la farmacoterapia en los pacientes con AR, se utiliza la combinación de los FARMES sintéticos, biológicos y glucocorticoides, también se utiliza una terapia únicamente con FARMES sintéticos y biológicos y son efectivos. Por otra parte, el medicamento FARME sintético más utilizado en los pacientes con AR es el Metotrexato. Cabe recalcar que, a pesar de que los medicamentos glucocorticoides antes mencionados causan osteoporosis en las mujeres posmenopáusicas con AR, estos son efectivos en el tratamiento sintomatológico del paciente, por lo cual al utilizarlo por periodos cortos de menos de dos años, los efectos sobre la DMO no son tan relevantes.

Como se observó en el cuadro anterior (ver tabla 13), los estudios realizados por Amay (2015) y Salas (2014), con respecto a la efectividad de los medicamentos biológicos como: Adalimumab, Etanercept e infliximab. El infliximab es el más efectivo en la AR, por lo que los síntomas de dolor y rigidez presentes en esta enfermedad se disminuyó, cuando los pacientes comenzaron su terapia farmacológica con este medicamento; además ningún medicamento ha mostrado mejor eficacia con respecto al Metotrexate, sin embargo el infliximab es el que se recomienda como segunda opción terapéutica, además Salas señaló que este fármaco era efectivo en la remisión de la enfermedad e inhibición de la progresión de daño articular aun en personas que no utilicen el Metotrexato.

Por otra parte, Alañon (2013) indicó que la prevalencia de las enfermedades artropatías en la población de estudio fue la AR con un 63%, Por lo tanto la AR representó la enfermedad más prevalente con respecto a las enfermedades artropatías, es decir enfermedades reumáticas; además, para tratar la AR, otro aspecto a recalcar son la frecuencia de medicamentos biológicos utilizados en esta población. Se observó un 31% etanercept, un 26% infliximab, un 25% adalimumab, un 9% rituximab, un 6% tocilizumab y un 3% abatacept, es el etanercept el medicamento biológico más utilizado.

Según la información recopilada anteriormente, el etanercept representó el medicamento biológico más utilizado, se administra por vía subcutánea, además reduce la progresión del daño articular, por lo tanto aumenta la función física de las personas, sin embargo presenta efectos adversos como enrojecimiento, dolor, alergias e hinchazón en el sitio de administración, además este fármaco se distribuye ampliamente en el sitio sinovial de las articulaciones (Uribe et al, 2010, p. 92) y (Mora, Ortega y Bourlon 2010, p. 260).

Por otro lado el infliximab también es un medicamento biológico, pero se administra por vía intravenosa, por lo que es recomendado utilizarlo en combinación con Metotrexato. Los efectos terapéuticos se alcanzan de unos días a 4 meses. Si al pasar este periodo, no se obtienen los efectos esperados, se debe cambiar de fármaco ya que no es efectivo en ese paciente.

Al comparar los medicamentos infliximab y etanercept, ambos son medicamentos biológicos, actúan en la inhibición del factor de necrosis tumoral (anti-TNF), reducen la inflamación y detienen el avance de la enfermedad, por lo cual su diferencia radica en la vía de administración; el primero se administra por vía intravenosa y el otro por vía subcutánea. Estos fármacos son efectivos en la AR, con respecto a las vivencias de estos pacientes, ellos indican que no hay relevancia con respecto a la vía de administración ya que al ser administrados por vía IV aprovechan para consultar al médico con respecto a su patología y se da una atención más individualizada por lo que el profesional en salud en cada una de las citas puede valorar la patología y verificar si el medicamento está siendo efectivo, por otra parte el medicamento administrado por vía subcutánea los pacientes se lo administran solos por lo que no se muestra ningún inconveniente al respecto, sin embargo la forma de administración correcta depende propiamente de ellos (Torralba, 2012).

Seguidamente, comparando los medicamentos fármacos sintéticos y biológicos, se observó que los pacientes tienen una satisfacción con el tratamiento biológico, por lo que cabe recalcar que ambos son efectivos en la AR, sin embargo los medicamentos biológicos mejoran aún más la calidad de vida de las mujeres posmenopáusicas, ya que los fármacos sintéticos son administrados por vía oral, por lo cual muchas veces los pacientes se ven

expuestos a tomar gran cantidad de tabletas para alcanzar los efectos terapéuticos deseados, esto conlleva a causarles problemas importantes a nivel gastrointestinal.

Con respecto a la seguridad de los medicamentos biológicos, solo el 33,2% de los pacientes, es decir 71 personas, notificaron haber tenido una o más reacciones adversas.

Seguidamente, el fármaco tocilizumab fue el que presentó un mayor número de pacientes con reacciones adversas con un porcentaje de 64, seguido de rituimab 47%, infliximab 33%, etanercept 33%, adalimumab 25% y el abatacept 17% fue el que generó menos reacciones adversas en la población de estudio. Por consiguiente se analizaron las principales reacciones adversas que causan estos medicamentos.

Tabla 14. Efectos adversos de los medicamentos biológicos.

Fármaco	Porcentaje %	Vía de administración	Principales efectos adversos
Rituximab	47	SC e IV	vómito, náuseas, reacciones cutáneas, infecciones y dolor o enrojecimiento en el punto de inyección
Abatacept	17	IV	reacciones cutáneas, dolor de cabeza, malestar general, aumento de peso, sequedad del globo ocular, náuseas y vomito
Infliximab	33	IV	Reacciones cutáneas, infecciones y dolor de cabeza.
Tocilizumab	64	IV	reacciones cutáneas, dolor de cabeza, malestar general y dolor o enrojecimiento en el punto de inyección
Etanercept	33	SC	Dolor o enrojecimiento en el punto de la inyección y reacciones cutáneas.
Adalimumab	25	SC	dolor o enrojecimiento en el punto de la inyección, reacciones cutáneas e infecciones

Fuente: Elaboración propia de la información recopilada por Alañon (2013).

Se observó en el cuadro anterior, que las principales reacciones adversas generadas por los fármacos biológicos son locales ya que estos medicamentos se administran de forma parenteral ya sea IV o SC, por lo que carecen de efectos adversos a nivel gastrointestinal, ya que no son administrados por vía oral; sin embargo el tocilizumab fue el que registró mayor cantidad de reacciones; además, según Uribe et al (2010): “el TCZ es el único medicamento que muestra mayor eficacia que el MTX” (p 97). El Metotrexato es un medicamento sintético que se puede administrar por vía parenteral o no parenteral, y presenta gran cantidad de efectos adversos, pero si se administra de forma parenteral estos efectos disminuyen.

En relación con el primer objetivo específico, *Comparar la efectividad y reacciones adversas de los medicamentos FARME sintéticos y biológicos*, y debido a que los glucocorticoides se utilizan para tratar la artritis reumatoide en mujeres posmenopáusicas, se pudo observar que las mujeres posmenopáusicas con AR, representa una población de estudio

que requiere de monitoreo constante pues un tratamiento no efectivo puede ocasionar efectos adversos importantes como lo es la osteoporosis, porque ellas son propensas a desarrollar esta patología. Por lo que una paciente que requiera medicamentos para la AR, los FARMES sintéticos y biológicos junto con los glucocorticoides constituyen una terapia farmacológica efectiva en el tratamiento de esta enfermedad, para poder conseguir que las personas gocen de una vida normal. Esta enfermedad es muy incapacitante y genera muchos efectos perjudiciales en la salud, les ocasiona problemas físicos, psicológicos y sociales. Asimismo, muchas veces estos pacientes no logran alcanzar los efectos farmacológicos deseados, debido a esto se inició este proyecto de graduación enfocado a esta población de estudio porque muchas veces los pacientes no son tratados de una forma correcta y no cuantifican los riesgos que pueden generar los GC en ellos.

Seguidamente la terapia biológica, como se observó anteriormente es muy efectiva en tratar la AR, por lo que son fármacos mejor tolerados y más efectivos, además de que evitan la remisión de la enfermedad y los efectos adversos no se consideran importantes ya que estos se deben a problemas propiamente del sitio de administración. Por otra parte, los medicamentos FARMES sintéticos se administran por vía oral por lo cual los efectos se dan a nivel gástrico y ocasionan náuseas, vómito y dolor de estómago, por ello resulta incómodo para estos pacientes. Es importante mencionar que los mecanismos de acción de ambos fármacos son lentos, es decir muchas veces debe pasar meses para alcanzar los efectos terapéuticos deseados; en estos casos se recomienda el uso de GC, cuando se utiliza como ventana de oportunidad, mientras los medicamentos biológicos o farmes comiencen a ejercer su efecto deseado.

En relación con lo anterior como se observó, los GC se deben de tomar por periodo cortos ya que estos causan osteoporosis. Por ello, con esta investigación quedó demostrado que una mujer posmenopáusica y que además consuma estos fármacos es propensa a desarrollar disminución de la densidad mineral ósea, hasta llegar a causarles osteoporosis, por lo cual los medicamentos GC, sí son efectivos en los efectos inflamatorios pero solo por el periodo en que los medicamentos FARMES o biológicos comiencen a ejercer sus efectos. No son recomendados para que las pacientes los tomen toda su vida. Asimismo, es importante

recalcar que si un paciente, en un periodo prudente para el médico, se da cuenta que el FARMES no es efectivo, este debe ser cambiado por otro o bien adicionar a la dosis, un medicamento biológico. Por ello se debe valorar si en realidad necesita o no un GC, ya que si solo con el GC la persona está satisfecha es porque la combinación de los medicamentos para tratar la AR no está siendo efectiva en el tratamiento. Es muy significativo que todas las personas con AR, específicamente las mujeres posmenopáusicas, se les hagan exámenes y monitorio con respecto a su patología y a la DMO, porque sería perjudicial que, a pesar de que carguen con la AR, también tengan que lidiar con la osteoporosis.

Por último, los medicamentos biológicos como: el denosumab, infliximab y etanercept son más efectivos para tratar la AR, cabe recalcar que el denosumab es un producto utilizado para tratar la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y que, además, es efectivo en tratar la AR. Por lo que este medicamento es efectivo en mujeres que tengan una avanzada disminución de la densidad mineral ósea ya que, como se observó en estudios anteriores, aumenta la DMO. Es importante considerar la terapia biológica en la AR en mujeres de edad avanzada y valorar si requiere GC antes de que este medicamento comience hacer los efectos farmacológicos deseados.

Además evaluar si las mujeres posmenopáusicas requieren de un medicamento farmacológico sintético, no se debe utilizar el Metotrexato en el tratamiento farmacológico, ya que según Dueñas y Castillo (2013): “El MTX puede ser un factor de riesgo adicional para OP, en especial en mujeres posmenopáusicas, que de por sí cuentan con múltiples factores de riesgo para esta” (p. 67). Por consiguiente, no es un medicamento efectivo en este tipo de población ya que representa un factor de riesgo como la osteoporosis y también presentan toxicidad en personas de edad avanzada.

## **Salud**

En el siguiente apartado se analiza la salud las mujeres posmenopáusicas con AR y como se afecta su calidad de vida, según la información recopilada que corresponde al 27,8% (n=5) de los artículos seleccionado

Es importante recalcar que la AR es una enfermedad crónica, autoinmune y progresiva, por lo cual si estos pacientes no son tratados de manera correcta, este padecimiento continua afectando las articulaciones y por ende su calidad vida, sin embargo la información recopilada en esta categoría no hace mención específicamente a la calidad de vida de las mujeres en periodo de posmenopausia. Ello es muy significativo tal y como se observó en las categorías anteriormente mencionadas (hormonas femeninas, osteoporosis y AR), las mujeres posmenopausias son propensas a desarrollar osteoporosis, por lo cual tienen la DMO disminuida. Por esto se considera que la calidad de vida es primordial en estas mujeres, ya que se les debe dar un apoyo integral que involucre tratar la enfermedad y su bienestar personal.

Asimismo, según Redondo et al (2008): “La AR afecta no solo a la calidad de vida del que la padece, por su naturaleza altamente incapacitante, sino también a su cantidad, ya que la esperanza de vida de estos pacientes se reduce entre cuatro y diez años” (p. 361). Por otra parte, la salud no significa estar exento de una enfermedad, ya que existen factores sociales, físicos y psicológicos que afectan la calidad de vida de las personas y por lo tanto los pacientes con AR no gozan de salud, es decir este padecimiento afecta los estados emocionales pues causan problemas relacionados con la habilidad para trabajar, realizar tareas cotidianas y en las actividades sociales (Chico et al, 2012, p. 49-50).

Tanto Abalos et al (2011), Chico et al (2012), Vinaccio et al (2005), Ambriz et al (2015) y Redondo, Miguel y Pérez (2007), realizaron estudios con respecto a cómo se afecta las características físicas, sociales y psicológicas de los pacientes con AR, por lo que concuerdan en que estos factores se ven afectados en este padecimiento y además se afecta la calidad de vida de estos pacientes.

Tabla 15. Resumen de los estudios con respecto a la salud de los pacientes con AR

Estudios	Resultados	Conclusiones
Abalos et al (2011)	DAS28 (actividad de la enfermedad, disminuido en pacientes que tomaron medicamentos biológicos como el infliximab y etanercept. SF-36 (valora la calidad de vida relacionada con la salud) aumentó la actividad física mental de los pacientes. QOL-RA (calidad de vida en la artritis) aumento, ya que se disminuyó la depresión y el dolor.	La terapia anti-TNF es beneficioso a los que se refleja mejora la calidad de vida, disminuyendo la actividad y previene la discapacidad de los pacientes con AR.
Chico et al (2012)	La personas con AR tienen afectado el DAS28(actividad de la enfermedad) y HAQ (capacidad funcional), por lo cual el cuestionario psicológico CAVIAR relaciona de forma negativa con casi toda las variables de bienestar psicológico como (satisfacción sexual y laboral, personal y bienestar físico)	Las variables laborales y sexuales se ven más afectadas en pacientes femeninos con una edad mayor a 60 años. El HAQ es el elemento clínico más importante asociado con la afectación del bienestar psicológico.
Vinaccio et al (2005)	Los pacientes con AR tiene niveles altos de autoeficacia, por lo que contribuye a la adaptación de los pacientes frente a la enfermedad, además se disminuye la desesperanza y la incapacidad cuando consumen el tratamiento farmacológico efectivo.	Los factores sociales y psicológicos en el tratamiento de la AR puede modificar la experiencia de este padecimiento.
Ambriz et al (2015)	Los pacientes con AR tienen el SF-36 disminuido, ya que se disminuye la calidad de vida, y se ve afectado la función física, mental, emocional, la salud y presentan dolor corporal.	La percepción del dolor y la discapacidad se da en la mayoría de casos con enfermedades reumáticas, afectando la salud de estos pacientes.
Redondo, Miguel y Pérez (2007)	Las variaciones en la depresión que presentan los pacientes con AR, incluye el	Se debe dar a los pacientes con AR psicología básica, para

	dolor y la discapacidad, además el tiempo de la enfermedad es inversamente proporcional a la ansiedad, y por último, a mayor dolor mayor es la ira que presenta la población.	que el paciente aprenda a manejar su dolor y discapacidad.
--	---	--

Fuente: información recopilada de Abalos et al (2011), Chico et al (2012), Vinaccio et al (2005), Ambriz et al (2015) y Redondo, Miguel y Pérez (2007).

Los autores Uribe et al (2010) hicieron mención en que los medicamentos anti-TNF, son fármacos biológicos que se utilizan para tratar la AR, asimismo se indicó que esta terapia farmacológica es efectiva en este padecimiento ya que disminuye la depresión, dolor inflamación y la rigidez que estos pacientes manifiestan. Por lo tanto, estos fármacos son efectivos en mejorar la calidad de vida de las personas diagnosticadas con AR. Por lo que ellos concuerdan con los autores Abalas et al (2011), como se observó en el cuadro anterior, que los medicamentos biológicos específicamente el infliximab y etanercept mejoran la calidad de vida de las personas con AR, además corrigen la salud física y mental, por lo que también disminuye el dolor y la depresión de estos pacientes.

Por otra parte Romero et al (2008) predijeron que los factores predisponentes a una depresión, se debe a la deformidad articular, el dolor crónico, deterioro funcional, limitaciones laborales, por lo cual la depresión incrementa la percepción del dolor, afectando la calidad de vida de estos pacientes. Además, Chico et al (2012) concuerdan con estos autores, como se observó en el cuadro anterior, que la calidad de vida de los pacientes con AR está íntimamente relacionada de forma negativa con el bienestar psicología de la satisfacción laboral; también se observó que los autores Ambiz et al (2015) mencionan que la calidad de vida de una persona con AR está relacionada con la función física, dolor corporal, salud mental y emociones.

Seguidamente, Redondo et al (2008) señalaron que el dolor afecta el enfoque psicológico de los pacientes con artritis reumatoide. Por lo que ellos concuerdan con el estudio realizado por Redondo, Miguel y Pérez (2007), como se observó en el cuadro

anterior, que las variaciones de la depresión en estos pacientes están relacionadas con el dolor y la discapacidad, además a mayor dolor, presentan más ira. Por ello recomiendan darles apoyo psicológico para que aprendan a vivir con esta enfermedad.

Por último los autores Uribe et al (2010) concuerdan con los autores Vinaccia et al (2005), como se observó en el cuadro anterior, los pacientes con AR debido a su afectación física y mental, tienen incapacidad y ello los limita a realizar sus actividades cotidianas.

En relación al tercer objetivo específico: *Mencionar las principales características físicas, sociales y emocionales que afectan la calidad de vida de las mujeres posmenopáusicas con artritis reumatoide*, cabe indicar que la AR es una patología que afecta la salud de las mujeres posmenopáusicas, causando dolor y depresión, por lo que sus actividades cotidianas y en su ámbito laboral se ven afectadas. La salud no es considerada como la ausencia de la enfermedad o en esta patología seria, se deben mantener los síntomas de la enfermedad controlados, ya que salud es un amplio ámbito físico, psicológico y social. Por ello es importante que estas mujeres reciban un apoyo para que aprendan a vivir con la enfermedad.

Analizando todas las categorías de análisis antes expuestas, se puede observar que el infliximab y el etanercept son medicamentos biológicos efectivos para tratar la artritis reumatoides, además por su vía de administración no genera efectos adversos importantes y también se pudo observar que estos mejoran la calidad de vida de estas mujeres, además de mejorar el dolor y la depresión en esta población de estudio. Por otra parte, una de las principales características que presentan estas mujeres es la discapacidad ya que muchas veces los síntomas ocasionados por la AR no les permiten gozar de una vida cotidiana normal. Se observó que el infliximab y etanercept previenen la discapacidad de ellas.

## **CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

En el siguiente capítulo se recalcan las conclusiones obtenidas con base en los objetivos expuestos en el capítulo I, las cuales responden a las preguntas centrales de la

investigación, además se exponen recomendaciones dirigidas a varias entidades, profesionales en salud y estudiantes.

### **Conclusiones**

Se analizó que las mujeres posmenopáusicas son propensas a desarrollar osteoporosis, esto se debe a que estas después de los 50 años aproximadamente, están en periodo de menopausia, por lo cual las hormonas femeninas como los estrógenos se disminuyen y ocasiona que la formación del hueso sea menor que la reabsorción ósea y se dé la disminución de la densidad mineral ósea. Por lo tanto el sexo y la edad son factores asociados a la osteoporosis.

Se concluyó que la administración de los glucocorticoides, es efectiva en mejorar los síntomas antiinflamatorios en estas pacientes, sin embargo cuando se utilizan por periodos largos y con dosis no recomendadas, ocasionan disminución de la densidad mineral ósea y ocasionan osteoporosis, pues estos fármacos causan un desequilibrio entre la resorción y de formación ósea.

Asimismo se analizó que los glucocorticoides son medicamentos efectivos, cuando se administran en la ventana de oportunidad; es decir, cuando se utiliza en conjunto con otros medicamentos para tratar la AR y estos ejercen su acción mientras estos fármacos alcanzan sus efectos terapéuticos deseados. Por lo cual no causaría osteoporosis en esta población de estudio ya que se usaría por un periodo corto; los medicamentos para tratar la AR ejercen su efecto aproximadamente después de unos meses de tratamiento, por lo cual es indicado recomendarlos a dicha población.

Se identificó que los medicamentos biológicos son efectivos en esta población de estudio, principalmente el infliximab y etanercept. Estos son medicamentos que no generan efectos adversos importantes y además mejoran la calidad de vida de estas mujeres disminuyendo el dolor y la depresión que presentan; además la AR es una enfermedad

incapacitante por lo cual estos fármacos fueron efectivos en prevenir la discapacidad de las mujeres. Por otra parte, el infliximab disminuyó la rigidez articular y es efectivo como inductor de la remisión de la AR.

Se concluyó que el denosumab es un medicamento biológico efectivo en la AR y que además es utilizado en la osteoporosis en mujeres posmenopausias y en enfermedades reumáticas, por lo tanto es un fármaco efectivo en una mujer que presente osteoporosis y que además tenga AR. Se observó que disminuye la DMO-L y se comparó con el Metotrexato, siendo el denosumab más efectivo en aumentar la densidad mineral ósea.

Se señaló que las reacciones adversas se generan tanto en fármacos FARMES sintéticos como en biológicos, sin embargo los medicamentos biológicos son más tolerados y más efectivos, pues no provocan efectos adversos importantes a nivel gastrointestinal; esto se debe a que son administrados por vía intravenosa o subcutánea, en comparación de los Farma sintéticos que son administrados por vía oral y ocasionan náuseas, vómitos y dolor abdominal.

Se concluyó que el Metotrexato es un medicamento sintético que disminuye la masa ósea y aumenta la resorción, por el cual causa osteoporosis, no es recomendado utilizarlo en mujeres mayores a 50 años con AR de las cuales son consideradas posmenopáusicas.

Se identificó que el bienestar psicológico es primordial en las mujeres posmenopáusicas con AR, ya que esta patología afecta sus labores cotidianas por lo que se recomienda que estas pacientes cuenten con un apoyo profesional, para que así logren vivir con esta enfermedad, es por ello que la psicología es importante para que el paciente pueda aprender de su discapacidad y dolor.

Se señaló que el sexo, la edad, el uso de glucocorticoides y el uso de Metotrexato, son factores asociados a la osteoporosis, por lo cual es importante evitar esta patología en las mujeres posmenopáusicas con AR, ya que se disminuye su calidad de vida.

## **Recomendaciones**

### **Universidad Internacional de las Américas**

Se deben implementar cursos libres en los cuales se estudien los medicamentos para tratar la artritis reumatoide, principalmente los FARME y biológicos.

Se les recomienda a los profesores que imparten el curso de Farmacia Hospitalaria, Comunitaria y las diferentes farmacologías a incorporar en su programa del curso, información relacionada al tratamiento para la AR en mujeres posmenopáusicas.

### **Estudiantes de farmacia**

Se les recomienda, realizar proyectos de investigación cuantitativos en relación a los tratamientos farmacológicos utilizados en las mujeres posmenopáusicas en los diferentes niveles de atención privado y público a nivel nacional.

### **Farmacéuticos**

Se les recomienda estar en constante actualización con respecto al uso correcto de los tratamientos para tratar la AR, principalmente en la población femenina posmenopáusica con el propósito de darles recomendaciones farmacológicas efectiva a los pacientes, ya que un uso inadecuado de los glucocorticoides puede deberse a los llamados errores de medición, entre ellos la automedicación por lo que se recomienda realizar un estudio cuantitativo por medio de entrevistas a los farmacéuticos para investigar el actuar de los profesionales en cuanto a la recomendación farmacéutica y el abordaje fármaco terapéutico.

Así mismo, estos profesionales en salud también deben estar en constante actualización con respecto al uso correcto de los glucocorticoides. Por lo cual deben de informarles a la población en general los efectos perjudiciales que generan esos fármacos, si no son tomados de una forma correcta, además deben instar a que no se auto medicuen cuando presenten los síntomas de la AR. Por último los farmacéuticos deben recomendarles a las personas que deben ser valorados por un médico especialista en reumatología.

### **Médicos**

Valorar la calidad de vida de las mujeres posmenopáusicas, ya que a pesar de que los medicamentos biológicos son más costosos, como se observó anteriormente, estos son los más efectivos en esta población de estudio, por lo cual por sus principios éticos deberían considerar estas mujeres como propensas a desarrollar osteoporosis, si no son tratadas de una forma correcta, además deben de estar en constante actualización con respecto al uso adecuado de glucocorticoides específicamente para esta población de estudio.

Brindarle una consulta individualizada, donde se le explique al paciente qué es la enfermedad y cuáles son las consecuencias de realizar una automedicación con los glucocorticoides, esto con el fin de que se los tomen solo cuando el medico les indica.

### **Colegio de farmacéuticos de Costa Rica**

Realizar charlas de actualización farmacéutica continua acerca de los tratamientos para la AR en las mujeres posmenopáusicas y las principales repercusiones que generan los glucocorticoides en estas mujeres.

## **Población**

Se les recomienda a los pacientes con AR, a que deben tomarse o administrar los medicamentos tal y como los indica el médico, por lo cual no deben automedicarse, también deben informarle al médico cuando sienten que los medicamentos no están causando en ellos un efecto terapéutico efectivo.

Además, deben aprender a vivir con la enfermedad por ello es primordial que cuenten con un apoyo psicológico.

## **Caja costarricense del seguro social**

Se le recomienda realizar una evaluación y análisis de cuanto deja de percibir la CCSS cuando un paciente en edad productiva se pensiona por una enfermedad crónica como la AR.

## **Profesionales en salud**

Se les recomienda a los profesionales en salud específicamente a los farmacéuticos, médicos, psicólogos y trabajadores sociales a realizar un abordaje multidisciplinario para tratar al paciente y darle su adecuado seguimiento.

Por lo que se debe desarrollar un plan de manejo para la paciente artrítica posmenopáusica, donde ella conozca sobre su enfermedad y los beneficios, riesgos y precauciones que debe tener con su tratamiento.

Además de recalcar los riesgos de La auto medicación sobre todo con el abuso de los glucocorticoides y sus secuelas a largo plazo. También enseñarlas a identificar signos y síntomas de progresión para que busque ayuda inmediata.

### Referencias bibliográficas

- Ábalos, G., Ruiz, G., Sánchez, D., Ruiz, R., Ramírez, J., Raya, E. y Villaverde, C. (2011). Calidad de vida relacionada con la salud tras terapia anti-factor de necrosis tumoral alfa en pacientes con artritis reumatoide. Un estudio piloto. *Reumatol Clin.* 2011;7(3): 167-171.
- Acón, D., Zapata, N. y Méndez, A. (2012). Artritis reumatoide. *Revista médica de Costa Rica y Centroamérica.* LXIX (602) 299-307.
- Alañon, E. (2014). *Atención farmacéutica para pacientes con enfermedades reumatológicas. Estudio de utilización de fármacos anti-TNF en artritis reumatoide según práctica clínica habitual.* (Tesis doctoral). Universidad complutense de Madrid, España.
- Amay, G. (2015). *Comparación de la eficacia terapéutica entre infliximab, adalimumab, etanercept, en el tratamiento de la artritis reumatoide en el iess de Loja.* (Tesis para optar el grado de médico general). Universidad Nacional de Loja, Ecuador.
- Ambriz, Y., Menor, R., Campos, I. y Cardiel, M. (2015). Calidad de vida relacionada con la salud en artritis reumatoide, osteoartritis, diabetes mellitus, insuficiencia renal terminal y población geriátrica. Experiencia de un Hospital General en México. *Reumatol Clin.* 2015;11(2):68–72.
- Aguado, M. (2007). Osteoporosis inducida por glucocorticoides: ¿qué hay de nuevo?. *Reumatol Clin.* 2007;3 Supl 1:3-8
- Baro, F., Estrevez, A., Quereda, F., Silvan, J. y Villero, J. (2013) Denosumab en mujeres posmenopáusicas. *Menoguía.* La Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM).
- Castaño, M., Castillo, M., Cobo, T., Collantes, E., Corominas, H. y Díaz, F. (2014). *Manual SER de enfermedades reumáticas.* Sociedad Española de Reumatología. 6 edición.

- Chico, A., Carballar, L., Estèvez, M., Garcia, C. y Perns, A. (2012). Factores que influyen en el bienestar psicológico de pacientes con artritis reumatoide. *Revista Cubana de Medicina*. 2012;51(1):48-60.
- Danes, I. y Bosch, M. (2013). Como se puede prevenir y tratar la osteoporosis inducida por glucocorticoides. *Revista medicina clínica*. 120(12):473-5.
- Dawson, B., El Hajj, G. y Clark, P. (2013). *El cuidado de los huesos en la mujer posmenopáusica*. International Osteoporosis Foundation
- Delgado, A., Martin, J., Granados, J. y Anaya, J. (2002). Epidemiología genética de la artritis reumatoide: ¿Qué esperar de América Latina? *Revista Biomédica*. 26:562-84.
- Dueñas, S. y Castillo, H. (2013). Evaluación de la masa ósea en mujeres mayores de 50 años con artritis reumatoide. *Rev Soc Peru Med Interna* 2013 vol 26 (2)
- Estrach, C. (2005). *El uso de glucocorticoides en la Artritis reumatoide temprana*. Seminarios de la fundación española de reumatología. 2005;6:125-9
- Forero, L. (2006). Osteoporosis secundaria y osteoporosis inducida por glucocorticoides (OIG). *Revista Revisiones Clínicas: Salud Uninorte*. 22(2).
- Grossman, S. y Mattson, C. (2014). *Fisiopatología alteraciones de la salud. Conceptos básicos*. 9 edición. España: Wolters Kluwer Health.
- Hernández, R., Fernández, C. y Baptista. (2014). *Metodología de la investigación*. Sexta edición. Mc Graw-Hill / Interamericana Editores.

- Hinojosa, L. y Berrocal, A. (2007). Relación entre obesidad y osteoporosis, en mujeres posmenopáusicas del Hospital Nacional Arzobispo Loayza”. *Revista Acta Médica Peruana*. 24(3).
- Klarenbeck, N., Kerstens, P., Huizinga, T., Dijkmans, B., y Allaart, C. (2010). Artritis reumatoide. *Revista BMJ*. doi: 10.1136/bmj.c6942.
- León, C. (2013). *Respuesta terapéutica en pacientes con artritis reumatoide con rituximab en el servicio de reumatología del Hospital San Juan de Dios*. (Tesis para optar grado de especialista en reumatología). Universidad Rodrigo Facio, Costa Rica.
- Lozano, J. (2001). Artritis reumatoide (I). Etiopatogenia, sintomatología, diagnóstico y pronóstico. *Revista Offarm*. 20:94-101
- Madriz, T. (2009). *Análisis comparativo de la relación costo benéfico de la terapia con inhibidores monoclonales del factor necrosis tumoral, Adalimumab y Etanercept, en el tratamiento de artritis reumatoide refractaria, de los pacientes del servicio de reumatología del Hospital Dr. Rafael Calderón Guardia*. (Tesis para optar grado de licenciatura). Universidad Internacional de las Américas, Costa Rica.
- Mercado, U. y Barbosa, B. (2016). Manifestaciones extra articulares de artritis reumatoide. *Med Int Mex*. 32(6):607-611.
- Nollaa, J., Fitera, J., Gómez, C., Mateoa, L., Valverdea, J. y Escofet, D. (2000). Estudio densitométrico en mujeres posmenopáusicas con artritis reumatoides, tratadas con bajas dosis de glucocorticoides. *Med Clin* 2000; 114:452-3.
- Pedrero, R. (2011). *Valoración de la influencia de diversos factores de riesgo de osteoporosis, en mujeres con artritis reumatoide, tratada con glucocorticoides*. (Tesis doctoral). Universidad de Salamanca, España.

Quesada, S. (2001). *Uso de glucocorticoides en pacientes con artritis reumatoide en el Hospital México*. (Tesis para optar grado de licenciatura). Universidad Iberoamericana, Costa Rica.

RadiologyInfo.org para pacientes (2016). Densitometría ósea (DEXA). Recopilado en: <https://www.radiologyinfo.org/sp/info.cfm?pg=dexa>.

Redondo, M., León, L., Pérez, M., Jover, J. y Abasolo, L. (2008). El dolor en los pacientes con artritis reumatoide: variables psicológicas relacionadas e intervención. *Clínica y Salud*, 19 (3) .359-378. ISSN: 1135-0806

Redondo, M., Miguel, J. y Perez, N. (2007). *El papel del tiempo de evolución de la artritis reumatoide en las emociones negativas*. 13(2-3),141-151.

Reyes, J. y Montero, J. (2005). Prevalencia de osteopenia y osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. *Revista Atención Primaria*. 35(7):342-7.

Rojas, R y Zúñiga, M. (2012). *Guía práctica de las principales consultas farmacéuticas en farmacia privada, síntomas y opciones de tratamiento*. (Tesis para optar licenciatura).Universidad Iberoamericana, Costa Rica.

Romero, M., Stajnsznajder, P., Cassan, A. y Torralba, A. (2010). *Artritis reumatoide Información para pacientes y familiares*. Coordinadora Nacional de Artritis (ConArtritis)

Ruiz, V. y Sanmarti,R. (2012). Tabaco y otros factores ambientales en la artritis reumatoide. *Revista Reumatología Clínica*. 8(6):342–350

Salas, C. (2014). *Respuesta clínica de la terapia anti TNF en pacientes con artritis reumatoide con falla o intolerantes a los FARME no biológicos en el Hospital San*

- Juan De Dios en el periodo de enero 2006 a diciembre 2011.* (Tesis para optar grado de especialista en reumatología). Universidad Rodrigo Facio, Costa Rica.
- Salinas, G., Vargas, J. Garcia, E., Muciño, E., y Galindo, R. (2013). Etanercept y otras terapias biológicas en artritis reumatoide un análisis costo beneficio. *Revista Redalyc.* 51(5):514-21.
- Sociedad norteamericana de menopausia (2010). Manejo de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. *Revista del Climaterio* 2010; 13(76):139-188
- Tercero, M. y Olalla, R. (2010). Artritis reumatoide clínica y arsenal farmacoterapeutico. *Revista Offarm.* 29:48-57.
- Tornero, J., Salas, R., Rodríguez, V., Martín, E., Marengo, J., Gonzalez, I., Gomez, J., Carreño, L., Batlle, E., Balsa, A., Andreu, J., Garcia, J., Martinez, J., y Loza, E. (2010). Actualización del documento del consenso de la sociedad española de reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Revista Reumatología Clínica.* doi: 10.1016/j.reuma.2009,10.006.
- Uribe, L., Gomez, L. y Amariles, P. (2010). Guía de Actuación Farmacéutica en pacientes con Artritis Reumatoide. *Medicarte.* ISBN: 978-958-99559-0-1.
- Velasquez, N. y Michelena, M.(2004). Efectos poco publicados de los estrógenos. Revisión. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela,* 64(3), 139-153. [http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0048-77322004000300004&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322004000300004&lng=es&tlng=es).
- Vinaccia, S., Contreras, F., Restrepo, L., Cadena, J. y Araya, J. (2005). Autoeficacia, desesperanza aprendida e incapacidad funcional en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide. *International Journal of Clinical and Health Psychology.* 5 (1).