

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

**CARRERA DE LICENCIATURA EN
FARMACIA**

**“COMPARACIÓN DE ETANERCEPT Y
ADALIMUMAB CON METOTREXATO PARA TRATAR
LA ARTRITIS REUMATOIDE”**

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

SUSANA FENG FENG

Tutor:

Dr. Edgar Hernández Mora

Lector:

Dra. Erika Gatgens Rojas

San José, Costa Rica

2017

CONTENIDO

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	3
Planteamiento del problema	3
Objetivos.....	4
Objetivo General	4
Justificación.....	5
Antecedentes.....	7
Internacionales.....	7
Nacionales	12
Proyecciones.....	15
CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL.....	16
Artritis reumatoide.....	16
Población	19
Factores de riesgo	19
Diagnóstico.....	21
Síntomas	25
Manifestaciones articulares	26
Manifestaciones extraarticulares	27
Epidemiología.....	28
Fisiología y Fisiopatología	30
Tipos de terapias existentes	36
Fármacos modificadores de los síntomas	36
Analgésicos.....	37
Glucocorticoides.....	37
Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME)	38
Fármacos modificadores de la enfermedad tradicional (FAMEs tradicionales)	39
Agentes biológicos (FAMEs biológicos)	41

Mecanismo de acción	44
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO	50
Enfoque.....	50
Diseño.....	50
Fuentes de información	51
Criterios de inclusión y Criterios de exclusión.....	51
Categorías de análisis	51
Procedimiento para la recolección y análisis de datos	53
Fase 1	54
Fase 2.....	54
Fase 3.....	54
Fase 4.....	54
Fase 5.....	54
Cronograma	54
Capítulo IV: Análisis de resultados.....	56
Efectividad y uso	56
Relación costo-beneficio	62
Recomendaciones basadas con guías	65
Capítulo V: Conclusiones y Recomendaciones.....	80
REFERENCIAS	84

TABLA

Tabla 1. Niveles de evidencia.....	18
Tabla 2. Recomendaciones basadas en evidencias.....	18
Tabla 3. Criterios 2010 del Colegio Americano de Reumatología y la Liga Europea contra el Reumatismo para la clasificación de la AR.....	24
Tabla 4. Criterios de mejoría de EULAR.....	25
Tabla 5. Agentes biológicos disponibles para la artritis reumatoide.....	44
Tabla 6. Frecuencia absoluta y relativa acerca del uso de los FAMEs tradicionales y biológicos en pacientes con AR	60
Tabla 7. Frecuencia absoluta y relativa de las combinaciones de los FAMEs tradicionales y biológicos en pacientes con AR	61
Tabla 8. FAMEs tradicional y biológico vs Costo	63
Tabla 9. Recomendaciones brindadas por German guidelines y Consenso SER 2014 acerca el tratamiento de la AR	67
Tabla 10. Recomendaciones sobre el uso de FAMEs tradicionales según las guías establecidas; la German guideline y Consenso SER 2014.....	70
Tabla 11. Casos especiales del uso de los FAMEs tradicionales	74
Tabla 12. Casos especiales sobre el uso de las terapias biológicas	77

FIGURA

Figura 1. Correceptores sobre células T auxiliares y asesinas	20
Figura 2. La molécula de un antígeno y la estructura de un anticuerpo	33
Figura 3. Articulación normal	35
Figura 4. Articulación anormal.....	35
Figura 5. Anticuerpos monoclonales murinos y humanos	42
Figura 6. Anticuerpo completamente humano	43

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

La artritis reumatoide ha afectado poblaciones tanto femeninas como masculinas. Se ha tratado esta enfermedad con terapias alternativas. Uno de ellas está las terapias tradicionales que son los glucocorticoides, analgésicos y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. Y la otra son las nuevas terapias biológicas que sacaron al mercado y ellas actúan directamente en la inflamación de la artritis reumatoide.

Dicho lo anterior, las nuevas terapias biológicas son anticuerpos monoclonales y son más específicas para tratar la enfermedad como el Etanercept y el Adalimumab. Por otro lado, los tratamientos pasados, sirven para controlar los síntomas de la enfermedad y no necesariamente en sí de ella. Sin embargo, los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sí trata la enfermedad en comparación con los demás terapias tradicionales como el Metotrexato.

Otro rasgo es que muchas personas sufren mucho por artritis reumatoide por el dolor intenso de ella, rigidez en sus articulaciones como las manos, muñecas; presencia de fiebre, y otros síntomas más. Por eso, ocupan fármacos más fuertes para aliviar y retrasar el progreso de la enfermedad para prolongar el tiempo de vida. Así mismo, es entendible la elaboración de nuevos fármacos para encontrar el medicamento adecuado para tratar enfermedades especialmente los crónicos. A pesar de que no es una cura, la persona tiende a vivir más años. Con esto se quiere decir que aunque no tuviera una cura, aún hay esperanza de que el paciente pueda mejorar su calidad de vida.

Sin embargo, el Etanercept y Adalimumab aún no han demostrado suficiente evidencias sobre su efectividad y seguridad para que sean usadas para tratar la artritis reumatoide. Las razones son: primero son nuevas y segundo, ya están en el mercado; entonces, faltaría que se

realice una farmacovigilancia del medicamento a utilizar. Es decir, hacer una inspección de él donde pueden encontrar sus posibles efectos adversos si se presentarán, una vez salido al mercado, y no solo de las nuevas terapias biológicas sino también de las terapias tradicionales como el Metotrexato. Para realizar ese proceso, hay que conocer bien el medicamento a usar como su indicación, mecanismos de acción, posología, vías de administración y así sucesivamente. Para lograr este objetivo, se realizará una revisión bibliográfica para recopilar datos necesarios para poder responder la siguiente pregunta:

¿Cuál terapia alternativa tratará mejor a los pacientes con artritis reumatoide, Etanercept y Adalimumab o el Metotrexato?

Objetivos

Objetivo General

Comparar la terapia tradicional para la artritis reumatoide de Metotrexato y las terapias con Etanercept y Adalimumab en cuanto a su eficacia, costos de tratamiento y recomendaciones de guías terapéuticas desde 1997 hasta el 2017.

Objetivos Específicos

Determinar la prevalencia de uso del Metotrexato comparado con las terapias biológicas de Etanercept y Adalimumab desde 1997 hasta el 2017.

Establecer la diferencia de costos entre la terapia tradicional para la artritis reumatoide y las terapias de Etanercept y Adalimumab.

Interpretar las guías del tratamiento de la artritis reumatoide basada especialmente en Metotrexato y terapias biológicas.

Justificación

Últimamente, muchas personas padecen enfermedades que son difíciles de evadir y suelen presentarse en momentos inesperados. Un ejemplo de ella es la artritis reumatoide que debe ser tratada con tratamientos que ayude a desinflamar para que se pueda aliviar el dolor; y a evitar erosión articular. Esta enfermedad ha afectado 1% de la población adulta a cualquier edad, pero más en personas entre 40 y 70 años. Es 2,5 veces más común en mujeres que hombres. (Acón, Zapata y Méndez, 2012, pp. 299-307).

Sin embargo,

El comienzo puede ocurrir entre los 30 y los 50 años y la artritis reumatoide es responsable de grandes gastos en salud con un gran impacto económico por el nivel elevado de deterioro funcional. Sin tratamiento, dentro de los 3 años de realizado el diagnóstico, el 20 al 30% de las personas con artritis reumatoide llegan a la discapacidad permanente. (Rindfleisch y Muller, 2005, pp. 1037-1047).

Esta investigación ayuda a los pacientes que tienen esa enfermedad a superarse ya que clínicamente es un proceso inflamatorio crónico de las articulaciones, progresivo e incapacitante en la cual genera tumefacción y dolor articular, rigidez matutina, fatiga y reducción de la movilidad y esto deteriora la calidad de vida del paciente. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS),

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. (Querubin y Cardona, 2015, pp. 109-119).

Con esto quiero decir que el paciente debe tener una actitud positiva cuando va a tratar la artritis reumatoide. Un concepto importante está la autoeficacia que se define como “los juicios de cada individuo sobre sus capacidades, con base en las cuales organizará y ejecutará sus actos de modo que le permita alcanzar el rendimiento deseado.” (Vinaccia, Contreras, Restrepo, Cadena y Araya, 2005, pp. 129-142). No se trata de los recursos de que se disponga sino la opinión que se tenga sobre lo que puede hacer con ellos y si llegara a esforzarse y ser persistente para salir adelante cuando tienen que enfrentar experiencias impredecibles. (Vinaccia, Contreras, Restrepo, Cadena y Araya, 2005, pp. 129-142).

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, está 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, Correia y Mabel, 2007, pp. 7-9).

Ahora se han creado nuevas terapias biológicas como el Etanercept y Adalimumab con el propósito de brindar beneficios significativos, pero el problema de su uso es que no se han tenido suficiente estudios de efectividad y seguridad sobre ello ya en caso de tratar la enfermedad a corto o largo plazo. También, se aplica para las terapias tradicionales como el Metotrexato ya que hoy en día aún están utilizándolas. Por eso, se deben investigar más de ellos para compararlas entre sí.

Esta comparación tiene un propósito que consiste en buscar el tratamiento más efectivo para tratar la artritis reumatoide con base en la relación costo-beneficio, recomendaciones basadas en guías, efectividad y uso. En este caso, las nuevas terapias biológicas para esta tesis

son: Etanercept y Adalimumab, y la terapia tradicional es el Metotrexato. Esto se logra por medio de revisiones bibliográficas, artículos científicos, revistas como fuente de información.

Antecedentes

Con respecto a la obtención de información, primero se buscó en bibliotecas en las siguientes universidades: Universidad Internacional de las Américas y la Universidad Iberoamérica en la cual se encontró tesis, artículos científicos y las revistas respectivas. A continuación, se buscó por aparte artículos científicos y revistas para complementar la investigación. Luego, se realizó los antecedentes y se obtuvo 11 internacionales y 5 nacionales.

Internacionales

Al nivel internacional, los autores: Fernández, Pérez, Piñeiro, López I y López V, en el 2012, realizaron una investigación con el nombre de: Terapias biológicas en artritis reumatoide: Análisis del costo de las alternativas terapéuticas, en España; consistió en analizar el costo de las alternativas terapéuticas recogidas en el protocolo de la comisión Autonómica Central de Farmacia y terapéutica para tratar el Artritis Reumatoide. Se realizó un estudio observacional descriptivo transversal de los pacientes a tratamiento con medicamentos biológicos como el infliximab, abatacept, tocilizumab, rituximab, etanercept, adalimumab, certolizumab y golimumab por lo cual se hizo una comparación con la hipótesis de cambio de tratamiento. Está relacionado, con medicamentos de administración intrahospitalaria y de dispensación a pacientes externos incluidos en el protocolo. Se obtuvo como conclusión, que hay que hacer una adecuada selección del medicamento que permita ahorrar recursos tanto en gasto farmacéutico como de personal. Es importante tomar en cuenta que el costo puede afectar a la salud de las personas debido a que la selección puede ser la menos adecuada y efectiva para tratar cierta enfermedad.

Definitivamente; Salinas, Vargas, García, Munciño y Galindo realizaron una comparación de los costos del Etanercept con las otras terapias biológicas en pacientes con artritis reumatoide moderada o severa que recibieron derivados antiinflamatorios inmune selectivos sin respuesta alguna, en el año 2013. Por lo tanto, el estudio realizado se llama Etanercept y otras terapias biológicas en artritis reumatoide: Un análisis de costo-efectividad usando como parámetros establecidos por American College of Rheumatology. Por consiguiente, con el modelo farmacoeconómico en la cual se basó en análisis clínico; se demostró que el Etanercept es el más efectivo y barato comparado con las otras terapias biológicas.

A continuación, se destaca el uso de fármacos modificadores de la enfermedad (FAMES) en pacientes con artritis reumatoide en España y esto nos beneficia al poder analizar cuál de estos fármacos es el que se utiliza más. Los autores: Blanco, Ballina, Carbonell, Martín, Tornero, Ramírez y Galván en el año 2011, sugirió realizar un estudio descriptivo de la utilización de los FAMES en los pacientes con artritis reumatoide o artritis persistente que inician tratamiento farmacológico en ese mismo país. Es un estudio epidemiológico, transversal, no controlado, multicéntrico realizado en 15 comunidades autónomas de España por 5 meses y se les administró el primer fármaco modificador de la enfermedad para tratar la artritis reumatoide. Por consiguiente, la pauta de tratamiento de inicio de la artritis reumatoide más frecuente fue el metotrexato en monoterapia.

Otro rasgo es que el Contemporary Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARD) in Patients with Recent Onset Rheumatoid Arthritis in a US Private Practice: Methotrexate as the Anchor Drug in 90% and News DMARD in 30% of Patients [Enfermedad contemporánea que modifica los fármacos antirreumáticos (FAME) en pacientes con artritis reumatoide de inicio reciente en una consulta privada en los Estados Unidos: metotrexato como fármaco ancla en 90%

y DMARD en noticias en 30% de los pacientes] fue investigada por Sokka y Pincus, en el año 2002. El propósito de este estudio es evaluar el uso de todos los FAMEs y los resultados a largo de plazo de AR con un total de 232 pacientes con síntomas iniciales de ella en 1998 y realizada entre Febrero y Octubre del 2001. Llegando a una conclusión en la cual el 90% utilizó Metotrexato en el inicio de la enfermedad; mientras que el 30% tomó Etanercept en combinación con Metotrexato.

Todavía cabe señalar que Schoels, Kapral, Stamm, Smolen y Aletaha demostraron que se puede comparar entre combinar la terapia de FAME con uno nuevo o cambiar por otro FAME, cuando no funciona el FAME por ser ineficaz por medio del estudio observacional largo de base de datos de 4585 FAME con 1214 pacientes con AR. El Step-up combination versus switching of non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: results from a retrospective observational study [Combinación escalonada versus cambio de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad no biológicos en la artritis reumatoide: resultados de un estudio observacional retrospectivo], en el 2007; no se obtuvieron de forma clara la ventaja clínica sobre la combinación con FAME tradicional como el Metotrexato sobre el cambio por otro FAME.

El siguiente punto trata de una comparación de los costos con 5 años de tratamiento con el Metotrexato oral en pacientes con inicio de la artritis reumatoide en la cual la selección de los mismos se realizó por medio de Symphony Health Solutions database. PhD, Pelkey, Gubitosa, F. y Ganz son los investigadores de ese trabajo con el nombre de Comparing Healthcare costs associated with oral and subcutaneous Methotrexate or Biologic Therapy for Rheumatoid Arthritis in the United States, en el año 2017. Al final, el cambio por el Metotrexato subcutáneo ofreció menores costos que los que usan solo el oral de ese mismo antes de usar los biológicos.

Se debe agregar que Ziegler, Huscher, Karberg, Krause, Assenberg y Zink consideraron a realizar un análisis de los datos nacionales de German Collaborative Arthritis Centres en los años 1997-2007 de los pacientes con artritis reumatoide, en el año 2010. Dado que se ha surgido nuevas estrategias y tratamientos para tratar esa enfermedad. Finalmente, Trends in treatment and outcomes of rheumatoid arthritis in Germany 1997-2007: results from the National Database of the German Collaborative Arthritis Centres se mostró en los últimos 7 años que los tratamientos intensos para tratar la artritis reumatoide incrementaron; por lo cual, hubo descenso en la actividad de la enfermedad y disminución de pérdida económicas con licencia por enfermedad e incapacidad laboral permanente.

Acorde con la Actualización 2014 del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide, establecieron recomendaciones para el manejo de la artritis reumatoide usando fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos y biológicos; con el propósito de actualizarlos para que sean usados de referencia para los profesionales encargados de tratar dicha enfermedad. Este artículo especial fue realizado por Sanmartí, García, Álvaro, Andreu, Balsa, Cáliz, Fernández, Ferraz, Gómez, González, Martín, Martínez, M., Tornero, Marsal y Moreno; en el año 2015. Luego, la decisión sobre la revisión de las recomendaciones fue basada por 14 expertos seleccionados por la Sociedad Española de Reumatología (SER). Como resultado, se presentó la quinta actualización de las recomendaciones SER para tratar la artritis reumatoide usando como fármacos los antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos y biológicos.

Además, para complementar lo dicho anterior; los autores: Albrecht, Krüger, Wollenhaupt, Alten, Backhaus, Baerwald, Bolten, Braun, Burkhardt, Burmester, Gaubitz, Gause, Gromnica, Kellner, Kuipers, Krause, Martin, Manger, Nüblein, Georg, Rubbert, Schneider,

Specker, Schulze, Peter, Wassenberg y Müller investigaron sobre la aprobación de las nuevas directrices alemanas para el tratamiento médico secuencial de la artritis reumatoide. Es basado en las recomendaciones para tratar la artritis reumatoide de la Liga europea contra el reumatismo publicada en el año 2010. Dicha información se encuentra en los datos de base de Medline, Embase y Cochrane. Además, el estudio de ellos se llama German guidelines for the sequential medical treatment of rheumatoid arthritis with tradicional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs, en el año 2013. Como resultado, las recomendaciones han sido desarrolladas y aprobadas por un grupo de expertos; con el fin de orientar a los reumatólogos para tratar la artritis reumatoide de forma más efectiva.

Por otro lado; Lee, Mason, Martin y Barnabe, en el año 2014, se dedicaron a realizar una comparación de las mujeres con los hombres sobre la supervivencia y respuesta del uso de las terapias biológicas; con el propósito de confirmar si la diferencia en sexo puede influir en la actividad de la enfermedad y el efecto que se puede dar al usar las terapias biológicas. Con respecto a este estudio: el Biologic therapy response and drug survival for females compared to males with rheumatoid arthritis: a cohort study; indicó que la realización del estudio de la población fue por The Alberta Biologics Pharmacosurveillance Program (ABioPharm) en la cual consiste en un registro longitudinal basado en la población para monitorear la terapia biológica sobre su eficacia, seguridad y el impacto económico establecido en el 2004. Se concluyó que en ambos sexos se afectan tanto en la supervivencia como en la retención del uso de las terapias biológicas.

A continuación, el Analysis of patents on anti-rheumatoid arthritis therapies issued in China consiste en analizar los patentes existentes de los productos antirreumáticos en China para tratar la artritis reumatoide. Según los autores: Yuan, Zhang, X-L; Zhang, X-H; Meng y Wei

encontraron los 317 patentes en las cuales 172 son para la medicina tradicional chino, 65 son componentes sintéticos, 55 son productos biológicos y 25 son para la preparación del medicamento, en el 2015. Todos los datos fueron obtenidos del sitio de web de the People's Republic of China Country Intellectual Property Rights Bureau. Al final, los números de patentes de los componentes sintéticos y productos biológicos son más bajos que los del Estados Unidos.

Nacionales

Por otra parte, al nivel nacional, en la tesis descrita por Quesada, en el año 2001, sobre el uso de glucocorticoides en pacientes con artritis reumatoide en el Hospital México, Costa Rica en la Universidad Iberoamérica consistió en determinar la prevalencia y la eficiencia de su uso y que estos pacientes, por lo menos, tengan 2 años de haber sido diagnosticados y menos de 10 años de evolución de su enfermedad. Luego, se realizó dos fases donde en la primera se obtuvo datos de la base de servicios reumatología del Hospital México donde están todos los pacientes con el diagnóstico de artritis reumatoide con el fin de verificar si cumplía con el criterio de clasificación de artritis reumatoide. En la segunda es donde se realizó una muestra aleatoria de 25 pacientes con artritis reumatoide que tenían como criterio en su tratamiento el uso de dosis bajas de esteroides 10mg o menos de prednisona al día o su equivalente en la cual estimó la eficiencia del uso de dosis bajas de glucocorticoides por medio de entrevista por vía telefónica y cita para consulta externa. Como conclusión, “la prevalencia de uso de glucocorticoides en pacientes con artritis reumatoide en el servicio de reumatología del Hospital México fue de 74,57%”. (Quesada, 2001, p.19). Cabe resaltar que no existían aún medicamentos específicos para tratar la artritis reumatoide y esto es un ejemplo de ello.

Ahora bien, se explica en la tesis de Prado en el año 2002 sobre la efectividad de la leflunomida en pacientes con artritis reumatoide en pacientes del hospital Calderón guardia,

Costa Rica, en la Universidad Internacional de las Américas donde evalúan la efectividad de la leflunomida por medio de la calidad de vida de los pacientes, estudio de los efectos adversos que pueden presentar estos fármacos y de los que están tomando. La investigación es de tipo retrospectiva, descriptiva, explicativa en la cual se realizó encuestas y revisión de expedientes. Se concluyó que sí se presentó mejoría de la enfermedad y que la leflunomida sigue siendo el medicamento de segunda línea en caso de que el Metotrexato no sirva. La leflunomida no se puede usar en pacientes que tienen problemas hepáticos como la insuficiencia hepática, por eso se debe tener cuidado cuando se administra este medicamento. Casi no se usa mucho este medicamento por esa razón y evaluar su efectividad en pacientes con artritis reumatoide demuestra que tan efectivo puede ser.

Existen casos donde se puede presentar alergias a AINES y corticosteroides para el alivio de dolor y es difícil encontrar otro tratamiento que sea adecuado. En esta tesis de Padilla, en el año 2014, Costa Rica en la Universidad Internacional de las Américas; evaluó el tratamiento a seguir en la terapia del dolor que se le brinda al adulto mayor cuando hay reacción alérgica ante medicamentos pertenecientes a los AINES y/o corticoesteroides, en farmacias de comunidad privadas en el cantón de montes de Oca, durante los meses de enero a abril del mismo año. Tiene como objetivo en determinar cómo se puede contrarrestar el dolor en adultos mayores y qué terapia farmacológica se puede administrar en este tipo de pacientes. Para lograr este objetivo, se realizó encuestas a los farmacéuticos por medio de una investigación tipo descriptiva, cualitativa. En consecuencia, el uso concomitante puede generar alergia a estos grupos de medicamentos, y es importante evitar consumir estos medicamentos si presenta alergia alguna. Por otro lado, el diclofenaco y la dexametasona son los fármacos que se dispensan con mayor frecuencia, los más seguros, efectivos y mejor tolerados.

Con la creación de las nuevas terapias biológicas, se puede buscar otras estrategias para entender mejor el uso de ellas con el fin de ser usadas de forma adecuada según la enfermedad que padece. Hay una tesis de Castillo, en el año 2015, Costa Rica en la Universidad Iberoamérica; realizó un estudio de terapias biológicas contra la artritis reumatoide para la creación de una guía educacional para el farmacéutico de comunidad en la cual consistió de una investigación tipo mixto con el fin de comparar las respuestas del paciente por el uso de terapias biológicas, tradicionales o combinadas. Brindó una descripción amplia y fundamentada bibliográficamente de las terapias biológicas y con ellas se han llegado a suplir una necesidad ante los pacientes que no responden a las terapias tradicionales o en conjunto con ellas se han logrado mejores resultados que con una monoterapia.

Habría que decir también que la investigación de Madriz, en el año 2009, titulada como “Análisis comparativo de la relación costo-beneficio de la terapia con inhibidores monoclonales del factor de necrosis tumoral, Adalimumab y Etanercept, en el tratamiento de artritis reumatoide refractaria, de los pacientes del Servicio de Reumatología del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia” con el fin de evaluar la eficiencia y eficacia de ello. Esta investigación es tipo descriptivo pero cuantitativo y de revisión de diferentes fuentes bibliográficas. Fue realizado en Costa Rica en la Universidad Internacional de las Américas. Se dio a conocer que los pacientes utilizan como inhibidor inicial el etanercept, y el adalimumab en muy pocas ocasiones ya que sirve como reemplazo de la terapia y la mayor razón de solicitar cambios biológicos es cuando se presenta ineficacia del tratamiento. Por esta razón, es crucial investigar por qué se cambia un tratamiento por otro. La comprobación de forma experimental de ellos o por revisión bibliográficas son formas de demostrar que son muy valiosas en el campo farmacéutico.

Proyecciones

En esta investigación, lo que se quiere lograr es brindar un mejor servicio como farmacéutico con nuevas terapias biológicas como el Etanercept y Adalimumab que han sido comprobadas efectivamente y que sean seguras que la terapia tradicional como el Metotrexato para tratar a los pacientes con artritis reumatoide al ser publicada como artículo.

CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL

En este marco referencial, se usó la mayoría de los siguientes autores: Acón, Zapata y Méndez (2012); Vélez, Faus y Amariles (2010). , Grossmany Mattson (2014). Balsa, Blanco, Hernández, Medina, Muñoz, Miquely Román (2014), F., M., S., G. (2013) y FDA. En la cual el propósito es usar la información investigada por estos autores, con el fin de describir la información necesaria del respectivo tema que en este caso sería la artritis reumatoide y las terapias alternativas utilizadas para tratar dicha enfermedad. Así mismo, proporcionar suficiente datos relacionadas con la eficacia y seguridad de las terapias alternativas que son las nuevas biológicas y la tradicional; para luego, ser comparadas entre sí y encontrar la mejor.

Artritis reumatoide

Según los autores Acón, Zapata y Méndez en el año 2012, define la artritis reumatoide como “Una enfermedad crónica, progresiva, autoinmune y debilitante, de etiología desconocida.” (Acón, Zapata, y Méndez, 2012, pp. 299-307). Esto es provocado por una inflamación persistente de la membrana sinovial que afecta articulaciones periféricas como la mano, muñeca y los pies.

Según Mas, en el año 2008, indica que la artritis reumatoide puede presentarse a cualquier edad, pero lo más frecuente es que se dé entre los 30 y 60 años. Continuando con la enfermedad, se indica que “la evolución natural es la aparición de erosiones óseas, que son un signo de fracaso terapéutico ya que su presencia muestra una destrucción articular difícilmente recuperable.” (Mas, 2008, pp. 1)

Es necesario recalcar que para los autores Vélez, Faus y Amariles, la inflamación de las articulaciones son simétricas y afecta principalmente en muñecas, metacarpofalángicas e interfalángicas; esta información fue recopilada en el año 2010. Esto le lleva a la destrucción del

cartílago, erosión ósea y deformidad articular. (Acón, Zapata y Méndez, 2012, pp. 299-307 y Vélez, Fausy Amariles, 2010, pp. 24).

Además, para Grossman y Mattson, en el año 2014; indica la dificultad de diferenciar la artritis reumatoide con las demás enfermedades reumáticas y la complejidad del tratamiento de los mismos. Otro punto, es que tienen entre sí una relación en común que es “la inflamación de alguna articulación como síntoma prominente o acompañante.” (Grossman y Mattson, 2014, p.1499).

Por otro lado, para utilizar los tratamientos para esta enfermedad; hay que considerar la necesidad, la efectividad y la seguridad de los mismos ya que ayuda a identificar, prevenir y resolver problemas relacionados a ellos. Además, ayuda a mejorar la adherencia a los tratamientos con el propósito de brindar a estos pacientes una mejora en la calidad de vida. También, hay que considerar las recomendaciones basadas en los niveles de evidencia por la misma razón. (Vélez, Faus y Amariles, 2010, p. 20).

Tabla 1. Niveles de evidencia

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

Fuente: Vélez, Faus y Amariles, 2010, p. 20.

Tabla 2. Recomendaciones basadas en evidencias

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

	determinado tratamiento o procedimiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial.
--	---

Fuente: Vélez, Faus y Amariles, 2010, p. 20.

Población

A su vez, ha afectado a la población adulta en un 1% y más en personas entre los 40 y 70 años. Con esto quiere decir que es 2.5 veces más común en mujeres que en hombres investigado por los autores Acón, Zapata y Méndez en el año 2012. (Acón, Zapata, y Méndez, 2012, pp. 299-307).

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. (Grossmany Mattson, 2014, p. 1500).

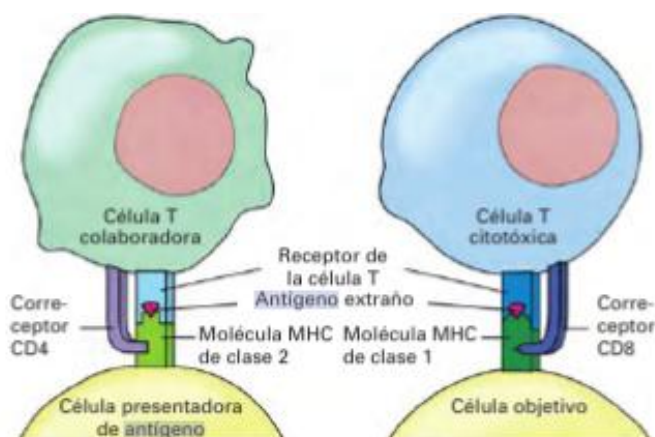
En vista de que los factores genéticos se relacionan entre familiares de primer grado y gemelos monocigóticos. (Grossmany Mattson, 2014, p. 1500). Es necesario recalcar que para Fox, en el año 2014; los antígenos de histocompatibilidad son proteínas codificadas por un grupo de genes: complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) que se ubica en el cromosoma 6. (Fox, 2013, p.511)

Además, este complejo produce dos clases de moléculas: 1 y 2 donde las clase 1 “son producidas por todas las células del cuerpo excepto por los eritrocitos” (Fox, 2013, p.511);

mientras que las clase 2 solo se producen por células presentadoras de antígeno como los macrófagos, células dendríticas y linfocitos B.

Estas células y las moléculas del CHM clase 2 se unen junto con el antígeno polipeptídico extraño a los linfocitos auxiliares con el fin de activar estos linfocitos para promover la respuesta inmunitaria de las células B por medio del correceptor CD4. Son dos correceptores: CD8 y CD4 en la cual el primero es el que se asocia con el receptor de linfocito T asesino y solo se une con las clase 1 generando la destrucción de una célula víctima. (Fox, 2013, p.511)

Figura 1. Correceptores sobre células T auxiliares y asesinas



Fuente: Fox, 2014. p.479

Así mismo, hay una expresión de ciertos genes del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) en la cual dentro de ella en clase II, se encuentra un locus genético que predispone a artritis reumatoide que se llama locus del antígeno leucocitario humano (ALH), “con un foco específico en el locus de DRB1.”(Grossmany Mattson, 2014, p. 1500).

Además, “este gen ALH-DRB1, que forma un bolsillo reumatoide en la molécula de ALH, puede influir sobre los tipos de péptidos que pueden enlazarse por las moléculas de ALH-

DR relacionadas con artritis reumatoide, lo cual afecta la respuesta inmune.”(Grossman y Mattson, 2014, p. 1500).

En resumen, la relación con antígenos leucocitarios humanos se ha hecho posible la capacidad de predisponer a la artritis reumatoide por la unión de antígenos artritogénicos que activan a los linfocitos T helper y con ello inician la enfermedad. (Grossman y Mattson, 2014, p. 1500).

Diagnóstico

Según Tercero y Olalla, en el año 2010, “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.” (Tercero y Olalla, 2010, p. 52). Además, hay poca especificidad de los síntomas; por eso, los estadios iniciales del dicho diagnóstico aún son complicados de realizar. Es importante diagnosticar la enfermedad temprana ya que

Se ha demostrado que los pacientes atendidos en una consulta de reumatología durante el primer año, desde el comienzo de los síntomas, mantienen una capacidad funcional mejor que los emitidos más tarde, ya que la instauración de un tratamiento adecuado en las primeras fases impedirá el desarrollo del daño articular, y la primera evaluación de un enfermo debe incluir: historia clínica, exploración física, analítica de sangre y orina. (Tercero y Olalla, 2010, p. 52).

En resumen, 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, p. 1504).

Dicho lo anterior, en caso de que el paciente sea portador de artritis reumatoide, debe ser igual o mayor a 6 de 10 puntos; y para que sean descartados de artritis reumatoide, por lo menos, tener una articulación con sinovitis clínica. (Acón, Zapata Méndez, 2012, pp. 299-307). Estos criterios se dividen en 4 categorías: afección articular, serología, reactantes de fase aguda y duración de los síntomas, con el propósito de ser diagnosticado de una forma temprana para iniciar el tratamiento antes; y así, disminuir la gravedad de la enfermedad. (Grossman y Mattson, 2014, p. 1504).

Sin embargo, el diagnóstico temprano de artritis reumatoide es un caso complicado, debido a que puede dificultar a la detección de los cambios en la estructura articular por la falta de visibilidad. (Grossman y Mattson, 2014, p. 1504). Los marcadores de esta enfermedad son el factor reumatoide y los anticuerpos anti péptido citrulinados. Estos últimos sirven para diagnosticar tempranamente estos pacientes y se han demostrado ser más específicos que el factor reumatoide y se caracteriza por tener una sensibilidad similar. (Acón, Zapata Méndez, 2012, pp. 299-307).

Los autores Grossman y Mattson en el año 2014 indican que el factor reumatoide (FR) es un anticuerpo autólogo (Ig FR) en la cual es auto producido que reacciona con un fragmento de la IgG para formar complejos inmunes. Estos complejos inmunes (Ig FR + IgG) y los componentes del complemento se encuentran en la sangre, líquido sinovial y la membrana sinovial en pacientes con artritis reumatoide. (Grossman y Mattson, 2014, p. 1500).

Aunque no necesariamente se puede encontrar el IgFR en el suero ya que esto indicaría seronegativa, con solo la presencia de las cifras altas de ella es suficiente para indicar la gravedad de la enfermedad generando principalmente complicaciones sistémicas. Por otro lado, existe otro marcador que se llama anticuerpos contra el péptido citrulinado anticíclico (anti-CCP) donde la

citrulin es un aminoácido que se genera por medio de la digestión enzimática de la arginina en las proteínas; sin embargo, aún se desconoce su función en el proceso autoinmunitario. (Grossman y Mattson, 2014, p. 1500).

Por otro lado, no se debe tomar en cuenta los hallazgos radiológicos como diagnóstico, ya que las erosiones articulares son ocasionadas rara vez en las imágenes radiográficas en etapas tempranas de artritis reumatoide. Sin embargo, el líquido articular sí se considera un diagnóstico al saber que “el líquido sinovial tiene una apariencia turbia o nebulosa”. (Grossman y Mattson, 2014, p. 1504). Además, cuando el paciente se encuentra en el proceso inflamatorio, los leucocitos en la sangre suelen encontrarse aumentada y los componentes del complemento disminuidas. (Grossman y Mattson, 2014, p. 1504).

Así mismo, los nuevos criterios son mencionados en este cuadro mediante un estudio de tres fases realizado por el ACR y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) por los autores: Acón, Zapata y Méndez, en el año 2012. (Acón, Zapata, y Méndez, 2012, pp. 299-307).

Tabla 3. Criterios 2010 del Colegio Americano de Reumatología y la Liga Europea contra el Reumatismo para la clasificación de la AR

Serología: al menos un resultado se necesita para la clasificación.	
FR negativo y ACPA negativo	0
FR levemente positivo y ACPA levemente positivo	2
FR muy positivo y ACPA muy positivo.	3
Reactantes de fase aguda: se necesita al menos un resultado para la clasificación.	
VES normal y PCR normal	0
VES normal o PCR anormal	1
Duración de los síntomas	
Menos de 6 semanas	0
Más de 6 semanas	1

Fuente: Acón, Zapata y Méndez, 2012, pp. 299-307

A continuación, para evaluar la mejoría del paciente con artritis reumatoide; los autores: F., M., S., en el año 2013, indican que EULAR usa la escala DAS que significa la clasificación de la actividad de la enfermedad o DAS28. También por medio del número de articulaciones tumefactas, el de articulaciones dolorosas, los reactante de fase aguda y el EVA. Éste último

consiste en evaluar el dolor, y significa escala visual analógica del dolor. (F., M., S., 2013, p. 148).

La diferencia entre el DAS y el DAS28 es por medio del número de articulaciones. El DAS28 se caracteriza por tener 28 articulaciones, mientras que para el DAS es 44. (F., M., S., 2013, p. 148). Para la autora, Alañón, en el año, 2014, menciona que la diferencia entre DAS o DAS28 con los criterios ACR, es que DAS o DAS28 permite saber la situación actual del paciente por medio del grado de mejoría. (Alañón, 2014, p 63).

Tabla 4. Criterios de mejoría de EULAR

Valor final de DAS28	Cambio de DAS28 respectivo al valor basal		
	>1.2	>0.6 ≤ 1.2	≤0.6
DAS28 ≤ 3.2	Buena	Moderada	Ninguna
DAS28 > 3.2 y ≤ 5.1	Moderada	Moderada	Ninguna
DAS28 > 5.1	Moderada	Ninguna	Ninguna

Fuente: Alañón, 2014, p 63

Síntomas

La artritis reumatoide se comienza en un inicio insidioso caracterizado por manifestaciones sistémicas como la fatiga, anorexia, pérdida de peso y dolores articulares acompañado de rigidez generalizado. Acerca de las articulaciones, los autores Grossman y Mattson sugieren que son simétricos y poliarticulares causando dolor y rigidez articular que pueden durar al menos 30 minutos hasta horas, en el año 2014. Luego, puede llegar a un límite

del movimiento articular al inicio por el dolor seguido más adelante a la fibrosis. (Grossman y Mattson, 2014, pp. 1500-1502).

Manifestaciones articulares

Las partes del cuerpo que más se dan las afectaciones por frecuencia son los dedos, las manos, muñecas, rodillas y pies al inicio de la enfermedad. Y al avanzar la enfermedad, puede llegar a afectar otras articulaciones diartrodiales. Normalmente de forma habitual, se afectan las manos de forma “bilateral y simétrica en las articulaciones interfalángicas proximales (IFP) y metacarpofalángicas (MCF) en las etapas tempranas de la artritis reumatoide.” (Grossman y Mattson, 2014, pp.1502-1503). A pesar de que en ocasiones inusuales pueden afectar a las articulaciones interfalángicas distales (IFD), los dedos pueden adoptar una apariencia ahusada por la inflamación de las articulaciones interfalángicas proximales.

Conforme a la destrucción articular, se puede provocar subluxación en la cual significa “dislocación de la articulación que provoca desalineación de los extremos óseos.” (Grossman y Mattson, 2014, pp.1502-1503). Otro punto es la inestabilidad de la articulación llegando a la limitación del movimiento; y la tumefacción y engrosamiento de la sinovia permite generar el estiramiento de la cápsula articular y de los ligamentos, provocando un desequilibrio entre los músculos y tendones con el fin de provocar una deformidad articular.

Se conoce como cuello de cisne si tiene la IFP hiperextendida e IFD con flexión parcial. Si avanza esta enfermedad con esta condición, el paciente no podrá formar un puño por la pérdida de función de ella. Luego, “la rodilla es una de las articulaciones que se afectan con mayor frecuencia y es responsable de gran parte de la discapacidad relacionada con la enfermedad.” (Grossman y Mattson, 2014, p. 1503).

A su vez, para que sea visible o no visible la tumefacción; el primero se da gracias a que la sinovitis se encarga de borrar el contorno normal sobre las caras medial y lateral de la rótula. Mientras que el no visible, es por medio del signo de la ola que se relaciona con el movimiento del líquido en dirección lateral a medial la rótula para determinar la presencia de líquido excesivo. (Grossman y Mattson, 2014, p.1503).

Otro problema existente, está el desarrollo de un quiste de Baker en el área poplíteo detrás de la rodilla que se da por el aumento de tamaño de la bursa sin presentar síntomas. En caso de que se rompa el quiste, los síntomas aparecen como los que simulan los de tromboflebitis. Aunque el paciente tenga la enfermedad evolucionado por muchos años, rara vez le ha provocado “complicaciones neurológicas como cefaleas occipitales, debilidad muscular y entumecimiento u hormigueo de las extremidades superiores.” (Grossman y Mattson, 2014, p.1503).

Manifestaciones extraarticulares

Es necesario recalcar que la artritis reumatoide es una enfermedad sistémica que ha afectado en la velocidad de sedimentación globular (VSG) donde ésta se encuentra aumentada por la inflamación. Es importante la VSG en artritis reumatoide ya que “se correlaciona con el grado de actividad patológica.” (Grossman y Mattson, 2014, p.1503). También es frecuente la anemia por las concentraciones séricas bajas de hierro o por la disminución de la capacidad de unión a hierro.

En relación con 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). En ciertas circunstancias, se encuentran en la superficie extensora del cúbito. Estos nódulos se pueden desaparecer de forma espontánea o removida por medio de la cirugía.

Luego, es infrecuente en pacientes de larga evolución de la enfermedad con cifras altas del factor reumatoide tener la vasculitis, conocida también como inflamación de arterias de calibre pequeño o mediano. Además, existen casos donde la neuropatía es el único síntoma de vasculitis. Aún hay otras manifestaciones extraarticulares como la epiescleritis, la escleromalacia, pleuritis y pericarditis. (Grossman y Mattson, 2014, pp. 1503-1504).

Epidemiología

Prevalencia

Los siguientes autores Vélez, Faus y Amariles han expresado que la prevalencia de los afectados con la artritis reumatoide en el 2010 es de 0.5%-1% de la población mundial; sin embargo, su variación entre países es poca. A causa de que “En España, los datos indican que la enfermedad afecta al 0.5% de la población general, 0.8% afecta a las mujeres y 0.2% afecta a los hombres.” (Vélez, Faus y Amariles, 2010, pp. 24-25).

Por otro lado, en Latinoamérica, 0.46% para Brasil, 0.3% para México y 0.2% para Argentina y con esto se deduce que la prevalencia en los países caucásicos es mayor que en países latinoamericanos, pero en Colombia no se ha reportado documentos concluyentes de ello. (Vélez, FausyAmariles, 2010, pp. 24-25).

A su vez; Balsa, Blanco, Hernández, Medina, Muñoz, Miquel y Román, en el año 2014, indican que las prevalencias más bajas se encuentran en países africanos y asiáticos mientras que las más altas se encuentran en algunas tribus de indígenas americanos. Según el estudio EPISER, existe una menor prevalencia de la artritis reumatoide en áreas rurales en un 0.25% que en las urbanas en un 0.6%. (Balsa, Blanco, Hernández, Medina, Muñoz, Miquely Román, 2014, pp. 9-10).

Incidencia

La incidencia de la artritis reumatoide tiende a cambiar dependiendo en cual población y continente se da por ejemplo, Veléz y Amar investigaron que en Europa, las tasas de incidencia de la misma es entre 0.009%-0.045%; “en Norteamérica varían entre 0.024%-0.075% en población caucásica y 0.09% a 0.89% en población india americana.” (Vélez, FausyAmariles, 2010, pp. 24-25).

Para los autores Balsa, Blanco, Hernández, Medina, Muñoz, Miquel y Román, en el año 2014, mencionaron que existen registros de artritis reumatoide existente y que la mayoría de ella se da más en zonas altamente desarrolladas y un ejemplo de ella está el Norfolk Arthritis Register en la cual indica sobre el sector rural que tiene más de 400.000 personas en el Reino Unido. (Balsa, Blanco, Hernández, Medina, Muñoz, Miquel y Román, 2014, pp. 9-10).

La incidencia anual fue de 36/100.000 mujeres y de 14/100.000 varones, por debajo de 0.5 nuevos casos por 1000 personas-año y Francia es el país que presenta la incidencia de artritis reumatoide más baja con 8.8 casos nuevos por 100.000 habitantes-año. En España, con el estudio SERAP, se estimó en los años 2002-2006 la incidencia de artritis reumatoide anual con 8.3 casos por cada 100.000 adultos mayores a 16 años y comparando los géneros, las mujeres, la incidencia fue de 11.3 casos/100.000 y en los hombres fue de 5.2 casos/100.000. (Balsa, Blanco, Hernández, Medina, Muñoz, Miquel y Román, 2014, pp. 9-10).

Con esto quiero decir que según lo explicado en 2010 por estos autores Vélez, Faus y Amariles indican que se ha estimado por medio de varios estudios actuales de la incidencia de la enfermedad en las mujeres y hombres en las cuales las mujeres son de 0.24-0.88 mientras que los hombres son de 0.15-0.46 casos por cada 1000 personas al año. Se debe agregar que esta enfermedad puede afectar en los niños pero se da más en adultos entre los 40 y 50 años de edad y el pico de incidencia suele estar entre los 35-50 años de edad. (Vélez, Faus, y Amariles, pp. 24-25, 2010).

Todavía cabe señalar que la frecuencia de aparición de la artritis reumatoide es tres veces mayor en las mujeres que en los hombres pero en Latinoamérica, la prevalencia es ocho veces mayor en mujeres que en hombres. (Vélez, Faus, y Amariles, pp. 24-25, 2010).

Fisiología y Fisiopatología

Con respecto a la fisiopatología de la artritis reumatoide, Acón, Zapata y Méndez en 2012, descubrieron que los linfocitos van al tejido sinovial con el propósito de generar la activación del dolor e inflamación. Luego, estos mismos producen mediadores proteicos como citoquinas, encargadas de iniciar la inflamación y además, atraen otras células inmunes que activan células residentes y causan hiperplasia e hipertrofia de la membrana sinovial formando el pannus. (Acón, Zapata y Méndez, 2012, pp. 299-307).

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).

Así mismo, los leucocitos, los eritrocitos y las plaquetas de sangre son derivados de células no especializadas en la médula ósea y estas células se llaman células madre. Son encargadas de producir células sanguíneas especializadas y son reemplazadas por sí mismas por división celular, según Fox, en el año 2013. (Fox, 2013, pp.498-499).

Este proceso genera la producción de linfocitos que se siembran en el timo, el bazo y los ganglios linfáticos, con el propósito de reemplazarse por sí mismos. Los que se siembran en el timo se convierten en linfocitos T o células T que tienen características de superficie y una función inmunitaria diferente comparada con los otros linfocitos. Además, “casi todos los linfocitos que no son linfocitos T se llaman linfocitos B o células B.” Estos linfocitos son

producidos en la médula ósea. Por lo tanto, la médula ósea y el timo son considerados como órganos linfoides primarios. (Fox, 2013, p.499).

De igual modo, las células T colaboradores o auxiliares son conocidos, por una molécula de superficie, CD4. Tienen varias funciones entre ellas son: aumento de la respuesta inmunitaria, mejoramiento en la capacidad de los linfocitos B para diferenciarse hacia células plasmáticas y secretar anticuerpos específicos. Y función principal de las células T colaboradores es el aumento de la capacidad de los linfocitos asesinos, también conocidos citotóxicos, generando una respuesta inmunitaria mediada por células. (Fox, 2013, p.508).

Luego, el proceso de generar una respuesta inmunitaria de los linfocitos B y de los linfocitos T asesinos es por medio de la secreción de reguladores químicos; las linfocinas. También conocidas como citosinas de linfocitos y son productos de los linfocitos T que se encargan de secretar varios polipéptidos que tienen como función, regulador autocrino del sistema inmunitario. (Fox, 2013, p.508).

Existen varias citosinas como: Interleucina-1 (IL-1), que se encarga de inducir la proliferación y activa a los linfocitos T; Interleucina-2 (IL-2), en la cual genera inducción de la proliferación de linfocitos T activados. Luego, la Interleucina-3 (IL-3) es el que le da la estimulación a la proliferación de células madre de la médula ósea y mastocitos. La Interleucina-4 (IL-4) también estimula pero a la proliferación de células B activadas, “promueve la producción de anticuerpos IgE y aumenta la actividad de células T citotóxicas.” (Fox, 2013, p.509).

En cuanto al Interleucina-5 (IL-5), ésta se encarga de inducir la activación de células T citotóxicas. Además, la Interleucina-6 (IL-6) y el Factor estimulante de colonias de granulocitos/monocitos-macrófagos (GM-CSF) son los que estimulan la proliferación; sin

embargo, la IL-6 es la que activa los linfocitos T y B, mientras que el otro, estimula la diferenciación de neutrófilos, eosinófilos, monocitos y macrófagos. (Fox, 2013, p.509).

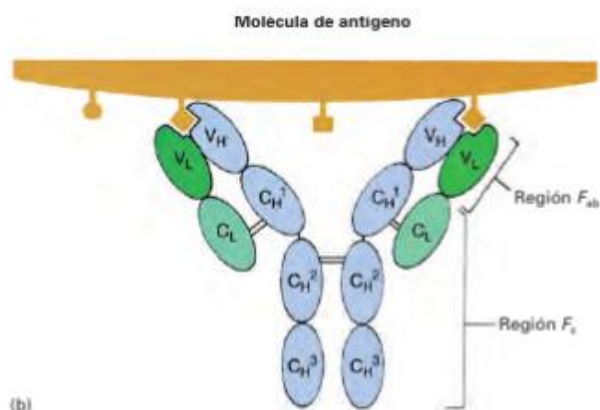
Con respecto a la descripción de los anticuerpos; primero los linfocitos B son los que secretan los anticuerpos para unirse a antígenos específicos con el fin de activar un sistema de proteínas plasmáticas llamadas complemento. Con ella, se encargan de matar células que contienen el antígeno y otras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

Las proteínas plasmáticas existen en cinco clases principales que son: albúmina, alfa-1 globulina, alfa-2 globulina, betaglobulina y gamma globulina. Ésta última globulina es el que contiene los anticuerpos. Cada anticuerpo tiene función específica y diferente estructura según el tipo de anticuerpo que sea. (Fox, 2013, pp.503-504).

Además, los antígenos son conocidos como moléculas extrañas con una complejidad en su estructura y tamaño variado; la mayoría son grandes como una proteína. Son los que estimulan la producción de anticuerpos específicos donde se combinan de manera específica entre ellos. Los consideran extrañas, ya que el sistema inmunitario puede distinguir sus propias moléculas. (Fox, 2013, p.498).

Por otro lado, un anticuerpo está conformado por 4 cadenas polipeptídicas interconectadas en la cual son dos cadenas pesadas, también conocida como heavy, largas (H); y están unidas por dos cadenas L más cortas y ligeras. Puesto que las cuatro cadenas se encuentran en una forma de Y, el tallo de esa forma se conoce como “fragmento cristalizante” (F_c) y la parte superior de la Y como “fragmento de unión a antígeno” (F_{ab}). (Fox, 2013, pp.504-505). Dicho lo anterior, esta imagen muestra lo mencionado anteriormente:

Figura 2. La molécula de un antígeno y la estructura de un anticuerpo



Fuente: Fox, 2014, p. 474.

Hay que mencionar, además que las proteínas anticuerpo tienen un nombre y se llaman inmunoglobulinas (Ig) en las cuales existen cinco subclases de ella que son: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE. Las IgG son el 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, p.504).

Dado que, los neutrófilos, macrófagos y especialmente linfocitos van a esa área por la atracción; los neutrófilos y macrófagos terminan en fagocitar los complejos inmunes. Además, liberan enzimas lisosómicas generando destrucción en el cartílago articular investigada por Grossman y Mattson, en el año 2014. (Grossman y Mattson, 2014, p. 1500)

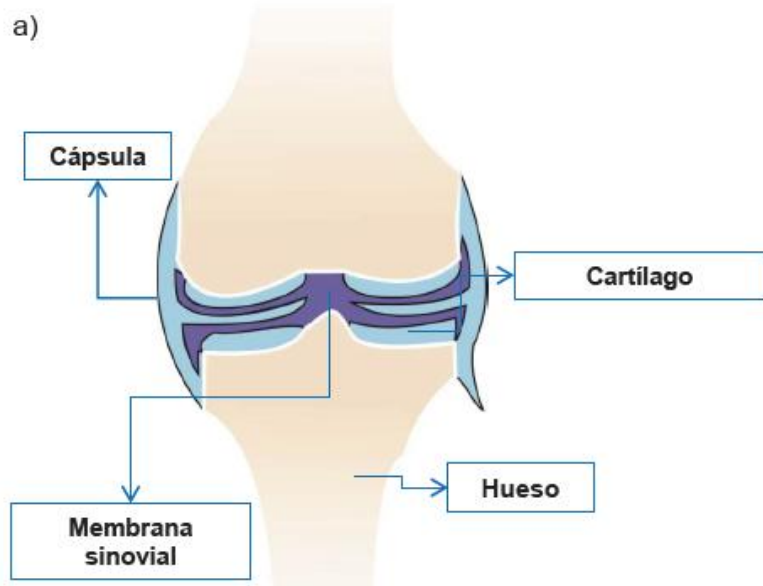
Luego, debido a la respuesta inflamatoria ocurrida en esa área; esto provoca a que lleguen más células inflamatorias produciendo la vasodilatación, el aumento del flujo sanguíneo que por efecto genera calor y enrojecimiento. También el aumento de la permeabilidad capilar produciendo tumefacción articular. Hay que tomar en cuenta, que si este proceso continúa, se va a desarrollar una red extensa de nuevos vasos sanguíneos en la membrana sinovial y esto hace que avance la sinovitis reumatoide. (Grossman y Mattson, 2014, p. 1500)

De igual manera, la acumulación de las células inflamatorias en el sitio genera angiogénesis y así forma el Pannus, “en los cuales cubren el cartílago articular y lo aíslan de su líquido sinovial nutritivo.” (Grossman y Mattson, 2014, p. 1504)

A continuación, PANNUS se define como un tejido de granulación vascular destructivo que se extiende desde la sinovia en la cual afecta el área desnuda o región del hueso no protegida entre el cartílago y el hueso subcondral. Las células inflamatorias de ella causan destrucción sobre el hueso y el cartílago adyacente como la reducción de movimiento articular, con posibilidad de anquilosis que se caracteriza como rigidez, una lesión o un procedimiento quirúrgico. (Grossman y Mattson, 2014, p. 1500).

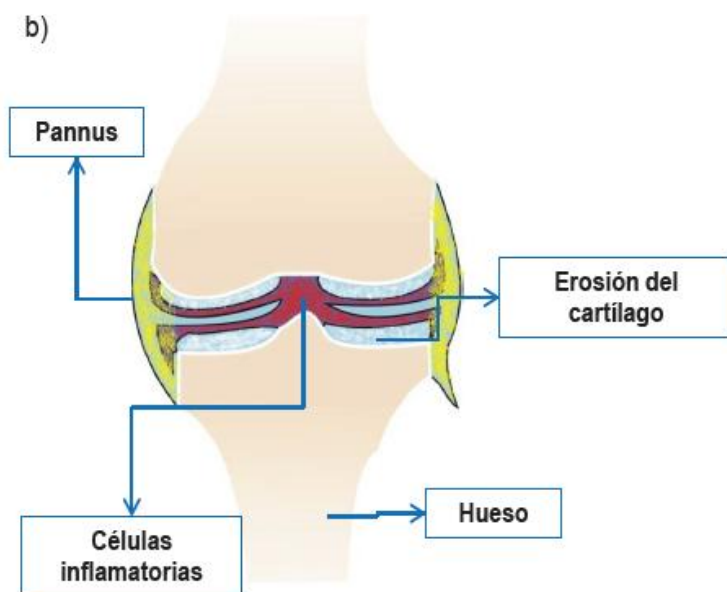
Además, hay evidencia de que las metaloproteinasas de matriz (MPM) tipo 1 ocasiona la degradación del colágeno; por lo tanto, va a permitir que el pannus invada y destruya las articulaciones en la artritis reumatoide. Al dejar progresar la enfermedad, puede generar a la/el paciente inestabilidad articular, artrofia muscular por desuso, estiramiento de los ligamentos y afección de los tendones y músculos. (Grossman y Mattson, 2014, p. 1500).

Figura 3. Articulación normal



Fuente: Vélez, Faus y Amariles, 2010, p.37

Figura 4. Articulación anormal



Fuente: Vélez, Faus y Amariles, 2010, p.37

Tipos de terapias existentes

Fármacos modificadores de los síntomas

Los fármacos modificadores de los síntomas se clasifican en: los analgésicos, los AINE y los glucocorticoides según para la autora Alañón, en el año 2014. (Alañón, 2014, p.102).

AINES

Por otro lado, los AINE se usan para el manejo sintomático del dolor y la inflamación de la artritis reumatoide; sin embargo, no eliminan totalmente esta sintomatología. Por consiguiente, no hay que usarse como fármaco único y no deben reemplazar a los FAMES y usadas en menor dosis y tiempo tomando en cuenta el balance riesgo/beneficio en cuanto a sus efectos secundarios en el tracto gastrointestinal y el sistema cardiovascular. (Nivel de evidencia 1, grado de recomendación A). (Vélez, Faus, y Amariles, 2010, p.72).

Con esto se quiere decir, según Alañón, en el año 2014, que los AINE están propensos a aumentar el riesgo sangrado digestivo si no se controla la dosis; por lo tanto, es dosis dependiente y se puede reducirse al usar los gastroprotectores. (Alañón, 2014, p.102).

Luego, los AINE se usan como tratamiento de primera línea en la cual tienen el propósito de ser tratado para el control del dolor, la rigidez y para mejorar la función. Por eso, es importante mantener la dosis mínima eficaz con el fin de obtener el efecto terapéutico máximo y ayudar a mejorar de una forma rápida el dolor tanto axial como periférico. (Alañón, 2014, p.102).

Por último, 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 clasifican en inhibidores de COX-1 o la COX-2 en convencionales, inhibidores selectivos de la COX-2 e inhibidores específicos de la COX-2 y todos de acuerdo a su grupo químico.

En resumen, Grossman y Mattson, en el año 2014; indican que la función de los AINE es la inhibición de la síntesis de prostaglandinas mediada por ciclooxigenasa (COX) en las cuales pueden ejercer un efecto destructor sobre las estructuras articulares. Además, los efectos de los AINE dependen de cada paciente, ya que el mismo AINE no siempre funciona con diferentes pacientes y no se adquiere el efecto deseado por la misma razón. (Grossman y Mattson, 2014, p. 1505).

Analgésicos

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” en el año 2014. (Alañón, 2014, p.102).

Glucocorticoides

Así mismo, los glucocorticoides se pueden ser utilizados “como opción complementaria a los AINE.” (Alañón, 2014, p.102). También, sirven como otra opción en caso de que el paciente tenga intolerancia o que sea refractario a AINE. Además, los glucocorticoides tienen muchos efectos secundarios; por lo tanto, es dosis dependiente y hay que controlar la dosis y el tiempo de tratamiento.

Por otra parte, tienen varias funciones más cuando interrumpe la cascada inflamatoria e inmune para Grossman y Mattson, en el año 2014. Como la interferencia de la adhesión y migración de las células inflamatorias, la alteración de la síntesis de prostaglandinas e inhibición de la producción de superóxido por los neutrófilos. Luego, se pueden tratar la enfermedad que no relaciones con las manifestaciones extraarticulares. Es necesario recalcar que los glucocorticoides no deben repetirse más de varias ocasiones al año. (Grossman y Matson, 2014, p. 1505).

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME)

Historia

Antes que nada, Acón, Zapata y Méndez en el año 2012, indican que estos fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad empezaron a ser usados en los años 70. Asimismo, fueron comprobadas 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”. (Acón, Zapata y Méndez, 2012, pp. 299-307).

Por una parte, existen guías que recomiendan primero usar fármacos convencionales “antes de añadir o sustituir por medicamentos del tipo biológico.” (Acón, Zapata y Méndez, 2012, pp. 299-307). Además, es más conveniente usar estos fármacos en combinación que en monoterapia al igual que los agentes modificadores de enfermedad sintéticos y con agentes biológicos.

Por otro lado, para los autores Veléz, Faus y Amariles, en el año 2010, indica que se usan estos fármacos cuando el paciente presenta marcadores de mal pronóstico, respuesta inadecuada a tratamiento con AINEs por un periodo de 2 a 4 semanas y diagnóstico de certeza de Artritis Reumatoide según criterios del ACR. Sin embargo, se ha recomendado usar FAME sintéticos en pacientes con más de 6 semanas de inflamación con o sin diagnóstico establecido de artritis reumatoide y antes de la aparición de cambios erosivos. (Vélez, Faus, y Amariles, 2010, p. 79).

Además, el efecto terapéutico no se da inmediatamente y el tiempo que tarda en presenciar ese efecto es entre 6 semanas a 6 meses dependiendo del agente. Luego, los FAMEs sintéticos son muy tóxicos; por lo tanto, es importante realizar monitorización periódica y no poseen efecto analgésico. (Vélez, Faus, y Amariles, 2010, p. 80).

En resumen, los FAMEs son usados para tratar de controlar los síntomas de la enfermedad y tienen la función de detener o enlentecer la progresión del daño estructural en el año 2014, según la autora Alañón. Además, “son los únicos agentes que han mostrado capacidad para actuar contra las diferentes manifestaciones de las artropatías en estudios controlados”. (Alañón, 2014, p.127). Entre ellos se encuentran los FAMEs tradicionales y la terapia biológica.

Fármacos modificadores de la enfermedad tradicional (FAMEs tradicionales)

A los FAMEs tradicionales se definen como pequeñas moléculas de síntesis química con mecanismo de acción mal definido o puede no actuar en contra de la diana terapéutica específica de la enfermedad. Existen muchos fármacos modificadores de la enfermedad tradicional como el metotrexato, sales de oro, antipalúdicos como la cloroquina e hidroxicloroquina, sulfasalazina, ciclosporina, azatioprina, D-penicilamina y ciclofosfamida. (Alañón, 2014, p.127).

Metotrexato

El metotrexato es uno de los medicamentos sintéticos según Acón, Zapata y Méndez, en la cual se administra de forma semanal en dos tipos de vías: subcutánea y oral, en el año 2012. “Su mecanismo de acción es el antagonismo del metabolismo del ácido fólico, y su efecto en enfermedades inflamatorias es por la inducción secundaria de la liberación de adenosina y la inhibición de poliaminas.” (Acón, Zapata y Méndez, 2012, pp. 299-307).

Además, según Tercero y Olalla, en el año 2010; indica que el metotrexato tiene otro mecanismo de acción aparte de su función como antimetabolito del ácido fólico; antineoplásico. Éste actúa “como falso sustrato en el proceso de síntesis de los constituyentes esenciales de los ácidos nucleicos, provocando la síntesis de un ADN anómalo o la detención de la síntesis de los ácidos nucleicos.” (Tercero y Olalla, 2010, p. 54).

Con esto se quiere decir, que el metotrexato es el que se encarga de interferir con el metabolismo de las purinas; con el propósito de liberar la adenosina que es un compuesto antiinflamatorio potente, según Grossman y Mattson, en el año 2014. (Grossman y Mattson, 2014, p.1505).

Hay que mencionar, además que este medicamento es de elección por su acción rápida, debido a que se puede observar una mejoría dentro de un mes si se compara con los FARME con acción lenta en la cual puede durar unos 3 o 4 meses en ejercer la función. (Grossman y Mattson, 2014, p.1505).

En efecto, el metotrexato se usa para tratar la artritis reumatoide, artritis psoriásica, y los que existen ahora son el BERTANEL®, METOJECT® y el METOTREXATO EFG para la autora Alañón, en el año 2014. Además, para que el metotrexato pueda actuar según el mecanismo de acción indicada en el párrafo anterior; es debido a que “es un análogo estructural del ácido fólico con efecto proliferativo por su acción sobre el metabolismo de las purinas y pirimidinas.”(Alañón, 2014, p.127).

A su vez, para los autores: Buehring, C., Barilla, Terry y L, en el año 2011; este medicamento se toma por semana 7.5 a 20mg; es decir, que se debe de tomar una vez a la semana en el mismo día. Y presenta las siguientes principales contraindicaciones: síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), alcoholismo, anemia, supresión de la médula ósea, amamantamiento, enfermedad hepática, inmunosupresión, neutropenia, embarazo y trombocitopenia. (Buehring, C., Barilla, Terry y L, 2011, p. 25).

Así mismo, los efectos secundarios más frecuentes que presenta el metotrexato son los trastornos gastrointestinales, hepatotoxicidad, toxicidad pulmonar y hematológica, sarpullido o úlceras orales y la neurotoxicidad. (Tercero y Olalla, 2010, p. 54).

Para evitar efectos secundarios, es recomendable usar la vía subcutánea. Por otro lado, el uso de ácido fólico ha prevenido que se aumente la tolerabilidad sin afectar la eficacia del metotrexato, y el uso de este medicamento “ha demostrado enlentecer la progresión radiológica y los resultados en la mejoría clínica.” (Acón, Zapatay Méndez, 2012, pp. 299-307).

Finalmente, se ha comprobado que este medicamento presenta una cifra menor en mortalidad y que se puede utilizarlo como monoterapia; sin embargo, en combinación presenta un mejor efecto de ella. (Acón, Zapatay Méndez, 2012, pp. 299-307).

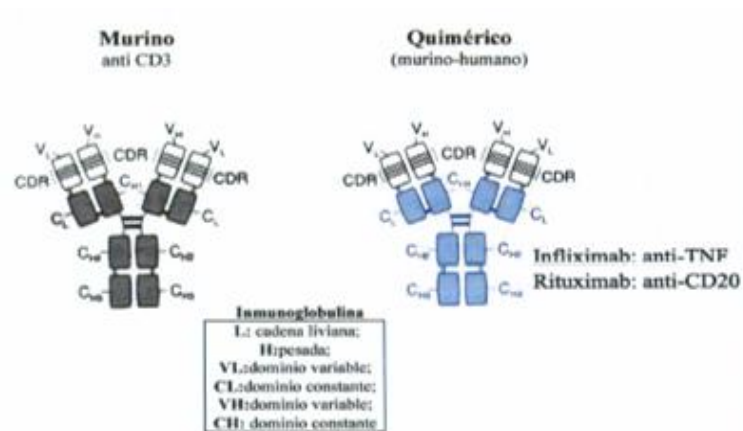
Agentes biológicos (FAMEs biológicos)

Historia

Acerca de cómo se creó las terapias biológicas, los autores F., M., S., en el año 2013, indican que fue por medio de dos técnicas: ADN recombinante e hibridoma desarrolladas en las décadas de los 70 y 80 del siglo pasado. Con esto se quiere decir, que los agentes biológicos fueron producidos por células vivas mediante ADN recombinante en la cual se puede encontrar anticuerpos monoclonales y las proteínas fabricadas por bioingeniería como son las proteínas de fusión. (F., M., S., 2013, pp. 141-155).

Por otro lado, existen diferentes clases de anticuerpos monoclonales como los quiméricos que consiste en una inmunoglobulina de origen murino que tiene como componentes humano y animal. Ejemplos: el rituximab e infliximab. Luego, el segundo son “anticuerpos humanizados, en los que solo la región determinante de complementariedad (CDR) es de origen murino, siendo el restante componente del anticuerpo de origen humano como tocilizumab y certolizumab” (F., M., S., 2013, pp. 141-155), y el tercero son completamente humanos como el adalimumab, denosumab y belimumab.

Figura 5. Anticuerpos monoclonales murinos y humanos



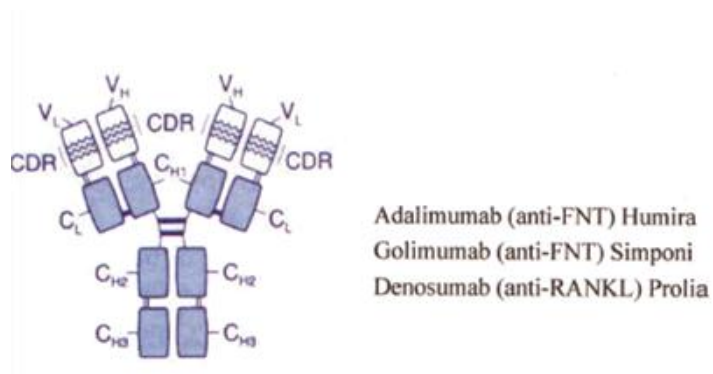
Fuente: F., M., S., 2013, p. 143.

Esta imagen, explica cómo se produjo el anticuerpo quimérico de la siguiente manera:

“Los dominios variables contienen las regiones hipervariables que participan del reconocimiento de los antígenos. Estas regiones se denominan CDRs, siglas que significan como la región determinante de complementariedad. Luego, la ingeniería genética permite cambiar el código ADN de estos segmentos, al reemplazar el dominio constante de la Ig murina (gris) por el dominio constante humano (celeste) para obtener el anticuerpo quimérico.” (F., M., S., 2013, p. 143).

En caso de que se reemplazan los dominios constantes, los variables y las CDRs, se obtienen anticuerpos completamente humanos como se muestra en la siguiente imagen: (F., M., S., 2013, p. 144).

Figura 6. Anticuerpo completamente humano



Fuente: F., M., S., 2013, p. 144.

Según la autora, Alañón, en el año 2014, “Actualmente existen nueve principios activos para el tratamiento de la artritis reumatoide con diferentes mecanismos de acción.” (Alañón, 2014, p 59). Está representada en el siguiente cuadro:

Tabla 5. Agentes biológicos disponibles para la artritis reumatoide

Mecanismo de acción	Fármaco
Bloqueantes del factor de necrosis tumoral (anti-TNF)	Adalimumab (ADA) Certolizumab pegol Etanercept (ETN) Golimumab Infliximab (IFX)
Inhibidor de la interleukina-1 (IL-1)	Anakinra
Proteína de fusión moduladora de la activación de células T	Abatacept
Anticuerpo monoclonal contra el receptor de la IL-6	Tocilizumab
Anticuerpo monoclonal contra linfocitos B	Rituximab

Fuente: Alañón, 2014, p 59.

Además, para la autora Amay, en el año 2016, los agentes biológicos son un nuevo grupo de medicamentos en las cuales participan en el proceso inflamatorio de la artritis reumatoide. (Amay, 2016, p. 21).

Cabe destacar que este avance terapéutica tiene el objetivo de aumentar la calidad de atención, mejorar el control clínico de la sintomatología, disminuir el daño estructural y por último, mejorar la calidad de vida del paciente para los autores Ruiz, Parada, Urrego y Gallego, en el año, 2016. (Ruiz, Parada, Urrego y Gallego, 2016, p. 5).

En caso de iniciar el tratamiento con un biológico, es recomendable combinar con metotrexato o en monoterapia si no se puede usar el metotrexato, sugerida por la autora Alañón, en el año 2014. Luego, los agentes biológicos se usan en pacientes con artritis reumatoide de menos de 1 año de evolución especialmente grave y de grupo de anti-TNF como de elección ya que es una citocina proinflamatoria de la artritis reumatoide. (Alañón, 2014, p 61.).

Por otra parte, es importante evaluar la respuesta terapéutica de los agentes biológicos si es la primera vez a los 3 o 4 meses de iniciado el tratamiento y si hay éxito, hay que seguir las evaluaciones de forma periódica cada 3 o 6 meses. (Alañón, 2014, p 61.).

Mecanismo de acción

Según F., M., S., en el año 2013, los agentes biológicos actúan en las siguientes dianas terapéuticas: “células B, células T u otras células inmunocompetentes o moléculas de activación en las mismas, mediadores inflamatorios solubles como citocinas, quemocinas, moléculas de la vía del complemento, enzimas e inmunoglobulinas, receptores de superficie de estos mediadores.” (F., M., S., 2013, pp. 141-155). Habría que decir también que actúan sobre ello acoplándose a sus funciones efectoras como la cascada del complemento y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.

Etanercept

El siguiente punto trata de ENBREL® que es un inhibidor de factor de necrosis tumoral alfa en la cual está indicada para tratar la artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular en pacientes de 2 años de edad o mayor, artritis psoriásica, Espondilitis anquilosante y Psoriasis en placa según la FDA, en el año 2012. Además, se puede ser usado como monoterapia o en combinación con Metotrexato. Luego, funciona como inhibidor de la

progresión del daño estructural y mejora la función físicamente de forma moderada a severamente activa la artritis reumatoide. (FDA, 2012, pp. 1- 3).

Con respecto al mecanismo de acción, se conoce que existe dos tipos de receptores para el factor de necrosis tumoral (TNF) que son: una proteína 55 kilodalton (p55) y la otra proteína 75 kilodalton (p75). Estas existen naturalmente como moléculas monoméricas en la superficie de la célula y en formas solubles. Luego, el Etanercept es una proteína de fusión de forma dimérica soluble del receptor de TNF de p75 que puede unirse a las moléculas del TNF. Este medicamento se encarga en inhibir la unión de TNF- α y TNF- β a los receptores del TNF de la superficie celular ocasionando la inactivación del TNF. (FDA, 2012, pp. 16).

En cuanto a la dosis del dicho medicamento, en adultos hay que inyectar 50mg semanalmente que se administra de forma subcutánea. Por otro lado, es necesario que la toma de Metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, DMARDs o analgésicos sea realizada durante el tratamiento de la artritis reumatoide con ENBREL®. (FDA, 2012, pp. 4).

A continuación, el uso de ENBREL® está contraindicada en pacientes con sepsis y sus reacciones adversas comprenden de la siguiente forma: infecciones, eventos neurológicos, fallo cardíaco congestivo y eventos hematológicos. En parte, las reacciones adversas más comunes de este medicamento son las infecciones y las reacciones en el sitio de inyección. En relación con las interacciones del ENBREL®, aún no se sabe cuáles son por la falta de estudios específicos de ello. (FDA, 2012, pp. 6-14).

Adalimumab

A su vez, la FDA, en el año 2011, describió a HUMIRA® como un fármaco bloqueador del factor de necrosis tumoral en la cual sirve como tratamiento de: Psoriasis en placa, Enfermedad de Crohn, Espondilitis anquilosante, Artritis psoriásica, Artritis Idiopática Juvenil y

Artritis Reumatoide. Este último, el adalimumab reduce los signos y síntomas de ella; luego, induce una respuesta clínica mayor, y además, inhibe la progresión del daño estructural mejorando la función física en los adultos con moderada a severamente activa del artritis reumatoide. (FDA, 2011, pp. 1-4).

Por otra parte, la HUMIRA® es administrada por inyección subcutánea. De acuerdo con la posología para tratar la artritis reumatoide en adultos, indica que se le da 40mg cada dos semanas. Mientras que estén administrando el adalimumab, se puede administrar metotrexato, otro DMARDS no biológicos, glucocorticoides, fármacos antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos. En caso de los pacientes con artritis reumatoide, se le puede aumentar la dosis de frecuencia a 40mg cada semana si no lo toma concomitantemente con metotrexato. (FDA, 2011, pp. 1-5).

En cuanto a la forma de presentación del medicamento, existen dos tipos de presentación: bolígrafo y jeringuilla prefijada. El bolígrafo es “una pluma de un solo uso que contiene una jeringa de vidrio llena con un calibre 27 fijo de ½ pulgada aguja, proporcionando 40mg (0.8mL) de HUMIRA®.” En cambio, la jeringuilla prefijada es “una jeringa de vidrio precargado de un solo uso, con una aguja fija de calibre 27 y ½ de pulgadas, proporcionando 40mg (0.8mL) de HUMIRA®” y hay otro tipo de jeringa en la cual está fabricada de “vidrio prellenado de 1mL de uso único con una aguja fija de calibre 27 y ½ de pulgada, que proporciona 20mg (0.4mL) de HUMIRA®.” (FDA, 2011, pp. 1-6).

Así mismo, adalimumab no presenta contraindicaciones; sin embargo, presenta reacciones adversas y las más severas son: infecciones severas como tuberculosis e infecciones oportunistas; y malignidades como autoanticuerpos, elevaciones de enzimas hepáticas e inmunogenicidad.

Además, la reacción adversa más común es la reacción en el sitio de inyección. (FDA, 2011, pp. 1-13).

A continuación, la HUMIRA® ha sido estudiado en pacientes con artritis reumatoide en la cual toman el medicamento con metotrexato de forma concomitante y produce disminución de la depuración aparente de adalimumab, pero los datos no sugieren la necesidad de ajustar la dosis de HUMIRA® o metotrexato. Luego, el uso concomitante con abatacept o anakinra genera un aumento de riesgo de infecciones severas al igual si usa rituximab; por lo tanto, no es recomendable usar en combinación con otros productos biológicos. (FDA, 2011, pp. 1-18).

Otra interacción está el uso de las vacunas vivas en las cuales no se recomiendan administrarse simultáneamente con HUMIRA®. Considerando que, el mecanismo de acción de adalimumab consiste en unirse específicamente al TNF α y bloquea su interacción con los receptores p55 y p75 de la superficie celular del TNF. Por consiguiente, “el adalimumab también lisa las células que expresan TNF en la superficie in vitro en presencia de complemento y no se une o inactiva la linfotoxina (TNF-beta) y también modula las respuestas biológicas que son inducidas o reguladas por TNF, incluyendo cambios en los niveles de moléculas de adhesión responsables de la migración de leucocitos. (ELAM-1, VCAM-1 y ICAM-1 con un IC₅₀ de 1-2 X 10⁻¹⁰M).” (FDA, 2011, pp. 1-20).

Cabe recalcar que el

TNF es una citocina natural que está implicado en respuestas inflamatorias e inmunes normales y también que los niveles elevados de TNF se encuentran en la sinovial del artritis reumatoide, incluyendo artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica y espondilitis anquilosado y juegan un papel importante en la

inflamación patológica y el fluido de la destrucción común de estas enfermedades.

(FDA, 2011, pp. 1-20).

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

En el tercer capítulo, se abarcó en realizar el enfoque, diseño, y en describir dónde se encontró la información conocida como fuente de información. Luego, en los criterios de inclusión y de exclusión, se mencionó cuáles criterios se van evaluar y cuáles no. Así mismo, se definió los conceptos dentro de las categorías de análisis, y además, se procedió a realizar el procedimiento de recolección y análisis de datos. Por último, se realizó el respectivo cronograma.

Enfoque

El enfoque de esta investigación es cualitativo ya que para Hernández, Fernández y Baptista (2014), indica 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). 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 (Etanercept y Adalimumab) como las tradicionales (Metotrexato). A fin de que se realice una comparación a esas terapias para determinar la que tiene mejor seguridad y efectividad para tratar dicha enfermedad.

Diseño

Por otra parte, el diseño es fenomenológico, ya que según Hernández et al (2014), consiste en “explorar, describir y comprender las experiencias de las personas con respecto a un fenómeno y descubrir los elementos en común de tales vivencias.” (Hernández, 2014, pp. 493-494). Dicho de otra manera, consiste en describir el problema de la investigación correspondiente como en este caso sobre el uso de las diferentes terapias para tratar la artritis reumatoide. Con esto se quiere decir, que se describirá en todo aspecto el Etanercept y Adalimumab que son las nuevas terapias biológicas y el Metotrexato que es parte de la terapia tradicional para tratar la artritis reumatoide. Además, la información obtenida de ella es por medio de revisión bibliográfica.

Fuentes de información

Con respecto a la obtención de información, primero se buscó en bibliotecas en las siguientes universidades: Universidad Internacional de las Américas y la Universidad Iberoamérica en la cual se encontró tesis, artículos científicos y revistas. A continuación, se buscó por aparte artículos científicos y revistas para complementar la investigación. Luego, se realizó los antecedentes y se obtuvo 11 internacionales y 5 nacionales.

Criterios de inclusión y Criterios de exclusión

La utilización de información de los artículos científicos, las revistas y las tesis se incluirán en los criterios de inclusión con las siguientes condiciones: pueden ser de cualquier año siempre y cuando sean relacionadas con artritis reumatoide, el uso de las nuevas terapias biológicas como el Etanercept y Adalimumab; y las terapias tradicionales como el Metotrexato en artritis reumatoide. En cambio, se excluyen para los criterios de exclusión: las nuevas terapias biológicas que no mencionan el Etanercept ni Adalimumab, las terapias tradicionales que no mencionan el Metotrexato, el uso de terapias alternativas en otras enfermedades autoinmunes y terapias no farmacológicas para tratar la artritis reumatoide.

Categorías de análisis

Categorías de análisis	Definición conceptual
Artritis reumatoide	Es una enfermedad crónica, progresiva, autoinmune y debilitante, de etiología desconocida y es provocado por una inflamación persistente de la membrana sinovial que afecta articulaciones periféricas como la mano, muñeca y los pies. (Acón,

	Zapata, y Méndez, 2012, pp. 299-307).
Seguridad	La seguridad es la condición necesaria para permitir la supervivencia y convivencia del individuo, que se satisface en cada cultura de conformidad con los mecanismos que la misma establece para instaurarla y protegerla. (Moreano, 2005, pp.50)
Efectividad	La efectividad de la organización se define como el grado en el que una organización es capaz de lograr sus metas. (Lusthaus, Helene, Anderson, Carden y Plinio, 2002, pp. 117).
Etanercept	Es un factor de necrosis tumoral en la cual está indicada para tratar la artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular en pacientes de 2 años de edad o mayor, artritis psoriásica, Espondilitis anquilosante y Plaque Psoriasis. Luego, funciona como inhibidor de la progresión del daño estructural y mejora la función físicamente de forma moderada a severamente activa la artritis reumatoide. (FDA, 2012, pp. 1- 3).
Adalimumab	Es un bloqueador del factor de necrosis tumoral en la cual sirve como tratamiento de:

	<p>Psoriasis en placa, Enfermedad de Crohn, Espondilitis anquilosante, Artritis psoriásica, Artritis Idiopática Juvenil y Artritis Reumatoide. Además, inhibe la progresión del daño estructural mejorando la función física en los adultos con moderada a severamente activa de la artritis reumatoide. (FDA, 2011, pp. 1-4).</p>
Metotrexato	<p>Es uno de los medicamentos sintéticos según Acón, Zapata y Méndez, en la cual se administra de forma semanal en dos tipos de vías: subcutánea y oral, en el año 2012. “Su mecanismo de acción es el antagonismo del metabolismo del ácido fólico, y su efecto en enfermedades inflamatorias es por la inducción secundaria de la liberación de adenosina y la inhibición de poliaminas.” (Acón, Zapata y Méndez, 2012, pp. 299-307).</p>

Procedimiento para la recolección y análisis de datos

En este presente trabajo, se realizó el siguiente procedimiento para la recolección de información y análisis de la misma por medio de 4 fases que son:

Fase 1

Se recolectó la información en la biblioteca de la Universidad Internacional de las Américas, tesis relacionada con la artritis reumatoide. Luego, se buscó no solamente tesis sino artículos científicos o revistas en la Universidad Iberoamericana. Así mismo, se buscó por aparte información como: revistas, artículos científicos, manuales, guías sobre las diferentes terapias para tratar la artritis reumatoide en pacientes femeninas y masculinas de diferentes edades.

Fase 2

Se agrupó los datos relacionados con las terapias alternativas para tratar la artritis reumatoide.

Fase 3

Se dividió en dos grupos: un grupo que corresponde a las nuevas terapias biológicas y el otro, a las terapias tradicionales.

Fase 4

Se escogió dos fármacos de las nuevas terapias biológicas en las cuales corresponden a Etanercept y Adalimumab; y un fármaco de las terapias tradicionales, el Metotrexato.

Fase 5

Se procedió a realizar el análisis de los datos obtenidos por medio del triángulo tridimensional. Éste último es una estrategia para poder realizar el análisis de los resultados.

Cronograma

Actividades	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre
Entrega del primer avance					
Entrega del segundo avance					

Entrega del tercer avance					
Realizar los respectivos resultados.					
Concluir los resultados.					
Redactar recomendaciones.					
Revisión final de la tesis.					
Defensa de la tesis.					

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

En este apartado, se analizará los respectivos resultados relacionados con los objetivos descritos en el capítulo 1. Los subtítulos para la realización de la misma son: Efectividad y uso, Costo-beneficio y las recomendaciones basadas en guías. En caso necesario, se realizará tablas y gráficas para complementar o respaldar los resultados obtenidos.

Efectividad y uso

Acorde con los autores: Ziegler, Huscher, Karberg, Krause, Wassenberg y Zink; en el año 2010, indican que uno de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) tradicional ha sido usado de forma constante desde el año 1997 hasta 2000 por pacientes con artritis reumatoide (AR). Este estudio fue realizado en Alemania con diferentes cantidades de población en cada año transcurrido. (p.1806). Los porcentajes son: 52.2% a 55.2%. El medicamento utilizado en ese momento fue el Metotrexato. (Huscher, Karberg, Krause, Wassenberg y Zink, 2010, p. 1806)

Luego, del 2001 al 2004; presentaron otros porcentajes que fueron del 57.0% hasta 57.5% con un incremento del 0.5% en estos tres años. Además, en los siguientes años desde el 2005 hasta el 2007; se observó un ligero reducción del uso de Metotrexato. Por lo cual, en 2005 usaron este mismo en un 56.2%; mientras que los que usaron en el año 2007 fueron de un 56.4%. (Huscher, Karberg, Krause, Wassenberg y Zink, 2010, p. 1806)

Sin embargo, la diferencia entre los años es muy insignificante; ya que sigue manteniéndose en un 50%. Por lo tanto, el Metotrexato fue muy utilizado durante 10 años consecutivos por varios pacientes con artritis reumatoide. (Huscher, Karberg, Krause, Wassenberg y Zink, 2010, p. 1806)

Por otro lado, la introducción de las terapias biológicas no fue favorable en 1997 al 1999; ya que no se recibieron datos del uso de ellas. Al contrario con el año 2000 hasta 2007, se demostró un gran aumento de pacientes con artritis reumatoide usando las terapias biológicas comenzando en 1.5% al 16.2%. Con esto se quiere decir, que las terapias biológicas empezaron a usarse en el año 2000 con poco pacientes y luego, poco a poco se aumentó en cifras relevantes con un incremento de 14.7%. (Huscher, Karberg, Krause, Wassenberg y Zink, 2010, p. 1806)

Al comparar con ambos tipos de medicamentos, el Metotrexato; por ser un medicamento más viejo comparado con las terapias biológicas, sigue en uso por una cantidad constante de pacientes con artritis reumatoide. Mientras que las terapias biológicas al ser nuevas, empezó con una cifra muy baja en la cual poco a poco, los pacientes comienzan a usarlos a partir del año 2000 en adelante. (Huscher, Karberg, Krause, Wassenberg y Zink, 2010, p. 1806)

Para el año 2002, se publicó por medio de los autores: Sokka y Pincus en Nashville, USA; un estudio clínico donde participaron 232 pacientes que concordaban con los criterios de la artritis reumatoide, el ACR que es conocido como American College of Rheumatology. (p. 2522). A su vez, son evaluados por un reumatólogo y se observó que el primer FAME utilizado al principio del tratamiento de AR en el 2001 fue el Metotrexato en un 81.5%. Al pasar el tiempo, aún hay pacientes que siguen utilizando el Metotrexato en un 89.2% y otros, usaban Etanercept en un 9.5%. Además, estos medicamentos se podían usar como monoterapia o en combinación. (Sokka y Pincus, 2002, p.2522)

A continuación, solo un 66.1% de los pacientes con AR decidieron seguir usando el Metotrexato como monoterapia; y en combinación con otro FAME en un 22.8%. Sin embargo, 11.1% concluyeron en no seguir usando Metotrexato. (Sokka y Pincus, 2002, p.2522)

Además, el Metotrexato se utiliza de forma frecuente en el inicio de la enfermedad y la razón es por ser un medicamento antiguo en la cual los pacientes con AR confían más en usarlo; mientras que en las terapias biológicas, como el Etanercept, no se utiliza con frecuencia como los FAMEs tradicionales. (Sokka y Pincus, 2002, p.2522)

Igualmente, en 2010, los autores Blanco, Ballina, Carbonell, Mola, Tornero, Ramírez y Galván; realizaron una descripción sobre el uso de los FAMEs en pacientes con AR o artritis persistente (AP) durante varios meses en el 2006, en España. (p.91). (Blanco, Ballina, Carbonell, Mola, Tornero, Ramírez y Galván, 2010, p.91). Por lo mismo, los pacientes con AR tenían que cumplir con los criterios de la ACR como se había mencionado anteriormente en el estudio de Sokka y Pincus en el 2002. (Sokka y Pincus, 2002, p.2522)

Como resultado, 915 pacientes fueron los que cumplieron con los criterios de la ACR y cierta cantidad de esos mismos pacientes tomaron al menos un FAME en un 96.7% y solo 3.8% usaron una terapia biológica. Es el mismo caso en los estudios clínicos anteriores mencionados. Además, es poco la población que usaron en combinación con otro FAME como por ejemplo: el 9.5% usaron 2 FAME y el 0.2% con 3 FAME. (Blanco, Ballina, Carbonell, Mola, Tornero, Ramírez y Galván, 2010, p.91).

No obstante, el Metotrexato ha realizado muchas combinaciones con los siguientes fármacos: con AINE en un 19.5%, con corticoesteroides en un 16.5% y con ambos en un 34.7%. En cambio, según el estudio de Sokka y Pincus en el 2002; las terapias biológicas como el Etanercept mostraron resultados contrarios a los del Metotrexato. (p.2523). Las combinaciones más frecuentes de esas terapias es con Metotrexato en la cual la combinación de ésta con Etanercept fueron usados por una población de 3.4%. (Blanco, Ballina, Carbonell, Mola, Tornero, Ramírez y Galván, 2010, p.91).

Por otro lado, la combinación del Metotrexato con el Etanercept e Hidroxicloroquina o la otra combinación, Leflunomida con Etanercept; ambos fueron usados en 1.3% siendo los más bajos comparado con los demás combinaciones. (Blanco, Ballina, Carbonell, Mola, Tornero, Ramírez y Galván, 2010, p.91).

Por consiguiente, el metotrexato fue el que se usó más como monoterapia en un 81.3%. El porcentaje es similar con el estudio de Sokka y Pincus completado en el 2002 donde indicaron que usaron ese mismo medicamento en un 81.5% al inicio de la enfermedad. Sokka y Pincus en el 2002. (Sokka y Pincus, 2002, p.2522).

Otro punto es mencionar sobre los posibles cambios o combinaciones de FAME en el estudio clínico de los siguientes autores: Schoels, Kapral, Stamm, Smolen y Aletaha, en el año 2007; en Vienna, Austria. (p.1060). Son 374 pacientes, quienes nunca habían usado Metotrexato por falta de información acerca de su efectividad, por lo cual cambiaron el otro FAME por Metotrexato en un 70.1% en 2005. Además, el 29.9% de los pacientes decidieron realizar combinaciones con el Metotrexato. (Schoels, Kapral, Stamm, Smolen y Aletaha, 2007, p. 1060).

Definitivamente, el Metotrexato forma parte de la línea de tratamiento farmacológico de enfermedades reumáticas; por lo cual, los pacientes lo cambian por él. Además, existe diversos razones sobre el por qué el cambio repentino. Así mismo, el cambio depende de la edad, la tolerancia hacia el medicamento y generalmente la fisiología y la fisiopatología del paciente.

El siguiente punto trata de sobre el uso de las terapias biológicas en diferentes género en una población de 567 pacientes, quienes 419 son mujeres y 148 son hombres, realizado en Alberta, Canadá en el 2011 por medio de los autores, Lee, Mason, Martin y Barnabe; publicada en 2014. (Lee, Mason, Martin y Barnabe, 2014, p. 2).

Así mismo, no hubo diferencia entre géneros con respecto a la elección de la terapia biológica inicial. Esto es debido a que la utilización de las terapias biológicas más comunes fueron el Etanercept con 60.8% de mujeres y 61.1% de hombres; mientras que con el Adalimumab con mujeres fue de un 17.0% y hombres de 17.5%. Con esto se quiere decir, que en ambos géneros, se puede utilizar cualquier terapia biológica sin ser diferenciado por género; ya que es similar la cantidad de población adquirida en ambos sexos. (Lee, Mason, Martin y Barnabe, 2014, p. 2).

En la siguiente tabla, se describirá los usos de los FAMEs tradicional y biológicas de todas las poblaciones mencionadas anteriormente en los estudios clínicos y la población total son 2088 pacientes.

Tabla 6. Frecuencia absoluta y relativa acerca del uso de los FAMEs tradicionales y biológicos en pacientes con AR

Fármaco	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Metrotexato	1213	70.8%
Terapias biológicas	34.8	2.0%
Etanercept	367.2	21.4%
Adalimumab	97.1	5.7%

Fuente propia

Luego, en este cuadro se muestra que las terapias biológicas son las menos usadas en general en un 2.0%. Luego, comparando el Etanercept y Adalimumab; el primero es el que presentó mayor uso en un 21.4%, mientras que el segundo indicó un 5.7%. Además, el Metotrexato fue el que se usó más comparada con los demás en un 70.8% siendo el valor más

alto y cercano a 100% por ahora. (Lee, Mason, Martin y Barnabe, 2014, p. 2; Sokka y Pincus, 2002, p.2522; Schoels, Kapral, Stamm, Smolen y Aletaha, 2007, p. 1060 y Blanco, Ballina, Carbonell, Mola, Tornero, Ramírez y Galván, 2010, p.91).

Tabla 7. Frecuencia absoluta y relativa de las combinaciones de los FAMEs tradicionales y biológicos en pacientes con AR

Fármaco	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Metotrexato +otro FAME	164.7	19.0%
Metotrexato +AINE	178.4	20.6%
Metotrexato+Corticoesteroides	151	17.4%
Metotrexato +Corticoesteroides+AINE	317.5	36.6%
Etanercept+ Metotrexato	31.11	3.6%
Metotrexato + Etanercept +Hidroxicloroquina	11.9	1.4%
Etanercept +Leflunomida	11.9	1.4%

Fuente propia

Acorde con las combinaciones de los FAMEs tradicionales y biológicos presente en el cuadro anterior, la mayoría son combinadas con el Metotrexato; mientras que el Etanercept con el Leflunomida es el único combinación sin Metotrexato en 1.4% siendo el mismo porcentaje que el Metotrexato con Etanercept e Hidroxicloroquina. (Sokka y Pincus, 2002, p.2522; Schoels, Kapral, Stamm, Smolen y Aletaha, 2007, p. 1060 y Blanco, Ballina, Carbonell, Mola, Tornero, Ramírez y Galván, 2010, p.91).

Definitivamente, el Metotrexato combinado con corticoesteroides y AINE es el que muestra mayor uso en un 36.6% y de segundo lugar el Metotrexato con AINE en un 20.6%. Por otro lado, el metotrexato con otro FAME y el metotrexato con corticoesteroides presentan uno con 19.0%, mientras que el otro en un 17.4% siendo muy cercanos al 20%. Ahora bien, las terapias biológicas combinadas con otros FAMEs indicaron poco uso por parte de los pacientes con AR como el Etanercept con el Metotrexato en un 3.6%. (Sokka y Pincus, 2002, p.2522; Schoels, Kapral, Stamm, Smolen y Aletaha, 2007, p. 1060 y Blanco, Ballina, Carbonell, Mola, Tornero, Ramírez y Galván, 2010, p.91).

Relación costo-beneficio

En cuanto al costo de los FAMEs tradicionales y biológicas; para los autores: Pérez, A.; Pérez, N.; Piñeiro, López, I. y López, V. realizaron un estudio clínico con una población de 558 pacientes, quienes 170 son hombres y 388 son mujeres; en las cuales 116 pacientes usaron Etanercept y 101 pacientes con Adalimumab en el año 2012. (p.145). Además, se afirma que antes de usar esta alternativa, estaban usando el Metotrexato como tratamiento en un 95.78%. (Pérez, A.; Pérez, N.; Piñeiro, López, I. y López, V., 2012, p.145)

Luego, se demostró que los pacientes que usaban medicamentos extrahospitalarias no tenían que pagar los costos internos del hospital y tampoco se va a relacionar con el peso del paciente para pagar el costo del respectivo medicamento. Los dos medicamentos usados son el Etanercept con un costo de 11.879 euros/año y Adalimumab con un costo de 12.895 euros/año siendo ésta última la más cara. (Pérez, A.; Pérez, N.; Piñeiro, López, I. y López, V., 2012, p.145)

Otro punto es que en la siguiente tabla, muestra los costos de cada medicamento tanto de FAME tradicional como de FAME biológico.

Tabla 8. FAMEs tradicional y biológico vs Costo

Fármaco	Costo (euros)	Costo (dólares)
Metotrexato oral		25.221
Metotrexato subcutáneo		34.581
Cambio a Metotrexato subcutáneo y luego, se agrega o cambia a agente biológico		154.032
Etanercept	11.879	149.629.10
Adalimumab	12.895	170.799.18
Terapia biológica		190.812

Fuente propia

Para empezar, el fármaco que presentó un mayor costo fue el de la terapia biológica con 190.812 dólares, seguido por el Adalimumab con un costo de 170.799.18 dólares. Mientras que el Etanercept y el cambio a metotrexato subcutáneo son ligeramente más accesibles con 149.629.10 y 154.032 dólares, respectivamente. A diferencia del Metotrexato subcutáneo y el Metotrexato oral; los cuales fueron los más baratos con 34.581 y 25.221 dólares. (PhD, MS, BS, MBA y Ganz, 2017, p. 45).

Además, al comparar los costos en euros y dólares del Etanercept y Adalimumab demuestran similitud en cuanto al monto, ya que el Adalimumab sigue siendo el más caro aunque esté en diferente tipo de moneda. En resumen, el Metotrexato oral es el FAME tradicional más barata siendo el más beneficioso de los demás FAME. (PhD, MS, BS, MBA y Ganz , 2017, p. 45 y Pérez, A.; Pérez, N.; Piñeiro, López, I. y López, V., 2012, p.145)

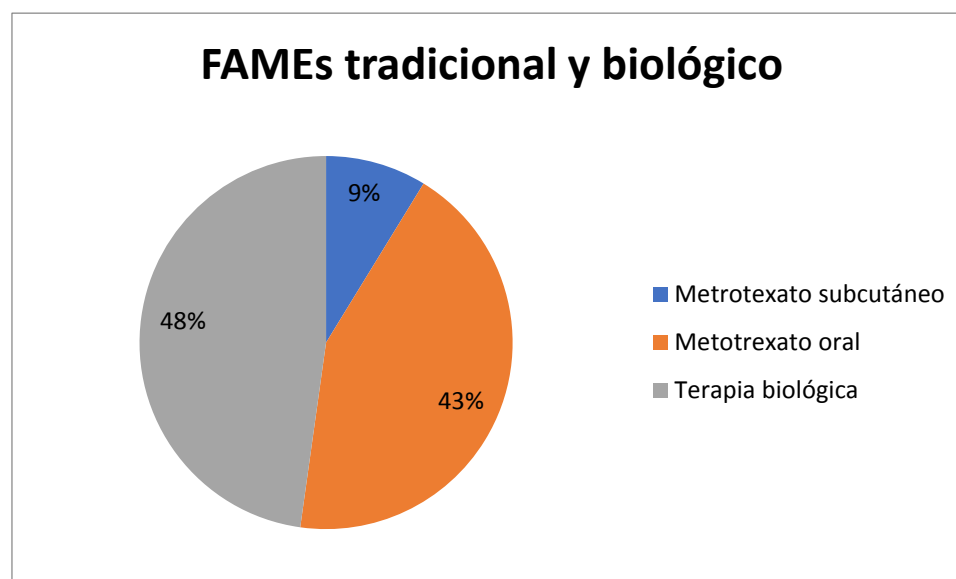
Con respecto al beneficio del uso de los FAMEs, los autores: PhD, MS, BS, MBA y Ganz; compararon los costos de esos mismos, en la cuales empiezan a agregar o a cambiar el Metotrexato por la terapia biológica en USA. Esta información es obtenida con la ayuda de un total de 35.640 pacientes en el 2009. (PhD, MS, BS, MBA y Ganz , 2017, p. 45).

Dicho lo anterior, cierta cantidad de pacientes toman Metotrexato en la cual la vía puede ser oral o subcutánea. Durante el 2014, un 44% tomó Metotrexato oral; mientras que un 49% agregó o cambió a Metotrexato oral por la terapia biológica. Luego, el 7% de los pacientes que usaban Metotrexato subcutáneo; el 2% de esos mismos cambió por Metotrexato subcutáneo antes de agregar o cambiar al agente biológico y el 5% cambiaban o continuaban usando el Metotrexato subcutáneo. (PhD, MS, BS, MBA y Ganz , 2017, p. 45).

Al mismo tiempo; Blanco, Ballina, Carbonell, Martín, Tornero, Ramírez y Galván, demostraron en un estudio clínico que el 77.1% de los pacientes recibían Metotrexato subcutáneo; mientras que el 21.6% tomaban Metotrexato en el año 2006, en España. (p.91). La diferencia entre estos dos estudios clínicos es que mostró un incremento en la toma de Metotrexato en un período comprendido desde el 2006 hasta el 2014. (Blanco, Ballina, Carbonell, Martín, Tornero, Ramírez y Galván, 2009, p. 91)

A continuación, se mostrará los resultados obtenidos sobre el uso, cambio y combinación con el agente biológico del Metotrexato en una población total de 36543 pacientes en el siguiente gráfico:

Gráfico 1. El uso, cambio y combinación con el agente biológico del Metotrexato



Fuente propia

Al analizar la gráfica, el cambio o la combinación del Metotrexato con el agente biológico es el que presentó un incremento en un 48% comparada con los demás. A su vez, el 43% de los pacientes toman Metotrexato oral y este valor es muy cercano a los que cambian o combinan con el agente biológico. Por otro lado, son pocos los pacientes que usan el Metotrexato subcutáneo en un 9%. (PhD, MS, BS, MBA y Ganz , 2017, p. 45 y Blanco, Ballina, Carbonell, Martín, Tornero, Ramírez y Galván, 2009, p. 91).

Recomendaciones basadas con guías

A continuación, se relacionará las dos guías: el German guidelines y las recomendaciones Consenso SER 2014 cuyos los autores de esta misma guía son Sanmartí. García, Álvaro, Andreu, Balsa, Cáliz, Fernández, Ferraz, Gómez, González, Martín, Martínez, M., Tornero, Marsal y Moreno; en el 2015. (p.282).Mientras el primero tiene los siguientes autores que son: Albrecht, Krüger, Wollenhaupt, Alten, Backhaus, Baerwald, Bolten, Braun, Burkhardt, Burmester, Gaubitz, Gause, Gromnica, Kellner, Kuipers, Krause, Hans, M.; Manger, Nüblein, Hans, G.;

Roth, Schneider, Specker, Schulze, Hans, P.; Wassenberg y Müller. Esta guía fue publicada en el año 2014. (Sanmartí. García, Álvaro, Andreu, Balsa, Cáliz, Fernández, Ferraz, Gómez, González, Martín, Martínez, M., Tornero, Marsal y Moreno, 2015, p. 282 y Albrecht, Krüger, Wollenhaupt, Alten, Backhaus, Baerwald, Bolten, Braun, Burkhardt, Burmester, Gaubitz, Gause, Gromnica, Kellner, Kuipers, Krause, Hans, M.; Manger, Nüblein, Hans, G.; Roth, Schneider, Specker, Schulze, Hans, P.; Wassenberg y Müller, 2014, p. 4).

Dicho lo anterior, se presentará en varias tablas las siguientes recomendaciones acerca el tratamiento de la artritis reumatoide, el uso de los FAMEs tradicionales, los casos especiales del uso de los FAMEs tradicionales y FAMEs biológicos.

Tabla 9. Recomendaciones brindadas por German guidelines y Consenso SER 2014 acerca el tratamiento de la AR

German guidelines	Consenso SER 2014
Los reumatólogos son especialistas quienes deberían preocuparse principalmente por los pacientes con AR.	Se recomienda, como objetivo terapéutico, obtener un estado de remisión clínica o, en su defecto, un grado de bajo actividad inflamatoria de forma persistente, evaluado por índices objetivos y validados.
El tratamiento de los pacientes con AR debe apuntar a la mejor atención y se basa en una decisión compartida entre el paciente y el reumatólogo.	Se recomienda la monitorización frecuente de la actividad de la enfermedad en pacientes con AR.
AR es costoso con respecto a los costos directos e indirectos, los cuales deben ser considerados por el reumatólogo tratante.	Dicha frecuencia será cada 1-3 meses si la enfermedad está activa, se ha iniciado un nuevo tratamiento o no se ha alcanzado el objetivo terapéutico.
El objetivo de la remisión o la baja actividad de la enfermedad deben alcanzarse tan pronto como sea posible. Mientras no se haya alcanzado el objetivo, es necesario un ajuste del tratamiento y una monitorización frecuente.	Dicha frecuencia será cada 3-6 meses una vez alcanzado el objetivo terapéutico.
Al ajustar la estrategia de tratamiento individual, deben tenerse en cuenta factores aparte de la actividad de la enfermedad, como la progresión	A la hora de definir el objetivo terapéutico y la estrategia de tratamiento, incluidos los ajustes de dosis, además de los parámetros de actividad de la enfermedad

estructural, las comorbilidades, las preocupaciones de seguridad y los aspectos sociales.	y de la progresión del daño estructural, se deben tener en cuenta la presencia de comorbilidades y la seguridad del fármaco.
---	--

Fuente propia

Hay que tomar en cuenta la primera recomendación brindada por la guía German guidelines; habla sobre la importancia del tratamiento de la AR con un reumatólogo, ya que es el médico especializado específicamente en esta enfermedad autoinmune. En parte, para la guía Consenso SER; el establecer los objetivos terapéuticos que consisten en que el paciente debe tener una remisión clínica clara donde indique que tiene una baja actividad inflamatoria de forma persistente para ser tratado. (Sanmartí. García, Álvaro, Andreu, Balsa, Cáliz, Fernández, Ferraz, Gómez, González, Martín, Martínez, M., Tornero, Marsal y Moreno, 2015, p. 282 y Albrecht, Krüger, Wollenhaupt, Alten, Backhaus, Baerwald, Bolten, Braun, Burkhardt, Burmester, Gaubitz, Gause, Gromnica, Kellner, Kuipers, Krause, Hans, M.; Manger, Nüblein, Hans, G.; Roth, Schneider, Specker, Schulze, Hans, P.; Wassenberg y Müller, 2014, p. 4).

La remisión se define por el siguiente autor: Balsa, en el año 2010; como “objetivo terapéutico ideal de la artritis reumatoide. Para definir la remisión, se necesitan criterios estrictos que permitan diferenciar la presencia o ausencia de actividad y sean lo suficientemente fiables que puedan apoyar decisiones terapéuticas.” (Balsa, 2010, p.S12)

Además, el objetivo terapéutico no solo consiste en obtener la remisión sino también en aliviar el dolor al igual que la inflamación, prevenir el daño estructural y restaurar las alteraciones de la capacidad funcional. (Balsa, 2010, p.S12)

Es necesario recalcar que lo que se menciona en las últimas recomendaciones por estas mismas guías; tiene una relación con el párrafo anterior. Ya que para el cumplimiento del objetivo terapéutico; hay que tomar en cuenta las comorbilidades y la seguridad del fármaco, con el fin de ajustar el tratamiento individual. (Sanmartí. García, Álvaro, Andreu, Balsa, Cáliz, Fernández, Ferraz, Gómez, González, Martín, Martínez, M., Tornero, Marsal y Moreno, 2015, p. 282 y Albrecht, Krüger, Wollenhaupt, Alten, Backhaus, Baerwald, Bolten, Braun, Burkhardt, Burmester, Gaubitz, Gause, Gromnica, Kellner, Kuipers, Krause, Hans, M.; Manger, Nüblein, Hans, G.; Roth, Schneider, Specker, Schulze, Hans, P.; Wassenberg y Müller, 2014, p. 4).

Para entender mejor el concepto de comorbilidad; Blanco, Shunchao y Xueqing define la comorbilidad como la “presencia de diferentes enfermedades que acompañan a modo de satélite a una enfermedad protagonista aguda o crónica que es el objeto principal de la atención”, en el año 2017. (Blanco, Shunchao y Xueqing, 2017, p.15)

Se debe agregar que los pacientes también tienen derecho a opinar sobre el tratamiento para la AR; ya que Balsa, Blanco, Hernández, Medina, Muñoz, Nolla y Román; dicen que es el deber del paciente saber los beneficios y riesgos de ello al igual que las ventajas que presentan el tratamiento, descrito en el año 2014. (p. 240). Por otra parte, un factor que se asocia con la discapacidad y resistencia farmacológica está la obesidad; ya que existe una producción de las citosinas inflamatorias por el tejido graso. También, altera la capacidad funcional del cuerpo y se predispone a comorbilidades. (Balsa, Blanco, Hernández, Medina, Muñoz, Nolla y Román, 2014, p. 240).

Por otro lado, se mostrará una tabla con respecto al uso de los FAMES tradicionales en pacientes que presentan artritis reumatoide:

Tabla 10. Recomendaciones sobre el uso de FAMEs tradicionales según las guías establecidas; la German guideline y Consenso SER 2014.

FAMEs tradicionales	Se recomienda el inicio de tratamiento con FAME sintéticos en cuanto se realice el diagnóstico de AR.
	El Metotrexato tiene que ser el primer FAME tradicional en ser usado por pacientes con AR activa.
	Se recomienda incluir Metotrexato en la estrategia terapéutica inicial de los pacientes con AR.
	Los glucocorticoides se deben agregar en el tratamiento inicial con FAMEs tradicionales de bajo dosis a moderadamente altas.
	En caso de remisión sostenida, se debe considerar una disminución progresiva de la terapia con FAME en una decisión compartida entre el paciente y el reumatólogo.
	Se recomienda, el uso de FAME sintéticos, ya sea en monoterapia o en terapia combinada, en los pacientes con AR que no los hayan tomado previamente.

Fuente propia

Dicho brevemente, primero; el Metotrexato es el medicamento FAME tradicional que se debe tomar en AR activa y que se puede combinar con glucocorticoides de baja a alta

dosis de forma moderada. Así mismo, para los pacientes, quienes nunca han tomado nada para tratar la AR, deben usar FAMEs sintéticos como monoterapia o en terapia combinada. (Sanmartí. García, Álvaro, Andreu, Balsa, Cáliz, Fernández, Ferraz, Gómez, González, Martín, Martínez, M., Tornero, Marsal y Moreno, 2015, p. 282 y Albrecht, Krüger, Wollenhaupt, Alten, Backhaus, Baerwald, Bolten, Braun, Burkhardt, Burmester, Gaubitz, Gause, Gromnica, Kellner, Kuipers, Krause, Hans, M.; Manger, Nüblein, Hans, G.; Roth, Schneider, Specker, Schulze, Hans, P.; Wassenberg y Müller, 2014, p. 4). Esto es debido a que para los autores: Balsa, Blanco, Hernández, Medina, Muñoz, Nolla y Román; investigaron que hay pacientes que responden de forma adecuada a ese tipo de tratamiento; en el año 2014. (Balsa, Blanco, Hernández, Medina, Muñoz, Nolla y Román, 2014, p. 243).

Cabe mencionar que la combinación se realiza debido a que el resultado fue insuficiente y se ocupa un segundo FAME que puede ser tipo tradicional o biológico. El motivo es por el aumento de control en los síntomas para no generar riesgos por el uso de más dosis innecesarias. Sin embargo, tarda mucho en controlar la enfermedad y durante ese tiempo; pueden ocurrir consecuencias indeseadas. (Sanmartí. García, Álvaro, Andreu, Balsa, Cáliz, Fernández, Ferraz, Gómez, González, Martín, Martínez, M., Tornero, Marsal y Moreno, 2015, p. 282 y Albrecht, Krüger, Wollenhaupt, Alten, Backhaus, Baerwald, Bolten, Braun, Burkhardt, Burmester, Gaubitz, Gause, Gromnica, Kellner, Kuipers, Krause, Hans, M.; Manger, Nüblein, Hans, G.; Roth, Schneider, Specker, Schulze, Hans, P.; Wassenberg y Müller, 2014, p. 4).

Como resultado, “el Metotrexato es la base fundamental del tratamiento debido a su eficacia, tolerancia, seguridad, supervivencia y a su capacidad de aumentar la eficacia de otros FAME cuando se utilizan en combinación.” (Balsa, Blanco, Hernández, Medina, Muñoz, Nolla y Román, 2014, p. 244).

Además, se ha comprobado por medio del estudio CONCERTO presentada por AbbVie, en el año, 2013; en la cual indica que entre más dosis de Metotrexato se da en combinación con la misma dosis de Adalimumab, es más efectivo; ya que hay más baja actividad de la enfermedad. Este estudio es realizado por el Dr. Gerd R. Burmester y se realizó de forma aleatoria a uno de los cuatro grupos de tratamiento donde recibieron 40mg de Adalimumab en régimen abierto cada dos semanas en combinación de Metotrexato a diferentes dosis a la semana por vía oral. Los porcentajes son los siguientes: 43% de los pacientes del grupo de 2.5mg de Metotrexato, 44% de los pacientes del grupo de 5mg de Metotrexato, 57% de los pacientes del grupo de 10mg de Metotrexato, y por último, 60% de los pacientes del grupo de 20mg de Metotrexato siendo éste último, el porcentaje más alto que los demás mencionados anteriormente. (“JANO. es”, 2013)

Luego, se han planteado la razón de que el Metotrexato sea usado como el primer FAME tradicional para tratar la artritis reumatoide y es por la familiaridad de su uso entre los reumatólogos. Así mismo, el costo de este medicamento y su perfil eficacia/seguridad. (p. 164). Con respecto a la penúltima recomendación mencionada en la tabla anterior, es necesario reducir de forma progresiva de los FAME una vez alcanzado el objetivo terapéutico y así; mantener al paciente usando dosis mínima requerida. (Balsa, Blanco, Hernández, Medina, Muñoz, Nolla y Román, 2014, p. 243).

Dicho lo anterior, para poder realizar dicho procedimiento; hay que existir una buena comunicación con el paciente. Esto es debido a que la salud es del paciente y es el que decide qué hacer con respecto al problema. Los expertos en la salud son los que proporcionan información relacionado en el campo de la salud y también de brindar posibles soluciones para que los propios pacientes entiendan bien el problema y son los que aceptan o no la solución.

Por otro lado, se debe tomar precaución al usar los glucocorticoides. Sanmartí. García, Álvaro, Andreu, Balsa, Cáliz, Fernández, Ferraz, Gómez, González, Martín, Martínez, M., Tornero, Marsal y Moreno; en el 2015, recomiendan que se debe usar bajas dosis de ella en el tratamiento inicial de la enfermedad por varios meses y luego, habría que reducir de forma progresiva para ser retirada definitivamente. (Sanmartí. García, Álvaro, Andreu, Balsa, Cáliz, Fernández, Ferraz, Gómez, González, Martín, Martínez, M., Tornero, Marsal y Moreno, 2015, p. 282).

Tabla 11. Casos especiales del uso de los FAMEs tradicionales

FAMEs tradicionales	<p>En caso de que el Metotrexato no se puede usar como primer tratamiento, se usa otro FAME tradicional como la Leflunomida o Sulfasalazina.</p>
	<p>Cuando el objetivo terapéutico no se ha alcanzado con la primera estrategia de uso de FAME sintético, se pueden utilizar otros FAME sintéticos en terapia secuencial o combinada o añadir un biológico en función de las características del paciente y la presencia de factores de mal pronóstico.</p>
	<p>En pacientes con intolerancia o contraindicación a FAME sintéticos se puede utilizar tratamiento biológico en monoterapia. En este caso se puede considerar como opción preferente tocilizumab.</p>
	<p>En caso de AR refractaria o contraindicaciones a las estrategias de tratamientos mencionadas anteriormente, otros FAME e inmunoterapias se pueden considerar.</p>

Fuente propia

Con esto se quiere decir, que si el Metotrexato no se pudiera utilizar como primer medicamento para tratar la AR; la Leflunomida es otra opción. Yuan, Zhang, X.L.; Zhang, X.H.; Meng y Wei demostraron, en el 2015, que Leflunomida tiene menos efectos adversos y la

eficacia de ella es similar con la del Metotrexato. Luego, los FAMEs tradicionales no suelen ejercer el efecto analgésico y antiinflamatorio de forma inmediata. (Yuan, Zhang, X.L.; Zhang, X.H.; Meng y Wei, 2015, p.3).

Igualmente, Sanmartí. García, Álvaro, Andreu, Balsa, Cáliz, Fernández, Ferraz, Gómez, González, Martín, Martínez, M., Tornero, Marsal y Moreno; en el 2015, introdujeron el uso frecuente de Leflunomida en caso de que existiera una contraindicación en el uso de Metotrexato en España. Hay que mencionar, además que la Sulfasalazina es otra alternativa terapéutica eficaz aparte de Leflunomida. (Sanmartí. García, Álvaro, Andreu, Balsa, Cáliz, Fernández, Ferraz, Gómez, González, Martín, Martínez, M., Tornero, Marsal y Moreno, 2015, p.282)

Acerca de la combinación de FAME tradicional con otro FAME tradicional, es debido a que ha sido muy eficaz y es basado en factores personales como “el cumplimiento, la toxicidad, las comorbilidades y el precio”; mencionados por Balsa, Blanco, Hernández, Medina, Muñoz, Nolla y Román, en el 2014. (Balsa, Blanco, Hernández, Medina, Muñoz, Nolla y Román, 2014, p. 245)

Sin embargo, aún no se ha demostrado ventajas sobre la combinación de los dos fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad tradicionales en pacientes con AR activa para Albrecht, Krüger, Wollenhaupt, Alten, Backhaus, Baerwald, Bolten, Braun, Burkhardt, Burmester, Gaubitz, Gause, Gromnica, Kellner, Kuipers, Krause, Hans, M.; Manger, Nüblein, Hans, G.; Roth, Schneider, Specker, Schulze, Hans, P.; Wassenberg y Müller; en el año 2014. (p.4) Ya en caso de existir factores de pronósticos muy graves o fallo con la combinación de otro FAME tradicional, es necesario considerar la combinación con un agente biológico. (Albrecht, Krüger, Wollenhaupt, Alten, Backhaus, Baerwald, Bolten, Braun, Burkhardt, Burmester,

Gaubitz, Gause, Gromnica, Kellner, Kuipers, Krause, Hans, M.; Manger, Nüblein, Hans, G.; Roth, Schneider, Specker, Schulze, Hans, P.; Wassenberg y Müller, 2014, p.4).

El siguiente punto trata de las características de los pacientes, ya que hay que tener cuidado de usar cierto tipo de tratamiento. Además, sin haber conocido bien lo que tiene el paciente en la actualidad; puede generar problemas innecesarios llegar a producir otro enfermedad indeseable.

Tabla 12. Casos especiales sobre el uso de las terapias biológicas

Terapias biológicas	<p>En pacientes con AR activa en los que se considere indicado comenzar la terapia con un biológico se pueden utilizar, en combinación con Metotrexato / otros FAME sintéticos, fármacos anti-TNF, Abatacept, Tocilizumab o en determinadas circunstancias, Rituximab.</p>
	<p>Se recomienda que, después del fracaso a un primer FAME biológico, el paciente sea tratado con otro FAME biológico.</p>
	<p>Si el primero ha sido un anti-TNF, el paciente puede recibir otro anti-TNF u otro FAME biológico con un mecanismo de acción diferente.</p>
	<p>En pacientes con AR establecida en remisión o baja actividad persistente se puede considerar reducir progresivamente las dosis de biológico, sobre todo si están tratados en combinación con FAME sintéticos.</p>
	<p>No se recomienda la suspensión del tratamiento biológico sin reducción previa por el alto riesgo de recaída.</p>

Fuente propia

En vista de que algunos de los agentes biológicos pueden utilizarse como monoterapia: Adalimumab, Certolizumab y Etanercept ya aprobados; según los autores, Balsa, Blanco,

Hernández, Medina, Muñoz, Nolla y Román, en el 2014. (p.245). En parte, los que se usan en combinación, también aprobados son: Infliximab, Golimumab, Abatacept y rituximab con el Metotrexato. (Balsa, Blanco, Hernández, Medina, Muñoz, Nolla y Román, 2014, p.245).

En cuanto al fallo del primer biológico que es un inhibidor de factor de necrosis tumoral (TNF), se autoriza cambiar por otro anti-TNF como el Abatacept, Rituximab o Tocilizumab; sugerida por Albrecht, Krüger, Wollenhaupt, Alten, Backhaus, Baerwald, Bolten, Braun, Burkhardt, Burmester, Gaubitz, Gause, Gromnica, Kellner, Kuipers, Krause, Hans, M.; Manger, Nüblein, Hans, G.; Roth, Schneider, Specker, Schulze, Hans, P.; Wassenberg y Müller, en el 2014. (Albrecht, Krüger, Wollenhaupt, Alten, Backhaus, Baerwald, Bolten, Braun, Burkhardt, Burmester, Gaubitz, Gause, Gromnica, Kellner, Kuipers, Krause, Hans, M.; Manger, Nüblein, Hans, G.; Roth, Schneider, Specker, Schulze, Hans, P.; Wassenberg y Müller, en el 2014, p. 4)

No obstante, Balsa, Blanco, Hernández, Medina, Muñoz, Nolla y Román mencionan que el cambio del primer agente biológico puede ser por la respuesta de ese mismo en la cual no es satisfactoria o suficiente para alcanzar el objetivo terapéutico; en el 2014. (Balsa, Blanco, Hernández, Medina, Muñoz, Nolla y Román, 2014, p.246).

Consideremos que Botero, Rojas y Muñoz, en el 2010; proponen que si se agotan opciones terapéuticas con todos los agentes biológicos y que no han alcanzado el objetivo terapéutico; se debe apreciar al mínimo el 20% de mejoría de la enfermedad para poder mantener el tratamiento con el agente biológico correspondiente para cada paciente. (Botero, Rojas y Muñoz, 2010, p.117).

Antes de examinar las opciones terapéuticas, si el paciente ha usado FAME tradicional de forma correcta con la dosis correcta; entonces puede empezar usar el agente biológico. Por el

contrario, hay que completar o reiniciar el tratamiento con el FAME tradicional según las pautas indicadas. Por último, en caso de que el paciente no ha recibido nunca FAME tradicionales; entonces, puede tomar el anti- TNF alfa combinado con el Metotrexato o en monoterapia por la contraindicación con el Metotrexato y se aplica en pacientes que se encuentran en la etapa temprana de la enfermedad con actitud agresiva. (Botero, Rojas y Muñoz, 2010, p.100).

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En relación con la eficacia, costos del tratamiento y las recomendaciones de guías terapéuticas de los FAMEs tradicional y biológico; el Metotrexato ha demostrado ser eficaz en el inicio del tratamiento y en vía oral. A su vez, la combinación del Metotrexato y con un agente biológico es útil; ya que se complementan entre sí en aumentar la eficacia del tratamiento. Otro caso diferente es la combinación con otro FAME tradicional.

Por ejemplo: el Metotrexato combinado con corticoesteroides y AINE es el que mostró mayor uso en un 36.6% y de segundo lugar, el Metotrexato con AINE en un 20.6%. Es decir, que entre más combinación de otros FAMEs tradicional tengan; mayor eficacia.

En contraste con las combinaciones que se realizan las terapias biológicas; ya que al combinar un agente biológico con Hidroxicloroquina y Metotrexato o con otro FAME tradicional que no es Metotrexato como la Leflunomida, demostraron su uso en 1.4%. Sin embargo, la combinación con Metotrexato; su uso fue de un 3.6%. Por lo cual, es más eficaz comparado con las demás combinaciones. Con esto se quiere decir, que aunque tenga tres combinaciones; no significa que pueda aumentar la eficacia del tratamiento, ya que depende del tipo de medicamento que se va a usar para tratar la enfermedad.

Cabe mencionar que las terapias biológicas apenas eran introducidas en el mercado entre 1997 y 1999; por lo cual, el uso de ellas era muy poca. Sin embargo, se empezó a aumentar su uso en el 2000 hasta 2007 en 1.5% al 16.2%.

Es necesario recalcar que el Metotrexato es uno de los principales FAMEs tradicional y su uso lleva una antigüedad desde 1997 hasta 2007 en un total de 10 años de uso. Por esa misma razón, los pacientes prefieren tomar este medicamento que de las nuevas terapias biológicas.

En parte, se ha demostrado el uso constante de Metotrexato a lo largo de los años; ya que a partir del 2002 en adelante, los pacientes siguen utilizando el Metotrexato en un 89.2%. A diferencia de las terapias biológicas, que usaban Etanercept en un 9.5%.

Por otro lado, se muestra la relación del costo y el uso del Metotrexato subcutáneo con el Metotrexato oral; en la cual, el Metotrexato subcutáneo es más caro comparado con el de oral. Además, los pacientes usan más el Metotrexato oral que el Metotrexato subcutáneo.

Otro dato importante es la utilización de la terapia biológica; por lo cual, mostró como segunda opción en cuanto al tratamiento de la artritis reumatoide. Luego, el costo de ella fue la más cara de todos los FAMEs; sin embargo, no es una terapia biológica en específica sino en general. En cambio, el Adalimumab demostró mayor costo que el Etanercept representando como una de las terapias biológicas utilizadas.

Para corroborar lo dicho anterior, el Etanercept es el que presentó mayor uso en un 21.4%, mientras que el Adalimumab indicó un 5.7%. Con esto se quiere decir; que el más barato de las terapias biológicas, fue la más utilizada.

En el caso de cambiar por otra vía de administración como el Metotrexato oral por Metotrexato subcutánea y que luego, se da un cambio o combinación con el agente biológico; el costo de estos cambios indicó un incremento en los costos, en 154.032 dólares. Dicho lo anterior, el costo es parecido comparado con el costo de la terapia biológica; por lo cual, el gasto por los cambios se deberían considerar cuidadosamente para no gastar en medicamentos innecesarios para el paciente.

Por otra parte, es importante considerar la recomendación brindada por consenso SER y german guidelines acerca la remisión clínica; en la cual, debe mostrar baja actividad inflamatoria

de forma persistente para ser tratado la enfermedad. Ya que es parte de los objetivos terapéuticos de consenso SER y german guidelines; con el propósito, de mejorar de una forma eficiente la enfermedad.

Acorde con los objetivos terapéuticos brindados por ambas guías, es necesario que se cumpla con la propuesta de la remisión clínica y si no lo cumple; se puede ajustar el tratamiento y realizar una monitorización de forma frecuente.

Hay que mencionar, además; el propósito de la principal recomendación: la relación paciente-reumatólogo. Para que el paciente esté al tanto de la progresión de la enfermedad y dar su opinión personal acerca del tratamiento recomendada por el reumatólogo; ya que esto ayuda al paciente a mejorar su calidad de vida.

Otra recomendación importante, es la consideración de las comorbilidades del paciente y la seguridad del fármaco por la siguiente razón: el paciente puede no tolerar el medicamento o el bienestar del paciente puede deteriorar por falta de cuidado. Por lo tanto, antes de realizar el tratamiento o ajustar las dosis de ella; primero conocer mejor el paciente y el medicamento que se va a usar como tratamiento.

Luego, existen recomendaciones relacionados con el uso de FAMEs tradicional y biológico. Con respecto al uso de los FAMEs tradicional; hay que tomar en cuenta que al inicio de la enfermedad, se debe empezar con un FAME tradicional o en combinación, mientras que con el FAME biológico se usa después de haber iniciado el tratamiento con el FAME tradicional.

Así mismo, el Metotrexato debe ser usado como primer FAME tradicional en el inicio de la enfermedad como monoterapia o en combinación; en la cual se debe agregar glucocorticoides en dosis bajas a altas para pacientes que nunca han tomado nada de esos medicamentos para

tratar esa enfermedad. Otro rasgo es que ya en caso de que no se puede usar los FAMEs tradicionales por intolerancia o contraindicación; se usa los agentes biológicos en monoterapia como: Adalimumab, Certolizumab y Etanercept.

Sin embargo, al no poder usar los FAMEs tradicionales por motivo de que el objetivo terapéutico no fue alcanzado; entonces se debe usar en combinación con otro FAME tradicional o con un agente biológico. En otras palabras, el uso de las terapias biológicas es solo como segunda opción en caso de fallo con los FAMEs tradicionales. Y como último detalle, no es recomendable suspender el tratamiento con agente biológico; ya que puede sufrir una recaída. Luego, si se observa una baja actividad inflamatoria persistente; es necesario que las dosis de los FAMEs disminuyan progresivamente en relación con las características del paciente.

Para el colegio de farmacéuticos, actualizar las recomendaciones brindadas por EULAR, German guidelines, Consenso SER, Colegio Americano y Asociación Costarricense de Reumatología para adquirir información de forma oficial; con el fin, de brindar a los reumatólogos el mejor tratamiento a los pacientes con artritis reumatoide.

También, considerar la actualización de los protocolos aprobados por la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) relacionados con las terapias para tratar la artritis reumatoide. Además, establecer las recomendaciones actualizadas a lo largo de los años para encontrar la que tiene mejor criterio y que sea útil en la vida cotidiana. Es decir, seleccionar la recomendación más importante y desafiante para tratar dicha enfermedad.

Para los laboratorios farmacéuticos, realizar más investigaciones de la artritis reumatoide; con el fin, de producir medicamentos innovadores que pueden tratar más específico en cierta área de la enfermedad y así, mejorar aún la calidad de vida de los pacientes.

REFERENCIAS

- Acón, D; Zapata, N.; Méndez, A. (2012). *Reumatología: Artritis Reumatoide. Revista Médica de Costa Rica y Centroamerica LXIX*. Recuperado de: <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/602/art24.pdf>
- 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.
- Albrecht, K.; Krüger, K.; Wollenhaupt, J.; Alten, R.; Backhaus, M.; Baerwald, C.; Bolten, W.; Braun, J.; Burkhardt, H.; R., G.; Gaubitz, M.; Gause, A.; Gromnica, E.; Kellner, H.; Kuipers, J.; Krause, A.; Martin, H.; Manger, B.; Nüblein, H.; Georg, H.; Rubbert, A.; Schneider, M.; Specker, C.; Schulze, H.; Peter, H.; Wassenberg, S.; Müller, U. German guidelines for the sequential medical treatment of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Rheumatol Int*, 34, 1-9. Doi: 10.1007/s00296-013-2848-3
- Álvarez, N; R., T; A., J; García, C; Sánchez, A.; Fernández, A. (2017). Supervivencia a largo plazo de los fármacos biológicos anti-TNF subcutáneos administrados durante os años 2008-2012 en una cohorte de pacientes con artritis reumatoide. *Reumatología Clínic*, Doi: <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2017.04.007>.
- Balsa, A.; Blanco, R.; Hernández, B.; Medina, J.; Muñoz, S.; Miquel, J.; Román, J. (2014). *Manual SER de enfermedades reumáticas*. 6ª Edición. Barcelona: Elsevier España, S.L. Recuperado de: <http://www.ser.es/wp-content/uploads/2015/10/Manual-SER.pdf>
- Balsa, A. (2011). Definiendo la remisión en la artritis reumatoide: nuevos criterios de la ACR/EULAR. *Reumatol Clín.*, 6(53), S12-S15. Recuperado de: <http://www.elsevier.es>
- Barreto, N.; Correia, C.; Mabel, E. (2007). *Tratamiento de la artritis reumatoidea. Revista de posgrado de la vía cátedra de medicina*, 173. Recuperado de: http://med.unne.edu.ar/revista/revista173/3_173.pdf
- Blanco, F; Ballina, J; Carbonell, J; Martín, E; Tornero, J; Ramírez, E; Galván, J. (2011). Estudio descriptivo de la utilización de los FAMES en los pacientes con artritis reumatoide o artritis persistente que inician tratamiento farmacológico en España. *Reumatología Clínica*, 7(2), 88-93. Recuperado de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1699258X10001087>

- Blanco, M.; Shunchao, K.; Xueqing, Li. (). La comorbilidad y su valor para el medico generalista en Medicina Interna. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*,13-22. Recuperado de: <http://scielo.sld.cu/pdf/rhcm/v16n1/rhcm04117.pdf>
- Buehring, B; C., E.; Barilla, M.; Terry, M; L., R. (2011).*Rheumatoid arthritis*.Recuperado de:<https://www.clinicalkey.com/#!/search/rheumatoid%2520arthritis%25202011>
- Busquets, N; Carmona, L.;Surís, X. (2011). Revisión sistemática: eficacia y seguridad del tratamiento anti- TNF en pacientes ancianos. *Reumatología clínica*, 7 (2), 104-112. Recuperado de:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1699258X10001002>
- Castillo, M. (2015). *Estudio de terapias biológicas contra la artritis reumatoide para la creación de una gran educacional para el farmacéutico de comunidad* (Trabajo para optar licenciatura en farmacia). San José: Universidad de Iberoamérica.
- El uso de MTX junto con adalimumab hace que la actividad de la artritis reumatoide sea menor. (2013, Julio 12). Recuperado de: <http://www.jano.es/noticia-el-uso-mtx-junto-con-20152#>
- F., M.; M., E.; S., G. (2013). Terapia biológica en enfermedades reumatológicas. *RevMedHered*, 24, 141-155.Recuperado de: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1018-130X2013000200008&script=sci_arttext
- FDA.(2011). *HUMIRA (adalimumab)*.North Chicago: Abbott Laboratories. Recuperado de: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/125057s0276lbl.pdf
- FDA.(2012). *ENBREL (etanercept)*.Thousand Oaks: Amgen y Pfizer Laboratories. Recuperado de: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/103795s5503lbl.pdf
- Fernández, A; Pérez Rodríguez N, Piñeiro S, López Rodríguez I y López García V. (2012). Terapias biológicas en artritis reumatoide: Análisis del coste de las alternativas terapéuticas.*Galicia Clin*, 73 (4), 143-146. Recuperado de: <http://www.galiciaclinica.info/PDF/21/371.pdf>
- Fernández, G. (2006). *Salud e interculturalidad en América Latina: Antropología de la Salud y Crítica Intercultural*. Primera edición. Ecuador: Ediciones ABYA-YALA. Recuperado de: <https://books.google.co.cr/books?id=XRJp2vOPIVYC&pg=PA36&dq=terapias+tradicionales+que+son&hl=es419&sa=X&ved=0ahUKEwisYJKegK7VAhWCYyYKHVaECU4Q6AEINjAD#v=onepage&q=terapias%20tradicionales%20que%20son&f=false>

- Fernández, L.; Vázquez, B.; Fernández, J.; Moreno, P.; Fruns, I.; Liso, J. (2008). Calidad de vida en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento ambulatorio con anti-TNF. *Farmacia hospitalaria*, 32(3), 178-181. Doi: [https://doi.org/10.1016/S1130-6343\(08\)72837-X](https://doi.org/10.1016/S1130-6343(08)72837-X)
- Fox, S. (2013). *Fisiología Humana*. Decimotercera edición. México D.F.: McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A.
- Fox, S. (2014). *Fisiología Humana*. Séptima edición. España: McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A.
- González, I. (2009). Tratamiento de inicio en la artritis reumatoide con tratamientos biológicos. Postura en contra. *Reumatología Clínica*, Doi: <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2008.11.008>
- Grossman, S. y Mattson, C. (2014). *Fisiopatología: Alteraciones de la salud. Conceptos básicos*. 9ª Edición. España: Wolters Kluwer Health España, S.A.
- Hernández, R; Fernández, C.; Baptista, P. (2014). *Metodología de la investigación*. Sexta edición. México D.F.: McGraw-Hill/Interamericana Editores, S.A. de C.V.
- Huang, L.; Lv, Q.; Xie, D.; Shi, T. y Wen, C. (2016). Deciphering the potential pharmaceutical mechanism of Chinese traditional medicine (Gui-Zhi-Shao-Yao-Zhi-Mu) on rheumatoid arthritis. *Scientificreports*. Doi: 10.1038.
- Iglesias, A; Quintana, G.; Félix, J. (2006). Prehistoria, historia y arte de la Reumatología: Inicios de las palabras reuma, artritis reumatoide, artritis juvenil, gota y espondilitis anquilosante. *Revista Colombiana de Reumatología*, 13(1),21-47. Recuperado de: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcrc/v13n1/v13n1a03.pdf>
- Lusthaus, C.; Helene, M.; Anderson, G.; Carden, F.; Plinio, G. (2002). *Evaluación organizacional: Marco para mejorar el desempeño*. Washington: Banco Interamericano de Desarrollo y Centro Internacional de Investigaciones para el Desarrollo. Recuperado de: <https://books.google.co.cr/books?id=Ex47GKcteH0C&pg=PA117&dq=efectividad+definicion&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwifj7Ob-63VAhXJ4iyKHD6SCRkQ6AEIJTAA#v=onepage&q=efectividad%20definicion&f=false>

- Lee, J.; Mason, R.; Martin, L. (2014). Biologic therapy response and drug survival for females compared to males with rheumatoid arthritis: a cohort study. *Rheumatol Int.* Doi: 10.1007/s00296-014-2999-x
- Madriz, T. (2009). *Análisis comparativo de la relación costo-beneficio de la terapia con inhibidores monoclonales del factor necrosis tumoral, Adalimumab y Etanercept, en el tratamiento de artritis reumatoide refractaria, de los pacientes del Servicio de Reumatología del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia* (Trabajo para optar por el grado de licenciatura en farmacia). San José: Universidad Internacional de las Américas.
- Moreano, H. (2005). *Colombia y sus vecinos frente al conflicto armado*. Primera Edición. Ecuador: Ediciones ABYA-YALA. Recuperado de: https://books.google.co.cr/books?id=aaasGxrkXZIC&pg=PA49&dq=que+es+seguridad&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwjar9eA_q3VAhWJ8CYKHa3ZCn8Q6AEIVzAJ#v=onepage&q=que%20es%20seguridad&f=false
- Mas, J. (2008). La terapia biológica en las enfermedades reumáticas. *Medicina Balear*, 23(3), 11-16. Recuperado de: http://www.medicinabalear.org/numeros%20anteriores/revistas/VOL23/vol23_n3/originales.pdf
- Noa, M; Más, R; Mendoza, S.; Valle, M. (2011). Fisiopatología, tratamiento y modelos experimentales de artritis reumatoide. *RevcubanaFarm*, 45(2). Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152011000200014
- Ortega, L; Mayorga, I; Prieto, C; Pozo, J; Gutiérrez, E; Pérez, T. (2016). Evolución a largo plazo de la calidad de vida en pacientes con artritis reumatoide tratados con terapias biológicas. *Reumatología Clínica*, Doi: <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2016.11.009>
- Padilla, J. (2014). *Evaluación del tratamiento por seguir en la terapia del dolor que se le brinda al adulto mayor cuando hay reacción alérgica ante medicamentos pertenecientes a los AINES y/o corticoesteroides, en farmacias de comunidad privadas en el cantón de montes de Oca, durante los meses de enero a abril del año 2014* (Trabajo para optar licenciatura en farmacia). San José: Universidad Internacional de las Américas.

- PhD, J.; MS, R.; BS, J.; MBA, M.; Ganz, M. (2017). Comparing Healthcare Costs Associated with Oral and Subcutaneous Methotrexate or Biologic Therapy for Rheumatoid Arthritis in the United States. *American Health & Drug Benefits*, 10(1), 42-49. Recuperado de: www.AHDBonline.com
- Prado, R. (2002). *Efectividad de la Leflunamida en pacientes con artritis reumatoide en pacientes del hospital calderón guardia*(Trabajo para optar por el grado de licenciatura en farmacia).San José: Universidad Internacional de las Américas.
- Querubin, J.;Cardona, 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. Doi: 10.1753.
- Quesada, S. (2001). *Uso de glucocorticoides en pacientes con artritis reumatoide en el Hospital México* (Trabajo para graduarse de medicina).San José: Universidad Iberoamérica.
- 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>
- Ruiz, C.; Parada, A.; Urrego, A.; Gallego, D. (2016). Adherencia al tratamiento en artritis reumatoide: condición indispensable para el control de la enfermedad. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 32 (3), 1-13. Recuperado de: <http://scielo.sld.cu/pdf/mgi/v32n3/mgi12316.pdf>
- Salinas, G.; Vargas, J.; García, E.; Munciño, E.; Galindo, R. (2013). Etanercept y otras terapias biológicas en artritis reumatoide. Un análisis de costo-efectividad. *Rev Med Ins Mex Seguro Soc*, 51(5), 514-521.Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2013/im135f.pdf>
- SanMartí, R.; García, S.; Gracia, J.; Andreu, J.; Balsa, A.; Cáliz, R.; Fernández, A.; Ferraz, I.; Gómez, J.; González, I.; Martín, E.; Martínez, V.; M., A.; Tornero, J.; Marsal, S.; Vicente, J. (2015). Actualización 2014 del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin.*, 11(5), 279-294. Recuperado de: <http://www.reumatologiaclinica.org>

- Schoels, M.; Kapral, T.; Stamm, T.; Smolen, J.; Aletaha, D. (2007). *Step-up combination versus switching of non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: results from a retrospective observational study*. Recuperado de: www.annrheumdis.com
- Segarra, T; Pereira, A; Morla, R; Ruiz, J; Clavaguera, T; Figuls, R; Corominas, H; Geli, C; Roselló, R; José de Agustin, J; Alegre, C; Pérez, C; García, A.;Rodríguez de la Serna, A. (2016). Estudio VARIAR: Valoración de la eficacia y seguridad a corto plazo en artritis reumatoide del uso de Rituximab comparado con Antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa en segunda línea terapéutica en pacientes con artritis reumatoide. Refractarios a un primer antagonista del factor de necrosis tumoral alfa. *Reumatología Clínica*, 12(6), 319-322. Recuperado de: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/detail/detail?vid=5&sid=987c1f33-3de1-49f8-827d-c22cf22e4444%40sessionmgr120&bdata=Jmxhbmc9ZXMmc2l0ZT1laG9zdC1saXZl#AN=119186191&db=lth>
- Sokka, T.; Pincus, T. (2002). Contemporary Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARD) in Patients with Recent Onset Rheumatoid Arthritis in a US Private Practice: Methotrexate as the Anchor Drug in 90% and New DMARD in 30% of Patients. *The Journal of Rheumatology*, 29(12), 2521-2524. Recuperado de: www.jrheum.org
- Tercero, M.; Olalla R. (2010). Artritis reumatoide clínica y arsenal farmacoterapéutico. *FARMACOTERAPIA*, 29(4), 48-57. Recuperado de: http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet? f=10&pident_articulo=13154070&pident_usuario=0&pident_revista=4&fichero=4v29n04a13154070pdf001.pdf&ty=66&accion=L&origen=doymafarma&web=www.doymafarma.com&lan=es
- Uceda, J. (2014). *Análisis de la efectividad y seguridad de las terapias biológicas en una cohorte de artritis reumatoide con una década de seguimiento*. Recuperado de: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=55186>
- Vélez, M.; Faus, M.; Amariles, P. (2010). *Guía de Actuación Farmacéutica en pacientes con Artritis Reumatoide*. Medellín: Medicarte S.A. Recuperado de: https://www.researchgate.net/profile/Pedro_Amariles/publication/216125094_Actuacion_Far

[maceutica en pacientes con artritis reumatoide/links/0f3f44fdd4dd991122342903/Actuacion-Farmaceutica-en-pacientes-con-artritis-reumatoide.pdf](#)

Yuan, H.; Zhang, X.L.; Zhang, X.H.; Meng, L.; Wei, J. (2015). Analysis of patents on anti-rheumatoid arthritis therapies issued in China. *Expert Opin. Ther. Patents*, 25(8), 1-22. Doi: 10.1517/13543776.2015.1044972

Ziegler, S.; Huscher, D.; Karberg, K.; Krause, A.; Wassenberg, S.; Zink, A. (2010). Trends in treatment and outcomes of rheumatoid arthritis in Germany 1997-2007: results from the National Database of the German Collaborative Arthritis Centres. *Ann Rheum Dis*, 69, 1803-1808. Doi: 10.1136/ard.2009.122101