

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

CARRERA DE FARMACIA

**“ESTUDIO DE LA INCLUSIÓN DE LA TERAPIA CON EL
INHIBIDOR DE JANUS QUINASA, CITRATO DE TOFACITINIB
(XELJANZ®) PARA EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES
CON ARTRITIS REUMATOIDE EN COSTA RICA”**

FALON BLANCO MORALES

TUTOR: MARIANELA RETANA GAMBOA

SAN JOSÉ, COSTA RICA, 2020

INDICE

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	10
Planteamiento del Problema	10
Objetivos.....	13
Objetivo general	13
Objetivos específicos.....	13
Justificación	14
Antecedentes.....	16
Antecedentes históricos	16
Antecedentes internacionales.....	17
Antecedentes nacionales.....	20
Proyecciones	21
CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL.....	22
Anatomía y fisiología del sistema óseo.....	22
Artritis	30
Artritis reumatoide	32
Población	32
Prevalencia.....	33
Incidencia.....	33
Factores de riesgo.....	33
Manifestaciones Clínicas	36
Fisiología y fisiopatología del dolor	38
Dolor articular.....	40
Inflamación articular en artritis reumatoide	42
Fisiología y fisiopatología de la artritis reumatoide	44

Diagnostico	47
Terapia farmacológica de la artritis reumatoide	52
Tratamiento farmacológico de primera línea.....	52
Analgésicos antiinflamatorios.....	52
Analgésicos	55
Glucocorticoides	55
Tratamiento farmacológico de segunda línea (tratamiento inmunosupresor)	57
Sintéticos	57
Metotrexato	58
Leflunomida.....	59
Sulfasalazina	60
Azatriopina	60
Penicilamina.....	61
Hidroxicloroquina	61
Ciclosporina.....	61
Tratamiento farmacológico de tercera línea drogas modificadoras de la AR.....	62
Biológicos	62
Adalimumab.....	63
Infliximab	64
Etanercept	65
Certolizumab Pegol.....	65
Golimumab	66
Rituximab (RTX)	67
Abatacept	68
Anakinra	68

Tocilizumab	69
JANUS QUINASA	70
Citrato de tofacitinib (Xeljanz®)	70
Tratamiento no farmacológico.....	80
Efectos y calidad de vida de los pacientes.....	81
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO.....	85
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....	95
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	129
BIBLIOGRAFÍA	133
ANEXOS.....	141

CONTENIDO DE FIGURAS

Figura 1. Células del hueso.....	22
Figura 2. Esqueleto de la cabeza y el tronco.....	23
Figura 3. clasificación estructural de las articulaciones	25
Figura 4. Estructura de una articulación sinovial simple.....	26
Figura 5. sección frontal a través de la articulación del hombro derecho	28
Figura 6. Vista sagital del codo.....	28
Figura 7. Ligamentos estabilizadores en la cara anterior (palmar) de la muñeca y vista de una sección a través de los huesos que forman la muñeca y la mano.....	29
Figura 8. Articulación normal.	42
Figura 9. Articulación con artritis reumatoide, células inflamatorias y daño de los componentes articulares.....	43
Figura 10. Caso marcado con anquilosis de las articulaciones.	44
Figura 11. Radiografía de artritis reumatoide marcada en las manos.	44
Figura 12. Las cinco clases de anticuerpos.....	47
Figura 13. Criterios de clasificación de AR del Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR) 2010.....	49
Figura 14. Estructura del adalimumab.....	63
Figura 15. Estructura del infliximab.....	64
Figura 16. Molécula de etanercept.	65
Figura 17. Molécula de Certolizumab Pegol.	66
Figura 18. Molécula de golimumab.	67
Figura 19. Estructura de rituximab.....	67
Figura 20. Estructura de abatacept.	68
Figura 21. Estructura de anakinra.	69
Figura 22. Estructura de tocilizumab.....	69
Figura 23. Tableta de Xeljanz [®] y Xeljanz XR [®]	71
Figura 24. Estructura química de citrato de tofacitinib (Xeljanz [®]).....	72
Figura 25. Representación esquemática del mecanismo de acción de los inhibidores de las Janus quinasas (JAK). STAT: proteínas transductores de señal y activadoras de la transcripción; STAT- P: STAT fosforilada (activa).....	73

Figura 26. Presentaciones de citrato de tofacitinib (Xeljanz [®]).	77
--	----

CONTENIDO DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación estructural de las diartrosis.....	26
Tabla 2. Algunos trastornos articulares comunes.....	30
Tabla 3. Tipos de artritis más comunes.	30
Tabla 4. Artritis reumatoide y factores de riesgo no genéticos.....	34
Tabla 5. Clasificación de los tipos de dolor.....	39
Tabla 6. Enfermedades y características clínicas más frecuentes de dolor articular.....	40
Tabla 7. Función de las diferentes citosinas.	45
Tabla 8. Criterios básicos del ACR para el diagnóstico de artritis reumatoide.	48
Tabla 9. Pruebas para el diagnóstico de AR.	50
Tabla 10. AINE y dosis para el tratamiento de la AR.	53
Tabla 11. AINE selectivos y específicos cox-2 y dosis para el tratamiento de AR.	53
Tabla 12. Factores de riesgo para alteraciones gastrointestinales por AINE.....	54
Tabla 13. Indicaciones para el uso de glucocorticoides en pacientes con AR.....	56
Tabla 14. Parámetros para disminuir efectos adversos gastro intestinales (GI) del metotrexato (MTX).....	58
Tabla 15. Fármacos de segunda línea en el tratamiento de la AR con su dosificación.....	61
Tabla 16. Esquema terapéutico para artritis reumatoide con FARMES convencionales.....	62
Tabla 17. Indicaciones terapéuticas y sus efectos del infliximab y adalimumab.....	64
Tabla 18. Agentes biológicos disponibles en Costa Rica para el tratamiento de la artritis reumatoide.....	70
Tabla 19. Estudios realizados con citrato de tofacitinib (Xeljanz®).....	78
Tabla 20. Terapias no farmacológicas más comunes.	80
Tabla 21. Impacto de las enfermedades crónicas vinculado a la situación social, cultural y económica de las personas de una manera diferencial en su calidad de vida.	82
Tabla 22. Percepción del especialista en reumatología en cuanto a la situación actual sobre Xeljanz® y Metotrexato como tratamientos para la artritis reumatoide.....	101
Tabla 23. Variable de uso de medicamentos inhibidores de Janus quinasa y metotrexato.	106
Tabla 24. Eficacia de xeljanz® y metotrexato en el tratamiento para AR.	107
Tabla 25. Efectos secundarios de Xeljanz® y metotrexato en la artritis reumatoide.....	110
Tabla 26. Calidad de vida de los pacientes con Xeljanz® y Metotrexato.....	113

Agradecimientos

Primero quiero agradecer a quien me ha forjado y dirigido por el camino correcto, a Dios, el que en todo momento está conmigo acompañándome y dándome la fuerza para seguir adelante a pesar de los obstáculos, quien me alentó siempre y me demostró con su amor eterno lo mucho que soy capaz de lograr, para él GRACIAS.

A mi mamá por ser la mujer que siempre está para mí incondicionalmente, por su paciencia, su amor, su entrega y sobre todo por el apoyo a lo largo de todo este proceso sin ella no lo hubiera logrado. Gracias por ser la mejor mamá del mundo, sin duda Dios todos los días nos demuestra a mis hermanos y a mí su amor a través de ella.

A mis papás Emerson y Roy por cumplir al 100% lo que esta palabra implica. Por ser mis ejemplos de constancia y dedicación, además de ser siempre esa combinación perfecta entre exigencia, orientación y amor incondicional.

A mis abuelos Isabel y Orlando por ser los pilares de la familia, mis alcahuetas, mis más grandes fans, motivadores y claro el ejemplo perfecto de amor y bondad.

A mis amigos de carrera por todas las risas, fiestas y estudiadas, pero sobre todo por el apoyo brindado a lo largo de todos estos años, sin ellos nada de esto hubiera sido igual. Gracias, colegas. Pero en especial a mi amiga Natalia Chinchilla, la UIA nos hizo amigas, pero el tiempo y el corazón nos hicieron hermanas y ahora colegas, gracias, por tanto.

A mi tutora la Dra. Marianela Retana Gamboa, la palabra gracias se queda corta para expresarle lo mucho que le agradezco la entrega, dedicación y tiempo que le dio a esta investigación, gracias por tanto apoyo, ayuda, consejos, paciencia y aprendizaje brindado a lo largo de todo este proceso.

A el Dr. Edgar Hernández Mora, gracias por todos los aprendizajes y paciencia brindados a lo largo de toda la carrera. Gracias por enseñarnos siempre desde el corazón y con tanta dedicación.

Dedicatoria

Este trabajo se lo dedico a los soportes de mi vida y a los que más estuvieron durante este proceso: a Dios, a mis padres y a toda mi familia. Por confiar en mí y apoyarme incondicionalmente. Gracias infinitas.

“Para empezar un gran proyecto, hace falta valentía. Para terminar un gran proyecto hace falta perseverancia”.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del Problema

Según Ramírez, Aguilar & Méndez (2012) la artritis reumatoide (AR) es una enfermedad que afecta al 1% de la población adulta en el mundo, es más común entre las personas de 40 y 70 años, pero puede presentarse a cualquier edad. Es una enfermedad tratable, crónica en la cual se busca lograr metas terapéuticas enfocadas en la reducción de los síntomas y el regreso a la función normal de la vida.

Se considera como una patología autoinmune, debido a que el sistema inmune confunde o toma los tejidos sanos como sustancias extrañas y como resultado, el cuerpo se ataca a sí mismo. Afectando principalmente articulaciones periféricas en mano, muñeca y pies. Esto puede llevar a la destrucción del cartílago, erosión ósea y deformidad articular. Conforme esta destrucción aumenta, puede disminuir la expectativa de vida de 3 a 18 años (Ramírez *et al.*, 2012).

En el 2012 el Colegio Americano de Reumatología establece un criterio para evaluar el progreso de la enfermedad que puede ser utilizado por clínicos para considerar la mejoría después del tratamiento y es llamado ACR 20, que se define como la reducción de un 20 % o más en el número de articulaciones que son afectadas. Con esto el médico clasifica la AR de una forma individualizada al enfocarse en características que presentan los pacientes en etapas tempranas y no solo en las etapas más avanzadas de la enfermedad (Ramírez *et al.*, 2012).

El tratamiento de la AR ha evolucionado, por avances en el entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos, siendo estos mecanismos los objetivos del desarrollo de nuevas terapias, aumentando las opciones terapéuticas en estos pacientes. En el manejo de la Artritis Reumatoide, las alternativas terapéuticas son numerosas y además incluyen, desde fomentar una adecuada educación al paciente acerca de la enfermedad y los riesgos, así como sobre los beneficios de la utilización de los tratamientos farmacológicos existentes (Ramírez *et al.*, 2012).

Actualmente, los medicamentos utilizados en el tratamiento de la AR se dividen en tres clases: antiinflamatorios no esteroideos, corticosteroides y fármacos modificadores de la enfermedad, que se clasifican desde las terapias más nuevas como el citrato de tofacitinib (Xeljanz[®]) hasta los fármacos con más tiempo en el mercado como el Metotrexato.

El Metotrexato es la primera línea de tratamiento en AR considerado el estándar de oro por los organismos internacionales expertos en el tratamiento de AR. Sin embargo este fármaco incrementa el riesgo de toxicidad pulmonar severa y la hipoalbuminemia en estos pacientes se relaciona con toxicidad hepática y pulmonar. La anormalidad en la radiografía simple de tórax, más que las pruebas de función respiratorias, provocan riesgo de aumento de neumonitis por metotrexato. Los subgrupos de pacientes con riesgo adicional de desarrollar insuficiencia hepática secundaria al fármaco son obesos, diabéticos y pacientes con hepatitis viral o alcohólica. La evidencia que se observa con respecto a la opinión de expertos sobre las contraindicaciones del fármaco en ensayos clínicos aleatorizados en los últimos 15 años, demuestra que no se aconseja administrar metotrexato en presencia de enfermedad renal significativa, hepatopatía, leucopenia de menos de $3.000/\text{mm}^3$, trombocitopenia de menos de $100.000/\text{mm}^3$, edad de más de 70 años, neoplasia maligna, embarazo o problemas de fertilidad, historia de drogadicción/etilismo crónico, enfermedad pulmonar e infecciones sistémicas agudas o crónicas (Hernandez, 2012).

También está demostrado que cada paciente debe ser tratado bajo el sistema de individualización de terapia y que al ser una enfermedad crónica se deben tener diferentes opciones de tratamiento, por lo que Mondragon (2018) menciona que uno de los fármacos más nuevos y con mayores beneficios en los casos en que el Metotrexato no funcionó bien es el citrato de tofacitinib (Xeljanz[®]) que es un inhibidor potente y selectivo de la familia de las JAK-quinasa. Citrato de tofacitinib (Xeljanz[®]) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa de moderada a severa, que han tenido una respuesta inadecuada o intolerante al Metotrexato. Puede usarse como monoterapia o en combinación con Metotrexato u otros medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) no biológicos (Recientes & uso, 2015).

“También ha demostrado mejorar los signos clínicos, la capacidad funcional, y la calidad de vida de los pacientes con AR y además frena la progresión del daño radiográfico” (Citera *et al.*, 2014, p. 2).

Es un fármaco que ha generado muy buenos resultados en los estudios actuales, sin embargo, se debe de considerar si es para cierto tipo de pacientes o puede ser utilizado de una

manera más generalizada, además se deben tomar precauciones especiales en personas con riesgos de infecciones agudas, crónicas activas o en pacientes con niveles bajos de hemoglobina.

Por esto la importancia de incluir este tratamiento como una nueva alternativa para los pacientes en Costa Rica. Por este motivo ha surgido el problema principal de la investigación, que se plantea con la siguiente pregunta:

¿Cuáles son las ventajas del estudio de inclusión de la terapia con el inhibidor de Janus quinasa, citrato de tofacitinib (Xeljanz®) para el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide en Costa Rica?

Objetivos

Objetivo general

Analizar la inclusión de la terapia con el inhibidor de Janus quinasa, citrato de tofacitinib (Xeljanz[®]) para el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide en Costa Rica.

Objetivos específicos

Determinar las necesidades de una terapia alterna a la tradicional basada en el inhibidor de Janus quinasa, citrato de tofacitinib (Xeljanz[®]) para los pacientes que padecen artritis reumatoide en Costa Rica.

Comparar los beneficios de eficacia, seguridad y calidad de vida que la terapia basada en el inhibidor Janus quinasa, citrato de tofacitinib (Xeljanz[®]) ofrece a los pacientes con artritis reumatoide en relación con la terapia tradicional.

Elaborar una guía para el tratamiento del citrato de tofacitinib (Xeljanz[®]) en pacientes con artritis reumatoide con el fin de ser una propuesta de inclusión en la farmacoterapia de esta enfermedad en Costa Rica.

Justificación

El contexto actual es que muchas personas padecen enfermedades que son difíciles de evadir, enfermedades que no son prevenibles y suelen presentarse en momentos inesperados, un ejemplo de esto es la artritis reumatoide que es una enfermedad crónica, no prevenible y que puede afectar tanto a hombres como a mujeres (Ferrer *et al.*, 2012).

Por otra parte, la destrucción articular en la artritis reumatoide comienza a las pocas semanas del inicio de los síntomas y el inicio precoz del tratamiento retarda la progresión de la enfermedad. Por lo tanto, es muy importante hacer el diagnóstico e iniciar el tratamiento lo más pronto posible. El objetivo terapéutico es preservar la función articular y la calidad de vida, minimizando el dolor y la inflamación, la protección de las articulaciones y el control de las complicaciones sistémicas (Barreto, Silva & Primorac, 2007).

Sin embargo, en los últimos años se han logrado avances significativos en el tratamiento y manejo de esta enfermedad, lo que ha favorecido a que los pacientes tengan un mejor pronóstico y calidad de vida. Por lo que se ha generado mucha evidencia científica sobre las nuevas terapias y nuevos conceptos de optimización de las terapias biológicas. Esto nos va a ayudar para incrementar la calidad en la asistencia de los pacientes con AR y ayudar a los reumatólogos a la toma de decisiones terapéuticas (Sanmartí, García, Álvaro, Andreu, Balsa, Cáliz, Fernández, Ferraz, Gómez, González, Martín, Martínez, Ortiz, Tornero, Marsal, Vicente, 2015).

Otro aspecto importante para tomar en cuenta es el inicio de tratamiento con FARME sintéticos en cuanto se realice el diagnóstico de AR, ya que se demuestra que el tratamiento con FAME sintéticos mejora los síntomas y signos. Hoy es posible obtener la remisión clínica en un número significativo de pacientes. Aunque no se dispone de una definición clara como tal del concepto, existe la evidencia de que el estado de remisión clínica en la AR es, hoy en día, un objetivo terapéutico alcanzable (Sanmartí *et al.*, 2015).

“La calidad de vida relacionada con la salud alude a la forma en que la calidad de vida es permeada por la presencia de una enfermedad o su tratamiento, condicionando el grado de

satisfacción de un individuo a su bienestar fisiológico, emocional y social” (Querubín y Cardona, 2015, pp. 109, 119).

Como se ha dicho, este concepto ayudará al paciente a creer en la posibilidad de seguir viviendo mientras que esté enfrentando situaciones que pueden amenazar la vida que tiene ahora. Con ello, están los diferentes tratamientos para tratar la artritis reumatoide en los cuales ayudan a mejorar o mantener la función articular con el fin de disminuir el dolor y prevenir la destrucción articular del paciente (Barreto, Silva & Primorac, 2007, pp. 7, 9).

Ahora se han creado nuevas terapias biológicas como el citrato de tofacitinib (Xeljanz[®]), con el propósito de brindar beneficios significativos, cuando la terapia con el Metotrexato no funciona de manera adecuada.

Con el paso de los años se han realizado nuevas investigaciones clínicas donde se ha encontrado que el citrato de tofacitinib (Xeljanz[®]), un inhibidor de Janus quinasa (JAK), es una terapia de uso reciente que podría ser más efectiva clínica, funcional y radiológicamente que el Metotrexato en los pacientes con artritis reumatoide. Algunos estudios, han demostrado su beneficio en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de AR activa como monoterapia, cuando se utiliza por un tiempo mínimo de 24 semanas, a una dosis mayor de 5 mg cada 12 horas (Castillo & Torres, 2018).

La artritis reumatoide es una enfermedad con alta incidencia y prevalencia a nivel mundial, que genera limitación funcional y deterioro de la calidad de vida de los pacientes, motivo por el que es importante conocer y administrar la mejor terapia posible, de forma adecuada con el fin de obtener resultados que mejoren el pronóstico. Esto ayudara a creer en una posibilidad de seguir viviendo mientras enfrenta el proceso que con lleva mantener la función articular para disminuir así el dolor (Castillo & Torres, 2018).

Antecedentes

Antecedentes históricos

En el artículo “Prehistoria, historia y arte de la Reumatología” mencionan que en los siglos XIX y XX investigadores interesados por la paleopatología, denominación que aplicó Sir Marc Armand Ruffer, al estudiar una variedad de momias en Egipto de la era predinástica hasta el inicio de la era cristiana. El estudio de (Ruffer,1921) citado por Iglesias, Quintana, Restrepo (2006) tan extenso y organizado, hizo que (Moodie,1931) citado por (Ruffer,1921) definiera a la paleopatología como “la ciencia que estaba destinada a generar nueva luz sobre las viejas enfermedades”. Para buscar respuestas sobre cómo se originaron las enfermedades como la artritis reumatoide (AR), las espondiloartropatías y la gota, principalmente. Al salir estas enfermedades, los investigadores empezaron a relacionar el concepto de dolor e inflamación, como lo describía Cornelius Celsus y en esa época se inicia la palabra reuma.

Joshi (2012), en su investigación “Rheumatology, Past, Present and Future” manifiesta que los trastornos musculoesqueléticos (TME) son probablemente tan antiguos como los homosapiens. La primera evidencia registrada de TME aparece en Ebers Papyrus escrito alrededor del 1500 a. C. Describe lo que parece ser artritis deformante (probablemente artritis reumatoide). Los estudios paleopatológicos de las momias egipcias sugieren la existencia de artritis reumatoide en los egipcios.

Hipócrates describió la artritis 2400 años atrás (400 a. C.). Durante mucho tiempo el término artritis se utilizó libremente sin tener ninguna referencia o forma específica de artritis. Por otra parte, Galen (129-216 d. C.) introdujo el término reumatismus. Y, Camroe (1940) acuñó el término reumatólogo, mientras que la palabra reumatología aparece por primera vez en el libro de texto de Hollander, 1949. (Joshi, 2012).

En cuanto a la terapia farmacológica convencional para tratar la artritis reumatoide en los últimos treinta años, se han encontrado fármacos como: analgésicos, AINE, glucocorticoides, fármacos modificadores de la enfermedad y las terapias biológicas que pueden ayudar a manejar los síntomas como el dolor, la hinchazón y la rigidez de la artritis para que se pueda continuar

llevando una vida activa. Sin embargo, existen terapias innovadoras como el inhibidor de Janus quinasa, Xeljanz®.

El 6 de noviembre del 2012, la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó el primer inhibidor de la Janus quinasa (JAK) para la artritis reumatoide. Con la aprobación, el Xeljanz® (tofacitinib) de molécula pequeña de Pfizer, estaba listo para la artritis reumatoide. En ensayos clínicos, Xeljanz® mostró una eficacia similar a los inhibidores de TNF y un perfil de seguridad comparable. Como píldora, tiene un atractivo evidente y la indicación es bastante generosa: el medicamento está aprobado para la artritis reumatoide de moderada a grave en pacientes que no reciben tratamiento con Metotrexato (Garber, 2013).

En su estudio Flanagan (2014) menciona que en diez años el Xeljanz® ha sido el primer fármaco aprobado para la artritis reumatoide. Y destaca que lo que diferencia a tofacitinib de otros fármacos como el Metotrexato, es que tiene como objetivo blanco, las vías intracelulares que utilizan estas citoquinas o sus receptores. Para lograr esto deber ser una molécula pequeña que le permita entrar a la célula. Tofacitinib tiene un peso molecular de 312 Daltons, mientras los biológicos típicamente son anticuerpos monoclonales con pesos moleculares aproximados de 150 mil Daltons. Al ser una molécula pequeña puede ser dosificada oralmente. Esta es una de las grandes diferencias.

Antecedentes internacionales

En la Habana, Cuba, se realizó el estudio “Evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con artritis reumatoide en el Centro de Reumatología” realizado por Prada, Hernández, Gómez, Gil, Reyes, Solís & Molinero (2015), el cual tuvo como objetivo evaluar la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con artritis reumatoide. Se realizó por medio de un estudio descriptivo de corte transversal en una cantidad mayor a los 100 pacientes con artritis reumatoide. El resultado demostró que el sexo femenino logro alcanzar la mayor cantidad de casos en un rango de 56-75 años, también se determinó que la escala de la artritis, salud personal y dolor son las que más afectan la calidad de vida. Se concluyó con esto que el cuestionario “*Quality of life in Rheumathoid arthritis (QoL-RA)*” utilizado para esta investigación permitió demostrar el impacto de la artritis reumatoide en la calidad de vida de los pacientes, de una manera sencilla y eficaz.

Vargas & Prieto (2015) en su estudio “Análisis de minimización de costos de tofacitinib en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide que han presentado respuesta inadecuada a Metotrexato en Colombia”. Estiman desde el aspecto del sistema de salud colombiano el costo anual de tratamiento con tofacitinib comparado con los FARMES, biológicos disponibles en el plan de beneficios. Por lo que se realizaron diversas comparaciones por medio de un análisis de fármacos usando un método bayesiano con su respectiva dosificación y para esto se siguieron las recomendaciones de la guía colombiana para el manejo de la artritis reumatoide, esto mostró que tofacitinib es una alternativa de similar efectividad y seguridad a la de los FARMES – biológicos. En donde se asumió un peso promedio de 70 kg. El enfoque temporal fue 1 año. Se incluyeron solo costos médicos directos. Los costos sin descuento se expresaron en pesos colombianos en el 2014. Con esto se concluye que el costo promedio anual de las alternativas disponibles en el plan de beneficios fue superior a los \$26 millones de dólares y que el costo anual de tratamiento con tofacitinib, es de solamente un 12%.

Boyle, Soma, Hodge, Kavanaugh, Mandel, Mease, Shurmer, Singhal, Wei, Rosengren, Kaplan, Krishnaswami, Luo, Bradley, Firestein (2015), en su artículo “*The JAK inhibitor tofacitinib suppresses synovial JAK1-STAT signalling in rheumatoid arthritis*” mencionan que el tofacitinib es una Janus quinasa oral (JAK) inhibidor para el tratamiento de la artritis reumatoide. Mediante un estudio doble ciego de fase II estudio de biopsia sinovial en pacientes con AR con Metotrexato que no dio la respuesta esperada. El resultado fue que la exposición a tofacitinib dio muy buenas respuestas 11 de 14 pacientes resultaron beneficiados, mientras que el placebo fue ineficaz donde solamente 1 paciente de 14 arrojó un resultado positivo el día 28. El tratamiento con tofacitinib redujo significativamente, la expresión de ARNm sinovial de la metaloproteinasas de la matriz, pero no se observaron cambios generales en la puntuación de inflamación sinovial o la presencia de células T, células B o macrófagos. Y se concluye que tofacitinib reduce la metaloproteinasas y la expresión génica regulada, además la señalización de interferón e interleucina-6 mediada por JAK probablemente juega un papel importante en la respuesta sinovial. Tofacitinib 5 mg dos veces al día parece tener un impacto favorable en los resultados de los pacientes relacionados con la eficacia y la seguridad, particularmente cuando se compara con placebo y FARMES comparadores.

Barile, Pérez, López & Xibillé (2016) en su artículo “Síndrome de fragilidad en pacientes con artritis reumatoide” realizada en México, buscó evaluar la frecuencia de fragilidad y comorbilidad en pacientes con artritis reumatoide, mediante un diseño transversal, observacional y descriptivo, se estudiaron pacientes de la consulta externa con edades mayores a los 18 años en donde se les aplicaba la escala de evaluación de fragilidad con ciertos tipos de criterios, donde los resultados demuestran alrededor de 500 pacientes en donde la gran mayoría de los pacientes del estudio eran del sexo femenino y solamente, un porcentaje pequeño menor a un 30% de toda la población cumplía con los criterios de síndrome de fragilidad. Esto concluye que hubo una prevalencia muy alta de síndrome de fragilidad, mayor que la esperada en la población general, por lo que se determina la importancia de la vigilancia en los pacientes con esta enfermedad.

Boyce, Vyas, Rogan, Oseguera & M O’Dell (2016) mencionan en su artículo “*Impact of tofacitinib on patient outcomes in rheumatoid arthritis – review of clinical studies*” realizado por medio de estudios que fueran tanto para la Fase II, Fase III u otros estudios originales que evaluaran la eficacia y / o seguridad de tofacitinib en la artritis reumatoide. En donde se realizaron tablas de datos combinando así grupos de dosificación de los diferentes países, donde obtienen como resultado un total de 12 estudios clínicos informados en 14 artículos. Por lo que se logra concluir que esta revisión está enfocada en el impacto de tofacitinib en los resultados de estos pacientes, lo cual fue necesaria para comprender mejor y determinar el uso apropiado de tofacitinib en la artritis reumatoide.

En el artículo “Tofacitinib, un inhibidor oral de la quinasa Janus, para el tratamiento de artritis reumatoide en pacientes de Latinoamérica: eficacia y seguridad de estudios fase 3 y de extensión a largo plazo” Radominskia, Cardiel, Citera, Goecke, Jaller, Barranjard, Miranda, Velez, Xibillé, Kwok, Rojo, García (2017). Tienen como objetivo evaluar la eficacia y la seguridad de tofacitinib en la subpoblación Latinoamericana (LA) de los estudios fase 3 y de extensión a largo plazo (ELP). En donde se agruparon datos de pacientes de latinoamérica con artritis reumatoide, se realizaron 5 estudios en fase 3, donde recibieron tofacitinib 5 o 10 mg/2 veces al día. Incluyeron 496 pacientes de latinoamérica y la ELP fue de 756 pacientes de fase 2 y fase 3. Con esto se concluye que los pacientes de latinoamérica con artritis reumatoide de estudios fase 3 y de ELP, tofacitinib demostró eficacia hasta por 36 meses con un perfil de seguridad hasta por 60 meses.

Mondragón (2018) en su estudio “ Tofacitinib y la necesidad de vigilancia de potenciales efectos adversos en pacientes con artritis reumatoide” destaca que Tofacitinib es un inhibidor de la JAK-quinasa indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide, pudiendo administrarse en monoterapia cuando se ha producido fallo o intolerancia a FAMEs y/o anti-TNF. Este estudio se realizó por medio de un metanálisis que revela las complicaciones que se puede sufrir a la hora de iniciar el tratamiento con tofacitinib, estos desarrollados durante la fase clínica de la investigación de dicho fármaco. En los que incluyó 64 pacientes de los cuales 54 prefirieron suspender el tratamiento y con esto se logró concluir que los pacientes que suspendieron el medicamento se encontraron en remisión a tan solo una semana de haberlo abandonado.

En el artículo “Preferencias de Reumatólogos del Ecuador sobre el tratamiento de la artritis reumatoide” realizado por Ríos, Vallejo, Calapaqui, García, Torres (2018) . El cual tuvo como objetivo determinar las preferencias sobre la vía de administración de medicamentos para el tratamiento de artritis reumatoide por parte de médicos reumatólogos. Se realizó por medio de un estudio de corte transversal en reumatólogos del Ecuador en 2017. Esto a base de encuestas diseñadas específicamente para esta investigación, en donde se incluyeron 26 profesionales especialistas en Reumatología que tenían de 8 a 11 años en el ejercicio de esta especialidad. Estas encuestas dieron datos importantes en cuando a la preferencia de las vías de administración, demostrando que el 61,5% de los médicos prefieren la vía subcutánea, principalmente, la autoadministrada y se concluye que los médicos en general se basan en la disminución de la invasividad y el incremento de la seguridad de los pacientes.

Antecedentes nacionales

Se realizó la búsqueda en las bibliotecas de las diferentes universidades que imparten la carrera de farmacia como la Universidad de Iberoamérica (UNIBE), Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), Universidad de Costa Rica (UCR), Universidad Latina de Costa Rica y Universidad Internacional de las Américas (UIA), así como en los diferentes buscadores y no se encontraron antecedentes.

Proyecciones

- Lograr brindar más información y conocimiento sobre el inhibidor de Janus Quinasa (Xeljanz®), con el fin de ampliar el esquema de tratamiento para tratar la artritis reumatoide.
- Se pretende demostrar las ventajas que presenta el uso de un medicamento como Xeljanz® para los pacientes con respuesta inadecuada a las terapias convencionales.
- Por medio de comparaciones en cuando a eficacia, seguridad y calidad de vida, se pretende determinar el tratamiento más adecuado y beneficioso entre FARMES, agentes biológicas y terapias innovadoras como Xeljanz®.

CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL

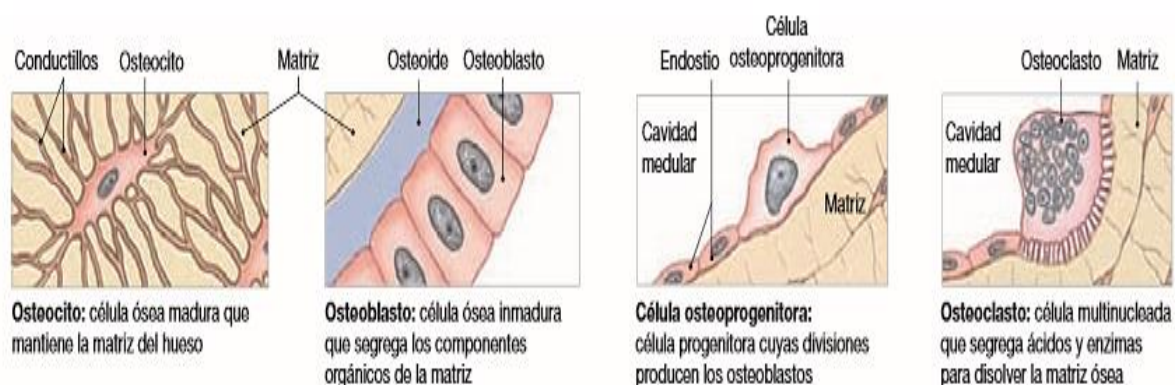
Anatomía y fisiología del sistema óseo

El sistema óseo incluye los diversos huesos del esqueleto, además de los cartílagos, ligamentos y otros tejidos conjuntivos que sirven para estabilizarlos o interconectarlos. Los huesos son más que un soporte del que enganchan músculos, pues sostienen nuestro peso y actúan junto a ellos en la preparación de movimientos precisos y controlados. Sus funciones radican en el soporte estructural, el almacenamiento de minerales y lípidos, además de la producción de células sanguíneas, la protección de los tejidos y órganos delicados, así como también del apalancamiento (Martini, Timmons & Tallitsch, 2009).

“El tejido óseo (hueso) es un tejido conjuntivo de sostén con células especializadas y una matriz extracelular sólida de fibras proteínicas y sustancia fundamental” (Martini, Timmons & Tallitsch, 2009, p. 112).

La sustancia fundamental ósea o hueso, es secretada o producida por los osteoblastos y es la parte más abundante del tejido óseo, además forman laminillas óseas alrededor de los osteoblastos. Los osteoblastos son uno de los cuatro tipos de células existentes y estas están constituidas por un componente orgánico y otro inorgánico en íntima unión (Sánchez, 2016).

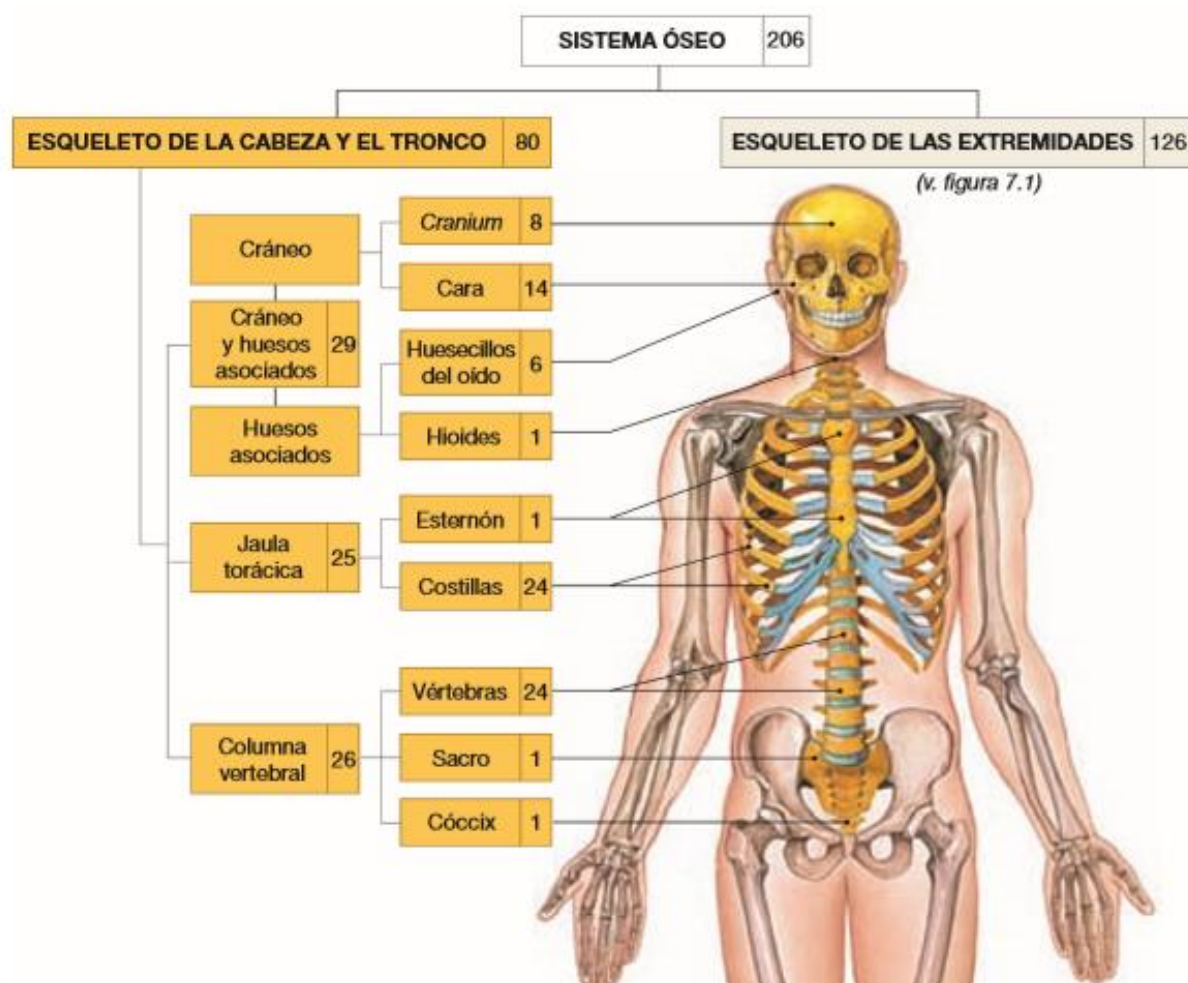
Figura 1. Células del hueso



Nota: (Martini, Timmons & Tallitsch, 2009).

El sistema óseo contiene 206 huesos independientes y una serie de cartílagos agrupados. El sistema óseo está dividido en dos partes: la cabeza y el tronco y las extremidades. El esqueleto de la cabeza y el tronco está compuesto por los huesos del cráneo, el tórax y la columna vertebral. Estos elementos conforman el eje longitudinal del cuerpo. Y el esqueleto de las extremidades incluye las cinturas escapular y pélvica, que sostienen y fijan las extremidades superior e inferior al tronco. En total contiene 80 huesos, más o menos el 40% de los que componen el cuerpo humano (Martini, Timmons & Tallitsch, 2009).

Figura 2. Esqueleto de la cabeza y el tronco




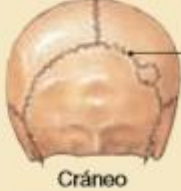


Nota: (Martini, Timmons & Tallitsch, 2009).

Las articulaciones son las estructuras en donde se conectan los huesos y proporcionan tanto movilidad como estabilidad a los distintos fragmentos esqueléticos. Existen diversos tipos de articulaciones, unas fijas y otras más o menos móviles (arthritis, 2014).

Las articulaciones se clasifican en cuatro categorías principales (Saladin, 2012):

- **Articulación ósea o sinostosis:** no posee movimiento y se forma cuando la separación entre dos huesos se osifica y se vuelve un solo hueso.
- **Articulación fibrosa:** también se le denomina sinartrosis o articulación sinartrodial. Es un punto en que los huesos adyacentes están unidos por fibras de colágeno que surgen de un hueso, cruzan el espacio entre ellos y penetran en el otro. Hay tres tipos de articulaciones fibrosas: suturas, gonfosis y sindesmosis. En las suturas y las gonfosis, las fibras son muy cortas y permiten poco o ningún movimiento y en las sindesmosis, son más largas y los huesos unidos son más móviles.
- **Articulación cartilaginosa:** también denominada anfiartrosis o articulación anfiartrodial, dos huesos están unidos por cartílago. Las articulaciones cartilaginosas se dividen en sincondrosis y sínfisis.
- **Articulación sinovial,** también llamada diartrosis o articulación diartrodial: son las articulaciones con una estructura más compleja y con mayor probabilidad de desarrollar disfunciones incómodas y discapacitantes.

Figura 3. clasificación estructural de las articulaciones

Estructura	Tipo	Categoría funcional	Ejemplo*
FUSIÓN ÓSEA	Sinostosis	Sinartrosis	 <p>Sutura frontal (fusión) Hueso frontal</p>
ARTICULACIÓN FIBROSA	Sutura Gonfosis Sindesmosis	Sinartrosis Sinartrosis Anfiartrosis	 <p>Sutura lambdoidea Cráneo</p>
ARTICULACIÓN CARTILAGINOSA	Sincondrosis Sinfisis	Sinartrosis Anfiartrosis	 <p>Sinfisis Sínfisis del pubis</p>
ARTICULACIÓN SINOVIAL	Monoaxial Biaxial Triaxial	Diartrosis	 <p>Articulación sinovial</p>

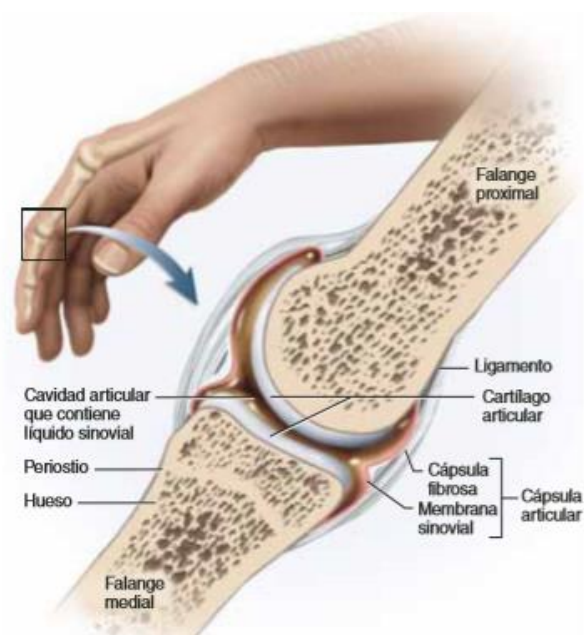
Nota: (Martini, Timmons & Tallitsch, 2009).

Las articulaciones sinoviales, son las que se afectan en la AR, estas están formadas por los extremos de dos o más huesos y otros componentes (artritis, 2014).

En las diartrosis, las superficies que se enfrentan en los dos huesos están cubiertas con cartílago articular, una capa de cartílago hialino que suele tener 2 a 3 mm de espesor. Estas superficies están separadas por un espacio estrecho, que es la cavidad articular, que contiene un lubricante denominado líquido sinovial. Este líquido, que da nombre a la articulación, tiene abundancia de albúmina y ácido hialurónico, lo que le proporciona una textura viscosa. Esta sustancia nutre los cartílagos articulares, elimina los desechos y hace que los movimientos en las articulaciones sinoviales estén libres de fricción casi por completo (Saladin, 2012, p. 283).

“Una cápsula articular de tejido conjuntivo cubre la cavidad y retiene el líquido. Cuenta con una cápsula fibrosa exterior continuo con el periostio de los huesos adyacentes y una membrana sinovial celular interna” (Saladin, 2012, p. 283).

Figura 4. Estructura de una articulación sinovial simple



Nota: (Saladin, 2012).

Martini, Timmons & Tallitsch, 2009 mencionan que las diartrosis se clasifican según el tipo y el grado de desplazamientos permitidos. La estructura de la articulación es lo que determina su movimiento.

Tabla 1. Clasificación estructural de las diartrosis.

Artrodias, articulaciones planas o deslizantes	En estas articulaciones la superficie de los huesos es plana o sólo un poco cóncava o convexa. Por lo general, son biaxiales. Por ejemplo: articulaciones en la muñeca, el tobillo y la columna vertebral permite una cantidad significativa de movimiento general.
Gínglimos o trócleas	Articulaciones mono-axiales, con movimiento libre en un plano y muy poco en el otro.

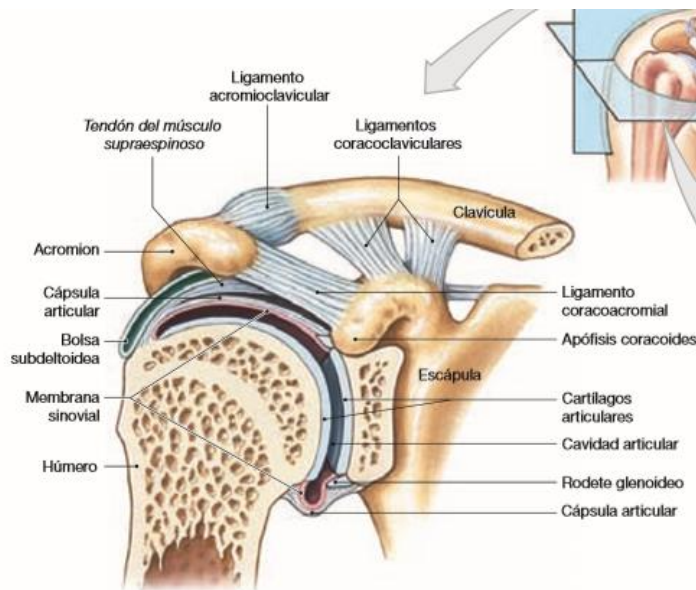
	Algunos ejemplos son el codo, la rodilla y las articulaciones interfalángicas.
Trocoides	Articulaciones mono-axiales en que un hueso gira sobre su eje longitudinal. Hay dos ejemplos importantes: la articulación atlo-axial entre las primeras dos vértebras y la radio-cubital en el codo.
Condílea, o articulación elipsoidal	Se trata de articulaciones biaxiales, con capacidad de moverse en dos planos. Ejemplos de estas articulaciones son la radiocarpiana de la muñeca y la metacarpofalángica de las bases de los dedos.
Articulaciones en silla de montar	Es cóncava en un eje y convexa en el otro. El ejemplo más claro de estas articulaciones es la trapecio-metacarpiana, entre el trapecio de la muñeca y el metacarpo I, en la base del pulgar. Las articulaciones en silla de montar son biaxiales.
Enartrosis	Son las articulaciones del hombro y la cadera, y las únicas articulaciones multiaxiales del cuerpo.

Nota: Elaboración propia a partir de datos de (Saladin, 2012).

Las articulaciones más representativas, que afectan en la AR y que permiten presentar diversos principios funcionales importantes del esqueleto de las extremidades, son, por ejemplo: la articulación del hombro que también se llaman articulación glenohumeral, es una articulación holgada y poco profunda, que permite la máxima amplitud de movimientos entre cualquiera de las articulaciones del cuerpo. La mayor parte de su estabilidad procede de dos estructuras: los ligamentos, que son los encargados de estabilizar la articulación glenohumeral y los músculos estriados que la rodean y sus tendones asociados que mueven el húmero y contribuyen más a la

estabilidad de la articulación glenohumeral que todos los ligamentos y fibras capsulares. Nota: (Martini, Timmons & Tallitsch, 2009).

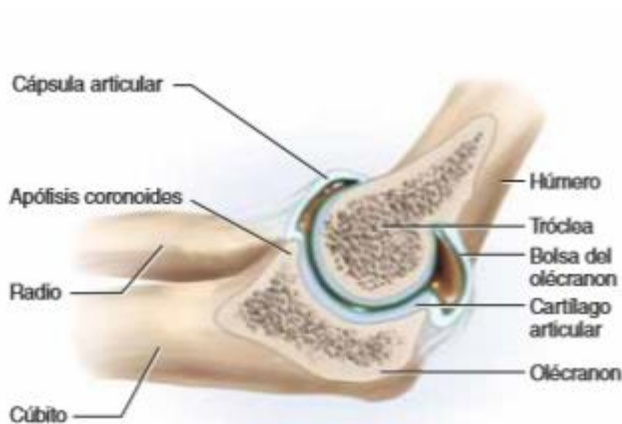
Figura 5. sección frontal a través de la articulación del hombro derecho



Nota: (Martini, Timmons & Tallitsch, 2009).

La articulación del codo que tiene gran resistencia es un gínglimo compuesto por dos articulaciones: la articulación humero-cubital, donde la tróclea del húmero se une con la escotadura troclear del cúbito, y la articulación humero-radial, donde la cabeza del húmero se une con la del radio, ambas encerradas en una sola cápsula articular (Saladin, 2012, p. 300).

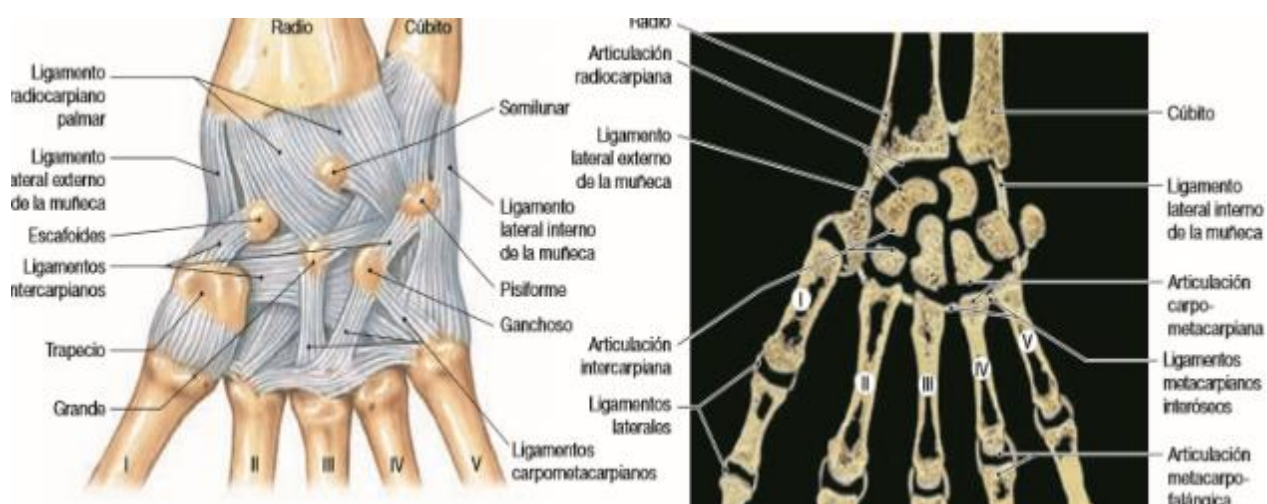
Figura 6. Vista sagital del codo



Nota: (Saladin, 2012).

La articulación de la muñeca que efectúa correcciones finas como medio de orientar la palma de la mano y los dedos. Constituida por la articulación radiocarpiana y las articulaciones intercarpianas. En la articulación radiocarpiana participan la superficie articular distal del radio y tres huesos proximales del carpo: el escafoides, el semilunar y el piramidal. En conjunto, se trata de una condílea que permite la flexión/extensión, la aducción/abducción y la circunducción. Las articulaciones intercarpianas son artrodias que posibilitan los movimientos de deslizamiento y de ligera torsión (Martini, Timmons & Tallitsch, 2009, p. 219).

Figura 7. Ligamentos estabilizadores en la cara anterior (palmar) de la muñeca y vista de una sección a través de los huesos que forman la muñeca y la mano.



Nota: (Martini, Timmons & Tallitsch, 2009).

Por otra parte, también se encuentran las articulaciones de la cadera, la rodilla y el tobillo que deben transmitir el peso corporal hasta el suelo y durante ciertos movimientos como la carrera, el salto o el giro, las fuerzas aplicadas resultan considerablemente mayores que el peso del cuerpo (Saladin, 2012).

Los problemas de funcionamiento articular son relativamente frecuentes, por lo que en la siguiente tabla se muestran algunos de los trastornos articulares más comunes.

Tabla 2. Algunos trastornos articulares comunes.

Artritis	Término amplio que incluye más de 100 tipos de reumatismo
Bursitis	Inflamación de una bolsa, por lo general debido a sobreextensión de una articulación
Dislocación	Desplazamiento de un hueso de su posición normal en una articulación, por lo general acompañado de un esguince de los tejidos conjuntivos adyacentes. Es más común en dedos de la mano, pulgar, hombros y rodilla
Gota	Enfermedad hereditaria, más común en hombres, en que cristales de ácido úrico se acumulan en las articulaciones e irritan el cartilago articular y la membrana sinovial. Causa artritis gotosa, con inflamación, dolor, degeneración tisular y, en ocasiones, fusión de la articulación. Con más frecuencia, afecta al dedo gordo
Reumatismo	Término amplio para cualquier dolor en los órganos de soporte y locomoción del cuerpo, incluidos huesos, ligamentos, tendones y músculos
Esguince	Desgarro de ligamento o tendón, en ocasiones con daño a un menisco u otro cartilago
Distensión muscular	Sobreextensión dolorosa de un tendón o músculo sin daño tisular grave. A menudo es resultado de un calentamiento inadecuado antes del ejercicio
Sinovitis	Inflamación de una cápsula articular, a menudo como una complicación de un esguince
Tendinitis	Forma de bursitis en que se inflama la vaina de un tendón

Nota: (Saladin, 2012).

Artritis

El instituto Nacional de la Salud (NIH) en el 2017, menciona que la artritis es una inflamación de las articulaciones. Aunque esta inflamación es un síntoma o señal y no un diagnóstico específico, el término artritis se usa a menudo para describir cualquier problema médico que afecta las articulaciones.

Tabla 3. Tipos de artritis más comunes.

La espondilitis anquilosante	Es el tipo de artritis que afecta la columna vertebral. A menudo se presentan síntomas como enrojecimiento, calor, hinchazón y dolor en la columna vertebral o en la articulación donde la parte inferior de la columna se une al hueso pélvico.
La gota	Se da cuando se acumulan cristales en las articulaciones. Por lo general, afecta el dedo gordo del pie, pero hay muchas otras

	articulaciones que también podrían verse afectadas.
La artritis juvenil	Es el término que se usa para la artritis que se presenta en niños. La artritis ocurre por inflamación de las articulaciones.
La osteoartritis	Comienza con la edad y frecuentemente afecta los dedos, las rodillas y las caderas. A veces este tipo de artritis aparece después de una lesión o golpe en la articulación.
La artritis psoriásica	Este tipo de artritis afecta la piel, las articulaciones y las áreas donde los tejidos se unen al hueso, provocando Parches de piel escamosa, roja y blanca.
La artritis reactiva	Hay hinchazón o dolor en una articulación, causado por una infección en el cuerpo. También se pueden poner los ojos rojos e hinchados y puede causar daño en el tracto urinario.
La artritis reumatoide	Ocurre cuando el sistema de defensa del cuerpo no funciona bien. Afecta las articulaciones y los huesos y también puede afectar los órganos y sistemas internos.

Nota: Elaboración propia a partir de datos de (NIH, 2017).

La artritis puede ocurrir junto con otros problemas de salud, tales como (NIH, 2017):

- El lupus que ocurre cuando el sistema de defensa del cuerpo puede dañar las articulaciones, el corazón, la piel, los riñones y otros órganos.
- Una infección que llega a una articulación y destruye el tejido entre los huesos.

Por otra parte, Saladin en el 2012 menciona que la artritis es un concepto bastante amplio para el dolor e inflamación de una articulación y abarca más de cien enfermedades diferentes de causas bastante desconocidas. En todas sus formas, es la enfermedad discapacitante más común en Estados Unidos; la mayoría de las personas, principalmente, los de mayor edad desarrollan algún grado de artritis.

Así mismo, destaca que la forma más común de artritis es la osteoartritis, que también es llamada “artritis de desgaste”. A medida que las articulaciones envejecen, el cartílago articular se suaviza y se degenera. La osteoartritis afecta sobre todo a los dedos de las manos, las articulaciones intervertebrales, la cadera y las rodillas. Conforme esta avanza, el cartílago articular se pierde por el desgaste, el tejido óseo expuesto desarrolla brotes que crecen en la cavidad articular impidiendo el movimiento y causan dolor. La osteoartritis es poco frecuente antes de los 40 años, pero afecta a casi 85% de las personas mayores de 70 años, sobre todo las que padecen sobrepeso (Saladin, 2012).

Artritis reumatoide

Según Uribe, Gómez & Amariles (2010) la Artritis Reumatoide es una:

Enfermedad reumática caracterizada por el dolor, la inflamación y la incapacidad física que causa en las personas que la padecen. La AR es una enfermedad crónica, autoinmune, que afecta de manera indiscriminada a jóvenes y adultos, genera un impacto importante en la calidad de vida del paciente y origina un costo económico y social importante. Desde las fases iniciales de la enfermedad, la AR afecta de manera significativa las actividades cotidianas de quienes la padecen, no solo en la capacidad funcional física, sino también en las actividades sociales, psicológicas y económicas (p. 19).

Así mismo, Ramírez *et al.*, 2012, definen la artritis reumatoide como una enfermedad crónica, progresiva, autoinmune y debilitante, de etiología desconocida y que es provocado por una inflamación persistente de la membrana sinovial que afecta articulaciones periféricas como la mano, muñeca y los pies. Además de que disminuye la calidad de vida y aumenta la mortalidad.

Población

La AR es capaz de alterar la esperanza y calidad de vida, al disminuirla en alrededor de 3 años en las mujeres y hasta 7 en los hombres; tiene una prevalencia del 1% de la población, según estadísticas mundiales. Afecta, primordialmente, al género femenino, y puede presentarse a cualquier edad, más frecuente entre los cuarenta y sesenta años (Rojas, 2019, p. 1).

Por otra parte, González, Egüez, Fusté, Reyes, Borges & González (2015) mencionan que afecta el 1 % de la población y es más frecuente en mujeres que en hombres (3:1), entre los 30 y 50 años de edad, y produce gran discapacidad, de modo que tras 1 y 3 años, entre el 33 y el 40 % de los pacientes, presentan reducción de la capacidad laboral generando costos muy elevados al sistema de salud, los que pueden reducirse cerca del 20 % con la realización de un temprano pronóstico y con el inicio de una adecuada rehabilitación.

Sin embargo, Ruiz, Parada, Urrego & Gallego 2016 destaca que a 1,3 millones de estadounidenses, de los cuales el 75 % son mujeres, y se estima que entre el 1 y 3 % de esta población presentará la enfermedad en algún momento de su vida. De igual forma, en Latinoamérica tiene una prevalencia que oscila entre el 0,1-1,97 % y es cercana al 1 % en individuos caucásicos. Por otro lado, en Colombia según un estudio realizado en la región del pacífico, se encontró una prevalencia del 0,01 %.

Prevalencia

La prevalencia varía poco entre países, afecta aproximadamente al 0.5%-1% de la población mundial. En Costa Rica no se conocen datos estadísticos sobre la cantidad de personas con artritis reumatoide. Sin embargo, el comportamiento de la enfermedad es similar a nivel mundial, por lo que se estima que sea semejante al 1% del total de habitantes. A pesar de que la cantidad de individuos con la patología es considerable, dicha población ha sido poco estudiada en el ámbito nacional y su atención, en la mayoría de los casos, se centra en la consulta con el médico reumatólogo, dejando de lado las distintas esferas del ser humano (Ramírez *et al.*, 2012).

Incidencia

En artritis reumatoide es de 1 a 3% de la población general, es 2 a 3 veces más frecuente en las mujeres que en los hombres, puede aparecer a cualquier edad, pero es más común en los adultos entre 20 y 50 años. No existe diferencia significativa en razas, clima o región (Rivera *et al.*, 2015).

Factores de riesgo

Existen evidencias recopiladas por los autores Grossman y Mattson en el año 2014 que sugieren que es por una predisposición genética y que el desarrollo de la inflamación articular es mediado por el sistema inmunológico. Como se ha dicho, la enfermedad se puede presentar por una predisposición genética y esto es debido a que se activa una respuesta mediada por células T a

un factor desencadenante inmunitario como, por ejemplo: un microorganismo (Grossman & Mattson, 2014, p. 1500).

En los últimos años se han identificado múltiples factores de riesgo para su desarrollo. Por lo que se sabe que destacan los factores genéticos y ambientales y la interacción de ambos puede ser un desencadenante para esta enfermedad. Entre los factores ambientales se encuentra el tabaco que ha sido muy estudiado y en la actualidad se le reconoce como un factor de riesgo importante (Ruiz & Sanmartí, 2012).

Ruiz & Sanmartí en el año 2012, también destacan que desde hace 30 años se sabe que existe un factor de susceptibilidad genética en la AR, esto contribuye entre el 50-60% al desarrollo de esta patología. Por lo que aquellas personas con familiares de primer grado con AR pueden tener de 2 a 10 veces más riesgo de desarrollar la enfermedad que la población general.

Tabla 4. Artritis reumatoide y factores de riesgo no genéticos.

Hormonal	La mayor prevalencia de AR en mujeres, especialmente durante los años fértiles y la mejoría de esta enfermedad durante el embarazo. Un estudio indicaría que una menopausia precoz favorece el riesgo de AR. Por otra parte, en los hombres se observan niveles de hormonas sexuales masculinas especialmente la testosterona con niveles disminuidos.
Factores socioeconómicos	Este factor influye en el curso de la enfermedad, pero también determina un aumento en el riesgo del desarrollo de esta. Se observa una asociación inversa entre el nivel de educación formal y el nivel socioeconómico definido por la actividad laboral y el riesgo de desarrollar AR.
Factores dietéticos	Se sugiere que la dieta mediterránea rica en pescado, aceite de oliva, verduras cocinadas y

	<p>fruta. Han mostrado tener un papel protector frente a la AR, lo que podría deberse al alto contenido de ácidos grasos omega 3 de estos alimentos. El consumo de carnes rojas no tendría ningún efecto sobre el riesgo de desarrollo de AR.</p>
Vitamina D	<p>Existe una asociación inversa entre el consumo de vitamina D y el desarrollo de AR. Observándose mayor actividad de la enfermedad y mayor discapacidad a menores niveles de vitamina D.</p>
Alcohol	<p>El consumo de alcohol tendría un efecto protector en la AR, siendo la misma dosis dependiente.</p>
Café	<p>Podría existir un aumento del riesgo de AR con relación al consumo de dosis altas de café (más de 10 tazas al día).</p>
Infecciones	<p>Mayor frecuencia de serologías virales positivas o su presencia en líquido sinovial de pacientes con AR. La Porphyromonas gingivalis como posible estímulo para el desarrollo de la AR, este es el agente causal principal de periodontitis, enfermedad que es más frecuente en personas con AR que en la población sana.</p>
Sílice	<p>La exposición a cristales de sílice es un factor de riesgo de AR bien definidos. La sílice está presente en la industria minera, de construcción, cerámicas, vidrio, agricultura y asimismo sectores como la electricidad, se</p>

	ha señalado que duplica el riesgo de AR en un análisis ajustado por exposición al tabaco.
Tabaco	Factor de riesgo para el desarrollo y la fuerte interacción que tiene con factores genéticos. Así como también su efecto en la evolución clínica, radiológica y respuesta a tratamiento modificadores de la enfermedad.

Nota: Elaboración propia a partir de datos de (Ruiz & Sanmartí, 2012).

Manifestaciones Clínicas

La artritis reumatoide se ve desde una forma sistémica y aunque los síntomas articulares normalmente, son los más destacados, no son necesariamente los primeros en aparecer o los más manifiestos.

El dolor, la rigidez y la manera en la que se delimita la función son los síntomas que más sobresalen, ya que con el progreso de la enfermedad hay debilidad muscular, atrofia, disminución de la fuerza del puño y dificultad para caminar cuando las extremidades inferiores se ven más complicadas. En las etapas iniciales se ve que los descubrimientos físicos pueden ser mínimos, pero cuando la enfermedad ya está establecida hay dolor, hinchazón, aumento de temperatura local y limitación de la función (Rivera, Salamanca & Sánchez, 2015).

La artritis reumatoide está caracterizada por manifestaciones sistémicas como la fatiga, anorexia, pérdida de peso y dolores articulares acompañado de rigidez generalizado. Los autores Grossman y Mattson sugieren que las articulaciones son simétricas y poliarticulares causando dolor y rigidez articular que pueden durar al menos 30 minutos, incluso hasta horas (Grossman y Mattson, 2014).

Sampedro en el 2019 menciona que al manifestarse síntomas propios del daño articular como dolor, tumefacción articular y rigidez de más de 1 hora de evolución. También este puede ir acompañado de hinchazón, sensibilidad y calor de las articulaciones, provocando una condición delimitante en el movimiento de estas.

Además, destacan que se trata de una enfermedad poliarticular y simétrica, donde algunas articulaciones sufren los daños con mayor predisposición, como las interfalángicas proximales y las metatarsofalángicas, con una afectación del 90%, seguidas de los carpos, rodillas y tobillos con una frecuencia del 80% (Sampedro, 2019).

Del mismo modo, también se pueden presentar manifestaciones extraarticulares. El 50% de los pacientes podrían presentar nódulos reumatoides que suelen aparecer en zonas periarticulares expuestas a roce y presiones mecánicas como en los codos, dedos y talón. En donde habría una probabilidad del 30% de padecerlos en algún momento de la enfermedad y siendo aún más frecuente en pacientes con factor reumatoide positivo (Sampedro, 2019).

En cuanto a los nódulos reumatoides, éstos se definen como lesiones granulomatosas que se desarrollan alrededor de los vasos sanguíneos y son “blandos o firmes, móviles o fijos y pequeños o grandes” (Grossman y Mattson, 2014, p. 1503).

Por otra parte, Lozano en el año 2001 menciona que los nódulos reumatoides aparecen hasta en el 30% de los casos, y suelen desarrollarse en zonas de presión, es decir, en el sacro, antebrazo y en el codo. Aunque también es frecuente observarlos en el tobillo o en el conocido tendón de Aquiles y en las vainas de los flexores, pudiendo originar un dedo en resorte, o incluso sobre prominencias óseas.

Rivera et al., 2015, recalcan que los nódulos se presentan después de varios años de evolución de la enfermedad y se encuentran en 20% a 25% de los pacientes, principalmente los que tienen factor reumatoideo positivo. Además, lo definen como masas ovals o redondeadas no dolorosas, de consistencia firme, móvil o adherida al periostio y de tamaño variable. Estos se localizan en el tejido celular subcutáneo, principalmente, en la superficie de extensión de los antebrazos, olecranon, rodillas, región occipital, escápula, espalda, puente de la nariz y región sacra. Los intra-cutáneos se localizan en los dedos de las manos y en los tendones flexores. Se han encontrado también en los pulmones, corazón, tracto gastrointestinal, meninges, laringe, cuerdas vocales, oído y ojo (Rivera *et al.*, 2015).

Es importante conocer las manifestaciones oculares porque algunas pueden producir ceguera. Las más frecuentes son por el compromiso conjuntival y corneal del síndrome de Sjögren, (queratoconjuntivitis seca) la escleritis y la epiescleritis. El síndrome de Sjögren se presenta por lo

menos en 50% de los pacientes con AR y se diagnóstica con base a las manifestaciones clínicas de la xeroftalmia, trastornos inmunológicos y exámenes especializados como gammagrafías, biopsia de labio, prueba de Schimer, Rosa de Bengala, entre otras (Rivera *et al.*, 2015).

En cuanto a las manifestaciones cardíacas, la pericarditis puede ser localizada o difusa, de tipo fibroso o fibrinosa aguda. Es la manifestación cardíaca más frecuente y por lo general es asintomática. El hallazgo más frecuente es el frote pericárdico que puede ser intermitente durante varios años.

También se presentan manifestaciones hematológicas y las más comunes son: anemia, eosinofilia, trombocitosis y las del síndrome Felty. La anemia es la manifestación más frecuente y generalmente es de tipo normocítico normocrómica como suele ser en los procesos inflamatorios crónicos, puede ser también hipocrómica y aún microcítica principalmente, cuando se asocia a la pérdida sanguínea gastrointestinal por la ingesta de drogas antiinflamatorias como aspirina o compuestos similares. Rara vez puede hacer anemia de tipo megaloblástico. El 65% de las mujeres con artritis reumatoide tienen cifras de hemoglobina inferior a 11 gramos y un 45% de los hombres los valores están por debajo de 12 gramos (Rivera *et al.*, 2015).

Fisiología y fisiopatología del dolor

El dolor se define como una experiencia sensorial y emocional que no es agradable y que está relacionada o no con el daño existente o potencial de los tejidos o bien, definido en función de dicho daño. En la actualidad se especifican tres clases de síndromes dolorosos, basados en la clase de fibras neurales aferentes, que trasladan los impulsos hasta su sensación, como lo son el dolor somático, visceral y nociceptivo que se encuentran definidos en la tabla 5. Pero también se distingue entre dolor agudo y crónico (Bravo, Andrade, Álava & Cruz, 2019).

Por lo tanto, (Bravo *et al.*, 2019) mencionan que el dolor agudo es una respuesta fisiológica ante un estímulo adverso (mecánico, térmico o químico), asociado a cirugía, traumatismo o enfermedad aguda. Se acaba cuando lo hace la causa que lo ocasiona, comportándose como una señal de alarma. Tiene una duración inferior al mes, aunque puede extenderse hasta los seis meses, sin embargo, cuando es superior a los quince días se denomina dolor subagudo.

Mientras que la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) menciona que el dolor crónico excede a un problema agudo, por lo que este va más allá de un fin biológico de

defensa y no resulta útil como síntoma de alerta. Su permanencia temporal o episódica persiste y dura tres meses o más y es un dolor de intensidad y duración suficiente como para afectar de manera adversa la sensación de bienestar, el nivel de actividad física y la calidad de vida.

El Dr. John Loesser, presidente de IASP, menciona que el dolor agudo es sensorial y por lo tanto también es una sensación emocional desagradable, mientras que el dolor crónico es un sufrimiento subjetivo y complejo, que afecta a las personas en muchas áreas de su vida. En reumatología existen muchas oportunidades de enfrentarse al dolor agudo y, con mayor frecuencia, al dolor crónico (Rico, 2008).

Tabla 5. Clasificación de los tipos de dolor.

Nociceptivo somático	Viene de estructuras como piel, tejido muscular, óseo y articulaciones; por lo tanto, cuando se sufre un daño o inflamación, esto genera la percepción de dolor nociceptivo somático.
Nociceptivo visceral	Se produce cuando la lesión estimula los nociceptores de las vísceras. El dolor visceral se caracteriza por ser vago, difuso y referido a distancia; no responde a antiinflamatorios y puede generar confusión en el tratamiento.
Dolor neuropático	Proviene del daño de estructuras nerviosas, tanto periféricas como centrales. También está involucrado en situaciones de dolor musculoesquelético crónico.
Dolor mixto	Se produce cuando la lesión afecta a diferentes áreas (sobreposición de dolor nociceptivo y neuropático).

Nota: Elaboración propia a partir de datos de (Rico, 2008).

Por lo tanto, Rico en el 2008, menciona que la fisiología del dolor tiene aspectos que son muy importantes, como la transmisión del dolor, a través de las vías de la nocicepción, y la modulación de la señal a nivel del sistema nervioso central, que inhibe el estímulo, generando la percepción consciente del dolor. Por lo que se produce la expresión de la conducta del dolor, que

es donde el médico tiene un rol terapéutico, ya que da origen a las diversas presentaciones clínicas, según tiempo de evolución y elementos sociales, psicológicos y culturales.

Dolor articular

El dolor articular está entre los tipos más frecuentes de dolor. Las principales causas de dolor son traumatismo, artritis aguda y crónica. Por lo que podemos decir, que el dolor se suele localizar en la articulación o articulaciones afectadas dependiendo del tipo de enfermedad articular que presente el paciente. Por ejemplo, en la artritis puede afectar únicamente a las articulaciones de las extremidades o también a las articulaciones del esqueleto axial, como la columna vertebral o la pelvis. Generalmente, el dolor articular se asocia con perturbación de la función de la articulación, desde restricción en los movimientos hasta incapacidad (IASP, 2010).

Tabla 6. Enfermedades y características clínicas más frecuentes de dolor articular.

Enfermedad	Características clínicas
Osteoartrosis	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor más importante cuando la articulación se somete a carga. • Aumenta con el movimiento y disminuye con el reposo. • Afecta fundamentalmente caderas, rodillas, columna lumbar, articulaciones interfalángicas distales y la primera articulación carpo-metacarpal. • El dolor es habitualmente más importante en la mañana al comenzar a moverse y disminuye en el transcurso del día.
Polimialgia reumática	<ul style="list-style-type: none"> • Es la enfermedad reumatológica sistémica más frecuente de inicio en el adulto mayor. • Dolor en cintura escapular y pélvica bilateral. • Rigidez importante.

	<ul style="list-style-type: none"> • Generalmente de inicio agudo. • El dolor es peor en reposo que en movimiento. • Velocidad de sedimentación elevada.
Gota	<ul style="list-style-type: none"> • Generalmente de inicio agudo. • Mono u oligo-artritis distal. • Dolor intenso en la articulación afectada, la cual generalmente está eritematosa. • La articulación más afectada es la primera metatarso-falángica. • Las siguientes en frecuencia son rodilla y codo. • Puede tener síntomas sistémicos.
Pseudogota	<ul style="list-style-type: none"> • Características parecidas a la gota, aunque la pseudogota es más frecuente que la gota en el adulto mayor. • Generalmente asociada a estrés metabólico (como en el período posoperatorio). • Puede tener afección sistémica.
Artritis reumatoide	<ul style="list-style-type: none"> • Poco frecuente que tenga su inicio en el adulto mayor. • Generalmente poliartritis distal simétrica. • Afecta de manera predominante las articulaciones pequeñas. • Puede tener síntomas sistémicos. • Generalmente no afecta a interfalángicas distales.

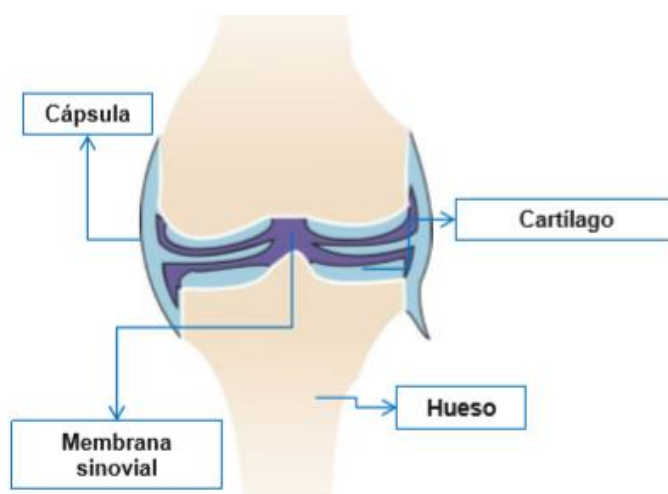
Nota: (Organización Panamericana de la Salud, 2013).

Inflamación articular en artritis reumatoide

Durante el curso clínico de la AR se presentan tres fases de inflamación que, si no logran ser controladas, causarían la destrucción de la articulación y sus componentes:

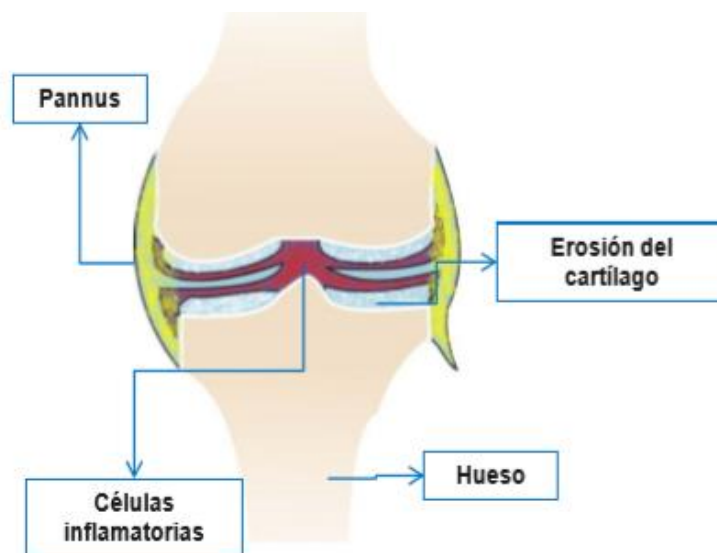
- **Fase de inflamación de la membrana y peri sinoviales:** el estroma sinovial genera un tipo de efecto veloso que va hacia la cavidad sinovial y los sinoviocitos se expanden y preparan de 6 a 9 capas y se produce la entrada de linfocitos, macrófagos, monocitos y células plasmáticas.
- **Fase de proliferación del Pannus:** cuando la inflamación avanza y se mantiene, se empieza a desarrollar un tejido granuloso, denominado Pannus, el cual se extiende sobre la superficie articular provocando que el cartílago se vascularice y se dé la destrucción de este y la de los tejidos vecinos (cápsula, tendones, ligamentos y hueso). Por tanto, es en esta fase donde comienza la destrucción del cartílago, ya sea por la formación del Pannus o por la proliferación de enzimas proteasas, colagenasas y proteolíticas.
- **Fase de fibrosis y anquilosis:** en esta fase en la capsula el Pannus se convierte en tejido fibrótico, causando la deformación y destrucción articular. Con la pérdida del cartílago y la fibrosis del espacio articular, se produce la anquilosis o inmovilización de la articulación.

Figura 8. Articulación normal.



Nota: (Uribe, Gómez & Amariles, 2010).

Figura 9. Articulación con artritis reumatoide, células inflamatorias y daño de los componentes articulares.



Nota: (Uribe, Gómez & Amariles, 2010).

La artritis reumatoide es mucho más complicada e intensa que la osteoartritis, y esto se debe a un ataque autoinmunitario que va en contra de los tejidos articulares. Empieza cuando el cuerpo produce los anticuerpos para luchar contra una infección y al reconocer de mala manera los propios tejidos corporales, un anticuerpo mal ubicado conocido como factor reumatoide también ataca las membranas sinoviales. Las células inflamatorias se acumulan en el líquido sinovial y producen enzimas que dañan el cartílago articular. La membrana sinovial se desarrolla y se pega al cartílago articular, este acumula líquido en la cápsula articular y es ocupada por tejido conjuntivo fibroso. A medida que el cartílago articular empeora, la articulación comienza a endurecerse y, en ocasiones, los huesos se unen con firmeza e inmovilizan; a este trastorno se le conoce como anquilosis (Saladin, 2012).

Figura 10. Caso marcado con anquilosis de las articulaciones.



Nota: (Saladin, 2012).

Figura 11. Radiografía de artritis reumatoide marcada en las manos.



Nota: (Saladin, 2012).

Fisiología y fisiopatología de la artritis reumatoide

Cuadrado & Díez en el año 2017 mencionan que el cuerpo se ataca así mismo por error y el sistema inmune ataca a los tejidos de las articulaciones y de los órganos como los ojos y el corazón. Por lo que los glóbulos blancos del sistema inmune se trasladan a la articulación y cuando esto sucede se liberan unas sustancias químicas que son llamadas citoquinas, estas atacan a las

células de la membrana sinovial, estas sustancias químicas hacen que se liberen otras sustancias destructivas lo que hace que la membrana sinovial desarrolle nuevos vasos sanguíneos y formen un área engrosada llamada Pannus, este con el tiempo a medida que crece va invadiendo y destruyendo las zonas de cartílago y hueso en el interior de la articulación, provocando la inflamación y a su vez una acumulación de líquido en la articulación, por lo que esta se inflama y con el tiempo el espacio de la articulación se hace más pequeño y provoca anquilosis que es la fusión y el crecimiento conjunto de huesos en la articulación, esto resulta en la pérdida de poder mover la articulación por completo.

En estas sustancias destructivas se producen muchas cantidades de citosinas proinflamatorias como la interleucina (IL)-1, la IL-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF). Los linfocitos B son los encargados del factor reumatoide. Por lo tanto, en algunos pacientes el factor reumatoide negativo se convierte en factor reumatoide positivo, esto solo en el primer año de la enfermedad de modo que este anticuerpo va a estar presente en el 80% de los pacientes (Cuadrado & Díez, 2017).

Además de todo esto, las citoquinas proinflamatorias tales como TNF e IL-1, IL-6 e IL-17 son inductores potentes de la osteoclastogénesis y por esto aumenta la diferenciación osteoclástica. Los niveles de IL-17 en los fluidos sinoviales son altos en la AR, ya que es una citoquina que viene de las células T y que provoca que se dé la formación de células multinucleadas (Cuadrado & Díez, 2017).

Tabla 7. Función de las diferentes citosinas.

Citosina	Función
Interleucina-1 (IL-1)	Induce la proliferación y activa a los linfocitos T.
Interleucina-2 (IL-2)	Genera inducción de la proliferación de linfocitos T activados.
Interleucina-3 (IL-3)	Le da la estimulación a la proliferación de células madre de la médula ósea y mastocitos.
Interleucina 4 (IL-4)	Estimula a la proliferación de células B activadas y promueve la producción

	de anticuerpos IgE y aumenta la actividad de células T citotóxica.
Interleucina-5 (IL-5)	Induce la activación de células T citotóxicas.
Interleucina-6 (IL-6)	Estimulan la proliferación y es la que activa los linfocitos T y B.
Factor estimulante de colonias de granulocitos/monocitos-macrófagos (GM-CSF)	Estimula la diferenciación de neutrófilos, eosinófilos, monocitos y macrófagos.

Nota: Elaboración propia a partir de datos de (Fox, 2013).





En resumen, el comienzo de la enfermedad se da por la activación de las células T colaboradoras, la liberación de citosinas y formación de anticuerpos según Groosman y Mattson, en el año 2014 (Groosman y Mattson, 2014, p. 1500).

Con respecto a los anticuerpos, “los linfocitos B son los que secretan los anticuerpos para unirse a antígenos específicos con el fin de activar un sistema de proteínas plasmáticas llamadas complemento. Con ella, se encargan de matar células que contienen el antígeno y otras para promover la fagocitosis como defensa a agentes patógenos” (Fox, 2013, p. 503).

Un anticuerpo está compuesto por cuatro cadenas polipeptídicas conectadas entre sí y son dos cadenas pesadas, también conocidas como heavy, largas (H) y están unidas por dos cadenas L más cortas y ligeras. Las cuatro cadenas se encuentran en una forma de Y, el tallo de esa forma se conoce como “fragmento cristalizante” (Fc) y la parte superior de la Y como “fragmento de unión a antígeno” (Fox, 2013).

Por otra parte, las proteínas anticuerpo tienen un nombre y se llaman inmunoglobulinas (Ig) en las cuales existen cinco subclases de ellas que son: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE. Las IgG son la subclase de anticuerpo principal donde circulan en el plasma, se producen de forma aumentada después de inmunización y se secretan durante la respuesta secundaria (Fox, 2013).

Figura 12. Las cinco clases de anticuerpos.

Clase	Estructura	Ubicación y funciones
IgA	<p>Monómero </p> <p>Dímero </p>	Se encuentra como monómero en el plasma sanguíneo y sobre todo como dímero en moco, lágrimas, leche, saliva y secreciones intestinales. En ocasiones también forma trímeros y tetrámeros. Evita que los patógenos se adhieran al epitelio y penetren en los tejidos. Proporciona inmunidad pasiva al neonato
IgD	Monómero	Proteína transmembrana de linfocitos B; se considera que funciona en la activación de linfocitos B mediante antígenos
IgE	Monómero	Proteína transmembrana de basófilos y mastocitos. Los estimula para liberar histamina y otros mediadores de inflamación y alergia; importante en las reacciones de hipersensibilidad inmediata y en la atracción de eosinófilos a sitios de infección parasitaria
IgG	Monómero	Constituye casi 80% de los anticuerpos en circulación en el plasma sanguíneo. El anticuerpo predominante que se secreta en la respuesta inmunitaria secundaria. IgG e IgM son los únicos anticuerpos importantes con actividad de fijación de complementos. Cruza la placenta y confiere inmunidad temporal al feto. Incluye anticuerpos anti-D del grupo sanguíneo Rh
IgM	<p>Monómero </p> <p>Pentámero </p>	Constituye casi 10% de los anticuerpos en circulación en el plasma. El monómero es una proteína transmembrana de linfocitos B, donde funciona como parte del receptor de antígenos. El pentámero se presenta en el plasma sanguíneo y la linfa. El anticuerpo predominante que se secreta en la respuesta inmunitaria primaria; tiene capacidades muy fuertes de aglutinación y fijación de complementos; incluye las aglutininas anti-A y anti-B del grupo sanguíneo ABO

Nota: (Saladin, 2012).

Diagnostico

El Colegio Americano de Reumatología (*American College of Rheumatology, ACR*), definió el diagnóstico médico de la AR basado en 7 criterios básicos, donde 5 de los criterios son de carácter clínico y los otros 2 son de laboratorio. Teniendo en cuenta estos criterios, el médico establece que un paciente tiene AR si presenta por lo menos 4 de los 7 criterios del ACR, teniendo en cuenta que los 4 primeros criterios deben permanecer por lo menos durante 6 semanas. Estos criterios permiten clasificar los pacientes con AR ya establecida. Sin embargo, en los casos de AR temprana, es posible que estos criterios no se cumplan (Uribe *et al.*, 2010).

Tabla 8. Criterios básicos del ACR para el diagnóstico de artritis reumatoide.

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 encuentran resultado positivo <5% de los controles normales.
7. Cambios radiológicos	En las radiografías de manos y muñecas en proyección posteroanterior (erosiones, osteopenia yuxtaarticular).

Nota: (Uribe, Gómez & Amariles, 2010).

Estos criterios están bien aceptados como punto de referencia para la definición de la enfermedad solamente.

Debido a esto, en el 2010 el ACR y la EULAR desarrollan un nuevo enfoque para la clasificación de la AR. Este nuevo sistema de clasificación define aún mejor el paradigma actual de la AR, enfocándose principalmente en las características de las etapas tempranas de la enfermedad que se asocian con enfermedad erosiva y/o persistente, en lugar de definir la enfermedad por sus características en etapas tardías.

Figura 13. Criterios de clasificación de AR del Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR) 2010.

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

Nota: (Uribe, Gómez & Amariles, 2010).

Además de estos criterios, existen también otras pruebas importantes para el diagnóstico de AR. Entre estas destacan: las pruebas de laboratorio, autoanticuerpos y ayudas radiográficas. Estas serán explicadas en la siguiente tabla.

Tabla 9. Pruebas para el diagnóstico de artritis reumatoide.

Pruebas de laboratorio	Entre estos exámenes se destacan: factor reumatoide (FR), proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG), hemograma, transaminasas, albúmina sérica, creatinina sérica, citoquímico de orina, radiografía de tórax y demás exámenes que el médico considere necesarios. Estos exámenes, una vez definido e iniciado el tratamiento, se convierten en parámetros cuantificables que permiten realizar seguimiento y valoración de la efectividad, seguridad de la farmacoterapia, y, por tanto, del logro de los objetivos terapéuticos.
Autoanticuerpos	Han sido descritos varios tipos de auto-anticuerpos, entre los cuales se encuentran auto-anticuerpos Artritis Reumatoide 33 (Rheumatoid Arthritis 33 -RA-33), anticuerpos antiproteína Sa, anticuerpos anti-filagrina, anticuerpos anti-calpastatina, anticuerpos contra el péptido citrulinado cíclico (anti-CCP). Los anti-CCP son muy específicos (aproximadamente 98%) y tienen una buena sensibilidad (68%-75%).
Ayudas radiográficas	Muy utilizadas para evaluar los pacientes con AR; Siendo útiles para establecer el diagnóstico, evaluar el curso y el pronóstico de la enfermedad. Durante el primer año, las erosiones radiográficas se identifican en un 15% a 30% de los pacientes, mientras que a los dos años se ven en casi un 90% de los pacientes.

	La disponibilidad y el bajo costo son las principales ventajas de las ayudas radiográficas convencionales. Además, son un método estandarizado que permite almacenar las imágenes y revalorarlas con el tiempo. Por su parte, la incapacidad de detectar lesiones articulares tempranas es una de sus principales desventajas.
--	--

Nota: Elaboración propia a partir de datos de (Uribe, Gómez & Amariles, 2010).

Otras técnicas incluyen la tomografía axial computarizada (TAC) y la gammagrafía ósea. La TAC es superior a la radiología convencional, pero no tiene mejor resolución en los tejidos blandos que la US y la RM. La ecografía ECO (También conocida como Ultrasonografía –US-) y la resonancia magnética (RM), han evidenciado las limitaciones de la radiología convencional en la valoración de las alteraciones de los tejidos blandos (blanco principal en la AR). La ECO o US tiene la ventaja de detectar inflamación con mayor facilidad y, por tanto, el daño articular de manera temprana, lo que permite confirmar el diagnóstico y evaluar la efectividad del tratamiento en la disminución de la progresión radiológica (Uribe *et al.*, 2010, p. 43).

Sin embargo, Rivera *et al.*, 2015 menciona que hay una prueba inmunológica de mayor utilidad en la AR y es el factor Reumatoide (FR), este es un autoanticuerpo cuya sola presencia constituye uno de los siete criterios diagnósticos confirmativos del diagnóstico de artritis reumatoide. No se conoce con certeza la función del FR, aunque sí se sabe que no actúa directamente lesionando las articulaciones, sino que favorece las reacciones inflamatorias en el organismo, y éstas son las responsables de la destrucción tisular de causa autoinmune. Pero solamente un 80% de pacientes con AR presenta concentraciones elevadas de FR.

“El diagnóstico de la artritis reumatoide se basa en las manifestaciones que presenta el paciente, los signos que el médico detecta en el examen físico y las pruebas de laboratorio” (Gutiérrez & Herbosa, 2010, p. 52).

Y según Grossman y Mattson, se debe investigar la duración de los síntomas, las manifestaciones sistémicas, rigidez y antecedentes familiares y utilizar los criterios para artritis reumatoide como

el de American College of Rheumatology y la European League Against Rheumatism (EULAR). (Grossman y Mattson, 2014).

Con los nuevos enfoques de tratamiento y las opciones terapéuticas, los diferentes países del mundo y sociedades médicas han creado en los últimos años, guías de manejo o recomendaciones de tratamiento, las cuales pretenden mejorar la atención de los pacientes con AR. En Costa Rica, la Asociación Costarricense de Reumatología publicó las primeras guías nacionales en 2010, procurando adecuado manejo de esta enfermedad al contexto de la realidad nacional.

Terapia farmacológica de la artritis reumatoide

La terapia farmacológica empleada para la AR es principalmente más paliativa y está destinada para reducir el dolor y disminuir la inflamación de la articulación o articulaciones que se vean implicadas, así como alterar el curso de la enfermedad.

Tratamiento farmacológico de primera línea

Analgésicos antiinflamatorios

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son considerados como parte del tratamiento inicial de la AR y se utilizan a lo largo de la enfermedad como alivio sintomático del dolor y la inflamación, donde ayuda a mejorarla ya que facilitan la actividad física y el bienestar diario del enfermo. Sin embargo, debido a la capacidad que tienen estos agentes para bloquear la actividad de la enzima ciclooxigenasa, poseen propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas. Por su capacidad de disminuir el dolor (efecto analgésico), se utilizan en otros muchos procesos, como son la artrosis, el dolor muscular, el dolor dentario, el postoperatorio y después de traumatismos. Además, pueden disminuir la fiebre (efecto antipirético) y pueden ayudar a prevenir trombosis sanguíneas (efecto antiagregante).

Está claro que estos medicamentos no interfieren en el curso de la enfermedad, es decir, no modifican los factores desencadenantes relacionados con la actividad proliferativa y la sinovitis que conducen al daño articular en la AR, si no que su objetivo es el manejo sintomático de la inflamación y el dolor, debido a esto, los AINE no deben ser utilizados como monoterapia en el tratamiento de la AR (Uribe *et al.*, 2010).

Aún no se sabe cuál de los AINE es más efectivo para el paciente y “no se ha establecido correlación entre la significancia clínica con la estructura química” (Vélez, Faus, y Amariles, 2010, p. 73). La estructura química de los AINE se clasifica en inhibidores de COX-1 y COX-2.

La respuesta lograda a nivel de disminución de dolor e inflamación es similar con todos los AINE, ningún fármaco de este grupo terapéutico ha demostrado superioridad frente a los otros comúnmente utilizados, por esto mismo es sumamente importante individualizar el tratamiento y el régimen de dosificación a las necesidades y respuestas de cada paciente.

Tabla 10. AINE y dosis para el tratamiento de la AR.

AINE	Dosis/día
Aspirina (AAS)	2-3 g
Diclofenaco	150 mg
Ibuprofeno	120-2400 mg
Indometacina	75-150 mg
Ketoprofeno	150-200 mg
Naproxeno	500-1000 mg
Piroxicam	10-20 mg

Nota: Elaboración propia a partir de datos de (Uribe, Gómez & Amariles, 2010).

Tabla 11. AINE selectivos y específicos cox-2 y dosis para el tratamiento de AR.

AINE inhibidores selectivos de la cox-2		AINE inhibidores específicos de la cox-2	
AINE	Dosis/día	AINE	Dosis/día
Nimesulida	100-200 mg	Celecoxib	100-200 mg
Meloxicam	7,5-15 mg	Etoricoxib	60-90 mg

Nota: Elaboración propia a partir de datos de (Uribe, Gómez & Amariles, 2010).

En relación con el uso de los AINE a dosis plenas, debe esperarse 3 a 4 semanas y si no hubiera una respuesta buena, lo mejor sería cambiar a otro AINE por el mismo periodo hasta probar

3 fármacos. Debe considerarse además las patologías concomitantes (falla renal, cardíaca, hepática, cardiopatía coronaria) de los pacientes para decidir el uso de AINE y además los factores de riesgo de eventos gastrointestinales como la edad que sea mayor de 65 años, antecedente de úlcera o sangrado gastrointestinal, uso concomitante de anticoagulantes, prednisona a dosis mayores de 10mg/d. De acuerdo con las entidades regulatorias de Europa y Estados Unidos, se debe usar la dosis mínima indispensable de AINE para controlar síntomas en el menor periodo de tiempo posible (García & Quesada, 2004).

Tabla 12. Factores de riesgo para alteraciones gastrointestinales por AINE.

Edad >65 años
Historia de úlcera péptica previa
Historia de hemorragia GI
Uso de glucocorticoides orales
Problemas médicos coexistentes
Uso de anticoagulantes
Uso combinado de AINE
Helicobacter pylori
Enfermedad cardiovascular

Nota: (Uribe et al., 2010).

Desde hace casi 100 años, los salicilatos ocupan una posición sobresaliente en el tratamiento de las enfermedades reumáticas. Suprimen los signos clínicos e incluso mejoran el cuadro histológico en la fiebre reumática aguda, pero no modifican el daño tisular, como las lesiones cardíacas y otras alteraciones viscerales. Además de su efecto en la síntesis de prostaglandinas, el mecanismo de acción de los salicilatos en enfermedades reumáticas quizá también incluya efectos en otros procesos celulares e inmunitarios en la mesénquima y en tejidos conectivos (García & Quesada, 2004).

La mayor parte de los pacientes tendrá que tomar entre 3 y 6 g de aspirina al día. Todos los pacientes deben someterse a vigilancia para detectar signos de toxicidad mediante pruebas sanguíneas e información en caso de aparición de sordera, campanilleo en los oídos o intolerancia

gastrointestinal. Gracias a la venta de aspirina amortiguada o con capa entérica, es posible encontrar preparaciones de salicilatos convenientes para casi todos los tipos de enfermos.

Por lo tanto, podemos decir que los salicilatos son fármacos baratos, bien tolerados, y está comprobada su eficacia para controlar la inflamación.

Analgésicos

Los analgésicos son medicamentos que cumplen un papel en el manejo del dolor de los pacientes con AR. No tienen un efecto específico sobre la actividad de la enfermedad, es decir, no modifican el curso de esta por lo que nunca deben usarse como monoterapia. De los analgésicos simples, el acetaminofén (paracetamol) y la dipirona (metamizol) pueden ser usados considerando las características individuales de los pacientes. Los opioides más comúnmente usados, solos o asociados con el acetaminofén, son la codeína y el tramadol (Uribe *et al.*, 2010, p.72).

Por otro lado, la autora Alañón indica que “los analgésicos como el paracetamol o los opiáceos pueden utilizarse a pacientes con artropatías que no consiguen controlar el dolor con los AINE o están contraindicados o son mal tolerados” (Alañón, 2014).

Glucocorticoides

Los glucocorticoides tienen un importante efecto en el sistema inmunológico, obstruyendo la red de citoquinas y enzimas inflamatorias, con moléculas de adhesión, factores de permeabilidad, la función y supervivencia celular (Uribe *et al.*, 2010).

Los glucocorticoides han sido considerados medicamentos eficaces y de acción rápida en el manejo de los síntomas y de la inflamación en pacientes con AR. En las primeras etapas del tratamiento, los glucocorticoides actúan ayudando el proceso inflamatorio que ocurre en la enfermedad. En períodos de tratamiento más largos, existe evidencia de que estos medicamentos a dosis bajas (10mg/día de prednisolona) pueden aumentar el efecto de otros fármacos antirreumáticos y atrasar la aparición de la destrucción articular. Sin embargo, es necesario antes de iniciar el tratamiento con estos medicamentos, que el médico desarrolle un claro balance en la relación riesgo/beneficio a largo plazo (Uribe *et al.*, 2010).

Entre las principales funciones de estos medicamentos en el tratamiento de la AR se encuentran (Uribe *et al.*, 2010):

- Alteración en el reconocimiento del antígeno, mediante la modificación de la expresión de los receptores.
- Disminución de la actividad de las moléculas de adhesión celular, al bloquear la acumulación de linfocitos en áreas de inflamación.
- Inhibición de la producción y liberación de IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF α entre otros, por los linfocitos T, macrófagos y monocitos.

Tabla 13. Indicaciones para el uso de glucocorticoides en pacientes con AR.

Terapia puente	Controlan los síntomas en periodos en los que la enfermedad no se encuentra controlada, ya sea con la misma terapia antirreumática de base o mientras se alcanzan los efectos terapéuticos con los fármacos modificadores de la enfermedad.
Complicaciones extraarticulares	Complicaciones como vasculitis, la mono-neuritis múltiple, la fibrosis intersticial pulmonar, la arteritis coronaria, la glomerulonefritis asociada a la AR y el compromiso sistémico grave dado por fiebre y dolor articular intenso entre otros.
Periodos de exacerbación	Dosis de 10-20 mg/día de prednisolona es la dosis recomendada en periodos graves de exacerbación de la enfermedad en los cuales se compromete el funcionamiento sistémico.
Terapia intraarticular	La administración de glucocorticoides intraarticulares de liberación lenta es de elección en aquellos pacientes en los que se presenta una alta actividad inflamatoria limitada a solo unas articulaciones y en las que se ha descartado previamente una infección.

Nota: Elaboración propia a partir de datos de (Uribe, Gómez & Amariles, 2010).

Lamentablemente, debido a sus efectos adversos, los glucocorticoides no son utilizados como monoterapia para el tratamiento de la AR, sino en conjunto con otros FARMESs para

aumentar la efectividad de éstos últimos, en la tabla anterior se mostró un resumen de los efectos adversos de los glucocorticoides según la probabilidad de que estos ocurran.

Tratamiento farmacológico de segunda línea (tratamiento inmunosupresor)

Primeramente, Ramírez *et al.*, 2012, indican que estos fármacos anti-reumáticos modificadores de la enfermedad empezaron a ser usados en los años 70. Asimismo, fue comprobada su función en la enfermedad generando la disminución del nivel de la inflamación y retrasando la progresión radiográfica. Del mismo modo, “se cree que entre más temprano se inicien es mayor la mejoría clínica y la prevención de la enfermedad erosiva” (Ramírez, Zapata y Méndez, 2012, pp. 299, 307).

Estos medicamentos se dividen en dos grupos: sintéticos para los de segunda línea y biológicos para los de tercera línea. Los sintéticos están constituidos por un grupo heterogéneo de moléculas de síntesis química y los biológicos, son producidos en cultivos celulares mediante ingeniería genética. Estos fármacos tienen la capacidad de retardar la progresión de las erosiones óseas y la pérdida de cartílago articular, además de mejorar la calidad de vida y los signos y síntomas de la enfermedad (Ruiz *et al.*, 2016).

Sintéticos

La Sociedad Española de Reumatología recomienda iniciar el tratamiento con FAMEs sintéticos al momento de realizar el diagnóstico de AR, ya que se ha demostrado que existe una asociación entre el tiempo que dura la enfermedad sin recibir tratamiento y la progresión del daño óseo y articular (Ruiz *et al.*, 2016, p. 6).

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

Los fármacos más utilizados son el Metotrexato (MTX), Leflunomida (LFN), Sulfasalazina (SSZ), Antimaláricos (Cloroquina -CLQ- e Hidroxicloroquina -HCQ-), Azatioprina (AZT), Ciclosporina (CSA), Ciclofosfamida (CFA), Sales de oro, y D-penicilamina (DPE); siendo el MTX,

la LFN, la SSZ y los antimaláricos, los cuales deben administrarse de manera crónica a la mínima dosis posible con el objetivo de lograr el control de la enfermedad y evitar la presentación de efectos adversos (Ruiz *et al.*, 2016).

Metotrexato

Es un análogo del ácido fólico que inhibe de manera competitiva la enzima dihidrofolato reductasa que participa en la formación de tetrahidrofolato, necesario para la síntesis de purinas a su vez necesarias para la proliferación celular. Promueve la liberación de adenosina, inhibe la producción de citoquinas proinflamatorias, suprime la proliferación de linfocitos y disminuye las inmunoglobulinas séricas (Blanco, 2015).

Actualmente, el Metotrexato (MTX) es el fármaco modificador de la enfermedad más usado en AR y el de primera elección. En un estudio de 25 años de duración en pacientes caucásicos se demostró que el uso de Metotrexato por más de un año se asoció a un 70% de reducción del riesgo de mortalidad. Su absorción por vía oral es de 1 a 2 horas y en general su tolerancia es buena. La dosis inicial es de 10 a 15 mg cada semana y así valorar al paciente en 4 a 8 semanas y vigilar los efectos adversos. De ser necesario la dosis puede elevarse 5 mg cada semana, hasta 25 mg cada semana de dosis máxima (Blanco, 2015, p. 40).

El 60% de los pacientes presenta toxicidad gastrointestinal que consiste generalmente en estomatitis, náuseas, vómitos, dispepsia, dolor abdominal, indigestión, diarrea, anorexia y pérdida de peso, los cuales coinciden generalmente con la administración del medicamento (Uribe *et al.*, 2010).

Tabla 14. Parámetros para disminuir efectos adversos gastro intestinales (GI) del metotrexato (MTX).

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

Nota: Elaboración propia a partir de datos de (Uribe *et al.*, 2010).

Está contraindicado en embarazo y en lactancia, en caso de querer planear un embarazo, el Metotrexato debe suspenderse con 3 meses de anticipación tanto en mujeres como en varones. El Metotrexato se convirtió en el fármaco con la mayor evidencia y mejor perfil de efectividad y seguridad en la era prebiológica, posterior a la introducción de dichos agentes continúa siendo el FARME ancla de asociación (Blanco, 2015).

En general, el MTX ha demostrado ser efectivo, al reducir el número de articulaciones inflamadas (25%) en un tiempo corto (12 a 24 semanas), la duración de la rigidez matutina (46%) y la VSG (15%), además de producir mejoría en el estado funcional y en la evaluación global de la enfermedad por el médico y el paciente (Uribe *et al.*, 2010).

Leflunomida

Se recomienda en AR por sus propiedades antiinflamatorias inmuno-moduladoras y anti-proliferativas sobre los linfocitos autoinmunes (Uribe *et al.*, 2010, p. 82).

La leflunomida (LFN) se administra por vía oral, y una vez administrada se transforma en metabolito activo en la pared del tracto gastrointestinal y en el hígado, su eliminación es por vía renal y en el tracto gastrointestinal con circulación enterohepática. La dosis: se inicia con 100 mg/día durante tres días, seguida de una dosis de 20 mg/ día, siempre en una sola dosis. El efecto terapéutico normalmente empieza después de 4 o 6 semanas y puede mejorar posteriormente hasta los 4 o 6 meses (Uribe *et al.*, 2010).

El principal efecto secundario por el uso de este medicamento es la toxicidad hepática, sin embargo, el riesgo de lesión hepática severa se considera bajo, dados los beneficios del tratamiento. Los pacientes con enfermedades hepáticas preexistentes o historia de alcoholismo importante o infecciones por virus de hepatitis no deben recibir tratamiento con leflunomida. Estudios preclínicos han indicado que la leflunomida produce muerte fetal o es teratogénica, por lo que las mujeres deben de tener una prueba de embarazo negativa antes de iniciar el tratamiento y usar un método anticonceptivo que sea adecuado (Acon *et al.*, 2012).

Sulfasalazina

La sulfasalazina (SSZ) se introdujo en el tratamiento de la AR en 1939, cuando se pensaba que esta enfermedad tenía un origen infeccioso, la sulfasalazina parece tener un efecto benéfico en el tratamiento de la AR, con un inicio de acción más rápido que otros FAMEs como las sales de oro, la DPE y los antimaláricos. Su eficacia ha sido comparada con MTX y sales de oro, produciendo una disminución el número de articulaciones inflamadas, dolorosas y tumefactas, y una mejoría significativa en la fuerza de prensión (Uribe *et al.*, 2010, p. 84).

Actualmente, “se ha recomendado un incremento gradual de la dosis, iniciando con 500 mg/día durante la primera semana con aumentos de 500 mg/día cada semana hasta llegar a 2-3 g/día. La aparición del efecto tarda aproximadamente 12 semanas” (Uribe *et al.*, 2010, p. 84).

La toxicidad de la sulfasalazina está bien definida, y por lo general, incluye alteraciones leves en el sistema gastrointestinal y en el sistema nervioso central; así como reacciones hematológicas y hepáticas (García & Quesada, 2004).

Azatriopina

García & Quesada en el 2004, destacan que el mecanismo de acción lo que hace es antagonizar el metabolismo de las purinas y puede inhibir la síntesis de DNA, RNA y proteínas. Puede también interferir con el metabolismo celular e inhibe la mitosis. Y en cuanto a la dosis, en los adultos son más efectivas las dosis más bajas de 1 mg/Kg/día durante 6-8 semanas; aumentando en 0.5 mg/Kg cada 4 semanas hasta observar respuesta o hasta 2.5mg/Kg/día.

Por otra parte, es menos efectiva para la artritis reumatoide que el Metotrexato, sin embargo, es muy útil en pacientes con enfermedad severa que no responde a otros tratamientos. La duración del tratamiento varía según la gravedad de la enfermedad y la respuesta clínica (puede que no se evidencie hasta después de varios días o semanas del inicio del tratamiento). Si no aparece mejoría en 3 meses, considerar abandonar el tratamiento (García & Quesada, 2004).

Penicilamina

Es posible que sea eficaz en algunos pacientes con AR, aunque la toxicidad es importante y no se conoce su mecanismo de acción. Hasta un 50% de los enfermos presentan ciertos efectos secundarios como úlceras bucales, pérdida del gusto, fiebre, exantemas, trombocitopenia, leucopenia y anemia aplásica. Debe comenzarse con dosis pequeñas: 250 mg/día, con aumentos de 125 mg cada 2 a 3 meses hasta un máximo de 0.75 a 1 g/día (García & Quesada, 2004).

Hidroxicloroquina

Es considerado un fármaco débil pero bien tolerado y con mínimos efectos adversos y que posee propiedades antiinflamatorias e inmuno-moduladoras. Es efectivo mejorando dolor y función articular, pero no enlentece el daño comprobado en radiografías por lo que su uso está recomendado en conjunto a otros FARME (García & Quesada, 2004).

Ciclosporina

Inhibe la actividad de la fosfatasa calcineurina. La dosis inicial suele ser de 2,5 mg/kg/día y la respuesta clínica es evaluable en 4 a 8 semanas, por ser un producto nefrotóxico se evita en pacientes con función renal alterada.

Tabla 15. Fármacos de segunda línea en el tratamiento de la AR con su dosificación.

Tipo de droga	Dosis recomendada
Compuestos de oro	
Tiomalato sódico de oro	IM: dosis única de 10 mg, seguido de 25 mg una vez a la semana realizar antes una prueba de sensibilidad. Dosis de mantenimiento: 50 mg una vez a la semana.
Aurotioglucosa	IM: dosis única de 10 mg, seguido de 25 mg una vez a la semana realizar antes una prueba de sensibilidad. Dosis de mantenimiento: 50 mg una vez a la semana.
Aronofin	VO: 3 – 6 mg por día.
Fármacos antimaláricos	
Hidroxicloroquina	VO: 400 – 600 mg por día por un período de 4 a 6 semanas y luego de 200 – 400 mg por día.
Penicilamina	VO: 125 – 250 mg por día, luego se incrementa la dosis hasta

	un máximo de 750 – 1000 mg por día.
Metotrexato	VO: 7.5 – 15 mg por semana, la presentación IM se utiliza muy poco.
Azatioprina	VO: 50 -100 mg por día, hasta una dosis máxima de 2.5 mg por Kg de peso por día.
Sulfasalazina*	VO: 500 mg por día, luego se aumenta la dosis hasta un máximo de 3000 mg por día.
Agentes alquilantes	
Ciclofosfamida*	VO: 50 – 100 mg por día, hasta una dosis máxima de 2.5 mg/Kg/día.
Clorambucil	VO: 0.1 – 0.2 mg/Kg/día.
Ciclosporina	VO: 2.5 – 5 mg/Kg/día.

Nota: (García & Quesada, 2004).

El uso de terapia biológica y otras moléculas pequeñas se debe considerar en pacientes con artritis reumatoide refractaria, es decir, aquellos que hayan utilizado por los menos dos esquemas recomendados de terapia combinada de FARMEs convencionales y en los cuales se haya documentado falla terapéutica, o que no pudieron completarlos por efectos adversos.

Tabla 16. Esquema terapéutico para artritis reumatoide con FARMEs convencionales.

Monoterapia	Combinado
Metotrexate (MTX)	MTX + SSZ + Hidroxicloroquina
Leflunomida	MTX + Hidroxicloroquina
Sulfasalazina (SSZ)	MTX + SSZ
	MTX + Leflunomida

Nota: (Campos, Coto, Ortiz, Zeledón, Vega & Castro, 2017).

Tratamiento farmacológico de tercera línea drogas modificadoras de la AR

Biológico

Son medicamentos que están dirigidos contra células del sistema inmune o citoquinas que juegan un papel clave en los procesos de inflamación sistémica y local. En pacientes con AR

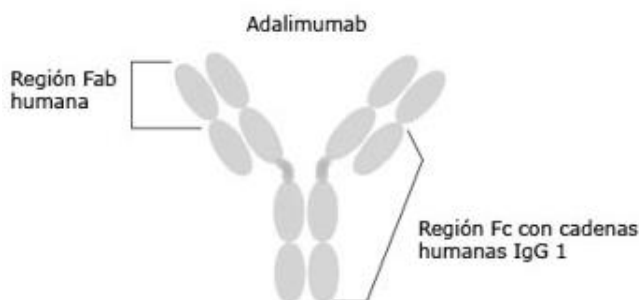
enlentecen o detienen efectivamente la progresión de la enfermedad, pero son significativamente más costosos que los FAMES sintéticos y se han asociado con severos efectos adversos como reacciones a la infusión, infecciones, linfomas y enfermedades desmielinizantes (Ruiz *et al.*, 2016).

Los medicamentos biológicos se pueden clasificar en función de su diana terapéutica, en antagonistas del factor de necrosis tumoral anti-TNF: infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab-pegol y golimumab; antagonistas del antígeno CD20 (rituximab); inhibidores de la activación de linfocitos T (anti-CTLA4: abatacept); inhibidores de la interleuquina-1 (anakinra) e inhibidores de la interleuquina-6 (tocilizumab), siendo los anti-TNF los más frecuentemente utilizados. Estos medicamentos son administrados por vía subcutánea, a excepción del infliximab, abatacept, rituximab y tocilizumab, los cuales se aplican por vía intravenosa (Ruiz *et al.*, 2016, p. 7).

Adalimumab

El adalimumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado IgG1, que tiene regiones variables (Fab) derivadas de humanos y regiones constantes (Fc) con cadenas IgG1 humanas. Este biofármaco disminuye el efecto del TNF- α . La molécula tiene una unión que forma un complejo inmune soluble y evita interacciones con las subunidades p55 y p57 de los receptores de TNF- α , que se encuentran en superficie celular y que juegan un papel importante en la respuesta del receptor al estímulo. Lo que termina en una menor respuesta a esta citosina de la función de los macrófagos y las células T (Santillán & Ortiz, 2019).

Figura 14. Estructura del adalimumab.

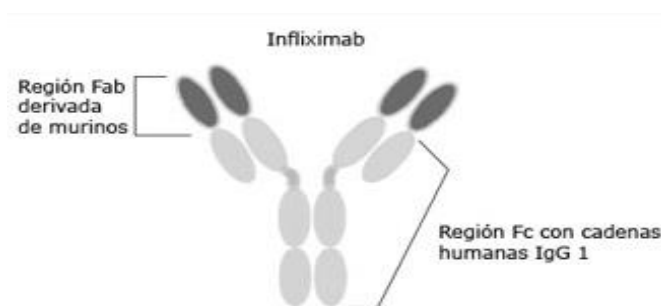


Nota: (Santillán & Ortiz, 2019).

Infliximab

El infliximab es un anticuerpo monoclonal IgG1, quimérico, de composición de un 25% murino, y de un 75 % humano, con regiones variables (Fab) de murinas y regiones constantes (Fc), con cadenas IgG1 humanas que lo une con elevada afinidad al TNF- α soluble. Al unirse con la membrana celular, su mecanismo de acción parece similar al del adalimumab. La formación de anticuerpos monoclonales humanos en respuesta a la inmunidad adquirida activa contra el infliximab es común con las dosis habituales (Santillán & Ortiz, 2019, p. 11).

Figura 15. Estructura del infliximab.



Nota: (Santillán & Ortiz, 2019).

Tabla 17. Indicaciones terapéuticas y sus efectos del infliximab y adalimumab.

Fármaco	Infliximab	Adalimumab
Indicaciones	Artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, psoriasis, colitis ulcerativa, artritis juvenil crónica, granulomatosis de Wegener	Artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, artritis juvenil idiopática, psoriasis en placas y enfermedad de Crohn
Vía de administración	Infusión intravenosa	Subcutánea
Semivida	9 a 12 días	10 a 12 días
Dosis promedio para adultos	3 a 5 mg/kg cada 8 semanas	40 mg cada tercera semana
Efectos adversos más comunes*	Mayor incidencia de infecciones bacterianas entre ellas las de las vías respiratorias altas, activación de tuberculosis latente, leucopenia activación de hepatitis B, reacciones en el sitio de inyección.	Aumento del riesgo de infecciones bacterianas y dependiente de macrófagos incluidas la tuberculosis y otros tipos de microorganismos oportunistas, reacciones en el sitio de inyección.

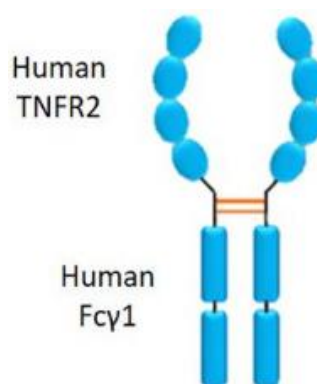
Nota: (Santillán & Ortiz, 2019).

Etanercept

Proteína humana compuesta por el receptor p75 del factor de necrosis tumoral y la porción Fc de la IgG1 humana, obtenida por tecnología del ADN recombinante a partir de un cultivo de células de Ovario de Hámster Chino. Es una proteína dimérica construida genéticamente por fusión del dominio extracelular soluble del receptor-2 del factor de necrosis tumoral humano (TNFR2/p75), unido al dominio Fc de la IgG1 humana por lo que presenta únicamente secuencias de aminoácidos humanos (Jiménez & del Mar, 2019, p. 61).

Jiménez & del Mar en el 2019 mencionan que este fármaco está indicado para el tratamiento de la Artritis Reumatoide, la Artritis Idiopática Juvenil, la Artritis Psoriásica, la Espondiloartritis Axial, la Espondilitis Anquilosante, Espondiloartritis axial no radiográfica, Psoriasis en placas y psoriasis pediátrica en placas. Por otra parte, su administración es de 50mg a la semana, por vía subcutánea.

Figura 16. Molécula de etanercept.



Nota: (Jiménez & del Mar, 2019).

Certolizumab Pegol

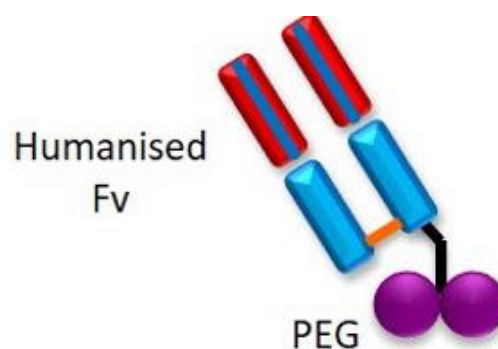
El Certolizumab Pegol (CZP) es considerado como un nuevo antagonista del TNF- α que tiene indicación para la AR activa de intensidad moderada a grave en adultos con respuesta inadecuada a FAME, en combinación con MTX o en monoterapia (Pereda, 2019).

El CZP reconoce y neutraliza específicamente al TNF- α humano, tanto su forma soluble como la unida a membrana, de una forma dosis dependiente. Es un anticuerpo monoclonal murino

humanizado con características estructurales diferenciales del resto de los anti-TNF, además está unido a dos moléculas de polietilenglicol (PEG). Al carecer de región Fc, presente en el resto de los anticuerpos monoclonales completos, el CZP no induce citotoxicidad y reduce la apoptosis (Pereda, 2019, p. 9).

Pereda destaca que su administración es subcutánea con una dosis de carga inicial de 400 mg en las semanas 0, 2 y 4. Después de esta carga inicial, la dosis de mantenimiento recomendada es de 200 mg cada 2 semanas. Durante el tratamiento con CZP se debe continuar utilizando MTX cuando sea apropiado.

Figura 17. Molécula de Certolizumab Pegol.



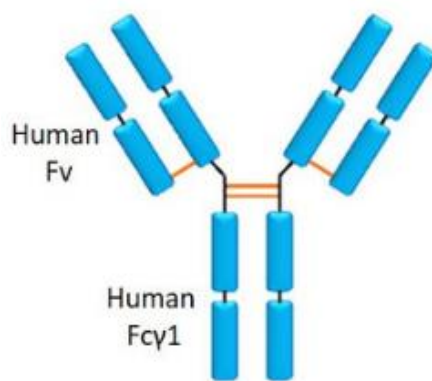
Nota: (Karolinska Institutet, 2019).

Golimumab

“Golimumab es un anticuerpo monoclonal humano que forma complejos estables de gran afinidad con las dos formas bioactivas del TNF- α humano, la soluble y la transmembranosa, impidiendo así la unión del TNF- α a sus receptores” (Lozano, 2011, p. 2).

En cuanto a la dosis se administran 50 mg una vez al mes, el mismo día de cada mes. En AR se debe administrarse junto con Metotrexato. En pacientes que pesen más de 100 kg y que no alcancen una respuesta clínica adecuada después de 3 o 4 dosis, se puede aumentar la dosis de golimumab a 100 mg administrados una vez al mes (Lozano, 2011).

Figura 18. Molécula de golimumab.

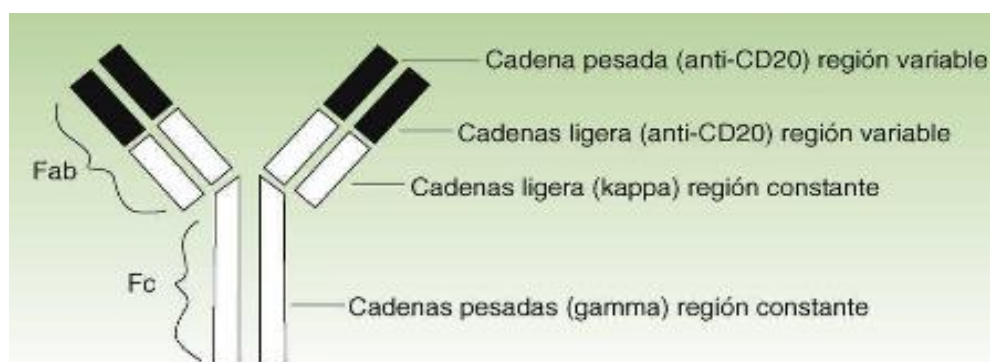


Nota: (Lozano, 2011).

Rituximab (RTX)

Es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano, su dominio Fab se une al antígeno CD20 en la superficie de los linfocitos B. su administración es por perfusión intravenosa y cada ciclo se compone de 1,000 mg en las semanas 0,2 o de 1 a 15 días. Puede repetirse a partir de los 4- meses, si la respuesta ha sido insuficiente, por otra parte, previo a la administración del RTX se debe administrar 100 mg de metilprednisolona intravenosa 30 minutos antes de la perfusión para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas a la perfusión (Jiménez, 2019).

Figura 19. Estructura de rituximab.

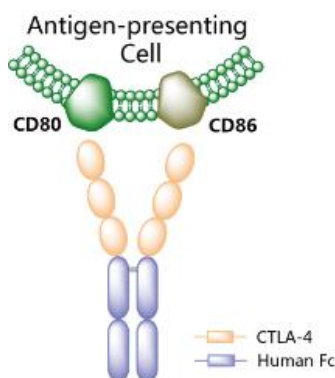


Nota: (Jiménez, 2019).

Abatacept

Es una proteína de fusión constituida por el receptor CTLA4 unido a la inmunoglobulina IgG humana, que inhibe la unión del B7 con el CD80 e interfiere así con la llamada segunda señal necesaria para la activación de los linfocitos T. No está indicado como terapia biológica de primera línea, tras una respuesta inadecuada o intolerancia a otros FAME incluyendo anti-TNF, en monoterapia o combinado con MTX en pacientes con AR. Se administra IV en base al peso entre 500 y 1.000mg y se administra en semana 0, 2 y cada 4 semanas. En 2015 se introdujo en España la presentación en jeringa precargada de 125mg de administración semanal vía SC (González, 2019, pp. 35-36).

Figura 20. Estructura de abatacept.



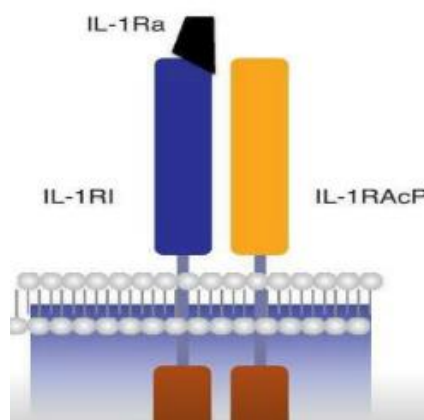
Nota: (González, 2019).

Anakinra

Antagonista del receptor de IL-1 humano recombinante (rHuIL-1R), es el único inhibidor de IL-1 disponible para el tratamiento de la AR, pero apenas se utiliza porque es significativamente menos eficaz que los inhibidores del TNF (Chamizo, 2019).

Si bien las dosis estándar son 100mg/24h en adultos y 1mg/kg/24h en niños, estas pueden ser modificadas a la baja en función de la intensidad de la enfermedad inflamatoria. Entre los pocos efectos adversos observados el más frecuente es la aparición de dolor y la hinchazón en el punto de inyección (Aróstegui & Bielsa, 2013).

Figura 21. Estructura de anakinra.



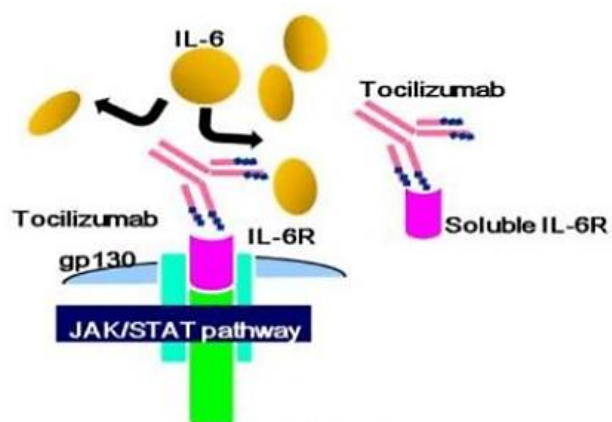
Nota: (Aróstegui & Bielsa, 2013).

Tocilizumab

Es un anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante humanizado que se une específicamente a los receptores tanto solubles como unidos a membranas de la IL-6 inhibiendo la señalización mediada por los mismos (Montoro & del Mar, 2017).

Por lo tanto, “El bloqueo de la interacción IL-6 con su receptor disminuirá la respuesta inflamatoria característica de la AR. Su administración es intravenosa: 8mg/kg cada cuatro semanas y para personas con peso corporal sea mayor a 100 kg, no se recomiendan dosis que sobrepasen los 800 mg” (Montoro & del Mar, 2017, p. 39).

Figura 22. Estructura de tocilizumab.



Nota: (Montoro & del Mar, 2017).

En caso de que los pacientes fallen a la primera terapia biológica, puede modificarse su esquema de tratamiento y considerar un agente biológico con igual o distinto mecanismo de acción, pero se recomienda hacer el cambio a un fármaco con un mecanismo de acción diferente.

Campos, *et al.*, en el 2017 menciona los fármacos biológicos disponibles en Costa Rica y se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 18. Agentes biológicos disponibles en Costa Rica para el tratamiento de la artritis reumatoide.

Tipo agente biológico	Nombre
AntiTNF α	Infliximab
	Etanercept
	Adalimumab
	Golimumab
AntiCD20	Rituximab
AntiIL-6	Tocilizumab

Nota: (Campos, Coto, Ortiz, Zeledón, Vega & Castro, 2017).

Actualmente, una vez definida la condición de artritis reumatoide, se debe considerar el uso de terapia biológica o inhibidores de la JANUS quinasa. En este momento, se debe informar adecuadamente al paciente sobre la propuesta de cambio de tratamiento. La elección del agente biológico se cumplirá tomando en cuenta factores como: costo económico, comorbilidades del paciente, vía de administración, dosificación y eficacia.

JANUS QUINASA

Citrato de tofacitinib (Xeljanz[®])

La Agencia Americana de medicamentos (FDA) otorga la aprobación del citrato de tofacitinib (Xeljanz[®]) por primera vez en el año 2012, fármaco creado por la empresa farmacéutica Pfizer para tratar pacientes adultos con AR que no respondían bien al medicamento metotrexato. En la AR, el cuerpo ataca a sus propias articulaciones ocasionando dolor, hinchazón y pérdida de funciones. En el año 2017, se aprobó este mismo medicamento para el tratamiento de pacientes con una segunda afección que ocasiona dolor e hinchazón de las articulaciones, la artritis psoriásica

(AP), que no respondían bien al medicamento Metotrexato u otros medicamentos similares. Y por último en el año 2018, se aprueba también el citrato de tofacitinib (Xeljanz[®]) para tratar la colitis ulcerosa, que es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta el colon (FDA, 2019).

Sin embargo, cuando la FDA aprobó el citrato de tofacitinib (Xeljanz[®]) por primera vez exigió un ensayo clínico posterior a la comercialización. Este ensayo clínico estaba estudiando dos dosis diferentes de citrato de tofacitinib (Xeljanz[®]), una de 5 mg dos veces al día, que es la dosis aprobada actualmente para la AR y una más alta de 10 mg dos veces al día, en comparación con un bloqueador del FNT. Un análisis de los resultados del ensayo clínico reveló un aumento en la ocurrencia de coágulos de sangre y de muerte en pacientes tratados con citrato de tofacitinib (Xeljanz[®]) 10 mg dos veces al día en comparación con pacientes tratados con citrato de tofacitinib (Xeljanz[®]) 5 mg dos veces al día o un bloqueador del FNT. Tomando como base estos resultados, el tratamiento con 10 mg dos veces al día fue interrumpido y se les permitió a los pacientes continuar el tratamiento con 5 mg dos veces al día (FDA, 2019).

La empresa farmacéutica Pfizer en el año 2017 menciona que, Xeljanz[®] (citrato de tofacitinib) es un medicamento conocido como inhibidor de la cinasa de Janus (JAK). Se usa para tratar adultos con artritis reumatoide activa de moderada a severa en los cuales el Metotrexato no funcionó bien. El Xeljanz XR[®] es la formulación de liberación prolongada de Xeljanz[®] y se administra una vez al día. Mientras que Xeljanz[®], por lo regular, se toma dos veces al día.

Figura 23. Tableta de Xeljanz[®] y Xeljanz XR[®].



Nota: (Pfizer, 2017).

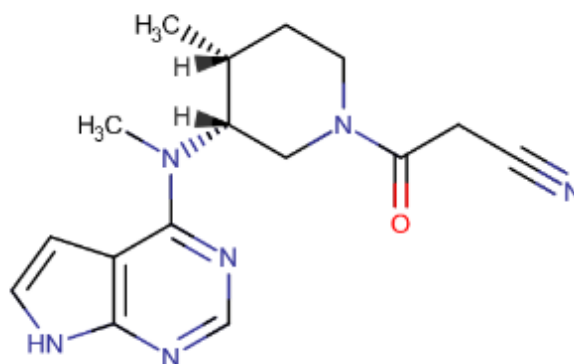
Clasificación farmacológica

El citrato de tofacitinib (Xeljanz[®]) es el primer inhibidor selectivo JAK aprobado por la *European Medicines Agency (EMA)* y la *Food and Drug Administration (FDA)* para el tratamiento

de la AR de moderada a severa. (Ferrer et al.,2018). También se ha investigado como una terapia preventiva para los rechazos de trasplantes de riñón y como un tratamiento para la psoriasis, la colitis ulcerosa y la espondilitis anquilosante (DrugBank, 2019).

Según (Ferrer *et al.*, 2018), las proteínas JAK son una familia de tirosina cinasas localizadas en el citoplasma celular. Se han reconocido 4 miembros de la familia JAK (JAK-1, JAK-2, JAK-3 y TyK 2) que se expresan en todas las células, excepto JAK-3, restringida a células hematopoyéticas. Las vías JAK son una de las vías de señalización utilizadas por un gran número de citocinas para regular la respuesta inmunitaria e inflamatoria. Cada proteína JAK muestra especificidad para un conjunto diferente de receptores de citoquinas, y cada par de JAK es específico de un grupo diferente de citoquinas. Muchas de las citocinas clave en la AR utilizan estas vías JAK.

Figura 24. Estructura química de citrato de tofacitinib (Xeljanz®).



Nota: (DrugBank, 2019).

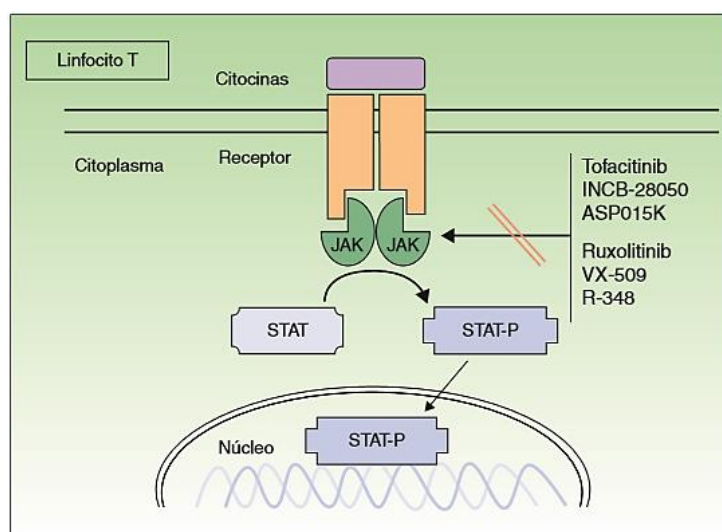
Mecanismo de acción

De acuerdo con el portal web DrugBank (2019):

La artritis reumatoide es una enfermedad auto-inmune caracterizada por una des-regulación de las citocinas proinflamatorias que incluyen IL7, IL15, IL21, IL6, IFN-alfa e IFN-beta. La señalización de citocinas produce inflamación de los tejidos y daño en las articulaciones al estimular el reclutamiento y la activación de las células inmunes a través de la vía de señalización de la Janus quinasa.

El citrato de tofacitinib (Xeljanz[®]), es un inhibidor de Janus quinasa (JAK) parcial y reversible que evitará que el cuerpo responda a las señales de citoquinas. Al inhibir los JAK, el citrato de tofacitinib previene la fosforilación y la activación de STAT. La vía de señalización JAK-STAT está involucrada en la transcripción de las células involucradas en la hematopoyesis y la función de las células inmunes. Además, funciona terapéuticamente al inhibir la vía JAK-STAT para disminuir la respuesta inflamatoria. Sin embargo, hay evidencia que sugiere que también puede lograr eficacia a través de otras vías.

Figura 25. Representación esquemática del mecanismo de acción de los inhibidores de las Janus cinasas (JAK). STAT: proteínas transductores de señal y activadoras de la transcripción; STAT-P: STAT fosforilada (activa).



Nota: (Ortiz, Alsina & Muñoz, 2013).

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Xeljanz[®]:

La biodisponibilidad oral absoluta de Xeljanz[®] es de un 74%. La administración de Xeljanz[®] con una comida alta en grasas no dio como resultado cambios en el área bajo la curva (AUC), mientras que la concentración máxima (C_{máx}) se disminuyó en un 32%. En ensayos clínicos, se administró Xeljanz[®] sin tener en cuenta las comidas (Pfizer, 2017).

Xeljanz XR[®]:

La administración de Xeljanz XR[®] con una comida alta en grasa no dio como resultado cambios en el AUC mientras que la C_{máx} aumentó en un 27% y el tiempo máximo (T_{máx}) se extendió en aproximadamente 1 hora (Pfizer, 2017).

Distribución

El enlace a proteínas del citrato de tofacitinib es de ~40%. Se enlaza predominantemente a la albúmina y no parece enlazarse a la glicoproteína α 1-ácido. Además, se distribuye uniformemente entre los glóbulos rojos y el plasma (Pfizer, 2017).

Metabolismo y eliminación

Los mecanismos de eliminación para citrato de tofacitinib son aproximadamente de un 70% de metabolismo hepático y de un 30% de excreción renal. Está mediado, principalmente, por el CYP3A4 con una contribución pequeña de CYP2C19. En un estudio radio etiquetado en humanos, más del 65% de la radiactividad circulante total estuvo causada por el citrato de tofacitinib sin cambios, mientras que el 35% restante se atribuyó a 8 metabolitos, cada uno de los cuales causó menos del 8% de la radiactividad total. La actividad farmacológica se atribuye a la molécula principal (Pfizer, 2017).

En estudios realizados, el análisis farmacocinético de la población en pacientes con artritis reumatoide no indicó cambios clínicamente relevantes en la exposición a citrato de tofacitinib, después de tener en cuenta las diferencias en la función renal (ej.: eliminación de creatinina) entre pacientes, según la edad, peso, sexo y raza. Se observó una relación aproximadamente lineal entre el peso corporal y el volumen de distribución, resultando en concentraciones máximas más elevadas (C_{máx}) y concentraciones mínimas más bajas (C_{mín}) en pacientes con menor peso. No obstante, esta diferencia no se considera clínicamente relevante. La variabilidad entre sujetos (% del coeficiente de variación) en el AUC del citrato de tofacitinib es de aproximadamente un 27% (Pfizer, 2017).

Farmacodinámica

El citrato de tofacitinib va dirigido a la inflamación presente en la artritis reumatoide al inhibir las Janus quinasas involucradas en la vía de respuesta inflamatoria (DrugBank, 2019).

En ensayos que fueron controlados con placebo de pacientes con artritis reumatoide que recibieron 5 mg o 10 mg de citrato de tofacitinib dos veces al día, se observaron respuestas más altas de ACR20 en 2 semanas en algunos pacientes (con ACR20 se define como una reducción mínima del 20% en el dolor o la sensibilidad en las articulaciones y una reducción del 20% en el dolor, discapacidad del paciente, marcadores inflamatorios o evaluaciones globales de artritis por parte de pacientes o médicos, según la lista de criterios de respuesta del American College of Rheumatology (ACR) y también se observaron mejoras en el funcionamiento físico mayores que el placebo (DrugBank, 2019).

Principales características de citrato de tofacitinib (Xeljanz®):

Indicaciones y uso:

- Tratamiento de la artritis reumatoide moderada a severa que es resistente o intolerante a la terapia con Metotrexato. (Pfizer,2017)
- Terapia preventiva para los rechazos de trasplantes de riñón y como un tratamiento para la psoriasis, la colitis ulcerosa y la espondilitis anquilosante. (Pfizer,2017)

Presentaciones:

- Xeljanz®: Se presenta en tabletas de 5 mg de tofacitinib (equivalente a 8 mg de citrato de tofacitinib), son tabletas blancas, redondas, con película de liberación inmediata, con la palabra “Pfizer” por una cara y “JKI 5” por la otra y disponibles en: frascos de 28,60 y 180 tabletas. (Pfizer,2017)
- Xeljanz XR®: se presenta en tabletas de 11 mg de tofacitinib (equivalente a 17.77 mg de citrato de tofacitinib): tableta de color rosa, ovalada, de liberación prolongada con una perforación en un extremo del costado de la tableta y la impresión “JKI 11” en una cara de la tableta. Y está disponible en frascos de: 14 y 30 tabletas. (Pfizer,2017)

Administración y dosis:

- La dosis recomendada de Xeljanz[®] es de 5 mg dos veces al día. (Pfizer,2017)
- La dosis recomendada de Xeljanz XR[®] es de 11 mg una vez al día. (Pfizer,2017)
- La dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa e insuficiencia hepática moderada es Xeljanz[®] 5 mg una vez al día. (Pfizer,2017)
- El uso de Xeljanz[®]/Xeljanz XR[®] en pacientes con insuficiencia hepática severa no está recomendado. (Pfizer,2017)

Contraindicaciones:

- No debe iniciarse en pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes, o en presencia de infección activa, incluso si está localizada, debido a informes de infecciones graves y, a veces, fatales (comúnmente neumonía, herpes zoster e infecciones del tracto urinario). (DrugBank,2019)
- No se aconseja en aquellos que han estado o es probable que estén expuestos a la tuberculosis. (DrugBank,2019)
- No se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave o con hemoglobina baja (menos de 9 g / dL). (DrugBank,2019)

Advertencias y precauciones:

- Se recomienda precaución cuando se usa citrato de tofacitinib en pacientes con riesgo de perforación gastrointestinal y en los ancianos que son más susceptibles a la infección. (DrugBank,2019)
- Se recomienda cautela en pacientes con un historial de enfermedad pulmonar crónica, o en los que desarrollan enfermedad pulmonar intersticial, ya que pueden estar más propensos a infecciones. (DrugBank,2019)
- El riesgo de infección puede ser más alto con el aumento en el grado de linfopenia y se debe prestar consideración a los recuentos de linfocitos al evaluar el riesgo de infección del paciente individual. (DrugBank,2019)
- Como hay una incidencia más alta de infección en la población diabética en general, se debe tener precaución al tratar pacientes con diabetes. (DrugBank,2019)

Manejo y almacenamiento:

Guarde Xeljanz®/Xeljanz XR® entre 20°C y 25°C (68°F y 77°F). (DrugBank,2019)

Figura 26. Presentaciones de citrato de tofacitinib (Xeljanz®).



Nota: (Guía del medicamento,2017).

Uso en poblaciones específicas

- Embarazo

No existen estudios clínicos bien controlados ni adecuados sobre el uso de citrato de tofacitinib (Xeljanz®) en mujeres embarazadas. Se ha demostrado que es teratogénico en ratas y conejos, y afecta al parto y al desarrollo peri/postnatal. Como medida de precaución, está contraindicado utilizarlo durante el embarazo (EMA, 2019).

- Lactancia

Se desconoce si el citrato de tofacitinib se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en lactantes. Pero según estudios realizados en ratas si se excreta en la leche de ratas lactantes. Sin embargo, como medida de precaución, está contraindicado utilizarlo durante la lactancia (EMA, 2019).

- Fertilidad

No se han realizado estudios formales sobre el efecto potencial sobre la fertilidad humana. Pero alteró la fertilidad en ratas hembra, pero no la fertilidad en ratas macho (EMA, 2019).

- Pediatría

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Xeljanz[®]/Xeljanz XR[®] en pacientes pediátricos (EMA, 2019).

- Geriatría

La frecuencia de infecciones graves en los pacientes tratados con Xeljanz[®] de 65 años o mayores fue superior a la ocurrida en los menores de 65 años. Por lo que, existe una mayor incidencia de infecciones en la población de edad avanzada en general, debe procederse con cuidado cuando se trate a personas de edad avanzada (EMA, 2019).

- Diabéticos

Como hay una incidencia más alta de infección en la población diabética en general, se debe tener precaución al tratar pacientes con diabetes (EMA, 2019).

En cada estudio en el cual se usó Xeljanz[®] (citrate de tofacitinib) 5 mg dos veces al día, los pacientes con AR de moderada a severa fueron divididos al azar en grupos que fueron tratados con distintos medicamentos. Estos no conocían qué tratamiento estaban recibiendo. La mayor parte de los pacientes recibieron Xeljanz[®] (citrate de tofacitinib) por sí solo o combinado con otro medicamento o píldoras de azúcar que son conocidas como placebo.

Tabla 19. Estudios realizados con citrate de tofacitinib (Xeljanz[®])

El Estudio ORAL Solo	<ul style="list-style-type: none"> • Durante este estudio, los pacientes no usaron Metotrexato. • A las 2 semanas, el 30% de los pacientes con Xeljanz[®] (72 pacientes de 240) y el 12% de los pacientes en placebo (14 pacientes de 120) experimentaron una reducción de un 20% en el dolor y la hinchazón de las articulaciones. • A los 3 meses, el 59% de los pacientes con Xeljanz[®] (143 pacientes de 243) y el 26% de los pacientes en
----------------------	--

	<p>placebo (31 de 122) experimentaron los mismos resultados.</p>
<p>El Estudio ORAL Start</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Previo a este estudio, algunos pacientes que tomaron Xeljanz[®] no habían tomado Metotrexato. Sin embargo, está aprobado solamente para el uso en pacientes en los cuales el Metotrexato no funcionó bien. • En este estudio, además de observar los síntomas de la AR, los investigadores observaron las radiografías de los pacientes en busca de evidencia de daño a las articulaciones. • A los 6 meses, algunos pacientes que tomaron Xeljanz[®] tuvieron menos erosiones y menos escasez de las articulaciones que los pacientes con Metotrexato.
<p>El Estudio ORAL Scan</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Algunos pacientes que tomaron Xeljanz[®] y Metotrexato en combinación tuvieron menos destrucción del daño a las articulaciones después de 6 meses que los que tomaron placebo y Metotrexato. • Hay la posibilidad de que la diferencia entre los tratamientos haya podido deberse a probabilidad solamente y no debido a que el Xeljanz[®], así que los resultados no fueron considerados significativos.

Nota: Elaboración propia a partir de datos de (Guía de medicamentos, 2017).

Tratamiento no farmacológico

La educación de los pacientes con AR constituye el pilar básico dentro del tratamiento no farmacológico, pues se ha demostrado que un bajo nivel educativo se asocia a mayor morbimortalidad, sin que esta sea explicada por otros factores como la edad, medicación, actividad de la enfermedad o función física de los pacientes. Los programas de autocuidado en AR han demostrado que reducen el dolor, disminuyen las consultas médicas y reducen los gastos económicos que genera esta enfermedad para los sistemas de salud. Las medidas de protección articular, la fisioterapia, la terapia ocupacional y la actividad física también hacen parte de las medidas no farmacológicas en el abordaje de la enfermedad (Ruiz *et al.*, 2017).

Tabla 20. Terapias no farmacológicas más comunes.

Reposo y ejercicio	Además del dolor y limitación que generan articulaciones inflamadas, la AR provoca fatiga. Por ello, el considerar periodos de reposo de las articulaciones inflamadas, así como reposo de cuerpo en general, son beneficiosos. El dolor y la inflamación llevan al paciente a reducir su nivel de actividad y ello a su vez conduce a una mayor pérdida de la movilidad, contracturas y atrofia muscular. Se ha demostrado que ejercicios para fortalecer la musculatura realizados 1 o 2 veces por semana mejoran la funcionalidad.
Terapia ocupacional	Generalmente mejora la capacidad funcional (beneficio absoluto 8.7, beneficio relativo de 20%). Hubo también algunas evidencias respecto a la utilidad del uso de férulas en cuanto a disminuir el dolor (beneficio absoluto de 1.0, beneficio relativo de 19%).
Ultrasonido (US)	El US aumentó la fuerza para empuñar, la flexión dorsal de la muñeca redujo la duración

	de la rigidez matinal, el número de articulaciones dolorosas e inflamadas.
Descanso sistémico	Es conveniente el descanso total en pacientes con inflamaciones graves sistémicas y articulares. Cuando se presenta inflamación leve, dos horas de descanso al día pueden ser suficientes. El aumento de la actividad física debe hacerse de manera gradual.
Descanso articular	La relajación y el estiramiento de la cadera y músculos de la rodilla, para evitar contracturas en flexión, pueden obtenerse al hacer que el paciente descansa en decúbito ventral durante 15 minutos.
Frío y calor	Se usan principalmente por sus efectos de relajación analgesia del musculo. El paciente ambulatorio encuentra muy conveniente los baños tibios de tina.
Pérdida de peso	Para los pacientes obesos, obtener el peso ideal reduce considerablemente la tensión colocada sobre las articulaciones artríticas de las extremidades inferiores.

Nota: Elaboración propia a partir de datos de (Guía Clínica,2007).

Efectos y calidad de vida de los pacientes

La organización mundial de la salud define la calidad de vida como:

“La percepción del individuo de su posición en la vida en el contexto de la cultura y sistema de valores, que él vive en relación con sus objetivos, expectativas, patrones y preocupaciones. Se trata de un concepto muy amplio que está influido de modo complejo por la salud física del sujeto, su estado psicológico, su nivel de independencia, sus relaciones sociales, así como su relación con los elementos esenciales de su entorno” (Prada, Hernández, Gómez, Gil, Reyes, Solís & Molinero, 2015, párr.13).

El cuestionario de evaluación de la salud de Stanford (HAQ) es un instrumento para ser llenado por el paciente, aceptado como parte de los criterios de respuesta en pacientes con AR por

el Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Liga Europea Contra la Artritis (EULAR). Se considera como específico de la enfermedad, es decir, que evalúa la alteración que ha generado la AR en el paciente; permite una evaluación de la discapacidad al mismo tiempo que logra dimensionar el estado general de salud del paciente y puede ser aplicado tanto a mujeres como a hombres. El HAQ es probablemente el cuestionario más utilizado en la AR. (Prada *et al.*, 2015).

Prada *et al* 2015, citado por (Cadena, Vinaccia, Rico, Hinojosa & Anaya,2003) mencionan que en un primer estudio la relación entre la actividad de la enfermedad, el estado de salud mental, la calidad de vida y la disfunción familiar en una muestra de setenta y nueve pacientes (70 mujeres y 9 hombres) con diagnóstico de AR a los cuales se midieron: desesperanza aprendida, incapacidad funcional, depresión, ansiedad, calidad de vida, autoeficacia, dolor y disfunción familiar. Se encontró que los síntomas depresivos correlacionaban positivamente con la ansiedad, la desesperanza, dolor e incapacidad funcional y correlacionaban negativamente con la calidad de la vida y de la autoeficacia. Estos resultados indican que la actividad de la AR viene influenciada significativamente por el estado de salud y la calidad de vida.

En el 2004 estos mismos autores realizan un segundo estudio basado principalmente en evaluar las relaciones entre variables sociodemográficas, incapacidad funcional, dolor y desesperanza aprendida en pacientes con AR. Utilizaron una muestra de 124 pacientes (110 mujeres y 14 hombres). Los resultados indicaron que los factores sociodemográficos son mejores predictores de desesperanza que el dolor y la incapacidad funcional.

Y por último en el 2005, realizaron otro estudio en donde en donde exploraron la relación entre autoeficacia, desesperanza aprendida e incapacidad funcional en una muestra de 79 pacientes (70 mujeres y 9 hombres), con diagnóstico de AR, encontrando que la autoeficacia percibida se asociaba negativamente con la desesperanza, el dolor y la incapacidad funcional. A su vez estas tres variables se relacionan entre sí de forma positiva. Una revisión de estos resultados nos podría llevar a pensar en la relación de los recursos personales y sociales de los individuos cuando se enfrentan al estrés causado por una enfermedad crónica.

Tabla 21. Impacto de las enfermedades crónicas vinculado a la situación social, cultural y económica de las personas de una manera diferencial en su calidad de vida.

Apoyo social	Importante recurso de afrontamiento del estrés, siendo considerado un concepto
--------------	--

	complejo que incluye por lo menos tres niveles de análisis (comunitarios, redes sociales e íntimos), que cumple una serie de funciones emocionales, materiales e informacionales.
Apoyo emocional	Demostración de amor, cariño y pertenencia a un grupo e implica poder hablar con alguien sobre las preocupaciones, molestias y sentimientos negativos que ocasiona la enfermedad. Se ha encontrado que los pacientes con AR que tienen un alto nivel de satisfacción con respecto al apoyo social presentan un mejor grado de adaptación a la enfermedad.
Estado de animo	Se ha encontrado relacionado positivamente con las principales características clínicas de la AR (articulaciones dolorosas, severidad del dolor y estado de salud). La importancia de la función social en la calidad de vida de las personas con AR podría ser, un reflejo de la satisfacción con su vida familiar y la amistad.
Capacidad funcional	se ve alterada tanto por las secuelas irreversibles de la enfermedad como por la propia actividad inflamatoria que presenta la misma. De ahí que estas dimensiones se muestren alteradas en fases de actividad de la enfermedad y puedan por este motivo ser consideradas auténticos marcadores de actividad.

Nota: Elaboración propia a partir de datos de (Prada, Hernández, Gómez, Gil, Reyes, Solís & Molinero, 2015).

La AR provoca en los pacientes varios procesos que interactúan entre sí. Por un lado, la inflamación, el dolor, la pérdida del movimiento articular y la deformidad produce discapacidad. Por otro lado, la enfermedad lleva a la pérdida de un gran número de funciones de la vida diaria,

todo esto altera la independencia económica, así como el rol social de las personas que la padecen, todo lo cual implica un cambio importante en su calidad de vida. Por ello, el control de actividad clínica, la disminución de la discapacidad y la atención psicológica adecuada a nuestros pacientes y sus familias puede favorecer el afrontamiento a la enfermedad y permitir una mejor adaptación a los cambios en el estilo de vida que ella conlleva y por tanto una mejor calidad de vida.

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

Enfoque de investigación

El enfoque de esta investigación es cualitativo ya que, según Hernández, Fernández & Baptista (2014):

El enfoque cualitativo utiliza la recolección y el análisis de los datos para afinar las preguntas de investigación o revelar nuevas interrogantes en el proceso de interpretación. La acción indagatoria se mueve de manera dinámica en ambos sentidos: entre los hechos y su interpretación, y resulta un proceso más bien “circular” en el que la secuencia no siempre es la misma, pues varía con cada estudio (p. 7).

También se guía por áreas o temas significativos de investigación. Sin embargo, en lugar de que la claridad sobre las preguntas de investigación e hipótesis preceda a la recolección y al análisis de los datos (como en la mayoría de los estudios cuantitativos), los estudios cualitativos pueden desarrollar preguntas e hipótesis antes, durante o después de la recolección y el análisis de los datos (Hernández, Fernández & Baptista, 2014, p. 15). También indican que el propósito de esta investigación es tratar de “examinar la forma en que los individuos perciben y experimentan los fenómenos que los rodean, profundizando en sus puntos de vista, interpretaciones y significados” (pp. 493-494).

La presente investigación se considera de tipo cualitativa, en donde se encuentra dentro de la clasificación de revisión bibliográfica debido a que todas las variables que se utilizarán para desarrollar la investigación serán tomadas de artículos e investigaciones realizados por diferentes autores debido a que el desarrollo de esta se basó en la recopilación de información, con el objetivo de ser analizada y dar solución a la interrogante propuesta. Con el fin de conocer mejor la artritis reumatoide, el tema va enfocado en el uso de las terapias tanto de las nuevas que son biológicas como el Xeljanz® o las tradicionales como el Metotrexato.

Diseño Metodológico

La investigación sigue un diseño de tipo narrativo y descriptivo. Según Hernández, Fernández & Baptista (2014) “los diseños narrativos pretenden entender la sucesión de hechos, situaciones, fenómenos, procesos y eventos donde se involucran pensamientos, sentimientos,

emociones e interacciones, a través de las vivencias contadas por quienes los experimentaron” (p.487).

Ochoa (2014), señala que “En los diseños narrativos el investigador recolecta datos sobre historias y/o experiencias para describirlas y analizarlas. Aunque para algunos autores se puede considerar más un esquema de investigación, para otros es también una forma de intervención” (p. 55). En los diseños narrativos se pretende contextualizar el tiempo y el lugar donde se desempeña los acontecimientos para identificar narrativas y temas para entretejerlos y armar una narrativa general.

Según Ruiz (2013) los planteamientos de investigación descriptivos “consisten en la captación del significado de un fenómeno o situación, describiéndolo e interpretándolo exhaustivamente” (p. 320).

Por lo tanto, la investigación sigue un diseño narrativo debido a que se pretende describir el conocimiento de profesionales de salud referentes al tema mediante entrevistas donde darán su opinión en cuanto al uso del citrato de tofacitinib (Xeljanz[®]) como una nueva opción terapéutica. Así mismo, se sigue un diseño descriptivo que pueda representar la información más relevante del inhibidor Janus quinasa citrato de tofacitinib (Xeljanz[®]), como una nueva alternativa a la farmacoterapia en Costa Rica, para que se implemente en centros médicos para el manejo de los pacientes con artritis reumatoide. Se quiere analizar e interpretar los datos obtenidos en términos claros y precisos para identificar los factores importantes que deban ser medidos y discutidos.

Sujetos y fuentes de información

Las fuentes de información utilizadas para la realización de esta investigación son en su mayoría artículos que se han recolectado de diferentes bases de datos científicas como NCBI, PUBMED, Google Académico, Elsevier, información solicitada a BINASSS, así como también revistas, noticias, protocolos que contienen información de carácter científico y que cumplen con los criterios de inclusión, de los cuales se han recolectado 75 investigaciones entre artículos y otros, de los cuales son investigaciones internacionales.

También para llevar a cabo esta investigación se utilizarán sujetos, que serán médicos especialistas en reumatología, los cuales mediante la realización de entrevistas darán su percepción

personal sobre las terapias biológicas como el Xeljanz® y las tradicionales como el Metotrexato, así como la implementación de esta terapia innovadora en estos pacientes.

Fuentes de información de recopilación de artículos

Referencia	Resumen
<p>Armas Rodríguez, W. E., Alarcón Medina, G. A., Ocampo Dávila, F. D., Arteaga, C. M., & Arteaga Paredes, P. A. (2019). Artritis reumatoide, diagnóstico, evolución y tratamiento. Revista Cubana de Reumatología, 21(3).</p>	<p>La artritis reumatoide es la enfermedad inflamatoria más común en adultos con una alta prevalencia en la población general, invocando para su diagnóstico la presencia de al menos cuatro criterios de los orientados por el Colegio Americano de Reumatología, teniendo un papel protagónico en los últimos años la presencia de anticuerpos anti proteína citrulinada, así como los estudios de imágenes, que ayudan al diagnóstico de la artritis reumatoide temprana en el curso de los dos primeros años de evolución y sus orientaciones terapéuticas adecuadas, aspecto fundamental en la actualidad para evitar las lesiones erosivas irreversibles, que resultan en un marcado compromiso de la calidad de vida de los pacientes que la sufren, elementos que revisamos en este artículo de opinión.</p>
<p>Braun, J., Kästner, P., Flaxenberg, P., Währisch, J., Hanke, P., Demary, W., ... & Guimbal-Schmolck, C. (2008). Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. Arthritis & Rheumatism, 58(1), 73-81.</p>	<p>Comparan la eficacia y seguridad de administración subcutánea (SC) versus administración oral de metotrexato (MTX) en pacientes con reumatoide activo artritis (RA).</p>

<p>Burgos-Vargas, R., Cardiel, M., Xibillé, D., Pacheco-Tena, C., Pascual-Ramos, V., Abud-Mendoza, C., ... & García, E. (2019). Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in patients from Mexico with rheumatoid arthritis: Pooled efficacy and safety analyses from Phase 3 and LTE studies. <i>Reumatología clínica</i>, 15(1), 43-53.</p>	<p>Tofacitinib es un inhibidor de la cinasa Janus para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR). Se evaluaron la eficacia y la seguridad de tofacitinib en pacientes mexicanos a partir de los estudios fase 3 y de extensión a largo plazo (ELP) de AR.</p>
<p>Cardiel, M. H., Carrillo, S., Pérez, M., Andrade, L., Tena, C. P., Silveira, L. H., ... & Palazuelos, F. I. (2019). Actualización de las guías del tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide del Colegio Mexicano de Reumatología 2018. <i>Reumatología Clínica</i>.</p>	<p>Los avances terapéuticos en la artritis reumatoide obligan a revisión periódica de las guías de tratamiento.</p>
<p>Castillo Suárez, C., & Torres Vélez, C. (2018). Efectividad de tofacitinib en pacientes con artritis reumatoide activa sin respuesta a fármacos modificadores de la enfermedad o toxicidad documentada a estos: revisión sistemática de la literatura (Bachelor's thesis, Universidad El Bosque).</p>	<p>Describen la efectividad documentada en la literatura del tofacitinib en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide activa, sin respuesta a primera línea de tratamiento (Fármacos modificadores de la enfermedad) o con toxicidad documentada a estos.</p>
<p>Compagnone, R. (2019). Dosis de corticoides en pacientes con artritis reumatoide y tratamiento biológico o inhibidores de Janus Cinasa.</p>	<p>Analiza el uso concomitante de GG en aquellos pacientes con AR que utilizan terapia biológica o inhibidores de JAK para el control de su sintomatología, y estratificar cuáles son los tratamientos biológicos que menos cantidad precisan.</p>
<p>Ferrer, A. M., Zamora, M. A., Chiva, L. M., Pascual, E. V., García, D. Y., & Sancho, J. J. A. (2018). Tofacitinib: una nueva molécula en el tratamiento de la artritis reumatoide. <i>Revista de</i></p>	<p>Se ha implicado a numerosas citoquinas proinflamatorias en la patogénesis de la artritis reumatoide (AR). Hasta ahora la investigación se había centrado en las moléculas que se encuentran en el medio extracelular y su efecto</p>

<p>la SVR: Sociedad Valenciana de Reumatología, 7(3), 12-18.</p>	<p>en el proceso inflamatorio. Los estudios actuales demuestran la importancia de las vías de señalización intracelular como las Janus cinasa (JAK) en la patogénesis de la AR.</p>
<p>Hernández-Baldizon, S. (2012). ¿Cómo hacer buen uso del metotrexato en artritis reumatoide? Reumatología Clínica, 8(1), 42-45.</p>	<p>El metotrexato (MTX) es el fármaco modificador de la enfermedad de primera elección en artritis reumatoide. A pesar del uso casi generalizado por reumatólogos en todo el mundo, hay mucha discordancia entre la forma de iniciar la dosis, la vía de administración y la forma de realizar el incremento de dosis. En este artículo se planteamos un esquema simplificado del uso de este fármaco a individualizar en cada caso, basado en los aspectos farmacológicos, guías y protocolos de manejo publicados en revistas de impacto de nuestra especialidad en los últimos años. Se revisa además las reacciones adversas y efectos secundarios y cómo realizar el seguimiento de éstos.</p>
<p>Ruiz Mejía, C., Parada Pérez, A. M., Urrego Vásquez, A., & Gallego González, D. (2016). Adherencia al tratamiento en artritis reumatoide: condición indispensable para el control de la enfermedad. Revista Cubana de Medicina General Integral, 32(3), 0-0</p>	<p>El objetivo de este estudio fue abarcar aspectos generales sobre el tratamiento de la artritis reumatoide y el impacto de la adherencia al mismo.</p>

Fuente: Elaboración propia, 2020.

Categoría de análisis

Objetivos específicos	Categorías	Definición conceptual	Definición Instrumental
<p>Determinar las necesidades de una terapia alterna a la tradicional basada en el inhibidor de Janus quinasa, citrato de tofacitinib (Xeljanz®) para los pacientes que padecen artritis reumatoide en Costa Rica.</p>	<p>Necesidades Percepción</p>	<p>Impulso irresistible que hace que las causas obren infaliblemente en cierto sentido. (Real Academia Española, 2019).</p> <p>Proceso cognitivo de la conciencia que consiste en el reconocimiento, interpretación y significación para la elaboración de juicios en torno a las sensaciones obtenidas del ambiente físico y social, en el que intervienen otros procesos psíquicos entre los que se encuentran el aprendizaje, la memoria y la simbolización (Vargas 1994, p. 48).</p>	<p>Entrevista</p>
<p>Comparar los beneficios de eficacia, seguridad y calidad de vida que la terapia basada en el</p>	<p>Beneficios Eficacia Seguridad Calidad de vida</p>	<p>Bien que se hace o se recibe. (Real Academia Española, 2019).</p>	<p>Revisión de artículos científicos.</p>

<p>inhibidor Janus quinasa, citrato de tofacitinib (Xeljanz®) ofrece a los pacientes con artritis reumatoide en relación con la terapia tradicional.</p>		<p>Según la Real Academia Española (2019), “Capacidad de lograr el efecto que se desea o se espera”.</p> <p>Que asegura su mejor funcionamiento (Real Academia Española, 2019)</p> <p>Estado de una persona, naturaleza, edad y demás circunstancias y condiciones que se requieren para un cargo o dignidad. (Real Academia Española, 2019).</p>	
<p>Elaborar un protocolo para el manejo del citrato de tofacitinib (Xeljanz®) en pacientes con artritis reumatoide con el fin de ser una propuesta de inclusión en la farmacoterapia de esta enfermedad en Costa Rica.</p>	<p>Guía Propuesta</p>	<p>Ir delante mostrando el camino. (Real Academia Española, 2019).</p> <p>Proposición o idea que se manifiesta y ofrece a alguien para un fin (RAE, 2019).</p>	<p>Revisión de protocolos y guías nacionales e internacionales</p>

Fuente: Elaboración propia, 2020.

Instrumento

De acuerdo con Hernández, Fernández & Baptista (2014) la entrevista es una reunión para intercambiar información con una o varias personas. A través de preguntas y respuestas se logra una comunicación directa de significados respecto a un tema. Además, las entrevistas pueden dividirse en estructuradas en las cuales el entrevistador sigue una guía de preguntas semiestructuradas, pero el entrevistador puede introducir preguntas adicionales y por último están las no estructuradas donde el entrevistador posee toda la flexibilidad para su manejo (p. 403).

Del mismo modo, los autores indican que las entrevistas de tipo cualitativo reúnen una serie de características, las cuales son las siguientes:

1. El principio y el final de la entrevista no se predeterminan ni se definen con claridad, incluso las entrevistas pueden efectuarse en varias etapas.
2. Las preguntas y el orden en que se hacen se adecuan a los participantes.
3. La entrevista cualitativa es en buena medida anecdótica y tiene un carácter más amistoso.
4. El entrevistador comparte con el entrevistado el ritmo y la dirección de la entrevista.
5. El contexto social es considerado y resulta fundamental para la interpretación de significados.
6. El entrevistador ajusta su comunicación a las normas y lenguaje del entrevistado.
7. Las preguntas son abiertas y neutrales, ya que pretenden obtener perspectivas, experiencias y opiniones detalladas de los participantes en su propio lenguaje.

En conclusión, se realizarán entrevistas a médicos expertos en el tema para conocer su percepción acerca de los tratamientos tanto biológicos como tradicionales de la artritis reumatoide. Estas entrevistas serán utilizadas para la categoría de necesidades, con el fin de conocer las diferentes opiniones que tendrán los profesionales acerca del tema de investigación propuesto. Dicha entrevista antes de ser ejecutada fue validada por cuatro docentes de la carrera de farmacia de la Universidad Internacional de las Américas. Las opiniones de los profesionales son subjetivas, pero al tratarse de profesionales en un área de salud son fuente de información importante para crear un mejor criterio. Por último, se elaboró una guía de preguntas, las cuales están destinadas a los siguientes profesionales:

-Dra. Marisol Cordero Vega, médico especialista en reumatología. Clínica Santa Isabel.

-Dr. Álvaro Núñez Rodríguez, médico especialista en reumatología.

Finalmente, dichas entrevistas serán grabadas bajo un consentimiento previo dado por el profesional. Los aportes de estos expertos serán los datos de mayor relevancia para realizar el primer objetivo.

Criterios de inclusión y exclusión

Inclusión:

En la elaboración de esta investigación se utilizaron nueve artículos principales para realizar el análisis de resultados. Estos artículos son de un periodo no mayor a 10 años del presente año, a excepción de uno de los artículos que es del año 2008 pero la información que poseía era relevante para la presente investigación. Se revisan bases de datos como PubMed, Elsevier, google académico y BINASSS. Los artículos seleccionados estaban en idioma inglés y español y son revisiones bibliográficas y ensayos clínicos. Todos los artículos son internacionales, realizados en Europa o Estados Unidos.

Los sujetos entrevistados deben ser profesionales referentes al área de salud de la medicina como médicos especialistas dentro del campo de la reumatología.

Además, los protocolos o guías utilizados deberán estar en idioma inglés o español, deberán ser las más recientes y actualizadas guías de manejo de artritis reumatoide.

Exclusión:

Los artículos que no correspondieran a los fármacos tomados en cuenta, en esta investigación, que fueran en otro idioma diferente a los mencionados anteriormente o fuera del periodo de rango de años especificado, fueron excluidos de la investigación.

No se incluirán sujetos de otras áreas de la salud diferentes a la medicina, así como médicos que no estén relacionados al campo de la reumatología.

Finalmente, también serán excluidas de este trabajo de investigación las guías y/o protocolos que se encuentren en un idioma distinto al inglés o al español y que no estén debidamente actualizadas por las respectivas entidades encargadas de este proceso.

Recolección y análisis de información

Para el primer objetivo, la categoría que se plantea son las necesidades de una terapia alterna a la tradicional. Para esto se pretende realizar entrevistas donde cada profesional dará su percepción personal acerca del tema en investigación. Las preguntas a los profesionales serán realizadas mediante una guía de preguntas elaboradas que se incluirá en el apartado de anexos.

En cuanto al segundo objetivo de la investigación, las categorías que se plantean son eficacia, seguridad y calidad de vida que la terapia basada en Janus quinasa ofrece a los pacientes. Estas variables se medirán con la misma técnica e instrumento, por medio de una revisión bibliográfica, la cual se basa en la utilización de artículos científicos conseguidos de diferentes bases de datos y que se analizarán con el fin de obtener información referente al tema de investigación, que será discutida para obtener los resultados que guíen al proceso investigativo a encontrar la eficacia y la seguridad de dichos medicamentos en la artritis reumatoide.

Por último, el tercer objetivo pretende elaborar una guía de tratamiento con el fin de ser una propuesta de inclusión en la farmacoterapia de la artritis reumatoide en Costa Rica. Esta guía se realizará basándose en guías y protocolos nacionales para el tratamiento de la artritis reumatoide.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

En este capítulo se presentan la información y resultados recolectados de diferentes artículos relacionados a cada uno de los objetivos específicos que hacen parte de dicha investigación. Cada objetivo posee una categoría de análisis que permite la comparación entre terapias convencionales y las nuevas terapias, por lo que, se dividirán los resultados en diferentes categorías de análisis. De tal manera, se explicará cada una de estas para una mejor comprensión del tema.

Se van a analizar de acuerdo con tres objetivos específicos para la comparación del análisis, que son:

1. Determinar las necesidades de una terapia alterna a la tradicional basada en el inhibidor de Janus quinasa, citrato de tofacitinib (Xeljanz®) para los pacientes que padecen artritis reumatoide en Costa Rica.
2. Comparar los beneficios de eficacia, seguridad y calidad de vida que la terapia basada en los inhibidores Janus quinasa, citrato de tofacitinib (Xeljanz®) ofrece a los pacientes con artritis reumatoide en relación con la terapia tradicional.
3. Elaborar una guía para el tratamiento del citrato de tofacitinib (Xeljanz®) en pacientes con artritis reumatoide con el fin de ser una propuesta de inclusión en la farmacoterapia de esta enfermedad en Costa Rica.

Primer objetivo: Determinar las necesidades de una terapia alterna a la tradicional basada en el inhibidor de Janus quinasa, citrato de tofacitinib (Xeljanz®) para los pacientes que padecen artritis reumatoide en Costa Rica.

El primer objetivo de la presente investigación como parte del proceso de análisis de resultados es comparar la percepción de especialistas en reumatología sobre el uso de Xeljanz® como una alternativa terapéutica para la artritis reumatoide y metotrexato como el tratamiento tradicional de primera línea. De este objetivo y por las preguntas planteadas en la entrevista se extraen dos variables: la percepción que tienen los médicos reumatólogos y el uso de ambas terapias para la artritis reumatoide.

Categoría 1. Percepción del especialista en reumatología en cuanto a la situación actual sobre Xeljanz® y Metotrexato como tratamientos para la artritis reumatoide.

La percepción es un proceso cognitivo de la conciencia que consiste en el reconocimiento, interpretación y significación para la elaboración de juicios en torno a las sensaciones obtenidas del ambiente físico y social, en el que intervienen otros procesos psíquicos entre los que se encuentran el aprendizaje, la memoria y la simbolización (Vargas 1994, p. 48).

Para esta variable se plantearon cuatro preguntas en las entrevistas a los médicos reumatólogos.

La primera pregunta analizaba la eficacia de los tratamientos tradicionales en general y la aceptación de estos en los pacientes: ¿Respecto a las terapias tradicionales, podría describir si son estos medicamentos eficaces en los pacientes adultos con artritis reumatoide? Además, ¿son estos tratamientos aceptados por dichos pacientes?

El tema de la segunda pregunta era el uso de Metotrexato como tratamiento tradicional en la AR; planteada de la siguiente manera: ¿Considera usted que el Metotrexato es una buena alternativa para los pacientes con artritis reumatoide? ¿Por qué?

Con respecto a la tercera pregunta, se pretendía abarcar un tema con las terapias biológicas, por lo que se planteó de la siguiente manera: ¿Cuál es su opinión respecto a las terapias biológicas implementadas para el tratamiento de artritis reumatoide en nuestro país?

Por último, la cuarta pregunta para la categoría de análisis: ¿Al tratarse de una artritis reumatoide en adultos de moderada a severa considera usted que el citrato de tofacitinib (Xeljanz®) sería una opción de tratamiento para ser utilizado por la población afectada con artritis reumatoide? ¿Por qué? con esta pregunta se pretende conocer la opinión de los profesionales con respecto a la aceptación que tendría Xeljanz® en la población afectada con AR.

Percepción de médicos reumatólogos respecto a la eficacia y aceptación de los tratamientos tradicionales.

Profesional: Médico reumatólogo 1.

Respuesta: *“Bueno, históricamente hace muchos años, hace tal vez 30 años la artritis reumatoide solo se trataba con esteroides y antiinflamatorios, más o menos hace como unos 18 años se introdujo primeramente el Metotrexato, porque había otros medicamentos como la d-penicilamina, que se usaba, pero no eran tan eficaces, desde que se introdujo el Metotrexato*

realmente eso dio un cambio total en el manejo de estos pacientes. La terapia convencional que nosotros tenemos que se llama Drogas Modificadoras de la Artritis Reumatoide (DMAR) esos medicamentos nos han permitido lograr controlar a la gran mayoría de pacientes con artritis reumatoide, entonces los medicamentos que nosotros ahora tenemos como Metotrexato, leflunomida, Sulfasalazina e hidroxicloroquina que son los cuatro principales DMAR que tenemos, realmente si son medicamentos eficaces”.

Profesional: Médico reumatólogo 2.

Respuesta: *“Sí son asertivos, digamos su papel en pacientes con artritis es bastante eficiente, por lo que claro que si son efectivos y eficaces las terapias tradicionales”.*

Al analizar los datos recolectados de las dos entrevistas se puede observar que los dos profesionales concuerdan con que los tratamientos tradicionales especialmente el metotrexato para la artritis reumatoide, si resultan eficaces en los pacientes que lo utilizan y que, además, el usar uno u otro tipo de tratamiento va depender de la falla terapéutica de los DMAR más que de su propio criterio y experiencia, como lo menciona el médico reumatólogo 1, y en lo cual el médico reumatólogo 2 concuerda, que por más buenos y eficaces que sean las otras terapias no se pueden saltar pasos, por lo que prefieren utilizar metotrexato porque para ellos ha resultado más eficaz al inicio del tratamiento.

Lo mencionado por los médicos reumatólogos concuerda con lo explicado en el marco teórico. Según Armas, Alarcón, Ocampo, Arteaga & Arteaga (2019). El MTX es el DMARD de primera línea para pacientes con AR activa; la dosis óptima debe alcanzarse en un máximo de 4 a 8 semanas. El MTX es el régimen de primera línea recomendado en la AR debido a su eficacia, tolerancia relativa y costo moderado.

Además, Armas *et al*,2019 mencionan que se han documentado efectos de ahorro de estructura para el metotrexato (MTX), la sulfasalazina y la leflunomida, de forma individual y en combinación, donde se ve que benefician indirectamente a las articulaciones al reducir la inflamación.

Con respecto a la segunda pregunta referente al uso específicamente de Metotrexato como tratamiento tradicional de la artritis reumatoide, los entrevistados brindan su percepción acerca del

uso de este medicamento en los pacientes desde su experiencia personal tal como se muestra en las respuestas de la entrevista realizada.

Punto de vista sobre el uso de Metotrexato como tratamiento de primera línea en la artritis reumatoide.

Profesional: Médico reumatólogo 1.

Respuesta: *“El Metotrexato lo considero como el mejor, de hecho el Metotrexato es en este momento el “gold standard” en la terapia de artritis reumatoide, si usted se pone a ver estudios de cualquier otra molécula innovadora sea un inhibidor de JAK como Xeljanz® o sea un inhibidor del TNF, sea un inhibidor del CD20, cualquiera de esos o un inhibidor de la interleucina 16 como el tocilizumab todos esos medicamentos en sus estudios para su aprobación todos estos se compararon con Metotrexato y el “gold Standard” es que fueran o igual de eficaces que Metotrexato o más eficaces que el Metotrexato, entonces realmente si es un medicamento muy eficaz”.*

Profesional: Médico reumatólogo 2.

Respuesta: *“El Metotrexato es una alternativa totalmente valida, inclusive sigue siendo uno de pilares en el tratamiento de la artritis reumatoidea, incluso cuando se hace el diagnostico de artritis reumatoidea ese con la hidroxiclороquina son con los que se inicia, entonces existe todo un planteamiento que hace que sea todavía uno de los principales tratamientos”.*

Con respecto a la segunda pregunta referente al uso específicamente de metotrexato como tratamiento tradicional de la artritis reumatoide, los entrevistados brindan su percepción acerca del uso de este medicamento en los pacientes desde su experiencia personal tal como se muestra en las respuestas de la entrevista realizada. El médico reumatólogo 1, expresa que, aunque existen otras opciones terapéuticas al final siempre se va a iniciar con metotrexato ya que es el tratamiento de primera línea, esto siempre y cuando el paciente no esté contraindicado con este medicamento, con esto concuerda el médico reumatólogo 2 que menciona que es una alternativa válida y mientras sea el pionero en el esquema del tratamiento no podemos brincar los pasos a otra terapia.

La elección de un tratamiento tradicional va más ligado a su experiencia personal y a las opciones terapéuticas que se encuentren disponibles en el mercado, pero, aun así, los dos médicos reumatólogos entrevistados concuerdan con que utilizar metotrexato es una buena opción, presenta

una muy buena eficacia y es un medicamento bien tolerado por los pacientes, lo que hace que este medicamento sea una opción bastante buena en la artritis reumatoide.

Con respecto a las preguntas tres y cuatro sobre el punto de vista de las terapias biológicas implementadas para el tratamiento de la artritis reumatoide y sobre el uso citrato de tofacitinib (Xeljanz®) como una opción de tratamiento, las respuestas de los especialistas fueron las siguientes.

Información brindada por los profesionales acerca de las terapias biológicas implementadas en nuestro país para la AR.

Profesional: Médico reumatólogo 1.

Respuesta: *“Con respecto a las terapias biológicas son realmente buenas terapias ya sea un anti TNF o un anti interleucina 16 o un anti CD20, estos medicamentos nosotros los utilizamos únicamente cuando el paciente hace falla terapéutica a los DMARs convencionales, pero cualquiera de esos mecanismos de acción que usted me diga, yo tengo experiencia con todos menos con el tofacitinib, yo no tengo experiencia propia, pero tengo experiencia de compañeros, pero cualquiera de ellos, resultan ser eficaces la mayoría de las veces para tratar pacientes que han fallado a toda la otra terapia”*

Profesional: Médico reumatólogo 2.

Respuesta: *“En general todos los tratamientos biológicos son bastante buenos, tienen el inconveniente si de requerir mayor control, el costo que es un costo bastante elevado entonces los hace difíciles de adquirir, están en el esquema de tratamiento y se encuentran maso menos como en el tercer paso, pero son muy muy efectivos”.*

Por lo tanto, el médico reumatólogo 1, menciona que estas terapias biológicas son realmente buenas, pero que por problemas económicos y por qué ya se cuenta con medicamentos de primera línea bastante buenos también, solamente se recurre a estas terapias en caso de falla terapéutica. Y con respecto al Xeljanz® menciona que no tiene experiencia propia, pero sin embargo sabe por otros colegas que son medicamentos que resultan ser bastante eficaces. Por lo que se puede ver basado en las respuestas de ambos médicos, que concuerdan en que son medicamentos eficaces, sin embargo, tienen su escala en el esquema de tratamiento y esto no se puede evadir.

El tratamiento requiere un abordaje por pasos de acuerdo con el nivel de actividad de la enfermedad iniciando con DMARs, los cuales constituyen los de primera línea en el manejo farmacológico y cuando los pacientes no responden al manejo de primera línea, pasando al uso de tratamientos biológicos. (Saldarriaga & López, 2019)

Esto es respaldado por Sanmartí *et al* (2015), en donde se debe valorar la presencia de un mal pronóstico para definir si el próximo paso debe ser un FAME sintéticos (secuencial o combinado) o un FAME biológico. En pacientes con AR y respuesta insuficiente al MTX existe evidencia para los agentes biológicos disponibles, que confirma el efecto de rescate y la mayor eficacia terapéutica de la combinación FAME biológico más MTX frente a la continuación de la terapia con MTX en monoterapia.

En la AR con respuesta insuficiente a MTX, la elección de una terapia biológica depende de diferentes factores: preferencia del paciente, costo económico del fármaco, comorbilidades, vía de administración, experiencia del médico e indicaciones. (Sanmartí *et al*,2015).

El conocer sobre los tratamientos tradicionales y las terapias biológicas para la AR es importante porque nos abre el camino para introducir nuevas terapias que vienen a revolucionar la medicina moderna, tal es el caso de los inhibidores de la Janus quinasa que tienen un papel clave en la señalización intracelular derivada de la activación de los receptores de citoquinas, pero también participan en la señalización desencadenada tras la activación de los receptores de quimioquinas y que además han presentado una gran aceptación en la población afectada con una artritis reumatoide temprana.

Percepción de los profesionales acerca de la aceptación de un nuevo fármaco como Xeljanz®.

Profesional: Médico reumatólogo 1.

Respuesta: *“El tofacitinib tiene estudios donde la respuesta es buena, donde se ve que es un buen medicamento, lo que pasa es que por razones meramente económicas probablemente y por qué tenemos una terapia basal muy buena, se utilizan solo cuando hay falla terapéutica con los DMARs convencionales o con las terapias biológicas”.*

Profesional: Médico reumatólogo 2.

Respuesta: “*El tofacitinib es una opción válida es bastante buena sí, pero ocupa su lugar, tiene un ordenamiento, en artritis reumatoidea no podemos brincar los pasos, tenemos que ir probando por plazos cortos cada tratamiento e ir sumando los tratamientos, cuando tenemos la asociación de ordenamiento la hidroxicloroquina por ejemplo no tiene respuesta, avanzamos hacia los biológicos o hacia los tratamientos de estas proteínas de inhibición de sistema Janus*”.

Por lo tanto, basado en las respuestas de los especialistas, se puede observar que ambos coinciden que la terapia con Xeljanz[®] es bastante buena, pero que además tiene su lugar en la escala de tratamiento y solamente se utilizan en caso de falla terapéutica.

Tabla 22. Percepción del especialista en reumatología en cuanto a la situación actual sobre Xeljanz[®] y Metotrexato como tratamientos para la artritis reumatoide.

Médico	Percepción	xeljanz [®]	metotrexato
Reumatólogo 1	Eficacia y aceptación de tratamientos tradiciones	Depende de falla terapéutica a FARMES	Mayor control
Reumatólogo 2			Eficaces y asertivos
Reumatólogo 1	Uso de Metotrexato como tratamiento de primera línea	No mencionado	Considerado el “ <i>Gold estándar</i> ”
Reumatólogo 2			Pilar en el tratamiento
Reumatólogo 1	Terapias biológicas	No tienen experiencia	Falla terapéutica a los FARMES convencionales
Reumatólogo 2			Son buenos, pero requieren un control.
Reumatólogo 1	Aceptación de Xeljanz [®]	Buena respuesta	En caso de fallo a este medicamento y las terapias biológicas.
Reumatólogo 2		Bastante bueno, pero tiene un ordenamiento	

Nota: Elaboración propia, 2020.

Anteriormente, se analizó la primera parte del objetivo que era la percepción de especialistas reumatólogos sobre Xeljanz[®] y metotrexato como tratamientos para la artritis reumatoide. En esta última parte, se analizará la variable de uso de medicamentos inhibidores de Janus quinasa y metotrexato.

La pregunta cinco es: “¿En nuestro país es utilizado con frecuencia el Metotrexato como tratamiento de primera línea o se prefiere el uso de otro tipo de medicamentos?”. La pregunta seis

es: “¿Sería viable para el país y los pacientes implementar el uso de Xeljanz[®] tanto en el sector público como privado?”.

Con estas dos preguntas se toman en cuenta dos variables: la frecuencia con la que se usa el metotrexato en el país y la viabilidad de Xeljanz[®]. Estas dos variables son importantes para tener información sobre el uso de nuevos medicamentos en la AR, además de la frecuencia con la que se utiliza el tratamiento tradicional. A continuación, se analizarán las respuestas de los médicos entrevistados.

Percepción de los profesionales sobre la frecuencia de uso de Metotrexato como tratamiento de primera línea en Costa Rica.

Profesional: Médico reumatólogo 1.

Respuesta: *“El tratamiento de una enfermedad como la artritis reumatoide siempre es individualizada, yo no le puedo dar la misma receta a todos los pacientes, porque hay pacientes que de primer momento podrían tener contraindicaciones para el Metotrexato, por ejemplo, entonces yo jugaría con alguno de los otros DMARs, pero en buena teoría cuando se puede el Metotrexato es el de primera línea, siempre empezamos con Metotrexato”.*

Profesional: Médico reumatólogo 2.

Respuesta: *“Si es el utilizado con más frecuencia, eso sí siempre y cuando se pueda, este será el fármaco de primera línea”.*

El médico reumatólogo 1 menciona que el único caso en que no se inicie terapia con metotrexato es cuando el paciente presente algún tipo de contraindicación a este, por lo que se acude a otro DMARs y así sucesivamente según el esquema de tratamiento, por lo que, si un paciente llega a presentar una enfermedad difícil de tratar, lo ideal sería poder tener acceso a todas las nuevas terapias posibles.

Punto de vista de los profesionales acerca de la viabilidad de Xeljanz[®] en el sector público y privado de Costa Rica.

Profesional: Médico reumatólogo 1.

Respuesta: *“La mayoría de las enfermedades reumáticas y la artritis reumatoide no escapa de eso y siendo la enfermedad inflamatoria más frecuente o más prevalente en todo el mundo, entonces para nosotros es muy importante tener un buen arsenal terapéutico para manejar esta enfermedad, sobre todo porque una artritis reumatoide diagnosticada tempranamente y en la que usted puede inducir remisión tempranamente, cuando hablo de tempranamente hablamos idealmente en los primeros dos años del inicio de los síntomas, cuando usted a un paciente le da tratamiento temprano y lo logra meter en remisión eso nos garantiza que la evolución de ese paciente a mediano y largo plazo va ser mucho mejor, porque desde el punto de vista articular probablemente ese paciente va llegar a la edad adulta mayor con articulaciones bastante conservadas y por qué la enfermedad como la artritis reumatoide que es de la que estamos hablando pero igual son todas las otras, son enfermedades sistémicas entonces el blanco son las articulaciones pero estas enfermedades pueden afectar cualquiera órgano y a veces de manera muy severa, entonces para nosotros mantener esas manifestaciones extraarticulares, usted las previene metiendo al paciente en remisión tempranamente, no quiere decir que no las vaya a tener podría ser, pero la probabilidad es menor, entonces la misma sustancia proinflamatoria que produce el daño articular, produce un daño en el ojo, pulmón, cerebro, nervios periféricos, la piel, etc. Cuando usted mete un paciente en remisión usted se da esa tranquilidad de que probablemente no se den manifestaciones extraarticulares, ahora hay casos de casos y eso esta genéticamente determinado, hay pacientes que tienen una enfermedad endemoniada que no hay con que pararla de ninguna manera y ahí es donde todas las terapias innovadoras son una herramienta terapéutica para nosotros muy importante, que quiero decir con esto que la gran mayoría usted las mete en remisión con la terapia tradicional con los DMARs que esa es la idea ese es el gold estándar de tratamiento y los casos más complicados es donde nosotros tenemos que empezar a ver que usamos, que otras terapias alternativas tenemos para controlar el paciente”.*

Profesional: Médico reumatólogo 2.

Respuesta: *“Todos estos productos que hemos probado son viables, son bastante buenos, pero prácticamente son empleados solo a nivel institucional por el costo que tienen”.*

Al analizar la información brindada se puede detallar que los dos entrevistados concuerdan con que el principal problema de una nueva alternativa terapéutica al tratamiento tradicional es el costo elevado de esta clase de medicamentos. Sin embargo, mencionan que positivamente hablando

sería una terapia ideal en el momento en que se presente falla terapéutica de algún tipo de DMARs o de terapia biológica.

Según lo menciona Saldarriaga & López (2019) el inhibidor de la enzima Janus quinasa (citrato de tofacitinib), el cual es una opción terapéutica en monoterapia o combinado para pacientes con AR en moderada y alta actividad de la enfermedad, con contraindicación al uso de FARME sintéticos o biológicos y en pacientes con fallo terapéutico. Aunque los inhibidores de la Janus quinasa no hacen parte del estándar de manejo en el paciente con AR, la experiencia con este medicamento ha resultado beneficiosa, tanto que con AR temprana las respuestas clínicas son mejores, lográndose baja actividad hasta en el 40% de los pacientes y remisión en el 25%, que se mantiene hasta por 5 años.

La compañía no menciona el precio de Xeljanz[®] para la artritis reumatoide y únicamente se sabe que la dosis es de 5 mg dos veces al día y para el Xeljanz XR[®] es de 11 mg una vez al día. Sin embargo, un hospital de Andalucía (España) en el 2018, menciona que el costo por unidad de la tableta es de 14,16 euros, que esto convertido en la moneda de nuestro país equivale a 9,130 colones. Por lo que se puede decir que ambos médicos dan su opinión en cuanto a la viabilidad de esta clase de fármacos en el sector público, que radica en que todo depende del presupuesto y la logística de la caja costarricense del seguro social para introducir estos fármacos a la seguridad social y en cuanto a la efectividad que se muestre en los pacientes porque introducirlos al sector privado es más fácil, entonces a partir de esto se puede medir esa efectividad y decidir si es un medicamento que vale la pena darlo por medio de la seguridad social.

Punto de vista de los profesionales acerca de la conveniencia de una terapia combinada de Metotrexato con Xeljanz[®].

Profesional: Médico reumatólogo 1.

Respuesta: *“Los estudios dicen que Xeljanz[®] tiene una mejor respuesta combinada con Metotrexato, hay un estudio donde eran pacientes a los que se les dio Xeljanz[®] como terapia inicial y la respuesta, que nosotros la medimos para algunos parámetros que se llaman Val28 o HAQ etc., y la respuesta a través de esos parámetros se encontró que había sido buena, entonces hay un estudio que dice eso, pero también hay otros estudios que dicen que la respuesta de Xeljanz[®] con Metotrexato es mucho mejor, entonces si se pueden usar combinados”.*

Profesional: Médico reumatólogo 2.

Respuesta: *“Generalmente, se utilizan combinados con Metotrexato, el esquema dice que se usa Metotrexato más biológico o Metotrexato más leflunomida y son bastante efectivos así se ve en los resultados. Pero siendo el problema el precio, tiene que cumplirse todo un esquema en donde se demuestre que las asociaciones anteriores no son eficientes”.*

Con esto podemos observar que ambos médicos reumatólogos concuerdan con el hecho de utilizar la terapia combinada de Xeljanz® con Metotrexate, arrojan resultados positivos que se confirman en varios estudios. Además, el médico reumatólogo 1 destaca que se hacen otro tipo de combinaciones con Metotrexate que resultan igual de efectivas.

Por lo que los autores Cardiel, Carrillo, Pérez, Andrade, Tena, Silveira & Palazuelos (2019) mencionan un estudio donde se realizó un metaanálisis que reportó mayor probabilidad de lograr ACR 50 con la terapia combinada (56-67%) vs metotrexato como monoterapia (41%); adicionalmente, los pacientes que no habían recibido metotrexato y que fueron tratados con terapia combinada tuvieron menor progresión radiográfica, y la triple terapia (metotrexato, sulfasalazina e hidroxiclороquina) tuvo una probabilidad de lograr ACR 50 del 61% vs metotrexato y biológicos, que tuvieron respuestas entre el 24 y el 64%.

Punto de vista general de los profesionales con respecto al citrato de tofacitinib (Xeljanz®).

Profesional: Médico reumatóloga, Dra. Marisol Cordero Vega

Respuesta: *“Por lo tanto, Xeljanz® es un buen producto, es una terapia innovadora es la única que hay ahora que actúa a ese nivel, no es un biológico, la mayoría de las terapias innovadoras son biológicas, o sea que actúan a nivel de moléculas de la cascada de la inflamación, el Xeljanz® no es un biológico como tal, en realidad es un DMAR también, pero si es un buen medicamento y es otra alternativa que se tiene para ese tipo de casos”.*

Profesional: Médico reumatólogo, Dr. Álvaro Núñez.

Respuesta: *“El Xeljanz® si me parece un buen producto, ya te digo la experiencia no es muy alta en el país, primero por nuevos y segundo por caros, generalmente antes de ellos usábamos los anticuerpos monoclonales contra alguna interleucina”.*

Por último, se observa que ambos médicos destacan que Xeljanz[®] es un buen producto, una terapia innovadora, así como otra alternativa para esta enfermedad y que su único inconveniente al introducirlo es el costo que este genera.

Tabla 23. Variable de uso del medicamento inhibidor de Janus quinasa y metotrexato.

Médico	Percepción	Xeljanz [®]	Metotrexato
Reumatólogo 1	Frecuencia de uso de metotrexato	No mencionado	Tratamiento individualizado
Reumatólogo 2			Siempre que se pueda será el de primera línea
Reumatólogo 1	Viabilidad de Xeljanz [®]	Herramienta terapéutica importante	No mencionado
Reumatólogo 2		Son buenos, pero empleados a nivel institucional	
Reumatólogo 1	Conveniencia de terapia combinada	Mejor respuesta	Mejor respuesta
Reumatólogo 2			
Reumatólogo 1	Vista general en cuanto a Xeljanz [®]	Buen producto ,terapia innovadora	No mencionado
Reumatólogo 2		Terapia buena, pero la experiencia no es alta.	

Nota: Elaboración propia, 2020.

De acuerdo a la tabla 22, basado en las entrevistas de la pregunta uno a la cuatro, para responder las necesidades del objetivo 1, se analizó que los médicos están satisfecho con la terapia actual y la necesidad de uso que se percibe de acuerdo a lo conversado y analizado en la tabla 22 y 23, que consta de las preguntas cinco a la ocho, es que los médicos utilizaran Xeljanz[®] como una siguiente línea de tratamiento en el paciente con falla terapéutica a la terapia convencional para tratar la AR, por lo que si creen en la necesidad de una terapia más innovadora para controlar a este tipo de pacientes.

Segundo objetivo: Comparar los beneficios de eficacia, seguridad y calidad de vida que la terapia basada en los inhibidores Janus quinasa, citrato de tofacitinib (Xeljanz®) ofrece a los pacientes con artritis reumatoide en relación con la terapia tradicional.

Para estudiar los beneficios de eficacia, seguridad y calidad de vida que la terapia basada en Janus quinasa ofrece a los pacientes con artritis reumatoide en relación con la terapia tradicional siguiendo el modelo previamente diseñado, se seleccionaron tres estudios, con las siguientes características: multicéntricos, controlados, aleatorizados y doble ciego.

De este objetivo se extraen tres categorías principales: eficacia, seguridad y calidad de vida de la terapia basada en Janus quinasa en la artritis reumatoide. Para la primera categoría se comparó la eficacia de la terapia basada en Janus quinasa y la terapia tradicional como tratamientos para artritis reumatoide. La segunda categoría comparó la seguridad de ambas terapias para los pacientes con artritis reumatoide y la tercera categoría muestra la calidad de vida que estos pacientes llevan con el Metotrexato y/o el Xeljanz®.

Categoría 1. Comparación de la eficacia de la terapia basada en Janus quinasa con la terapia tradicional como tratamiento en la artritis reumatoide.

La primera categoría de análisis de este objetivo trata de explicar la eficacia de ambas terapias para poder comparar ambas de manera objetiva. Se explicarán las principales características de cada fármaco respecto a su eficacia en los pacientes que presentan artritis reumatoide basados en ensayos clínicos realizados a diferentes grupos de pacientes.

A continuación, se muestran estudios clínicos citados por Ferrer *et al.*,2018, donde fueron realizados a grupos de pacientes con AR para medir la eficacia de los fármacos analizados que son citrato de tofacitinib (Xeljanz®) y metotrexato.

Tabla 24. Eficacia de Xeljanz® y Metotrexato en el tratamiento para artritis reumatoide.

Estudios	Xeljanz®	Metotrexato
ORAL solo	610 pacientes 60-65% en la función física a los 3 meses con ambas dosis.	Metotrexato + Placebo 26%

ORAL step	399 pacientes 6,7%-8,8% Redujo signos, síntomas y función física	Redujo solamente el 1,7%
ORAL Standard	717 pacientes tasa de respuesta ACR20 superior en ambas dosis 51,5% y 52,6%	Metotrexato + Adalimumab 47,2% Metotrexato + Placebo 28,3%

Nota: Elaboración propia a partir de datos de (Ferrer *et al.*, 2018).

Los siete grupos de estudios ORAL fueron diseñados para determinar la eficacia entre el citrato de tofacitinib vs diferentes opciones de tratamiento la mayoría de ellos con Metotrexato en adultos con enfermedad activa de acuerdo con los criterios del *American College of Rheumatology (ACR)*, relevantes para evaluar eficacia a partir de primera, segunda y tercera línea de tratamiento. Para esta investigación se utilizaron tres de estos estudios que tenían relevancia con el tema.

Estudio ORAL solo.

En el 2018 este estudio principalmente se enfocó en pacientes con AR moderada-severa, activa y con respuesta inadecuada o intolerante a al menos un FAME, con 610 pacientes y un seguimiento de 6 meses, donde se observa que Xeljanz® en monoterapia con un rango que va de 60-65,7% superior frente a placebo con solo un 26% y estas respuestas según el ACR se mantuvieron hasta los 6 meses. Pasados los 3 meses se observa una mejoría en la función física con ambas dosis de Xeljanz® (5 y 10 mg, dos veces al día) en monoterapia, esto muestra que el Xeljanz® es eficaz frente a placebo (Ferrer *et al.*, 2018).

Una de las complicaciones que presento dicho estudio es que no se observaron diferencias en la tasa de remisión definida por el Disease Activity Score en 28 articulaciones entre los diferentes medicamentos, sin embargo, no todo fue malo, también mejoró significativamente la función física a los 3 meses, según lo menciona el Health Assessment Questionnaire Disability Index [HAQ-DI], ya que a los 2 meses obtuvieron cantidades mayores que el placebo. Entre las conclusiones más destacadas del estudio, se menciona que ambas dosis de Xeljanz® (5 y 10 mg, dos veces al día) en monoterapia se asocian con una mejoría significativa, tanto de la actividad de

la enfermedad como de la función física, en pacientes que habían presentado una respuesta inadecuada a FAMEs (Ferrer *et al.*, 2018).

Estudio ORAL step

Este estudio realizado en el 2018 está enfocado en pacientes con AR activa y con una respuesta inadecuada al menos a un anti-TNF α , con 399 pacientes y con un seguimiento de 6 meses. Donde se observa que, a los 3 meses en estos pacientes, Xeljanz[®] asociado a MTX redujo los signos y los síntomas de la AR respecto a placebo más MTX. Pasado este tiempo se ve como los pacientes tratados con citrato de tofacitinib (5 y 10 mg, dos veces al día) fueron de 6,7%-8,8% vs placebo con 1,7%. También fue superior la respuesta en función física frente a placebo a los 3 meses. Esto muestra que Xeljanz[®] junto con Metotrexato muestran una mejoría significativamente mayor que el placebo (Ferrer *et al.*, 2018).

Estudio ORAL standard

Tuvo una duración de un año se comparó la eficacia de ambas dosis de citrato de tofacitinib o adalimumab con Metotrexate (MTX) frente a placebo donde a los 6 meses, la tasa de respuesta ACR20 fue superior en los pacientes que recibieron citrato de tofacitinib 5 mg o 10 mg (51,5% y 52,6% respectivamente) y en los que recibieron adalimumab (47,2%) que en los que recibieron placebo (28,3%). También se encuentra el estudio ORAL Scan que analizaba los cambios estructurales con citrato de tofacitinib en pacientes con AR activa con respuesta inadecuada a MTX a los 24 meses.

En síntesis, eficacia significa que un paciente tuvo una reducción de síntomas, signos y función articular en un tiempo específico, en este caso los pacientes lograron una reducción de signos, síntomas y función física con Xeljanz[®] de una manera más rápida que con metotrexato por lo que se considera mas eficaz en esta investigación. En base a lo mencionado anteriormente considere estos tres estudios que presentaron los resultados obtenidos en la tabla 24.

Categoría 2. Comparación de la seguridad de la terapia basada en Janus quinasa con la terapia tradicional como tratamiento en la artritis reumatoide.

En esta categoría se muestran los principales efectos secundarios de citrato de tofacitinib y metotrexato. Los efectos secundarios de metotrexato son los observados en pacientes después de consumir por cierto tiempo este medicamento. Seguido se presentan los efectos secundarios

producidos por citrato de tofacitinib durante los ensayos clínicos realizados a pacientes con artritis reumatoide.

Tabla 25.Efectos secundarios de Xeljanz[®] y Metotrexato en la artritis reumatoide.

Estudio	Xeljanz [®]	Metotrexato
Efectos adversos neuropsiquiátricos de drogas inmunosupresoras utilizadas en reumatología	En ellos se destaca con frecuencia la presencia de cefalea (4,3%) y casos aislados de vértigo	Un síndrome neurológico agudo transitorio se ha observado en pacientes tratados con regímenes de altas dosis que incluye: estado confusional, disartria, afasia, hemiparesia, ceguera transitoria, convulsiones y coma
Ensayo clínico controlado	Reducción de infecciones graves como cefalea, infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, diarrea, náuseas e hipertensión. en el grupo de tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día en monoterapia fue de 1,9.	Reducción de infecciones graves en 1,6-1,7 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año en el grupo de MTX.
Estudio de seguridad a largo plazo	Reduce en un 43,8 y 47,2% de infecciones graves como neumonía, herpes zoster, infección de tracto urinario, celulitis, gastroenteritis en ambas dosis.	Reduce estas mismas infecciones en un 35%.

Nota: Elaboración propia,2020.

Efectos adversos neuropsiquiátricos de drogas inmunosupresoras utilizadas en Reumatología.

De acuerdo con lo mencionado por Chiappe & Scublinsky en su artículo en el 2013 menciona que el citrato de tofacitinib es considerado como un medicamento seguro y bien tolerado

por los pacientes que lo consumen, sin embargo, los efectos secundarios pueden ocurrir, a pesar de que tiene una reciente aprobación, la experiencia se basa en ensayos clínicos. Los efectos secundarios más comunes son: Cefalea en un 4,3% y casos aislados de vértigo.

Un síndrome neurológico agudo transitorio se ha observado en pacientes tratados con regímenes de altas dosis que incluye: estado confusional, disartria, afasia, hemiparesia, ceguera transitoria, convulsiones y coma. La neurotoxicidad, frecuentemente manifestada como convulsiones focales o generalizadas, ha sido reportada principalmente en la población pediátrica con leucemia linfoblástica aguda que ha sido tratada con una dosis intravenosa intermedia. Después de bajas dosis que ocurre tras la administración de metotrexato, se ha reportado disfunción cognitiva transitoria y alteración del estado de ánimo.

Ensayo clínico controlado

Con una duración de 6 y 24 meses, la tasa de incidencia de infecciones graves en el grupo de tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día en monoterapia fue de 1,9 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año, la proporción fue de 0 pacientes-año en el grupo placebo y de 1,6-1,7 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año en el grupo de MTX.

Un total de 6.194 pacientes fueron tratados con alguna dosis de tofacitinib, durante una media de 3 años, con 19.406 pacientes-año de exposición total acumulada al medicamento, durante periodos de hasta 8 años. Los efectos adversos notificados con más frecuencia fueron cefalea, infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, diarrea, náuseas e hipertensión. Los eventos adversos graves más frecuentes fueron las infecciones graves.

Estudio de seguridad a largo plazo

En el 2018 la tasa global de incidencia de infecciones con tofacitinib en toda la población expuesta (total de 4.867 pacientes) fue de 46,1 pacientes afectados por cada 100 pacientes-año (43,8 y 47,2 pacientes afectados con 5 y 10 mg dos veces al día, respectivamente). Las infecciones graves más frecuentes fueron neumonía, herpes zoster, infección de tracto urinario, celulitis, gastroenteritis y diverticulitis.

Publicación sobre ¿Cómo hacer buen uso del Metotrexato en artritis reumatoide?

Hernández en el 2012 en su estudio sobre cómo hacer un buen uso del Metotrexato sugiere que un aclaramiento de creatinina de menos de 79 ml/min, aumenta el riesgo de toxicidad pulmonar severa, es de riesgo ya que podría aumentar neumonitis por MTX. Los subgrupos de pacientes con riesgo adicional de desarrollar insuficiencia hepática secundaria al fármaco son obesos, diabéticos y pacientes con hepatitis viral o alcohólica. Sumando esta evidencia a la opinión de expertos sobre las contraindicaciones del fármaco en ensayos clínicos aleatorizados en los últimos 15 años, por lo que no se aconseja administrar MTX en presencia de enfermedad renal significativa, hepatopatía, historia de drogadicción/etilismo crónico, entre otras.

Estas reacciones ocurridas en los estudios son esperadas debido a que como todo medicamento posee efectos secundarios que pueden variar de un individuo a otro y que es realmente el punto clave de la investigación, poder encontrar efectos adversos que no signifiquen una complicación grave para los pacientes, en base a esto se analizaron los estudios mencionados en la tabla 25, evidenciando que los pacientes que utilizan Xeljanz® son más seguro porque provoca una disminución significativa de los efectos adversos que normalmente se presentan también con metotrexato, por lo que determinan que el medicamento es seguro para ser usado en la población afectada con AR.

Categoría 3. Calidad de vida de Xeljanz® y metotrexato.

Para lograr determinar cómo influye el tratamiento farmacológico en la calidad de vida de los pacientes con AR es necesario que se utilicen herramientas que proporcionen conocimiento sobre la salud del paciente tomando en cuenta su estado funcional, sintomatología, satisfacción, bienestar físico y salud mental.

Tabla 26. Calidad de vida de los pacientes con Xeljanz® y Metotrexato

Estudios	CONARTRITIS	65% dolor 62% cansancio 60% perdida de la funcionalidad	Disminución de varias funciones de la vida diaria importantes como el ámbito personal, laboral y económico.
	Posicionamiento Terapéutico de tofacitinib (Xeljanz®) en artritis reumatoide	Fatiga y el insomnio mostraron mejorías significativas en el mes 3. Estos resultados se mantienen durante 12 meses.	87-89% en la progresión del daño estructural.
	Metotrexato para el tratamiento de la artritis reumatoide	Capacidad de realizar actividades físicas y el bienestar mental fue de al menos un 20% mejor después de 12 meses.	Mejoría clínicamente importante en el daño estructural, según la tasa de respuesta del Colegio Americano de Reumatología.

Nota: Elaboración propia, 2020.

Estudio realizado por la Coordinación Nacional de Artritis (CONARTRITIS)

En la ciudad de Madrid, en el 65% de los casos el dolor es la situación que afecta a la calidad de vida de los pacientes, seguido del cansancio (62%) y la pérdida de funcionalidad (60%), ocasionando disminución de varias funciones de la vida diaria importantes como el ámbito personal, laboral y económico. En el ámbito social, los pacientes se ven afectados por cambios en su función dentro de su familia, en el entorno laboral, el paciente con AR se ve con problemas para desempeñar su trabajo con normalidad y conforme avanza la enfermedad hace que poco a poco el paciente vaya perdiendo su movilidad.

Metotrexato para el tratamiento de la artritis reumatoide

En cuanto al metotrexato se puede ver como estudios realizados demuestran que más de 100 pacientes vieron que su capacidad de realizar actividades físicas fue de al menos un 20% mejor después de 12 meses. Por otra parte, también percibieron un mayor bienestar mental después de este mismo tiempo y mostraron menos daño por radiografía en las articulaciones, sin embargo, el efecto en la progresión radiográfica es independiente de la mejoría en la actividad, es decir, que

hay pacientes que no mejoran en los índices de actividad de la enfermedad, pero en los que el daño estructural si se detiene. Por lo que se puede decir que mostró una mejoría clínicamente importante y estadísticamente significativa en la tasa de respuesta del Colegio Americano de Reumatología (López, Siddhanamatha, Shea, Tugwell, Wells & Suarez, 2014).

Posicionamiento Terapéutico de tofacitinib (Xeljanz®) en artritis reumatoide

La calidad de vida, mediada por la fatiga y el insomnio mostraron mejorías significativas en el mes 3 respecto a los niveles basales, en comparación con placebo. Estos resultados se mantienen durante 12 meses en el estudio ORAL Scan y ORAL standard. Respecto a la duración de las respuestas se observa que se mantienen según las mediciones de las escalas ACR20, ACR50, ACR70, HAQ-DI y DAS28-4(ESR) tras dos años de seguimiento, siendo confirmado con los datos de dos estudios de extensión de 7 años de seguimiento. (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios,2017).

Calidad de vida implica un tratamiento adecuado y oportuno, con el fin de aumentar la probabilidad de limitar la progresión del daño articular y, consecuentemente, mejorar la funcionalidad y la calidad de vida del paciente, así como disminuir el impacto socioeconómico que genera, esto se ve reflejado en la tabla 26, donde se observa que hay una mejora significativa en el daño estructural con el fármaco Xeljanz® en comparación con metotrexato, brindando así una mejor calidad de vida para los pacientes a corto plazo.

Tercer objetivo: Elaborar una guía para el tratamiento del citrato de tofacitinib (Xeljanz®) en pacientes con artritis reumatoide con el fin de ser una propuesta de inclusión en la farmacoterapia de esta enfermedad en Costa Rica.

Por último, como tercer objetivo, se elaboró una guía para el manejo del citrato de tofacitinib (Xeljanz®) en pacientes con artritis reumatoide con el fin de ser una propuesta de inclusión en la farmacoterapia de esta enfermedad en Costa Rica. Esto pensando en un tiempo futuro, donde se implementen esquemas de tratamiento para la artritis reumatoide y se incluyan los inhibidores de Janus quinasa (JAK) en la práctica clínica.

Los beneficios que este medicamento ha demostrado en los ensayos clínicos ha resultado necesario para la elaboración de una guía que incluya su uso como tratamiento para la artritis reumatoide activa de moderada a severa permitiendo mejorar la calidad de vida de las personas,

con la aparición de nuevas alternativas de tratamiento para la artritis reumatoide supone poder cubrir importantes necesidades y dar nuevas opciones de tratamiento en el cuidado de los pacientes con respuesta inadecuada a las terapias disponibles en la actualidad.

Si el país decide invertir en este tipo de inhibidor de Janus quinasa para tratar la artritis reumatoide, se debe analizar de manera minuciosa los beneficios, así como las complicaciones que pueden presentar este tipo de medicamento. Por lo tanto, se debería realizar un análisis, para evaluar la efectividad y seguridad de este medicamento en los pacientes que serían candidatos a su uso utilizando como referencia información de eficacia y seguridad de pacientes de otros países que lleven más de 6 meses de utilizar dicha opción terapéutica.

Al tratarse de una nueva alternativa terapéutica es importante la constante actualización por parte del médico reumatólogo, así como del farmacéutico por su deber de informar a los pacientes sobre las múltiples ventajas que podrían tener en su cuadro clínico al ser tratados con esta opción de tratamiento en comparación a los tratamientos tradicionales. De este modo, los reumatólogos deben de seguir una serie de pautas o pasos que son necesarias para diagnosticar a los pacientes que se consideren elegibles para dicho tratamiento y que se pueden ver reflejadas en la siguiente guía.

**GUÍA PARA EL TRATAMIENTO DEL CITRATO DE
TOFACITINIB (XELJANZ®) EN PACIENTES CON ARTRITIS
REUMATOIDE**



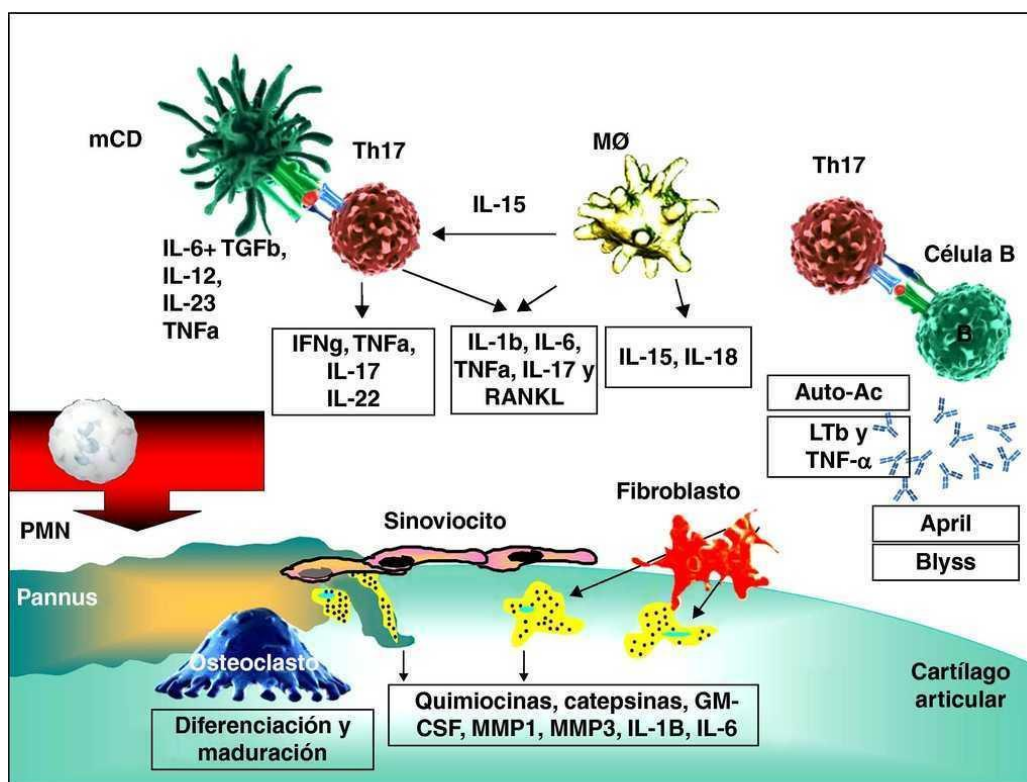
UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMERICAS

JULIO,2020

INTRODUCCION

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica, autoinmune, y sistémica, de etiología desconocida que afecta principalmente a las articulaciones y de manera frecuente aumenta la destrucción y deformidad articular. Se caracteriza principalmente por inflamación poliarticular y simétrica de: pequeñas y grandes articulaciones, esto con el riesgo de que en cualquier momento haya un compromiso sistémico extra-articular. Las personas que sufren de esta enfermedad sienten dolor crónico y discapacidad progresiva.

Figura 27. Esquema de la fisiopatología de la artritis reumatoide. Interacción de las principales células implicadas en la fisiopatología de la sinovitis y resorción ósea, culminando en la liberación de enzimas y daño tisular.



Reumatol Clin. 2011;6 Supl 3:20-4

Nota: (Sánchez, López & Carreño, 2011)

EPIDEMIOLOGIA

Prevalencia

La prevalencia varía poco entre países, afecta aproximadamente al 0.5%-1% de la población mundial. En Costa Rica no se conocen datos estadísticos sobre la cantidad de personas con artritis reumatoide. sin embargo, el comportamiento de la enfermedad es similar a nivel mundial, por lo que se estima que sea semejante al 1% del total de habitantes. A pesar de que la cantidad de individuos con la patología es considerable, dicha población ha sido poco estudiada en el ámbito nacional y su atención, en la mayoría de los casos, se centra en la consulta con el médico reumatólogo, dejando de lado las distintas esferas del ser humano. (Ramírez et al,2012).

Incidencia

En artritis reumatoide es de 1 a 3% de la población general, es 2 a 3 veces más frecuente en las mujeres que en los hombres, puede aparecer en cualquier edad, pero es más común en los adultos entre 20 y 50 años. No existe diferencia significativa en razas, clima o región. (Rivera et al 2015).

¿CUÁL ES LA POBLACIÓN EN RIESGO DE DESARROLLAR ARTRITIS REUMATOIDE?

La AR es capaz de alterar la esperanza y calidad de vida, al disminuirla en alrededor de 3 años en las mujeres y hasta 7 en los hombres; tiene una prevalencia del 1% de la población, según estadísticas mundiales. Afecta primordialmente al género femenino, y puede presentarse a cualquier edad, más frecuente entre los cuarenta y sesenta años. (Rojas, 2019, p.1).

Por otra parte, González, Egüez, Fusté, Reyes, Borges & González (2015) mencionan que afecta el 1 % de la población y es más frecuente en mujeres que en hombres (3:1), entre los 30 y 50 años de edad, y produce gran discapacidad, de modo que tras 1 y 3 años, entre el 33 y el 40 % de los pacientes, presentan reducción de la capacidad laboral generando costos muy elevados al sistema de salud, los que pueden reducirse cerca del 20 % con la realización de un temprano pronóstico y con el inicio de una adecuada rehabilitación.

Sin embargo, Ruiz, Parada, Urrego & Gallego 2016 destaca que a 1,3 millones de estadounidenses, de los cuales el 75 % son mujeres, y se estima que entre el 1 y 3 % de esta

población presentará la enfermedad en algún momento de su vida. De igual forma, en Latinoamérica tiene una prevalencia que oscila entre el 0,1-1,97 % y es cercana al 1 % en individuos caucásicos. Por otro lado, en Colombia según un estudio realizado en la región del pacífico, se encontró una prevalencia del 0,01 %.

SIGNOS Y SÍNTOMAS DE ARTRITIS REUMATOIDE

Los signos y los síntomas de la artritis reumatoide pueden incluir:

- Articulaciones sensibles a la palpación, calientes e hinchadas.
- Rigidez articular que generalmente empeora por las mañanas y después de la inactividad.
- Cansancio, fiebre y pérdida del apetito.

A medida que avanza la enfermedad, los síntomas suelen extenderse a las muñecas, las rodillas, los tobillos, los codos, la cadera y los hombros. En la mayoría de los casos, los síntomas se producen en las mismas articulaciones en ambos lados del cuerpo.

Alrededor del 40 % de las personas que padecen artritis reumatoide también experimentan signos y síntomas que no involucran a las articulaciones. La artritis reumatoide puede afectar muchas estructuras no articulares, incluyendo:

- Piel
- Ojos
- Los pulmones
- Corazón
- Riñones
- Glándulas salivales
- Tejido nervioso
- Médula ósea
- Vasos sanguíneos

Los signos y los síntomas de la artritis reumatoide pueden variar en gravedad e incluso pueden aparecer y desaparecer. Los períodos de mayor actividad de la enfermedad, denominados brotes,

se cambian entre períodos de remisión relativa, cuando la hinchazón y el dolor se quita o desaparece. Con el paso del tiempo, la artritis reumatoide puede provocar que las articulaciones se deformen y se salgan de lugar.

DIAGNÓSTICO DE ARTRITIS REUMATOIDE

Para el diagnóstico y clasificación temprana de artritis reumatoide se recomienda utilizar los criterios de clasificación de EULAR/ACR definidos en el año 2010. Una vez realizado el diagnóstico de artritis reumatoide, se debe realizar una evaluación de la actividad clínica y el daño que la enfermedad ha producido. Una de las escalas más utilizadas para medir la actividad de la enfermedad es la escala “Disease Activity Score” o DAS 28 VHS.

Tabla 1. Criterios de actividad según escala DAS 28 VHS.

Valor DAS 28	Actividad de la enfermedad
Mayor a 5,1	Actividad Alta
Entre 3,2 y 5,1	Actividad Moderada
Menor a 3,2	Actividad baja
Menor a 2,6	Remisión

Nota: (Ministerio de salud,2018)

Tabla 2. Criterios revisados por el Colegio Americano de Reumatología para la Clasificación del Estado funcional en la Artritis Reumatoide.

CLASE FUNCIONAL	DEFINICION
I	Capacidad completa para realizar las actividades usuales de la vida diaria, que incluyen actividades de autocuidado, avocacionales y vocacionales.
II	Puede realizar las actividades usuales de autocuidado y avocacionales, pero con limitaciones en las actividades vocacionales.
III	Puede realizar las actividades de autocuidado, pero tiene limitaciones en las actividades avocacionales y vocacionales.
IV	Tiene limitaciones para realizar las actividades usuales de autocuidado, avocacionales y vocacionales.

Nota: (Guía de Práctica Clínica GPC,2008).

**CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE ARTRITIS REUMATOIDE DEL
COLEGIO AMERICANO DE REUMATOLOGÍA (ACR) Y LA LIGA EUROPEA
CONTRA EL REUMATISMO (EULAR) 2010.**

Con el objeto de ayudar al diagnóstico y no confundir la AR con otras enfermedades que pueden provocar artritis o inflamación de las articulaciones, se ha propuesto y aceptado una lista con una serie de criterios en la que se evalúan y puntúan una serie de parámetros relacionados con los síntomas, los datos de laboratorio y las imágenes radiológicas.

En los criterios de clasificación para la AR se consideran siete parámetros, aunque para dar por confirmado el diagnóstico de AR basta con que un paciente reúna cuatro de ellos:

- Rigidez matutina de más de una hora de duración durante más de seis semanas.
- Artritis en al menos tres áreas articulares, con tumefacción evidente y derrame articular, durante más de seis semanas.
- Artritis en las articulaciones de las manos (muñeca, bases de los dedos y/o base de la segunda falange) durante más de seis semanas.
- Afectación inflamatoria articular simétrica durante más de seis semanas.
- Presencia de nódulos reumatoides (subcutáneos).
- Presencia de cambios radiológicos típicos de la AR (como erosiones u osteoporosis en las muñecas).
- Factor reumatoide positivo.

Además de estos criterios existen también otras pruebas importantes para el diagnóstico de AR. Entre estas destacan: las pruebas de laboratorio (análisis de sangre), autoanticuerpos y ayudas radiográficas.

Algunos de los parámetros que se miden en el análisis de sangre para confirmar el diagnóstico, son los siguientes:

- **Velocidad de sedimentación globular (VSG):** es una prueba que mide como los glóbulos rojos descienden en un tubo de sangre durante una hora. Por lo que es un indicador de inflamación y aumenta por la AR.

- **Proteína C reactiva (PCR):** es una proteína que se encuentra en la sangre, la cual aumenta cuando hay inflamación como en la artritis reumatoide.
- **Factor Reumatoide (FR):** es un anticuerpo, producido por las células B, que va contra el propio organismo, aproximadamente el 80% de las personas que padecen AR tienen el FR positivo en sangre, en este caso se dice que el paciente es seropositivo para el FR.
- **Anticuerpos anti-PCC:** detecta de anticuerpos contra el Péptido Cíclico Citrulinado. Es la prueba más específica para el diagnóstico de la AR.

TRATAMIENTO

El tratamiento para la AR ha mejorado mucho en los últimos 30 años. Los tratamientos actuales le brindan a la mayoría de los pacientes un alivio bueno o excelente de los síntomas y les permiten seguir funcionando en los niveles normales o casi a esos niveles. Con los medicamentos adecuados, muchos pacientes no presentan signos de enfermedad activa. Cuando los síntomas están controlados en su totalidad, la enfermedad está en "remisión".

No hay cura para la AR. La meta del tratamiento es mejorar el dolor y la hinchazón en las articulaciones y mejorar su capacidad para realizar actividades cotidianas. Comenzar a tomar el medicamento tan pronto como sea posible ayuda a prevenir que las articulaciones tengan daños duraderos o posiblemente permanentes. Ningún tratamiento funciona para todos los pacientes. Muchas personas con artritis reumatoide deben cambiar su tratamiento por lo menos una vez durante su vida.

Por lo tanto, los pacientes con un diagnóstico de AR deben comenzar su tratamiento con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, conocidos como FARME. Estos fármacos no solo alivian los síntomas, sino que también retardan el avance de la enfermedad. Con frecuencia, los médicos recetan FARME junto con antiinflamatorios no esteroideos o AINE, o corticosteroides en dosis bajas para reducir la hinchazón y el dolor. Los FARME han mejorado mucho el dolor, la hinchazón y la calidad de vida de casi todos los pacientes con AR. Pregunte a su reumatólogo sobre la necesidad de un tratamiento con FARME, los riesgos y los beneficios de esos medicamentos.

Entre algunos FARME comunes, se encuentran el metotrexato la leflunomida, la hidroxicloroquina y la sulfasalazina.

Los pacientes con enfermedades más graves pueden necesitar medicamentos llamados modificadores de respuesta biológica o “agentes biológicos”. Pueden bloquear las señales químicas del sistema inmunitario que producen la inflamación y el daño de las articulaciones o tejidos.

Entre los medicamentos de este tipo aprobados por la FDA, se encuentran: abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab, etanercept, golimumab , infliximab, rituximab, sarilumab y tocilizumab. En la mayoría de los casos, los pacientes toman estos medicamentos junto con metotrexato, ya que la combinación de medicamentos es más eficaz.

Los inhibidores de la quinasa de Janus (JAK) son otro tipo de FARME. Es posible que a las personas que no puedan recibir un tratamiento con metotrexato solo se les recete un inhibidor de JAK como tofacitinib (Xeljanz).

¿QUÉ ES XELJANZ®?

Xeljanz® (citrato de tofacitinib) es un medicamento recetado conocido como inhibidor de la cinasa de Janus (JAK). Se usa para tratar adultos con artritis reumatoide activa de moderada a severa en los cuales el metotrexato no funcionó bien.

¿Es Xeljanz® o Xeljanz XR® adecuado para mí?

- Es una tableta para la AR que se puede usar cuando el metotrexato no funciona bien.
- No es una inyección ni infusión biológica con agujas.
- Puede reducir el dolor y la hinchazón de las articulaciones y un daño mayor a las articulaciones.
- Es un medicamento oral que puede tomarse con o sin metotrexato.

Para el tratamiento con la alternativa terapéutica con citrato de tofacitinib (Xeljanz®) en personas con artritis reumatoide activa de moderada a severa, dada la posibilidad de facilitar la

aparición de infecciones serias o la reactivación de infecciones latentes, es necesario considerar los siguientes aspectos:

- Investigar la presencia de tuberculosis (TBC) activa o latente, a través de la historia clínica, examen físico, examen bacteriológico de esputo en sintomáticos respiratorios, radiografía de tórax, además del PPD o IGRA (Ensayo de liberación de Interferón Gamma). El resultado del PPD y las indicaciones de quimioprofilaxis en los casos de TBC latente.
- Vacunación obligatoria anti-neumocócica previa al inicio.
- Vacunación anti-influenza anual según programa nacional de vacunación.
- Determinación serológica de Ac VIH, Antígeno de superficie más Ac. Anticore VHB y Ac.VHC.
- No se recomienda administrar vacunas con virus vivos durante la terapia.
- Radiografía de manos al inicio y a los 12 meses.
- Evaluar riesgo de infección por Herpes zoster.

No se ha probado la seguridad fetal con estas terapias y están contraindicadas durante la gestación, por lo que, se recomienda:

- Realizar test de embarazo antes de comenzar la terapia.
- Evitar embarazos durante la terapia y hasta después de 4 semanas de tomar la última dosis.
- Usar al menos dos formas de control de embarazo en pareja.
- Si la persona resulta embarazada, debe consultar con el médico y se recomienda dejar el medicamento.
- No se ha determinado la seguridad durante la lactancia.

¿CÓMO ACTÚA XELJANZ®?

El principio activo de Xeljanz®, el tofacitinib, actúa bloqueando la acción de unas enzimas denominadas cinasas Janus. Estas enzimas desempeñan una función importante en el proceso de la inflamación que se produce en la artritis reumatoide, la artritis psoriásica y la colitis ulcerosa. Al bloquear la acción de estas enzimas, el tofacitinib ayuda a reducir la inflamación y otros síntomas de estas enfermedades.

¿QUÉ BENEFICIOS HA DEMOSTRADO TENER XELJANZ® EN LOS ESTUDIOS REALIZADOS?

En seis estudios realizados en más de 4 200 pacientes con artritis reumatoide se ha demostrado que Xeljanz® es eficaz para reducir el dolor y la inflamación, para mejorar el movimiento articular y para retrasar el deterioro de las articulaciones. La mayoría de los pacientes de estos estudios habían probado antes otros tratamientos y la mayoría tomaron Xeljanz® con metotrexato. En uno de los estudios, en el que Xeljanz® se administró solo, este fue más eficaz que el metotrexato para retrasar el deterioro articular y reducir los síntomas. En otro estudio, Xeljanz® administrado por sí solo fue más eficaz que un placebo (un tratamiento ficticio) para reducir los síntomas, como el dolor y la inflamación.

REACCIONES ADVERSAS

Los efectos adversos más frecuentes de Xeljanz® (observados en entre 1 y 10 de cada 100 pacientes) son dolor de cabeza, infección e inflamación de la nariz y la garganta, diarrea, náuseas (ganas de vomitar), dolor de articulaciones e hipertensión (tensión arterial alta). Los efectos adversos graves más frecuentes de Xeljanz® son infecciones graves como neumonía (infección de los pulmones), celulitis (infección de los tejidos profundos de la piel), herpes zoster, infección de orina, diverticulitis (infección que afecta a los intestinos) y apendicitis (infección del apéndice), además de infecciones oportunistas que pueden afectar a los pacientes con un sistema inmunitario debilitado. Xeljanz® no se debe utilizar en pacientes con tuberculosis activa, infecciones graves o infecciones oportunistas. Xeljanz® tampoco se debe administrar a pacientes con insuficiencia hepática grave ni a mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Una vez claras las consideraciones anteriores, el tratamiento garantizado para las personas con artritis reumatoide activa de moderada a severa con el medicamento que incluye el inhibidor de la cinasa janus (JAK):

- Xeljanz®
- Xeljanz XR®: es la formulación de liberación prolongada de Xeljanz®.

ESQUEMA DE TRATAMIENTO

- La dosis recomendada de Xeljanz[®] es de 5 mg dos veces al día.
- La dosis recomendada de Xeljanz XR[®] es de 11 mg una vez al día.
- La dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa e insuficiencia hepática moderada es Xeljanz[®] 5 mg una vez al día.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

La alternativa terapéutica con citrato de tofacitinib (Xeljanz[®]) está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide activa, según definición previa, debiendo cumplir los siguientes criterios de inclusión.

- Artritis reumatoide activa.
- Sin respuesta clínica luego de 3 FARMES, incluyendo Metotrexato o Leflunomida, dados en dosis máximas por un período de tiempo de 6 meses.

CRITERIOS DE CONTINUIDAD DE TRATAMIENTO

Deberán cumplir con los siguientes criterios:

- Cumplir con los mismos criterios de inclusión ya definidos, por los antecedentes clínicos antes de la indicación del tratamiento actual.
- Demostrar uso de al menos 3 FARMES antes solicitar uno agente biológico.
- Demostrar respuesta adecuada al tratamiento en uso, esto como alcanzar baja actividad o remisión de enfermedad.

CRITERIOS DE CAMBIO DE FÁRMACO EN CASO DE AUSENCIA DE RESPUESTA A TRATAMIENTO

Se considerará que no hay respuesta clínica a un fármaco cuando luego del uso apropiado del medicamento, por al menos 6 meses con 2 evaluaciones clínicas por reumatólogo, no alcanza una reducción de 0,6 en la diferencia de mediciones de DAS-28, o no se alcanza una actividad baja o remisión de la enfermedad (menor a 3,2), según criterios DAS-28.

Tabla 3. Respuesta clínica según reducción del valor de escala DAS 28.

Reducción de DAS 28 desde valor inicial	Respuesta clínica
Igual o mayor a 1,2	Respuesta clínica significativa
0,6 a 1,2	Respuesta clínica moderada
Menor a 0,6	Sin respuesta

Nota: (Ministerio de salud,2018).

SEGUIMIENTO

El seguimiento para la continuación del uso de los medicamentos garantizados para personas con artritis reumatoide activa de moderada a severa requiere de evaluaciones clínicas cada 3 meses los primeros 6 meses y luego semestral de eficacia, seguridad, reacciones adversas a medicamentos, capacidad funcional y laboratorio durante todo el tratamiento según esquema de seguimiento. En estos controles se aplicarán mediciones de actividad clínica y registro de reacciones adversas a medicamentos según el formulario de notificación RAM. El médico será el encargado de reportar esta información mediante el sistema establecido para este efecto. Las reacciones adversas serias a los medicamentos deberán ser notificadas al médico tratante.

Este seguimiento debe ser realizado por el médico, bajo estándares de terapia biológica debido a la inmunosupresión que este tratamiento produce. Este esquema de seguimiento incluye:

Tabla 4. Periodicidad del seguimiento y evaluaciones requeridas.

Periodicidad	Evaluaciones Recomendadas
Inicio	Evaluación HAQ (Health Assesment Questionaire) Evaluación DAS 28 VHS al inicio de la terapia Radiografía de ambas manos Hematología Pruebas de función hepática Función renal Evaluación clínica de TBC Infecciones y otras, de acuerdo al criterio del tratante
Cada 3 meses	Evaluación DAS 28 VHS cada 3 meses los primeros 6 meses Hematología Pruebas de función hepática Función renal Evaluación clínica de TBC Infecciones y otras, de acuerdo al criterio del tratante.
Cada 6 meses	Evaluación HAQ Evaluación DAS 28 VHS
Anual	Radiografía de ambas manos

Nota: (Ministerio de salud,2018).

Además, se debe efectuar:

- Monitoreo permanente de reacciones adversas a medicamentos y su registro cuando se presenten.
- Evaluación de la situación laboral, cada tres meses o según refiera el paciente.

El mejor tratamiento para la AR exige algo más que medicamentos. La educación del paciente sobre cómo convivir con la AR también es importante. Para una atención adecuada se requiere con frecuencia la participación de un equipo de profesionales, incluidos reumatólogos, médicos de cabecera y terapeutas físicos y ocupacionales. Tendrá que consultar al reumatólogo con frecuencia durante el año. Estos controles permiten que el médico monitoree el curso de la enfermedad y examine si hay efectos secundarios de los medicamentos que toma. También es probable que deba volver a realizarse exámenes de sangre y radiografías o ecografías de tanto en tanto.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En el presente capítulo se expondrán las conclusiones y recomendaciones más relevantes de la presente investigación de una manera concisa y específica, de acuerdo con lo planteado en los objetivos específicos al inicio de la investigación, además de lo obtenido durante el transcurso de está en el capítulo de análisis de resultados.

Conclusiones

- 1. Determinar las necesidades de una terapia alterna a la tradicional basada en el inhibidor de Janus quinasa, citrato de tofacitinib (Xeljanz®) para los pacientes que padecen artritis reumatoide en Costa Rica.**

Los médicos especialistas en reumatología están satisfechos con los resultados obtenidos con el Metotrexato para tratar Artritis Reumatoide, utilizándolo en todos los pacientes como primera línea de tratamiento y en el momento de necesitar una terapia alterna, ya sea por falla terapéutica del metotrexato o la complicación de los síntomas del paciente, sugieren mantener el metotrexato y adicionar otro fármaco.

Es conveniente señalar que los médicos entrevistados no cuentan con experiencia propia con el citrato de tofacitinib (Xeljanz®) ya que no se comercializa en el país, pero sí están claros de los excelentes resultados del producto a nivel mundial y además cuentan con retroalimentación de otros especialistas que tienen experiencia clínica con el producto, recomendando su uso como terapia alterna en combinación con Metotrexato o en monoterapia en caso de que no se pueda administrar metotrexato.

Acerca de las necesidades de una terapia alterna a la tradicional en el tratamiento de AR, se puede concluir que el citrato de tofacitinib (Xeljanz®) es considerada por los médicos tratantes como una terapia eficaz, innovadora y apropiada para los pacientes, resaltando las ventajas de su uso, como mejora en el daño estructural y también obstáculos que se puedan presentar al momento de prescribirlo, como la accesibilidad, disponibilidad y costo, debiendo tenerse en cuenta al momento de su inclusión en el país.

2. Comparar los beneficios de eficacia, seguridad y calidad de vida que la terapia basada en los inhibidores Janus quinasa, citrato de tofacitinib (Xeljanz®) ofrece a los pacientes con artritis reumatoide en relación con la terapia tradicional.

En cuanto a la seguridad del citrato de tofacitinib (Xeljanz®) se comprobó que es un medicamento seguro y eficaz ya que disminuye el porcentaje de infecciones graves en pacientes con AR, situación que los aqueja frecuentemente, generando resultados positivos a largo plazo sin incrementar efectos adversos.

Se analizó en diferentes publicaciones, el impacto de la medicación con citrato de tofacitinib (Xeljanz®) sobre la calidad de vida alcanzada por los pacientes, según los resultados del presente trabajo, el Xeljanz® reduce significativamente el daño estructural en comparación con placebo y Metotrexato, afirmándose que los pacientes con una reducción del daño estructural van a tener una mejoría en su calidad de vida.

En lo que respeta a la eficacia del citrato de tofacitinib (Xeljanz®) la revisión realizada mostró que en 3 meses mejora significativamente la función física hasta por 12 meses en los pacientes con AR activa.

3. Elaborar una guía para el tratamiento del citrato de tofacitinib (Xeljanz®) en pacientes con artritis reumatoide con el fin de ser una propuesta de inclusión en la farmacoterapia de esta enfermedad en Costa Rica.

Se demostró en la investigación que la CCSS no incluye en sus guías de manejo del paciente con AR el uso de terapias innovadores como el citrato de tofacitinib (Xeljanz®), dejando en evidencia que el manejo actual en el sector público es estrictamente tradicional.

En general se considera importante recalcar que el citrato de tofacitinib (Xeljanz®) puede ser incorporado en una futura guía de tratamiento de AR, tomando en cuenta características básicas del producto para un excelente aprovechamiento terapéutico por parte de los pacientes y médicos tratantes, se debe tener presente la condición de la enfermedad, estatus actual de las articulaciones, medicación actual, comorbilidades, entre otras.

En conjunto, los resultados obtenidos conducen a pensar que, no existen limitaciones técnicas para proponer la inclusión del citrato de tofacitinib (Xeljanz®) como terapia alterna para el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide en Costa Rica, entendiendo la necesidad de

más investigaciones y un adecuado estudio de mercado, que considere costo para el paciente y la posible incorporación al cuadro básico de la CCSS.

Recomendaciones

A los médicos y farmacéuticos:

Hay que reconocer que la capacitación médica no debe estar separada de la práctica profesional y procurar orientarla de tal manera que los establecimientos médicos tales como los hospitales, ebais, centros de salud privados, consultorios médicos y farmacias, etc., desempeñen un papel importante en ese tipo de formación y aprendizaje, permitiendo la participación de su personal a charlas y simposios, donde tengan acceso a información actualizada en las nuevas terapias para tratar AR.

Capacitar a los miembros de las organizaciones de pacientes con AR del país, para que impartan formación a sus pares, que a su vez serán los formadores de sus pares en sus comunidades.

A los visitantes médicos apoyarse en recursos tales como: muestras médicas, panfletos, estudios con evidencia. Con el fin de que el médico reumatólogo tenga una mejor experiencia con este fármaco.

A la caja costarricense del seguro social:

Crear un programa automatizado que sea adaptable en función del contexto del médico Reumatólogo o general que trate AR, que recolecte datos sobre eficacia, seguridad y reacciones en la calidad de vida del paciente, resultados que permitirán realizar proyecciones en el corto, mediano y largo plazo con el tratamiento con metotrexato a fin de lograr datos objetivos y reales, útiles para tomar decisiones acerca de las necesidades de inclusión de otras terapias.

En necesario que los entes encargados de la seguridad social destinen presupuesto para la adquisición y disponibilidad de este tratamiento en aquellos casos donde el paciente no muestre mejoría en el uso de las terapias actuales.

En la medida de lo posible y sin menoscabo de la capacidad y la independencia de los comités de farmacoterapia de la CCSS, deberían tomar o apoyar las iniciativas destinadas a dar a

los médicos la posibilidad de proponer nuevos fármacos dentro del esquema básico de tratamiento para AR, para contribuir así a la mejora continua en el tratamiento de enfermedades crónicas.

A las universidades:

Introducir en los sistemas educativos de especialidades médicas nuevos medios de creación de conocimiento que aumenten la inteligencia social y emocional, a fin de fortalecer las aptitudes de promoción y formulación de políticas para favorecer la calidad de vida de los pacientes con AR.

Realizar más investigaciones relacionadas al tema expuesto en esta tesis, resaltando interrogantes que surgen durante el análisis como, que pesa más, el alivio de los síntomas o la expectativa de vida de los pacientes con AR.

BIBLIOGRAFÍA

- Alañón, E. (2014). Atención farmacéutica a pacientes con enfermedades reumatológicas: estudio de utilización de fármacos anti-TNF en artritis reumatoide según práctica clínica habitual. (Trabajo para optar grado de doctor). Madrid: Universidad Complutense de Madrid.
- Antonyssamy, M., Bose, N., Chan, A., Ertelt, K., Gorden, K., Grossman, W., ... & Mattson, P. (2014). Endogenous anti- β -glucan antibodies, a potential predictive biomarker for the efficacy of soluble yeast β -1, 3/1, 6 glucan (Imprime PGG®) immunotherapy in cancer patients (VAC3P. 947).
- Armas Rodríguez, W. E., Alarcón Medina, G. A., Ocampo Dávila, F. D., Arteaga, C. M., & Arteaga Paredes, P. A. (2019). Artritis reumatoide, diagnóstico, evolución y tratamiento. *Revista Cubana de Reumatología*, 21(3).
- Barile-Fabris, L. A., Pérez-Cristóbal, M., Merlos-López, R. J., & Xibillé-Friedman, D. (2017). Síndrome de fragilidad en pacientes con artritis reumatoide. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 54(S2), 210-215. Obtenido de: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=70391>
- Barreto, N. P., Da Silva, C. A. C., & Primorac, E. M. C. (2007). Tratamiento de la artritis reumatoidea. *Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina*. N.
- Blanco Zamora, J. E. (2015). Valoración de la actividad clínica de la artritis reumatoide al utilizar diferentes esquemas de fármacos modificadores de la enfermedad en subtipos serológicos de pacientes del Servicio de Reumatología del Hospital San Juan de Dios entre los años 2006 y 2015.
- Blázquez, A. L. (15 de septiembre de 2011). *Centro de Información de Medicamentos*. Obtenido de: http://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/Golimumab_HCABUENES_11_2011.pdf.
- Boyce, E. G., Vyas, D., Rogan, E. L., Valle-Oseguera, C. S., & O'Dell, K. M. (2016). Impact of tofacitinib on patient outcomes in rheumatoid arthritis—review of clinical studies. *Patient related outcome measures*, 7, 1. Obtenido de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4716749/>.

- Boyle, D. L., Soma, K., Hodge, J., Kavanaugh, A., Mandel, D., Mease, P., ... & Kaplan, I. (2015). The JAK inhibitor tofacitinib suppresses synovial JAK1-STAT signalling in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 74(6), 1311-1316. Obtenido de: <https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/74/6/1311.full.pdf>.
- Braun, J., Kästner, P., Flaxenberg, P., Währisch, J., Hanke, P., Demary, W., ... & Guimbal-Schmolck, C. (2008). Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis & Rheumatism*, 58(1), 73-81.
- Bravo, K. G. B., Andrade, J. E. L., Álava, V. K. L., & Cruz, A. N. M. (2019). Anestesiología: manejo invasivo del dolor agudo y crónico. *RECIMUNDO*, 3(3), 1463-1480.
- Burgos-Vargas, R., Cardiel, M., Xibillé, D., Pacheco-Tena, C., Pascual-Ramos, V., Abud-Mendoza, C., ... & García, E. (2019). Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in patients from Mexico with rheumatoid arthritis: Pooled efficacy and safety analyses from Phase 3 and LTE studies. *Reumatología clínica*, 15(1), 43-53.
- Campos, R. A., Coto, J. F. D., Ortiz, J. M. V., Zeledón, P. M., Vega, D. A., & Castro, R. S. (2017). Guías de manejo de artritis reumatoide Consenso 2016. *Acta Médica Costarricense*, 59(3).
- Cardiel, M. H., Carrillo, S., Pérez, M., Andrade, L., Tena, C. P., Silveira, L. H., ... & Palazuelos, F. I. (2019). Actualización de las guías del tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide del Colegio Mexicano de Reumatología 2018. *Reumatología Clínica*.
- Castillo Suárez, C., & Torres Vélez, C. (2018). Efectividad de tofacitinib en pacientes con artritis reumatoide activa sin respuesta a fármacos modificadores de la enfermedad o toxicidad documentada a estos: revisión sistemática de la literatura (Bachelor's thesis, Universidad El Bosque). Obtenido de: https://repositorio.unbosque.edu.co/bitstream/handle/20.500.12495/1825/Castillo_Suarez_Carolina_2018.pdf?sequence=4&isAllowed=y
- Castillo Suárez, C., & Torres Vélez, C. (2018). *Efectividad de tofacitinib en pacientes con artritis reumatoide activa sin respuesta a fármacos modificadores de la enfermedad o toxicidad documentada a estos: revisión sistemática de la literatura* (Bachelor's thesis, Universidad El Bosque).

- Chamizo Carmona, E. (2019). Relación entre los polimorfismos genéticos relacionados con el transporte celular, poliglutamación y metabolismo de Metotrexato y la respuesta terapéutica en artritis reumatoide.
- Chiappe, M. V., & Scublinsky, D. (2013). Efectos adversos neuropsiquiátricos de drogas inmunosupresoras utilizadas en Reumatología. *Revista Argentina de Reumatología*, 24(4).
- Citera, G., & Schneeberger, E. E. (2014). Tofacitinib. Obtenido de: https://www.reumatologia.org.ar/recursos/guia_tofacitinib_2014.pdf.
- Compagnone, R. (2019). Dosis de corticoides en pacientes con artritis reumatoide y tratamiento biológico o inhibidores de Janus Cinasa.
- Cuadrado Carmona, N., & Díez Buil, H. (2017). Efectividad de la fisioterapia en los síntomas a nivel de la mano en pacientes con artritis reumatoide. Obtenido de: <http://eugdSPACE.eug.es/xmlui/bitstream/handle/123456789/427/Fisioterapia%20en%20la%20artritis%20reumatoide.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- de Reumatología, A. C. (2011). Guías de manejo de la artritis reumatoide Consenso 2010.
- DrugBank. (2019). Tofacitinib. Recuperado de: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB08895>.
- Ferrer, A. M., Zamora, M. A., Chiva, L. M., Pascual, E. V., García, D. Y., & Sancho, J. J. A. (2018). Tofacitinib: una nueva molécula en el tratamiento de la artritis reumatoide. *Revista de la SVR: Sociedad Valenciana de Reumatología*, 7(3), 12-18.
- Flanagan, M. (2014). Los secretos del nuevo fármaco contra la artritis reumatoide que demandó 20 años de investigación .
- Fox, S. (2013). *Fisiología Humana*. Decimotercera edición. México D.F.: McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A.
- Franco-Aguirre, J. Q., & Cardona-Arias, J. (2015). Calidad de vida relacionada con la salud en personas con artritis reumatoide: caracterización de los estudios publicados entre 2003- 2013. *Iatreia*, 28(2), 109-119. Obtenido de: <http://aprendeenlinea.udea.edu.co/revistas/index.php/iatreia/article/view/19194>.
- Garber, K. (2013). Pfizer's first-in-class JAK inhibitor pricey for rheumatoid arthritis market.

- Gómez-Ramírez, O. J., & Carrillo-González, G. M. (2020). Indagación narrativa y calidad de vida en mujeres con artritis reumatoide. *Revista de la Facultad de Medicina*, 68(3).
- González Fernández, M. A. (2019). Evolución del coste de los medicamentos biológicos utilizados en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide, espondiloartritis axial y artritis psoriásica. Factores que han influido en dicha evolución.
- González Otero, Z., Egüez Mesa, J., Fusté Jiménez, C., Reyes Medina, E., Borges López, J., & González Otero, L. (2015). Caracterización clínico-epidemiológica de pacientes con artritis reumatoide: características tomográficas y evolución. *Revista Finlay*, 5(4), 264-274.
- Grossman, S. y Mattson, C. (2014). Fisiopatología: Alteraciones de la salud. Conceptos básicos. 9ª Edición. España: Wolters Kluwer Health España, S.A.
- Gutiérrez, M. J. T., & Herbosa, R. O. (2010). Artritis reumatoide: clínica y arsenal farmacoterapéutico. *Offarm: farmacia y sociedad*, 29(4), 48-57.
- Hernández, Fernández & Baptista, M.P. (2014). Metodología de la investigación. México: McGraw-Hill.
- Hernández-Baldizon, S. (2012). ¿Cómo hacer buen uso del Metotrexato en artritis reumatoide? *Reumatología Clínica*, 8(1), 42-45.
- Iglesias-Gamarra, A., Quintana, G., & Restrepo Suárez, J. F. (2006). Prehistoric, historic and arts of rheumatology. Origin of words reuma, rheumatoid arthritis, juvenile rheumatoid arthritis, gout and ankylosing spondylitis. *Revista Colombiana de Reumatología*, 13(1), 21-47. Obtenido de: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-81232006000100003
- Jiménez Morales, A. (2019). Polimorfismos genéticos en FCGR3A y FCGR2A como marcadores de respuesta en las nuevas dianas terapéuticas en artritis reumatoide.
- Jiménez, R., & del Mar, M. (2019). Estudio comparativo de los fármacos Anti-TNF (Infliximab, Adalimumab y Etanercept) en el tratamiento de patologías reumatoides de origen inflamatorio en pacientes mayores y menores de 65 años. *Proyecto de investigación*.
- Joshi, V. R. (2012). Rheumatology, past, present and future. *J Assoc Physicians India*, 60, 21-4. Obtenido de: <https://pdfs.semanticscholar.org/4719/20a987626092cac252ce9938dece73efa98c.pdf>

- Juan I. Aróstegua, I. B. (2013). Concepto y clasificación de los síndromes autoinflamatorios. *ELSEVIER*, 146-153.
- Londoño, J., Peláez-Ballestas, I., Cuervo, F., Angarita, I., Giraldo, R., Rueda, J. C., ... & Saldarriaga, E. (2018). Prevalencia de la enfermedad reumática en Colombia, según estrategia COPCORD-Asociación Colombiana de Reumatología. Estudio de prevalencia de enfermedad reumática en población colombiana mayor de 18 años. *Revista Colombiana de Reumatología*, 25(4), 245-256. Obtenido de: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-81232018000400245&lang=es
- LOZANO, J. A. (2001). Artritis reumatoide (I). Etiopatogenia, sintomatología, diagnóstico y pronóstico. *OFFARM*.
- Martini, F., Timmons, M. y Tallitsch, R. (2009). Anatomía Humana. Pearson Educación, Sexta Edición, p.341.
- Mondragón, S. Z. (2018). Tofacitinib y la necesidad de vigilancia de potenciales efectos adversos en pacientes con artritis reumatoide. *Acta Reumatológica*, 4(1). Obtenido de: <http://imed.pub/ojs/index.php/ar/article/view/2312>.
- Montesdeoca Herrera, S. A. (2018). Paciente de sexo femenino de 52 años de edad con artritis reumatoide (Bachelor's thesis, BABAHOYO, UTB 2018).
- Montoro, M., & del Mar, M. (2017). Biomarcadores genéticos y clínicos de respuesta a Tocilizumab en pacientes con artritis reumatoide.
- Ocampo-Chaparro, J. M., Hernández, H., & Reyes-Ortiz, C. A. (2018). Late onset rheumatoid arthritis associated with interstitial lung disease. *Revista Colombiana de Reumatología (English Edition)*, 25(4), 287-291. Obtenido de: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-81232018000400287&lang=es
- Ortiz-Ibáñez, K., Alsina, M. M., & Muñoz-Santos, C. (2013). Tofacitinib y otros inhibidores de las cinasas en el tratamiento de la psoriasis. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 104(4), 304-310.
- Payá, X. M., García, J. S., Cid, A. R., Catalá, J. C., Cervellera, M. I. G. C., & Fernández, C. C. (2015). Marcadores genéticos de eficacia y toxicidad a Metotrexato en una población española con artritis reumatoide. *Revista de la SVR: Sociedad Valenciana de Reumatología*, 6(2), 2-13.

- Pereda Bajo, D. (2019). Terapias biológicas en el tratamiento de la artritis reumatoide. Revisión sistemática de la eficacia y seguridad de Certolizumab Pegol y Tocilizumab.
- Pfizer, L (2017). EL TRATAMIENTO DE SU AR DE MODERADA A SEVERA CON XELJANZ XR. Guía del medicamento. https://ra.xeljanz.com/sites/default/files/pdf/tof_spanish_bro.pdf.
- Prada Hernández, D. M., Hernández Torres, C., Gómez Morejón, J. A., Gil Armenteros, R., Reyes Pineda, Y., Solís Carta, U., & Molinero Rodríguez, C. (2015). Evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con artritis reumatoide en el Centro de Reumatología. *Revista cubana de Reumatología*, 17(1), 48-60.
- Quesada, M. S., & Vargas, M. G. (2004). ARTRITIS REUMATOIDE FISIOLÓGÍA Y TRATAMIENTO. *CIMED-Centro Nacional de Información de Medicamentos. Instituto de Investigaciones Farmacéuticas. Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica. Serie de actualización profesional.*
- Radominski, S. C., Cardiel, M. H., Citera, G., Goecke, A., Jaller, J. J., Lomonte, A. B. V., ... & Rojo, R. (2017). Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of Latin American patients with rheumatoid arthritis: pooled efficacy and safety analyses of Phase 3 and long-term extension studies. *Reumatología Clínica (English Edition)*, 13(4), 201-209. Obtenido de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2173574317300849>
- Ramírez, D. A., Aguilar, N. Z., & Méndez Rodríguez, A. (2012). Artritis reumatoide. *Revista médica de costa rica y Centroamérica*, 69(602), 299-307. Obtenido de: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=35507>.
- RECIENTES, C. I., & USO, I. Y. (2015). PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN.
- Rico, M. A. (2008). Fisiopatología del dolor musculoesquelético crónico. *Medwave*, 8(08).
- Rindfleish, J.; D., M.; Muller, D.; D., M.; D., PH. (2005). Diagnosis and Management of rheumatoid arthritis. *American Family Physician*, 72(6), 1037-1047. Estados Unidos: University of Wisconsin, Madison. Recuperado de: <http://www.aafp.org/afp/2005/0915/p1037.html>
- Rivera Penado, L. M., Salamanca Díaz, F. M., & Sánchez Reyes, R. I. (2015). *Incidencia de artritis reumatoide en la población de 20 a 60 años de edad del área geográfica de influencia de la Unidad*

Comunitaria de Salud Familiar Chirilagua, San Miguel, durante el periodo de agosto a octubre de 2014 (Doctoral dissertation, Universidad de El Salvador).

Rojas Oré, S. E. (2019). Artritis reumatoide y comorbilidad Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2017-2018.

Ruiz Mejía, C., Parada Pérez, A. M., Urrego Vásquez, A., & Gallego González, D. (2016). Adherencia al tratamiento en artritis reumatoide: condición indispensable para el control de la enfermedad. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 32(3), 0-0.

Ruiz-Esquide, V., & Sanmartí, R. (2012). Tabaco y otros factores ambientales en la artritis reumatoide. *Reumatología*.

Saladin, K. (2012). Anatomía-Fisiología: la unidad entre forma y función. Mc Graw Hill Education, Vol. 6, pp.442, 445.

Saldarriaga-Rivera, L. M., & López-Villegas, V. J. (2019). Inhibidor de Janus quinasas como opción terapéutica en artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial asociada: reporte de 4 casos. *Revista Colombiana de Reumatología*, 26(2), 137-139.

Sampedro, M. S. (2019). Atención de enfermería en pacientes con artritis reumatoide. *RqR Enfermería Comunitaria*, 7(1), 26-41.

Sánchez, L. B. (2016). *Conociendo Nuestros Cuerpo: Guía Didáctica*. Obtenido de <http://dspace.unach.edu.ec/bitstream/51000/1945/2/UNACH-EC-IPG-CEB-2016-ANX-0003.1.pdf>.

Sanmartí, R., García-Rodríguez, S., Álvaro-Gracia, J. M., Andreu, J. L., Balsa, A., Cáliz, R., ... & Martín-Mola, E. (2015). Actualización 2014 del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatología Clínica*, 11(5), 279-294. Obtenido de: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-actualizacion-2014-del-documento-consenso-articulo-S1699258X15000753>

Santillán Benítez, J. G., & Ortiz Reynoso, M. (2019). Uso de fármacos biotecnológicos anti-TNF- α en la artritis reumatoide y su inmunogenicidad.

- Serrano, B., Milara Payá, X., Sanfeliu García, J., Rueda, C. I. D., Calvo Catalá, J., González-Cruz Cervellera, M. I., ... & MI, B. C. E. Actualidad Científica.
- Toala, F. G. T., Acosta, C. R., Vallejo, C., Aguirre, W. C., & García, A. (2018). Preferencias de Reumatólogos del Ecuador sobre el tratamiento de la artritis reumatoide. *Revista Virtual de la Sociedad Paraguaya de Medicina Interna*, 5(2), 19-29. Obtenido de: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6608291>.
- Uribe Botero, L., Gómez Rojas, L., & Amariles Muñoz, P. (2010). Guía de actuación farmacéutica en pacientes con artritis reumatoide. *Medicarte*.
- Urzúa, A., & Caqueo-Urizar, A. (2012). Calidad de vida: Una revisión teórica del concepto. *Terapia psicológica*, 30(1), 61-71.
- Vargas-Valencia, J., & Prieto, V. A. (2015). Análisis de Minimización de Costos de Tofacitinib en el Tratamiento de Pacientes Con Artritis Reumatoide Que Han Presentado Respuesta Inadecuada a Metotrexato en Colombia. *Value in Health*, 18(7), A875. Obtenido de: [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(15\)02115-4/abstract](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(15)02115-4/abstract).
- Vélez, P., Jaller, J. J., Escalante, W. J. O., García, E. G., Rojo, R., Chapman, D., ... & Matiz, G. A. (2018). Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in patients from Colombia with rheumatoid arthritis: Pooled efficacy and safety analyses of data from phase III studies. *Revista Colombiana de Reumatología*, 25(4), 233-244. Obtenido de: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-81232018000400233&lang=es.
- Weisman, J. (marzo de 2013). Seeking Profit for Taxpayers in Potential of New Drug.

ANEXOS

Anexo 1. Entrevistas sobre las necesidades de una terapia alterna a la tradicional basada en los inhibidores de Janus quinasa para los pacientes que padecen artritis reumatoide en Costa Rica.

A continuación, se realizará un cuestionario elaborado por la estudiante Falon Blanco Morales, como parte de un proceso investigativo para optar por el grado de Licenciatura en Farmacia de la Universidad Internacional de las Américas. El fin de utilizar este cuestionario radica en conocer la opinión de distintos profesionales de la salud en Costa Rica sobre el uso de Xeljanz® como una alternativa terapéutica para el tratamiento de artritis reumatoide, así como el uso de Metotrexato como tratamiento de primera línea utilizado para este tipo de artritis.

Esta entrevista será grabada, toda la información obtenida se manejará de manera confidencial y será meramente para fines educativos. Posteriormente será transcrita.

Variables: Para esta entrevista se evalúa la variable de necesidades, seguido de la percepción y uso de medicamentos por lo que se formularon 8 preguntas.

Guía de preguntas:

1. ¿Respecto a las terapias tradicionales, podría describir si son estos medicamentos eficaces en los pacientes adultos con artritis reumatoide? Además, ¿son estos tratamientos aceptados por dichos pacientes?
2. ¿Considera usted que el Metotrexato es una buena alternativa para los pacientes con artritis reumatoide? ¿Por qué?
3. ¿Cuál es su opinión respecto a las terapias biológicas implementadas para el tratamiento de artritis reumatoide en nuestro país?
4. ¿Al tratarse de una artritis reumatoide en adultos de moderada a severa considera usted que el citrato de tofacitinib (Xeljanz®) sería una opción de tratamiento para ser utilizado por la población afectada para tal padecimiento? ¿Por qué?
5. ¿En nuestro país es utilizado con frecuencia el metotrexato como tratamiento de primera línea o se prefiere el uso de otro tipo de medicamento?

6. ¿Sería viable para el país y para los pacientes implementar el uso de Xeljanz [®] tanto en el sector público como privado? ¿Por qué?
7. ¿Cree conveniente para el paciente una terapia combinada de metotrexato con Xeljanz [®] ?
8. ¿Qué opinión en general tiene respecto al citrato de tofacitinib (Xeljanz [®])?