

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE FARMACIA**

**RECOMENDACIÓN FARMACÉUTICA PARA EL
TRATAMIENTO DEL DOLOR E INFLAMACIÓN AGUDO DE
LA ARTRITIS REUMATOIDE EN PACIENTES CON
HIPOTIROIDISMO Y/O HIPERTENSIÓN ARTERIAL QUE
ACUDEN A LA FARMACIA COMUNITARIA**

TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA

KEYLOR ACHIO UREÑA

TUTOR:

DRA. YAJAIRA QUESADA ROJAS

LECTOR:

DRA. ERIKA GATGENS ROJAS

SAN JOSÉ, AGOSTO, 2017

CONTENIDO

RESUMEN	20
ABSTRACT	21
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	22
Planteamiento del Problema.....	22
Objetivos	23
Objetivo General.....	23
Objetivos específicos.	23
Justificación.....	24
Antecedentes	27
Internacionales.....	28
Nacionales	37
Proyecciones.....	38
CAPÍTULO II: MARCO DE REFERENCIA	39
Consulta Farmacéutica	39
Recomendación farmacéutica.....	39
Prevención de las enfermedades.....	40
Educación en salud	40
Articulaciones Esqueléticas.....	41
Alteraciones de las articulaciones esqueléticas	42
Proceso Inflamatorio	43
Dolor Agudo.....	43
Artritis Reumatoide.....	44
Etiología y patogénesis.....	45
Epidemiología.....	46
Manifestaciones clínicas.....	46
Manifestaciones articulares.....	47
Manifestaciones extraarticulares.....	47
Complicaciones y trastornos asociados a la artritis reumatoide	48
Diagnóstico	49
Tratamiento de la artritis reumatoide.....	50

Tratamiento farmacológico.....	51
Antiinflamatorios no esteroideos (AINE).....	51
Clasificación de los AINE.....	53
Mecanismo de acción.....	54
Interacciones.....	59
Reacciones adversas.....	59
Corticosteroides.....	61
Mecanismo de acción.....	61
Interacciones.....	66
Reacciones adversas.....	66
Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME).....	67
Tipos de FARME.....	68
Reacciones adversas.....	70
Tratamiento no farmacológico.....	70
Hipotiroidismo.....	71
Acciones de las hormonas tiroideas.....	72
Etiología del hipotiroidismo.....	73
Manifestaciones clínicas del hipotiroidismo.....	74
Tratamiento del hipotiroidismo.....	75
Hipertensión Arterial.....	76
Epidemiología.....	76
Tipos de hipertensión arterial.....	77
Etiología y patogénesis.....	77
Factores de riesgo de la hipertensión arterial.....	77
Factores de riesgo no modificables.....	77
Factores de riesgo modificables.....	78
Tratamiento de la hipertensión arterial.....	78
Riesgo Relativo.....	85
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO.....	87
Enfoque.....	87
Diseño / Método.....	88

Fuentes de Información.....	88
Criterios de inclusión.....	88
Criterios de exclusión	89
Unidades de Análisis.....	90
Proceso para la Recolección de Datos.....	91
Fase I.....	91
Fase II	91
Fase III.....	91
Fase IV.....	91
Fase V	91
Cronograma.....	92
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	93
Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)	93
Recomendaciones para el uso apropiado de AINE en reumatología.....	93
AINE más utilizado en la artritis reumatoide	95
Corticosteroides.....	97
Eficacia del uso de glucocorticoides en la artritis reumatoide	97
Glucocorticoides más utilizados en la artritis reumatoide.....	98
Interacción farmacológica.....	99
Uso concomitante de los AINE y los corticosteroides	100
Uso concomitante de AINE y los fármacos antihipotiroides	100
Uso concomitante de corticosteroides y los fármacos antihipotiroides.....	101
Interacciones farmacológicas de los AINE y los fármacos antihipertensivos.....	102
Inhibidores de la enzima convertora de angiotensina.....	103
Antagonistas de los receptores de angiotensina II.	103
Bloqueadores beta.....	103
Bloqueadores de los canales de calcio.	103
Interacciones farmacológicas de los corticosteroides y los fármacos antihipertensivos	107
Reacción adversa a un medicamento	107
Reacciones adversas manifestadas de los antiinflamatorios no esteroideos.....	108
Gastrointestinales.....	108

Cardiovasculares.....	110
Renales y hepáticas.....	114
Reacciones adversas manifestadas de los corticosteroides.....	116
Osteoporosis.....	116
Riesgo de infecciones.....	117
Diabetes mellitus.....	117
Otras complicaciones.....	118
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	120
Conclusiones.....	120
Recomendaciones.....	122
Estudiantes de Farmacia.....	122
Farmacéuticos.....	122
Colegio de Farmacéuticos.....	123
Médicos.....	123
REFERENCIAS.....	124
APÉNDICES.....	130
Apéndice: Algoritmo de la recomendación farmacéutica para el tratamiento del dolor e inflamación agudo de la artritis reumatoide en pacientes con hipotiroidismos y/o hipertensión arterial que acuden a la farmacia comunitaria.....	130

TABLAS

Tabla 1. Manifestaciones que presentan las articulaciones que se ven afectadas en los pacientes con Artritis Reumatoide.	47
Tabla 2. Manifestaciones extraarticulares que pueden llegar a presentar los pacientes con Artritis Reumatoide.....	48
Tabla 3. Características de las enzimas COX-1 y COX-2.	53
Tabla 4. Propiedades de fármacos antiinflamatorios no esteroideos inhibidores no selectivos de la COX.	55
Tabla 5. Propiedades de fármacos antiinflamatorios no esteroideos inhibidores selectivos de la COX-2.	58
Tabla 6. Acciones antiinflamatorias de los glucocorticoides.	61
Tabla 7. Propiedades farmacológicas de los glucocorticoides.	63
Tabla 8. Reacciones adversas de los corticosteroides.	67
Tabla 9. Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) tradicionales.	68
Tabla 10. Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) biológicos.	70
Tabla 11. Manifestaciones clínicas del hipotiroidismo.	74
Tabla 12. Propiedades de la levotiroxina en el tratamiento del hipotiroidismo.	75
Tabla 13. Clasificación de la hipertensión, según la presión arterial.	76
Tabla 14. Propiedades farmacológicas de los antihipertensivos.	80
Tabla 15. Resultados de los ensayos clínicos.	85
Tabla 16. Unidades de análisis.	90
Tabla 17. Cronograma.	92
Tabla 18. Recomendaciones para el uso apropiado de AINE en reumatología.	93
Tabla 19. AINE utilizado y tiempo de consumo de estos.	96
Tabla 20. Dosificación de los glucocorticoides más utilizados en la artritis reumatoide.	98
Tabla 21. Fármacos que pueden alterar la función tiroidea sin causar disfunción.	102
Tabla 22. Interacciones farmacológicas entre AINE y antihipertensivos.	105
Tabla 23. Medicamentos sin evidencia suficiente sobre interacción AINE y antihipertensivo.	106
Tabla 24. Eventos gastrointestinales del celecoxib vs. diclofenaco más omeprazol.	108
Tabla 25. Reacciones adversas manifestadas por los glucocorticoides.	118

FIGURAS

Figura 1. Estructura de una articulación sinovial o diartrodial.	42
Figura 2. Inflamación de la membrana sinovial.	45
Figura 3. Prevalencia global de la Artritis Reumatoide.	46
Figura 4. Síntesis de los eicosanoides.	52
Figura 5. Clasificación de los antiinflamatorios no esteroideos.	54
Figura 6. Anatomía de la glándula tiroidea.	72
Figura 7. Selección de los artículos.	89

GRÁFICOS

Gráfico 1. Egresos hospitalarios por Artritis Reumatoide en la Caja Costarricense de Seguro Social por cada año.	25
Gráfico 2. AINE más utilizado en la artritis reumatoide.....	95
Gráfico 3. Tipo de AINE más utilizado en la artritis reumatoide.	96
Gráfico 4. Glucocorticoide más utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoide.....	99
Gráfico 5. Grupos de medicamentos que se utilizan concomitantes en pacientes hipotiroideos.	101
Gráfico 6. Riesgo relativo de las complicaciones gastrointestinales de los AINE.	109
Gráfico 7. Riesgo relativo de los eventos cardiovasculares de los AINE.	111
Gráfico 8. Factores de riesgo cardiovasculares en pacientes que reciben coxibs.	114
Gráfico 9. Riesgo relativo de los eventos renales de los AINE.	115

RESUMEN

El presente trabajo de investigación se realiza mediante una revisión bibliográfica, cuyo objetivo general es analizar la recomendación farmacéutica idónea para el tratamiento del dolor e inflamación agudo de la artritis reumatoide, en pacientes con hipotiroidismo y/o hipertensión arterial que acuden a la farmacia comunitaria.

El dolor y la inflamación constituyen un motivo muy frecuente de consulta en la farmacia comunitaria, por lo que la recomendación farmacéutica debe estar basada en criterios científicos que contribuyan a resolverlo, sin que el control de las cifras de T3 y T4 o la presión arterial puedan verse alteradas en el caso de pacientes con hipotiroidismo o hipertensión arterial.

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

Las recomendaciones específicas sobre tratamiento farmacológico fueron formuladas teniendo en cuenta las posibles interacciones y/o contraindicaciones y las reacciones adversas de los fármacos en los pacientes con hipotiroidismo y/o hipertensión arterial. Como tratamiento de primera línea por su mejor perfil riesgo/beneficio, el uso de ácido acetilsalicílico o celecoxib y prednisolona son el tratamiento farmacológico más adecuado en dichos pacientes. Siempre y cuando se recomiende realizar un monitoreo frecuente de los niveles de las hormonas tiroideas y las cifras de la presión arterial.

Palabras claves: artritis reumatoide, antiinflamatorios no esteroideos, corticosteroides, hipotiroidismo, hipertensión arterial.

ABSTRACT

The present research is developed by a bibliographic review, whose general objective is to analyze the suitable pharmaceutical recommendation for the treatment of pain and inflammation of rheumatoid arthritis in patients with hypothyroidism and/or hypertension that attend the community pharmacy.

Pain and inflammation are a frequent reason for consultation in the community pharmacy, so the pharmaceutical recommendation should be based on scientific criteria that contribute to solve it without the control of the T3 and T4 ciphers or blood pressure being altered in the case of patients with hypothyroidism or arterial hypertension.

After designing a search strategy, the selection of the bibliographic sources was carried out and the recollection of information was carried out. The bibliographic search was done in online databases, such as; ELSEVIER, SciELO, Ampmd, Redalyc and PubMed.

Specific recommendations on pharmacological treatment were formulated considering possible interactions and/or contraindications and adverse drug reactions in patients with hypothyroidism and/or arterial hypertension. As a first-line treatment because of its better risk/benefit profile, the use of acetylsalicylic acid or celecoxib and prednisolone are the most appropriate pharmacological treatment in these patients. If frequent monitoring of thyroid hormone levels and blood pressure ciphers is recommended.

Keywords: rheumatoid arthritis, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroids, hypothyroidism, arterial hypertension.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

En este capítulo, se muestra una introducción al planteamiento del problema, se presenta, tanto el objetivo general como los específicos. Seguidamente, se da una justificación del tema debido a la importancia que tiene en el gremio de la farmacia. Además, se exponen los antecedentes internacionales y nacionales que se encuentran estrechamente relacionados con la presente investigación y, por último, se detallan las proyecciones que se pretenden lograr.

Planteamiento del Problema

El dolor y la inflamación en las articulaciones son dos de los síntomas más comunes de la artritis reumatoide y se estima que aproximadamente más del 20% de las consultas realizadas en una farmacia comunitaria están relacionadas con algún tipo de dolor. En el caso de los dolores agudos, el profesional farmacéutico puede recomendar medicamentos de venta libre y será responsabilidad del mismo indicar al paciente su correcta administración. (García, 2013, p. 24)

La Asociación Costarricense de Reumatología indica que aproximadamente entre el 0,5% y 1,0% de la población de Latinoamérica sufre de artritis reumatoide en una proporción de dos mujeres por cada hombre. Por otra parte, la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) indicó que al año se diagnostican unos 400 pacientes con la enfermedad. (La Nación, 2014, párr. 4)

Actualmente, es muy común que la población costarricense adulta padezca de dos o más enfermedades crónicas a la vez, esto conlleva a la administración simultánea de no sólo un medicamento, sino de varios medicamentos. Por lo que el profesional farmacéutico deberá seleccionar un medicamento específico perteneciente a una clase farmacológica desde criterios de eficacia, seguridad, costo y conveniencia.

Cabe señalar que los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se encuentran entre los medicamentos que más se consumen en cualquier parte del mundo, debido a su condición de venta sin la necesidad de receta médica y, además por su eficaz uso en diversos padecimientos dolorosos e inflamatorios en reumatología.

Por otra parte, existen los corticosteroides, los cuales son fármacos eficaces en procesos inflamatorios, sin embargo, su uso prolongado presenta innumerables reacciones adversas perjudiciales para la salud del paciente.

Ante la situación expuesta, se plantean las siguientes preguntas: ¿Cuántos costarricenses sufren de artritis reumatoide y además, tienen hipertensión arterial?, ¿Cuál es la recomendación farmacéutica para el tratamiento del dolor e inflamación agudo en pacientes con hipertensión arterial?, ¿Cuántos costarricenses sufren de artritis reumatoide y además, tienen hipotiroidismo?, ¿Es seguro el uso de AINE para el tratamiento del dolor e inflamación agudo de la artritis reumatoide?, ¿Cuál es la recomendación farmacéutica para el tratamiento del dolor e inflamación agudo en pacientes con hipotiroidismo?

Dado lo anterior, se genera la pregunta central de esta investigación: ¿Cuál es la recomendación farmacéutica idónea para el tratamiento del dolor e inflamación agudo de la artritis reumatoide en pacientes con hipotiroidismo y/o hipertensión arterial que acuden a la farmacia comunitaria?

Objetivos

Objetivo General

Analizar la recomendación farmacéutica idónea para el tratamiento del dolor e inflamación agudo de la artritis reumatoide, en pacientes con hipotiroidismo y/o hipertensión arterial que acuden a la farmacia comunitaria.

Objetivos específicos.

Identificar los antiinflamatorios no esteroideos y corticosteroides más utilizados para el tratamiento del dolor e inflamación agudo de la artritis reumatoide.

Señalar los antiinflamatorios no esteroideos y corticosteroides que presentan interacciones farmacológicas en pacientes con hipotiroidismo y/o hipertensión arterial.

Indicar las reacciones adversas que presentan los antiinflamatorios no esteroideos y corticosteroides en el tratamiento del dolor e inflamación agudo de la artritis reumatoide.

Justificación

La realización de la presente investigación es conveniente debido a que el dolor e inflamación agudo son un motivo frecuente de consulta en la farmacia comunitaria, en donde los pacientes buscan el medicamento más seguro y eficaz para tratar sus dolencias. La investigación servirá como fuente de información para el profesional farmacéutico, brindándole una herramienta basada en criterios científicos para poder realizar la recomendación farmacéutica pertinente en el tratamiento del dolor e inflamación agudo de la artritis reumatoide en pacientes con hipotiroidismo y/o hipertensión arterial que acuden a la farmacia comunitaria.

La recomendación farmacéutica es una de las actividades cotidianas más importantes que involucra al farmacéutico que regenta la farmacia comunitaria. En donde, el farmacéutico debe realizar una pequeña entrevista al paciente, con el fin de recopilar toda la información necesaria y de este modo lograr una recomendación farmacéutica exitosa. El profesional farmacéutico está capacitado para recomendar medicamentos de venta sin receta médica para el tratamiento de procesos agudos, tales como el dolor y la inflamación. (García, 2013, p. 25)

Al respecto, el tratamiento de los síntomas menores se requiere que la actuación de dicho profesional esté orientada por criterios científicos, basados en la mejor evidencia disponible, para así brindar la recomendación farmacéutica más idónea. Con frecuencia, las consultas de las personas que acuden a la farmacia comunitaria son para resolver síntomas menores que presentan enfermedades crónicas y la mayoría se trata de pacientes polimedicados. (López, Carbajal y López, 2016, p. 35)

Una de las enfermedades crónicas que afecta a la población costarricense, es la artritis reumatoide, la cual es una enfermedad crónica que avanza progresivamente, es autoinmune e incapacitante, la causa aún se desconoce, pero la enfermedad se caracteriza por una inflamación persistente, que afecta a las articulaciones principalmente en mano, muñeca y pies. La inflamación persistente conlleva a la destrucción del cartílago, erosión ósea y deformidad articular. (Acón, Zapata y Méndez, 2012, p. 299)

La artritis reumatoide es una enfermedad que hasta la fecha no tiene cura, por lo tanto, el abordaje terapéutico son el tratamiento de los síntomas. Estudios demuestran que la inflamación característica de la enfermedad se encuentra estrechamente relacionada con la destrucción del

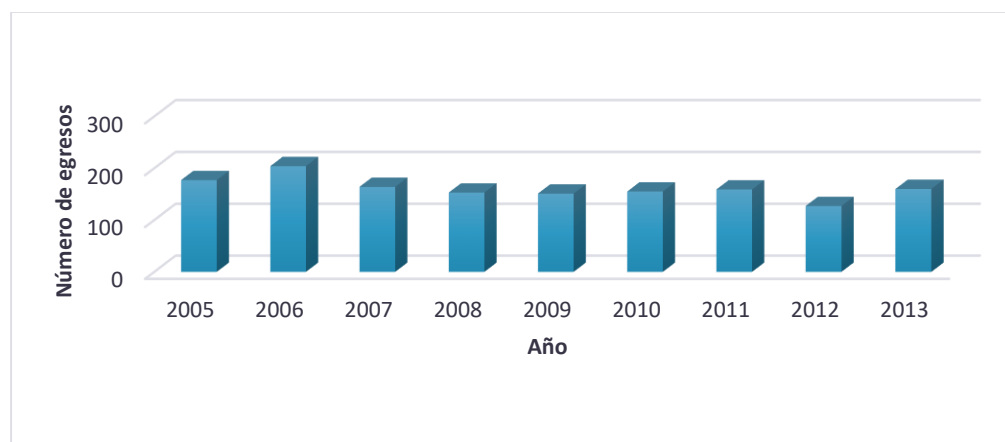
cartílago, erosión ósea y deformidad articular. Por lo que, si se trata la inflamación antes de que ocurra el daño articular, se lograría mejorar la sintomatología del paciente y se previene el daño estructural y demás complicaciones a mediano y largo plazo. (Díaz, 2011, pp. 4-5)

Por lo tanto, los resultados de la presente investigación pretenden beneficiar a la población con artritis reumatoide que acuden a la farmacia comunitaria. Otorgando una fuente de información al profesional farmacéutico para que pueda realizar la recomendación farmacéutica idónea para el dolor y la inflamación característica de la enfermedad y de este modo poder contribuir al mejoramiento de la salud pública.

La elección del medicamento por recomendar por parte del profesional farmacéutico es de crucial importancia para el mejoramiento de la sintomatología en estos tipos de pacientes, ya que si se trata de una manera correcta y temprana se puede llegar a prevenir los daños y deformaciones articulares característicos de la enfermedad.

El Área de Estadísticas de Salud de la Caja Costarricense de Seguro Social reportó un total de 1441 pacientes con artritis reumatoide egresados en los distintos hospitales nacionales durante los últimos diez años (CCSS, 2014). Lo cual representa un problema real que sufre la población costarricense, en donde se podría reducir el progreso y deterioro de la enfermedad si desde que inician los dolores e inflamaciones de las articulaciones se trata de una manera correcta. Esta investigación pretende poder resolver dicho problema.

Gráfico 1. Egresos hospitalarios por Artritis Reumatoide en la Caja Costarricense de Seguro Social por cada año.



Fuente: Área de Estadística de Salud de la CCSS (2014)

Con lo anterior, se deduce que la artritis reumatoide no tiene una incidencia tan alta como otras patologías en nuestro país, sin embargo, parte de la población la padece y es por esto que se considera que la artritis reumatoide es una patología que se debe estudiar con el fin de lograr un tratamiento que mejore la calidad de vida de las personas que la padecen. (Carballo, 2015, pp. 15-16)

El Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF) en el año 2016 señala que:

La Farmacia Comunitaria, por su accesibilidad y disponibilidad, es el establecimiento sanitario más próximo para todos los ciudadanos, por lo que está en una posición única para realizar actividades de promoción de la salud y de prevención de la enfermedad. (p. 5)

En concordancia con lo anteriormente citado, actualmente, las personas acuden a la farmacia para poder solucionar los pequeños problemas de salud, quizás cuando comienza la sintomatología de graves enfermedades, es por ello que, si el paciente presenta un dolor e inflamación persistente en las articulaciones de las manos y acude a la farmacia para poder solucionar este mal, será deber del farmacéutico competente brindar la recomendación farmacéutica pertinente para el tratamiento de la sintomatología y alentar al paciente si el dolor persiste que acuda a un reumatólogo para poder descartar o diagnosticar de una forma temprana la enfermedad.

El reumatólogo Ricardo Sáenz comentó que la artritis reumatoide “es una enfermedad que sigue llena de mitos. Por ejemplo, hay quienes creen que solo los adultos mayores la viven, cuando también puede aparecer en personas jóvenes, por lo que no debe descartarse.” (La Nación, 2016, párr. 3). Por lo tanto, la artritis reumatoide es una enfermedad que no solo afecta a la población adulta, sino también a la población joven, quienes no podrán ser eximidos de padecer la enfermedad y cualquier síntoma que presenten será motivo de alarma.

Con la presente investigación se puede revisar algunos aspectos por tomar en cuenta en el momento de recomendar un medicamento por parte del profesional farmacéutico para un paciente en específico, pues se profundizarán algunos aspectos que pueden actualizar algunos datos ya estudiados, tales como; Las principales interacciones, contraindicaciones y reacciones adversas de

los medicamentos para tratar el dolor e inflamación agudo de la artritis reumatoide en pacientes con hipotiroidismo y/o hipertensión arterial, como los presentes en la siguiente cita:

En la práctica médica, el uso conjunto de los analgésicos-antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y antihipertensivos es común, por la coexistencia de artrosis e hipertensión arterial (HTA), especialmente en mayores de 60 años. Sin embargo, el uso simultáneo de estos medicamentos puede causar problemas asociados a interacciones medicamentosas, especialmente de efectividad del tratamiento antihipertensivo. En general, los efectos adversos asociados con AINE son bien conocidos, aunque la posible influencia en el aumento de las cifras de presión arterial (PA) es controvertida. Algunos expertos recomiendan suspender los AINE o utilizarlos ocasionalmente; mientras que otros establecen que el grado de elevación de la PA, para la mayoría de AINE, es de unos escasos mmHg y, por tanto, ajustando la dosis de los antihipertensivos se compensaría la interacción. (Villa et al, 2014, p. 465)

En la investigación de este tema se podrá concluir la recomendación farmacéutica para el tratamiento idóneo del dolor e inflamación agudo de la artritis reumatoide. En donde se valorará el riesgo y el beneficio de los medicamentos para elegir el que más se adecue a las necesidades de los pacientes con hipotiroidismo y/o hipertensión arterial.

Por último, es importante señalar que esta investigación es viable, debido a que se dispone de los recursos necesarios para llevarla a cabo, ya que se realizará mediante la examinación de bibliografía publicada acerca del tema en los últimos diez años. Se analizará y discutirá la información recopilada de artículos científicos publicados en bases de datos confiables.

Antecedentes

Para la recolección de los antecedentes nacionales e internacionales relacionados con esta investigación, se utilizaron bases de datos electrónicas, tales como ELSEVIER, SciELO, PubMed, Ampmd, Redalyc y bases de datos de universidades a nivel nacional; Se destacan la Universidad de Costa Rica (UCR), la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), la Universidad Iberoamericana (UNIBE), la Universidad Latina de Costa Rica (ULATINA) y la Universidad Internacional de las Américas (UIA).

Después de la búsqueda exhaustiva de antecedentes se lograron identificar 23 antecedentes internacionales y dos nacionales, los cuales se describirán a continuación:

Internacionales

La Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas en México publicó un artículo en el año 2007, titulado: “Efectos secundarios de los antiinflamatorios no esteroideos a nivel gastrointestinal, renal y cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide II.” El cual tuvo por objeto conocer la frecuencia de los efectos secundarios de los antiinflamatorios no esteroideos a nivel gastrointestinal, renal y cardiovascular en los pacientes con artritis reumatoide. Se realizó por medio de un estudio observacional, longitudinal, prospectivo y descriptivo a un total de 63 pacientes, de los cuales el 20,6% eran hipertensos. Se utilizó, tanto AINE inhibidores no selectivos y selectivos de COX-2. Como resultado se obtuvo que dos de los pacientes demostraron efectos secundarios gastrointestinales del tipo de úlcera gástrica, se reportó daño renal en ocho de los pacientes y en 14 de los pacientes se encontró aterosclerosis carotídea. (Leyva, Martínez, Naranjo y Balcázar, 2007)

Este antecedente es de gran importancia, debido a que identifica algunos de los efectos secundarios que pueden sufrir los pacientes que utilizan los antiinflamatorios no esteroideos en el tratamiento de la artritis reumatoide.

Seguidamente en el año 2007, el Servicio de Reumatología en el Hospital Universitario Puerta de Hierro en España, publicó un artículo de revisión llamado: “Uso de glucocorticoides en la artritis reumatoide. ¿Cuándo y cómo deben usarse los esteroides en la artritis reumatoide?” Con el fin de identificar el beneficio que tiene la administración de los glucocorticoides en el tratamiento de la artritis reumatoide y los efectos secundarios a largo plazo. Para ello, se realizó una recopilación de ensayos clínicos que han investigado el papel de los glucocorticoides a dosis bajas para el tratamiento de la sintomatología de la enfermedad. La mayoría de los ensayos consultados fueron aleatorizados y a doble ciego. El glucocorticoide más utilizado fue la prednisolona en dosis de 5 a 10 mg/día. Los resultados de los ensayos clínicos arrojaron evidencia sólida que las administraciones de glucocorticoides a dosis bajas tienen un efecto positivo en el daño estructural de la artritis reumatoide y los efectos secundarios más frecuentes a largo plazo fueron la hiperglucemia, cataratas y aumento transitorio de peso. (Silva, Fernández y Andreu, 2007)

Por lo tanto, esta investigación amplía el panorama terapéutico para tratar el dolor y la inflamación en la artritis reumatoide. En este caso, por medio de la utilización de glucocorticoides. En esta muestra evidencia de la eficacia y los principales efectos secundarios más comunes que se puede sufrir tras su administración.

Por otra parte, la revista de Reumatología Clínica publicó en el año 2009 un artículo titulado: “Uso apropiado de los antiinflamatorios no esteroideos en reumatología: documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología y el Colegio Mexicano de Reumatología.” Cuyo objetivo fue elaborar recomendaciones para el uso apropiado de AINE en reumatología. Para ello, se seleccionaron dos grupos de panelistas, uno por el Colegio Mexicano de Reumatología y otro por la Sociedad Española de Reumatología. Finalmente, se obtuvieron las recomendaciones sobre el uso seguro de los AINE, con base en la mejor evidencia disponible, la opinión de expertos, el acuerdo entre reumatólogos y la revisión de la literatura. La tendencia es disminuir la frecuencia, la duración y la dosis de AINE en favor de medidas no farmacológicas, analgésicos o fármacos modificadores de los síntomas o del curso de la enfermedad. Además, es obligado identificar perfiles de mayor riesgo de toxicidad, en especial gastrointestinal y cardiovascular. Se recomiendan pautas de actuación y monitorización en los diferentes grupos de riesgo y en pacientes con empleo de antiagregantes plaquetarios, anticoagulación o con terapias concomitantes. (Bori et al, 2009)

Este artículo aporta información confiable por parte de la Sociedad Española de Reumatología y el Colegio Mexicano de Reumatología sobre las recomendaciones para el uso apropiado de AINE en las enfermedades reumáticas.

En el año 2010, la compañía farmacéutica Pfizer realizó un estudio llamado: “Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial.” (Celecoxib contra omeprazol y diclofenaco en los pacientes con osteoartritis y artritis reumatoide (CONDOR): un estudio aleatorizado). Para determinar si el celecoxib tiene menores efectos adversos de tipo gastrointestinal (GI) que la combinación diclofenaco retard más omeprazol en pacientes con artrosis o artritis reumatoide y alto riesgo GI. El estudio fue controlado, aleatorizado, a doble ciego, en grupos paralelos, reclutando pacientes de Europa, Suramérica y Asia. (Chan et al, 2010)

Al finalizar el estudio, el grupo tratado con celecoxib presentó sólo una cuarta parte de los eventos adversos gastrointestinales registrados en el grupo de diclofenaco más omeprazol. Los

autores pudieron determinar que el riesgo de sufrir un efecto adverso GI, fue menor en los pacientes tratados con celecoxib que en los tratados con diclofenaco más omeprazol. (Chan et al, 2010)

Este estudio tiene gran relevancia para la presente investigación, debido a que brinda información sobre cuál de los antiinflamatorios comparados presenta menores efectos adversos de tipo gastrointestinal en pacientes con artrosis o artritis reumatoide.

Además, en el mismo año, se publicó un artículo titulado: “Antiinflamatorios No Esteroides: Efectos Cardiovasculares, Cerebrovasculares y Renales.” Cuyo objetivo fue analizar los efectos cardiovasculares, cerebrovasculares y renales de los AINE. los resultados de estudios clínicos prospectivos y de metaanálisis indican que los inhibidores selectivos de la COX-2 ejercen importantes efectos cardiovasculares adversos, que incluyen aumento del riesgo de infarto del miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal e hipertensión arterial. De modo que todos los fármacos del largo espectro de los AINE se deben prescribir solamente tras consideración del balance riesgo/beneficio. (Batlouni, 2010)

Este artículo es importante, debido a que aporta evidencia a esta investigación sobre los efectos más relevantes de los AINE tradicionales y los coxibs.

También, en el año 2010, la Revista española de cardiología publicó un artículo llamado: “Aspirina, analgésicos y riesgo de hipertensión arterial en la Cohorte SUN.” El objetivo de este estudio fue valorar prospectivamente la asociación del uso habitual de aspirina y otros analgésicos con la incidencia de hipertensión arterial. El cual arroja resultados que evidencian el uso habitual, tanto de aspirina como de otros analgésicos diferentes a la aspirina parece asociarse a mayor riesgo de hipertensión arterial, independientemente de otros factores de riesgo. (Beunza et al, 2010)

Por lo que, este artículo demuestra la asociación del uso de aspirina y los demás AINE pueden provocar un aumento en la presión arterial y por consecuencia aumentar el riesgo de padecer hipertensión arterial.

Así mismo, en el año 2010, la Revista española de cardiología publicó un estudio titulado: “Hipertensión arterial y consumo de analgésicos: claroscuros de un viejo problema.” Cuyo objetivo fue analizar la relación de la hipertensión arterial y el consumo de analgésicos. Resultando que, en sujetos con enfermedad cardiovascular establecida, cualquier efecto consistente en un aumento de las cifras de la presión arterial y, por lo tanto, debe tenerse en cuenta a la hora de prescribir

analgésicos, particularmente si se trata de uso continuado para afecciones crónicas dolorosas. (Camafort y Coca, 2010)

Este estudio es de importancia para esta investigación, debido a que evidencia una vez más el riesgo que conlleva la administración de analgésicos en pacientes con hipertensión arterial.

En el año 2010, la Revista Médica Periódica publicó un artículo llamado: “The comparative safety of analgesics in older adults with arthritis.” (La seguridad comparativa de los analgésicos en los adultos mayores con artritis.) Con el objeto de comparar el riesgo de eventos adversos a largo plazo asociados al uso de diferentes tipos de analgésicos (coxibs, antiinflamatorios no esteroideos y opioides) en los adultos mayores portadores de artritis. Obteniendo que la seguridad comparativa de los analgésicos varía dependiendo del evento de seguridad estudiado. El uso de opioides muestra un mayor riesgo relativo de muchos eventos de seguridad en comparación con los AINE. (Solomon et al, 2010)

Dicho artículo compara el riesgo de eventos adversos asociados a diferentes analgésicos, lo que puede ampliar el panorama y dar una idea de cuáles analgésicos poseen más eventos adversos.

En el año 2011, la Revista de Reumatología Clínica publicó un artículo titulado: “Glucocorticoides en artritis reumatoide: ¿casi siempre o casi nunca?” Con el fin de resumir la evidencia existente sobre el uso de glucocorticoides en artritis reumatoide desde los años cincuentas del siglo XX, hasta las últimas publicaciones. Se obtuvo una evidencia científica sobre los beneficios del uso de glucocorticoides en la artritis reumatoide. Por otro lado, serían necesarios más estudios acerca de los efectos adversos atribuidos a los glucocorticoides, pues los existentes son la mayoría observacionales y de corta duración. (Blanco, Bravo, Rubio, Gil y Gantes, 2011)

Este antecedente es de gran importancia, ya que muestra una evidencia del uso de glucocorticoides en el tratamiento de la artritis reumatoide en cuanto a su capacidad antiinflamatoria y su poder de disminuir la progresión radiológica, principalmente si se utiliza en los inicios de la enfermedad.

Así mismo, en el año 2011, se publicó un artículo llamado: “AINEs en la práctica clínica: lo que hay que saber.” El objetivo de este trabajo fue el de revisar los aspectos más relevantes en cuanto a la eficacia y seguridad del uso de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). En general, los AINE deben utilizarse en ciclos cortos y a dosis más bajas posibles, siempre dentro de su rango

de eficacia, y vigilando de manera específica las complicaciones digestivas, cardiovasculares, renales, hepáticas y hematológicas. (Loza, 2011)

Por lo tanto, esta investigación realizada es de gran importancia para el presente estudio, debido a que ofrece datos relevantes sobre la eficacia de los antiinflamatorios no esteroideos para el tratamiento de la artritis. Además, informa cuál de los fármacos utilizados presenta menores efectos adversos, lo que es un aspecto muy importante a la hora de realizar la recomendación farmacéutica.

En el mismo año anteriormente mencionado, la revista Medicina Clínica publicó un artículo titulado: “Hipotiroidismo primario: consideraciones para una buena utilización del tratamiento con levotiroxina.” Cuyo fin fue determinar factores que pueden originar errores en la dosificación de la levotiroxina. Se revisó la bibliografía disponible al respecto para actualizar, agrupar y divulgar unos conocimientos que los autores de este estudio creen de utilidad clínica para el tratamiento terapéutico óptimo del hipotiroidismo. Se determinó la existencia de malabsorción de la levotiroxina relacionada con interacciones farmacológicas y alimenticias. (Arroyo, Gil, Llauradó y Caixàs, 2011)

En esta ocasión este material es de gran ayuda para la presente investigación, ya que expone determinados fármacos que disminuyen la absorción de levotiroxina o aumentan su metabolismo. Es decir, las interacciones farmacológicas más relevantes en este tratamiento.

En el año 2012, la Revista de Medicina (Bueno Aires) publicó un artículo llamado: “Glucocorticoides: paradigma de medicina traslacional. De lo molecular al uso clínico.” El objetivo de esta revisión fue señalar los aspectos destacados de su farmacología para su uso racional en la práctica clínica. Por lo que se pretendió brindar la dimensión actual de estos fármacos en la terapéutica proyectando sus usos y aplicaciones clínicas desde los mecanismos moleculares, alcanzado así el objetivo propuesto. (Serra, Roganovich y Rizzo, 2012)

Esta revisión es de importancia para la investigación ya que expone los aspectos relacionados con la farmacología de los glucocorticoides para su uso racional en la práctica clínica.

En el mismo año, Investigaciones Andina, publicó un estudio titulado: “Farmacovigilancia de riesgo cardiovascular por antiinflamatorios NO esteroideos COX-2 selectivos.” El cual tuvo por objeto, determinar el riesgo de posibles resultados negativos relacionados con la medicación de

pacientes que reciben COXIB, mediante búsqueda activa en bases de datos de pacientes afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud. Se encontraron 176 pacientes, mayoritariamente mujeres (66,0%) y edad promedio de 59,8 años en 22 ciudades del país. Los medicamentos prescritos fueron celecoxib (79,5%) y etoricoxib (20,5%); el tiempo promedio de uso de COXIB fue 8,1 meses (rango: 1-48 meses). Se hallaron 81 pacientes que tenían algún factor de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial (n=70; 22,5%), dislipidemia (n=22; 7,1%), diabetes mellitus (n=12; 3,9%) y 7 pacientes con empleo de COXIB por más de 18 meses y riesgo cardiovascular asociado, que fueron reportados al responsable de la atención sanitaria, quienes notificaron la modificación de la terapia. (Machado, Giraldo y Ruiz, 2012)

Este estudio permite optimizar los recursos y prevenir resultados negativos asociados con la medicación que puedan causar morbilidad o letalidad en pacientes que requieran el uso de AINE.

También, en el año 2012, la Revista Médica Clínica Condes publicó una revisión llamada: “Seguridad de los fármacos antiinflamatorios no esteroides, incluida la aspirina y el paracetamol (acetaminofeno) en pacientes que reciben metotrexato para la artritis inflamatoria (artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, otras espondiloartritis).” Con el fin de evaluar sistemáticamente la seguridad del uso de los AINE, incluida la aspirina con metotrexato en la artritis reumatoide. En el cual se concluyó que, en el tratamiento de la artritis reumatoide, el uso concomitante de AINE y metotrexato parece ser seguro siempre que haya una monitorización apropiada. Debe evitarse el uso de dosis antiinflamatorias de aspirina. (Colebatch, Marks y Edwards, 2012)

Por lo que esta revisión es muy importante para la investigación ya que describe lo que se conoce acerca del tema de seguridad del uso de fármacos antiinflamatorios no esteroides, o AINE, incluida la aspirina, o el paracetamol (acetaminofeno), o ambos, junto con metotrexato en pacientes con artritis inflamatoria.

Por otro lado, la Revista de Reumatología Clínica publicó en el año 2013 una revisión, titulada: “Actualización del uso de glucocorticoides en la artritis reumatoide.” El cual tuvo por objeto demostrar la acción de los glucocorticoides como fármacos antirreumático modificador de la enfermedad y un favorable perfil de seguridad en la AR de reciente comienzo. Se observó que los glucocorticoides a dosis bajas durante los primeros 2 años de la enfermedad frenan el deterioro

radiológico y reducen la necesidad de usar agentes biológicos para conseguir la remisión clínica de la artritis reumatoide. (García, Silva y Andreu, 2013)

En esta ocasión este estudio es de gran ayuda para la presente investigación, ya que demuestra la acción de los glucocorticoides como fármacos antirreumático modificador de la enfermedad y un favorable perfil de seguridad en la artritis reumatoide de reciente comienzo.

Por otro lado, en el año 2014, se publicó un artículo llamado: “Relevancia clínica de las interacciones medicamentosas entre antiinflamatorios no esteroideos y antihipertensivos.” Cuyo objetivo fue establecer la relevancia clínica de las interacciones medicamentosas reportadas entre antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y antihipertensivos basándose en la gravedad y la probabilidad de ocurrencia de la interacción. Se concluyó que algunos AINE pueden disminuir la efectividad del tratamiento antihipertensivo cuando se utilizan simultáneamente con antihipertensivos, en especial con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos, bloqueadores beta y antagonistas de los receptores de angiotensina. No se encontró evidencia de la modificación del efecto de los antagonistas de los canales de calcio, especialmente dihidropiridínicos, por el uso simultáneo con AINE. (Villa et al, 2014)

Esta investigación es de gran utilidad, ya que se encuentra estrechamente relacionada con el presente tema y proporciona información sobre las interacciones medicamentosas reportadas entre antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y antihipertensivos.

En el año 2014, la Revista Cubana de Reumatología publicó un artículo el cual se titula: “Gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos en pacientes con enfermedades reumáticas.” Con el fin de describir las características de los pacientes con enfermedades reumáticas y gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos. Se realizó un estudio descriptivo en 175 pacientes con diagnóstico de una enfermedad reumática que acudieron a la consulta externa, en el periodo de febrero 2013 a febrero 2014 que mantuvieran tratamiento con ellos al menos en los últimos tres meses, y que presentaron sintomatología digestiva. (Castellanos, Solís, Faure y Villaurrutia, 2014)

Este antecedente, es de relevancia para la investigación ya que ofrece un panorama de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos que se prescriben con mayor frecuencia en pacientes con enfermedades reumáticas.

Así mismo, en el año 2014, la Revista Panamericana de Salud Pública lanzó un artículo llamado: “Patrones de prescripción de hormonas tiroideas en una población colombiana.” Cuyo objetivo fue determinar los patrones de prescripción de hormonas tiroideas en personas afiliadas al Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia. Mediante un estudio descriptivo observacional a pacientes tratados para hipotiroidismo en 82 ciudades colombianas. Obteniendo la existencia de diferencias significativas en las recetas de los médicos en las ciudades estudiadas. Hacen falta guías de manejo clínico que estandaricen las dosis y conductas médicas, pues es probable que su ausencia tenga impacto en la salud de los pacientes. Es necesario explorar la efectividad clínica de las prescripciones estudiadas. (Machado, Valencia, Jiménez, Salazar y Romero, 2014)

El estudio es importante para el presente trabajo de investigación ya que determina la comedición más frecuentes y las posibles interacciones medicamentosas en los pacientes hipotiroideos.

Además, en el mismo año, se publicó un estudio titulado: “Riesgo y Beneficio del Meloxicam frente al Diclofenaco en pacientes con Artritis Reumatoide Sucre 2008.” El trabajo fue realizado para hacer un estudio sobre la relación riesgo beneficio del Meloxicam vs. Diclofenaco, en pacientes que padecen de artritis reumatoide. Como resultado de la investigación se constató que las pacientes que utilizaban diclofenaco presentaban mayores reacciones adversas, sobre todo trastornos gastrointestinales, retención de líquidos y dolores de cabeza, en cambio con el uso de meloxicam estas reacciones se minimizan de un 58 % a un 10 %. Sin embargo, la administración de uno u otro fármaco requiere un control médico y seguimiento fármaco terapéutico con el fin de preservar la salud de las pacientes. (Chara et al, 2014)

Este estudio es de gran relevancia para la presente investigación debido a que pone en evidencia el AINE más utilizado en la artritis reumatoide y además, engloba el riesgo y el beneficio de utilizar este tipo de medicamentos.

También, en el año 2014, se publicó un artículo llamado: “Recomendaciones para el manejo del riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide.” Cuyo propósito fue con base en los trabajos más recientes, enumerar los efectos que tiene la artritis reumatoide (AR) sobre el sistema cardiovascular, la repercusión que tienen los tratamientos de la AR en los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) tradicionales y diseñar unas recomendaciones para la vigilancia y manejo

de dichos procesos en los pacientes con AR. El impacto que tiene la AR sobre el riesgo cardiovascular (RCV) ha sido demostrado en múltiples estudios, tanto clínicos como básicos. La más reciente compilación de recomendaciones para el manejo del RCV en pacientes con AR fue publicada en 2010 con bibliografía publicada hasta 2008. (Guillén et al, 2014)

Esta investigación es de gran utilidad, ya que se encuentra estrechamente relacionada con el presente tema y proporciona información sobre algunos riesgos cardiovasculares en el tratamiento a largo plazo con algunos de los antiinflamatorios no esteroides en los pacientes con artritis reumatoide, lo cual permite evaluar si se deberá de utilizar este tipo de medicamentos para tratar el dolor y la inflamación de la artritis reumatoide en pacientes con hipertensión arterial.

En el año 2015, la Sociedad de Gastroenterología del Perú publicó un artículo de revisión nombrado: “Antiinflamatorios no esteroides: seguridad gastrointestinal, cardiovascular y renal.” El cual tuvo por objeto de analizar bajo las evidencias disponibles hasta la actualidad, la seguridad de los AINES con tres criterios principales: gastrolesividad, cardiotoxicidad y nefrotoxicidad. Obteniendo que los AINE más seguros son el naproxeno e ibuprofeno, asociado o no con inhibidores de la bomba de protones o antagonistas H2 si hay riesgo incrementado de gastrolesividad; teniendo la alternativa de usar coxibs en aquellos pacientes con antecedentes de enfermedad úlcero-péptica y sin comorbilidad cardíaca. (Oscanoa y Lizaraso, 2015)

Este artículo es de suma importancia para la presente investigación debido a que aporta bajo evidencias la seguridad de los diferentes AINE en tres criterios principales.

Así mismo, en el año 2015, la Revista Española de Salud Pública publicó un estudio llamado: “Riesgo cardiovascular asociado al consumo de antiinflamatorios no esteroideos: estudio de cohortes retrospectivo en un área de salud, 2008-2012.” El objetivo de esta investigación fue evaluar el impacto cardiovascular asociado al consumo de antiinflamatorios en un Área de Salud de Castilla La-Mancha (España). En el cual se obtuvo que el consumo de antiinflamatorios se asocia a un mayor riesgo de sufrir un síndrome coronario agudo sobre todo en los considerados como tradicionales, lo que sugiere que no se deberían tomar ni durante tiempo prolongado ni a altas dosis. (Sánchez, Tenias, Arias, Muñoz y Valenzuela, 2015)

En este estudio, se puede observar el impacto cardiovascular asociado al consumo de AINE, por lo que es un aspecto importante por considerar en los resultados de esta investigación.

La Revista de Gastroenterología de México, en el año 2016, publicó un artículo titulado: “Are the clinical guideline recommendations on gastroprotection being followed? A review in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs.” (¿Qué tanto se siguen las recomendaciones de las guías clínicas sobre gastroprotección? Una revisión en enfermos que consumen antiinflamatorios no esteroideos). Para evaluar las medidas de gastroprotección en personas que usan AINE en forma crónica, se revisaron los expedientes clínicos de los enfermos que acudían a la consulta externa de reumatología durante 4 meses y se eligieron a los que utilizaban AINE de forma crónica. Se buscaron intencionadamente las medidas de gastroprotección de acuerdo con las recomendaciones publicadas por el Colegio Americano de Gastroenterología. Se observó que la profilaxis con IBP en usuarios crónicos de AINE se emplea de manera inadecuada. En su mayoría no se indica (69.2%) y en otras se utiliza sin justificación (15%). (Velasco, Gómez y Uscanga, 2016)

En esta ocasión este material es de gran ayuda para la presente investigación, ya que justifica la utilización de los antiinflamatorios no esteroideos en conjunto con un inhibidor de la bomba de protones en pacientes que necesiten medidas de gastroprotección.

Nacionales

En el año 2011, La Asociación Costarricense de Reumatología publicó “Guías de manejo de la artritis reumatoide Consenso 2010”. Para la elaboración de esta guía, se nombró un grupo de seis reumatólogos para trabajar en el desarrollo de las guías de manejo de la artritis reumatoide. Se realizó la revisión bibliográfica de las estrategias terapéuticas disponibles en nuestro país y se redactó las guías con base en la revisión bibliográfica. Se estableció que la terapia antiinflamatoria, se debe de llevar a cabo con corticosteroides ya sea en forma de pulsos por periodos de tres días, infiltraciones o incremento de la dosis usual a una dosis no mayor a la equivalente a 10 mg de prednisona al día.

Este antecedente es de suma importancia para la investigación, ya que señala cómo hacer el mejor abordaje de la artritis reumatoide basado en la realidad de la reumatología costarricense, en donde establecen los medicamentos más adecuados para el tratamiento de la enfermedad.

En el año 2015, la estudiante Carballo, de la Universidad Internacional de las Américas realizó su trabajo de graduación titulado: “Uso de remedios naturales en una zona urbano-rural

costarricense para el tratamiento de la artritis reumatoide”. Cuyo objetivo fue analizar el uso de los remedios naturales para el tratamiento de la artritis reumatoide en una zona urbano-rural de Costa Rica a través de un estudio etnográfico para comprender su papel en el Sector Salud. Los resultados se obtuvieron mediante la aplicación de una entrevista a un total de 45 pacientes diagnosticados con artritis reumatoide en la provincia de Alajuela o que visitan la Asociación Costarricense de Artríticos en Cartago. En total se identificaron 24 remedios naturales utilizados en el tratamiento de la artritis reumatoide en una zona urbano rural de Costa Rica y los más utilizados por la población en estudio fueron; *Lippia alba*, *Rosmarinus officinalis* y *Persea americana*.

Por lo tanto, la investigación realizada es de gran importancia para este estudio, ya que brinda información sobre otra opción de tratamiento, basada en remedios naturales, para el tratamiento de la artritis reumatoide en nuestro país.

Por otra parte, se accedió a las bases de datos del SIBDI en la Universidad de Costa Rica (UCR), al catálogo SIABUC de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), a la base de datos de la Universidad Iberoamericana (UNIBE) y al catálogo en línea ALEPH de la Universidad Latina de Costa Rica (ULATINA) en busca de tesis e investigaciones relacionadas con el presente tema y no se encontró ninguna investigación relacionada con el tratamiento del dolor e inflamación de la artritis reumatoide.

Proyecciones

Con el desarrollo de este proyecto, como trabajo final de graduación, se pretende alcanzar resultados que generen aspectos útiles en el gremio de la farmacia. Se quiere dar a conocer la importancia de una adecuada recomendación farmacéutica para el tratamiento del dolor e inflamación agudo de la artritis reumatoide.

Para ello, se propondrá la elaboración de un algoritmo o protocolo como una herramienta de fácil y rápido acceso para lograr orientar al profesional farmacéutico en el momento de realizar la recomendación farmacéutica pertinente en el tratamiento del dolor e inflamación agudo de la artritis reumatoide en pacientes con hipotiroidismo y/o hipertensión arterial, basada en criterios científicos que garanticen que el tratamiento propuesto será el más adecuado para este tipo de pacientes en específico.

CAPÍTULO II: MARCO DE REFERENCIA

El presente capítulo analiza y expone los conceptos fundamentales sobre la recomendación farmacéutica para el tratamiento del dolor e inflamación agudo de la artritis reumatoide. Este pretende introducir el tema para la futura interpretación de los resultados. Además, estará basado principalmente en los autores: Grossman y Mattson (2014) y Lorenzo et al (2009).

Consulta Farmacéutica

En el año 2006, el Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica (COLFAR) indicó que: “el farmacéutico es el profesional de la salud experto en medicamentos, cuya función primordial es ayudar a las personas a utilizar las medicinas adecuadamente para así promover la salud y la calidad de vida de la población.” (p. 2) Por lo que la población costarricense le puede realizar cualquier consulta al profesional farmacéutico, en cuanto a lo referente a medicamentos y a problemas de salud menores. Por otra parte, señala que la consulta farmacéutica es uno de los principales servicios que se ofrece en las farmacias comunitarias y este servicio se compone por tres partes: la recomendación farmacéutica, la prevención de las enfermedades y la educación en salud.

Recomendación farmacéutica

El Código de Ética Farmacéutica del COLFAR (2015) define la recomendación farmacéutica como:

Acto profesional por el cual la persona profesional en farmacia se responsabiliza de la selección de un medicamento que no requiere receta médica, con el objetivo de aliviar o resolver un síntoma menor de salud a instancias del paciente, o su derivación al médico cuando ese problema necesite de su actuación. (p. 4)

Por otro lado, se menciona que la recomendación farmacéutica se realiza cuando un paciente le pregunta al farmacéutico: “¿qué puedo tomar para...?”, luego el profesional le dice al paciente que le describa los síntomas, otros problemas de salud y si toma o ha tomado otros medicamentos. Con esta información el farmacéutico evalúa el problema y de acuerdo con los síntomas descritos, define si puede recomendar un medicamento que no requiere de receta médica, es decir, de venta libre. (COLFAR, 2006, p. 1)

Cuando el profesional farmacéutico decide recomendar un medicamento de venta libre, éste deberá preguntar al paciente si: “¿padece de alguna enfermedad?, ¿ha tomado el medicamento con anterioridad?, ¿es alérgico a algún medicamento? ¿toma algún otro fármaco?”. Esto con el fin de asegurarse que el paciente adquiera el medicamento que necesita, con la información suficiente para que lo pueda utilizar correctamente durante el período recomendado. (COLFAR, 2006, p. 1)

Prevención de las enfermedades

Los farmacéuticos son una fuente de información de confianza y de consejo sobre salud y medicamentos. A nivel comunitario, el farmacéutico puede ofrecer intervenciones sobre la salud pública, ya que estos son fácilmente accesibles y son reconocidos como expertos en materias de salud. Por lo tanto, es responsabilidad del farmacéutico alentar y aconsejar a los pacientes que acuden a la farmacia comunitaria con síntomas pequeños que puedan desencadenar grandes enfermedades. Una de las formas para prevenir enfermedades, es que, dentro de la consulta farmacéutica, el profesional competente promueva la adaptación de estilos de vida favorables para el paciente. (Organización Mundial de la Salud y Federación Internacional Farmacéutica, 2006, p. 17)

Educación en salud

Por otra parte, la educación en salud se va imponiendo como una de las actividades fundamentales de la Atención Primaria, donde los farmacéuticos comunitarios tienen un papel muy importante. El autor Sandín (2007) señala algunos aspectos claves en la comunicación durante la consulta farmacéutica, en la cual, a la hora de explicar el tratamiento y las medidas preventivas, el farmacéutico deberá:

Utilizar ejemplos y comparaciones. Por ejemplo, si se asesora a un paciente anciano sobre qué es la hipertensión, se podría utilizar la comparación de la presión de agua en una tubería. Hay que hablar lentamente y evitar la jerga médica, así como utilizar frases cortas para que el paciente retenga las ideas que le exponemos. (p. 8)

Ya que, el farmacéutico es el profesional de salud más accesible a la comunidad, éste puede desempeñar un papel esencial por ayudar a las personas por tratar algún dolor. Se dice que el dolor es un síntoma que se manifiesta entre el 15 y el 25% de la población y constituye uno de los motivos más frecuentes de consulta en las farmacias comunitarias. Así lo afirma Rúa (2015) que: “El dolor

es la causa más frecuente de sufrimiento humano y reduce considerablemente la calidad de vida de quien lo padece.” (párr. 1)

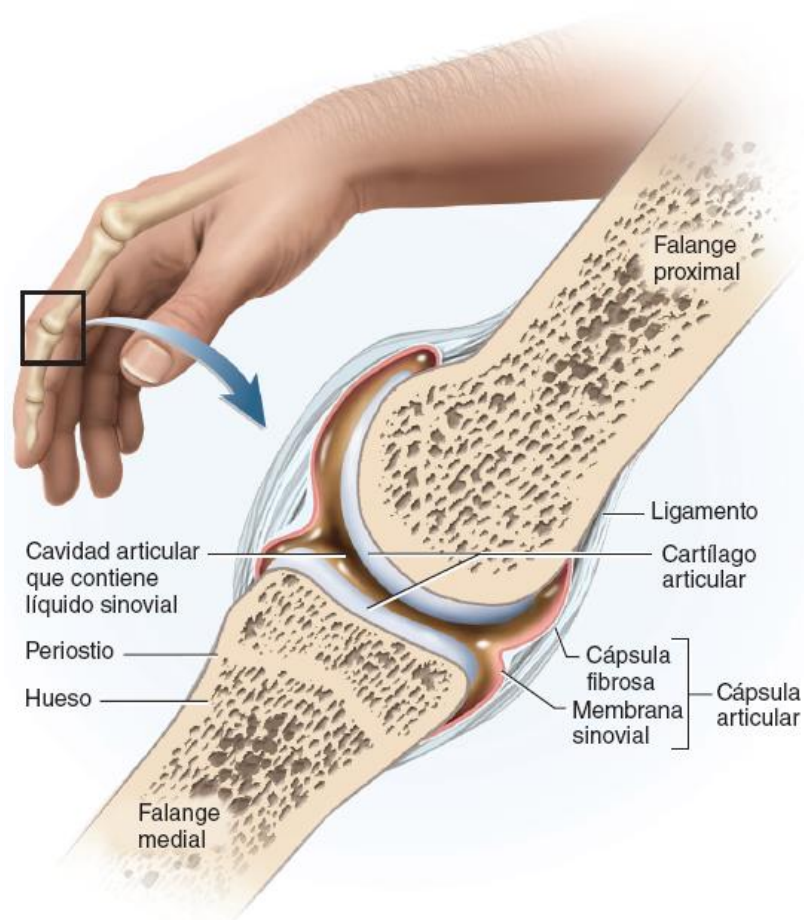
Ante esta consulta, el profesional farmacéutico puede recomendar un tratamiento sin necesidad de receta médica. Tal y como es en el caso de los pacientes que acuden a la farmacia comunitaria en busca de algún medicamento para tratar el dolor e inflamación agudo de algún problema articular.

Articulaciones Esqueléticas

Las articulaciones son lugares anatómicos específicos donde se unen dos o más huesos, cuyo propósito es mantener a todo el esqueleto unido y brindar movilidad. Estas se dividen en dos tipos: las sinartrosis y las sinoviales o diartrosis. (Grossman y Mattson, 2014, p. 1440)

Las sinartrosis son articulaciones que poseen muy poca o nada de movilidad y carecen de una cavidad articular. Un ejemplo serían las costillas, la sínfisis del pubis de la pelvis y los cuerpos vertebrales. Por otra parte, las articulaciones sinoviales o diartrosis son aquellas que tienen mayor movilidad. Como se puede observar en la figura 1, este tipo de articulaciones poseen una cavidad articular, la cual se encuentra rodeada por una cápsula fibrosa que brinda soporte a la articulación y ayuda a mantener el hueso en su lugar. Dicha cápsula se compone de una membrana sinovial, que produce un líquido transparente y de consistencia viscosa, similar a una clara de huevo, llamado líquido sinovial, cuya función es lubricar y facilitar el movimiento de las articulaciones. La evaluación de este líquido tiene un papel muy importante en el diagnóstico de las enfermedades articulares. Además, se dice que la mayoría de las articulaciones de nuestro cuerpo son de este tipo. (Grossman y Mattson, 2014, pp. 1440-1441)

Figura 1. Estructura de una articulación sinovial o diartrodial.



Fuente: Saladín (2013, p. 311)

Alteraciones de las articulaciones esqueléticas

Dentro de las alteraciones de las articulaciones esqueléticas, se encuentran las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS), las cuales se caracterizan por la inflamación de las articulaciones y otros tejidos del cuerpo. Además, las ERAS presentan otras características clínicas como, el dolor y la discapacidad, causados por procesos de desgaste en la estructura y función de las articulaciones o si no son producidos por los fenómenos inflamatorios en relación con procesos autoinmunes. En ambos casos, la progresión de la enfermedad suele acompañarse de un daño estructural irreversible, que junto al dolor y la discapacidad limitarán la capacidad funcional del paciente. (Sociedad Española de Reumatología [SER], 2014, p. 4)

Proceso Inflamatorio

Los autores Grossman y Mattson (2014) definen que la inflamación es la respuesta del organismo cuando ocurre un daño celular, la cual pretende eliminar el tejido dañado y generar tejido nuevo, que se caracteriza por la presencia de mediadores inflamatorios, como el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), interleucina-1 (IL-1), neutrófilos, monocitos/macrófagos, histamina y prostaglandinas, que producen la respuesta inflamatoria. (pp. 306-307)

Se dice que la respuesta inflamatoria se puede dividir en aguda y en crónica. Para efectos del presente estudio se definirá la inflamación aguda a continuación:

La inflamación aguda es la respuesta inmediata y temprana a un agente lesivo que funciona para controlar y eliminar a las células afectadas, los microorganismos y las sustancias ajenas al cuerpo. Esta respuesta se da en 2 fases: (1) la fase vascular, que comienza con una vasoconstricción momentánea, a la que le sigue con rapidez una vasodilatación de los vasos sanguíneos pequeños, lo que produce tumefacción, dolor y anomalías de la función. (2) la fase celular, que implica la migración de los leucocitos, en especial neutrófilos, hacia el sitio de la lesión, para eliminar el agente lesivo. (Grossman y Mattson, 2014, p. 308)

Dolor Agudo

En resumen, el dolor es una experiencia sensitiva y emocional molesta provocada por un daño en los tejidos corporales. Al ocurrir este daño, se da la liberación de mediadores inflamatorios, como se mencionó anteriormente. Estos mediadores, además de provocar la respuesta inflamatoria estimulan a los nociceptores, es decir, a los receptores del dolor que están distribuidos ampliamente por el cuerpo. Estos receptores transmiten los impulsos dolorosos por fibras nerviosas hacia la médula espinal, donde se procesa la información dolorosa y seguidamente al cerebro, donde se proyecta la información dolorosa. (Grossman y Mattson, 2014, pp. 430-432)

El dolor agudo tiene una corta duración, menor a 6 meses y tiende a resolverse cuando se soluciona el proceso patológico que lo ocasionó. El propósito del dolor agudo es servir como sistema de alarma, ya que alerta a la persona ante la existencia de un daño tisular que provoca la búsqueda de atención médica. (Grossman y Mattson, 2014, p. 436)

Por lo tanto, las ERAS pueden llegar a disminuir la capacidad para realizar actividades cotidianas básicas, debido al dolor e inflamación persistente. Se dice que, al comparar con otras enfermedades, las ERAS son la primera causa de morbilidad en la población en general, por encima de problemas tan comunes como la hipertensión arterial, las alergias, las enfermedades cardiovasculares o el hipercolesterolemia. (SER, 2014, p. 4)

La enfermedad central de este estudio es la artritis reumatoide (AR), tema que será ampliado a continuación:

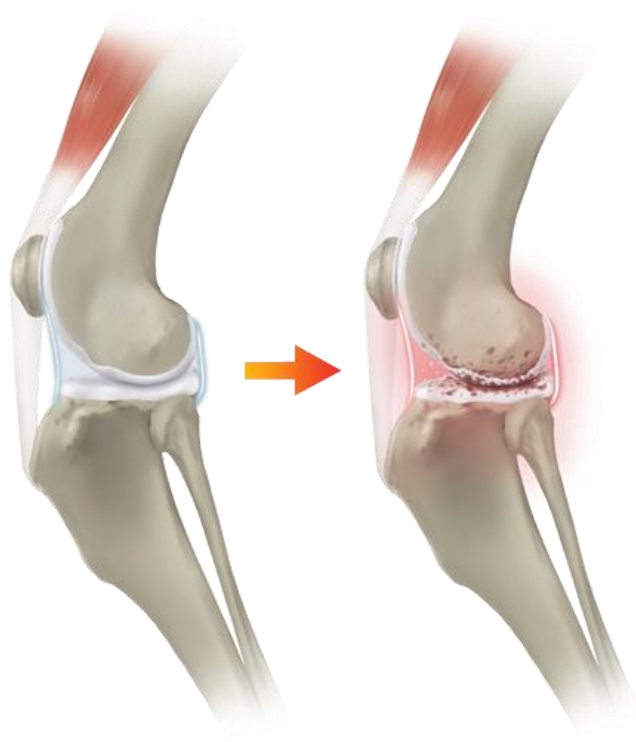
Artritis Reumatoide

La AR una de las principales enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas. La Sociedad Española de Reumatología (2014) describe a la AR como una enfermedad inflamatoria crónica que afecta preferentemente a las articulaciones de forma simétrica, es decir, si la muñeca o cadera derecha desarrolla AR, también lo hará la izquierda. Además, es una enfermedad que puede dañar los órganos internos, por lo que debe considerarse como una enfermedad sistémica. (p. 231)

Así mismo, los autores Acón, Zapata y Méndez (2012) señalan que la AR: “se caracteriza por una inflamación persistente de la membrana sinovial, que afecta preferentemente articulaciones periféricas principalmente en mano, muñeca y pies.” (p. 299)

En la figura 2 se puede observar la inflamación persistente de la membrana sinovial que conlleva a la destrucción del cartílago, erosión ósea y deformidad articular.

Figura 2. Inflamación de la membrana sinovial.



Fuente: Affinity Petcare (2016)

Etiología y patogénesis

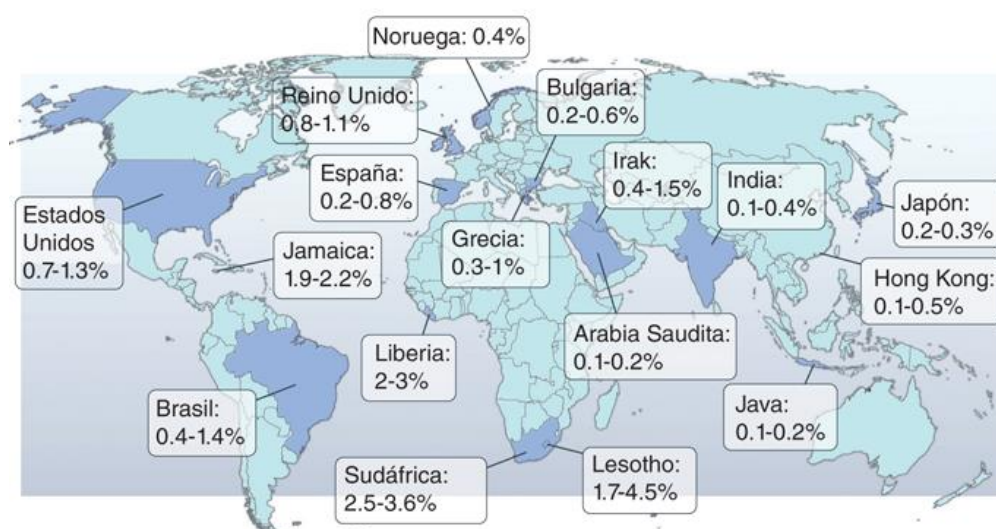
La AR es una enfermedad que hasta la fecha no se le conoce la causa, sin embargo, existe evidencia que señala una predisposición genética entre los familiares de primer grado. Ya que, presentan un anticuerpo conocido como “factor reumatoide”, que se encuentra aproximadamente en el 70 al 80% de las personas con la enfermedad. (Grossman y Mattson, 2014, p. 1500)

El autor Saladin (2013) señala que la AR se debe a un ataque autoinmunitario contra los tejidos articulares ya que la enfermedad comienza cuando el cuerpo produce anticuerpos para luchar contra una infección y, al reconocer de manera inadecuada a los propios tejidos corporales, un anticuerpo mal guiado, el factor reumatoide, ataca a las membranas sinoviales y las células inflamatorias se acumulan en el líquido sinovial y producen enzimas que degradan el cartílago articular. Por lo que ocasiona que la membrana sinovial se engrose y se adhiera al cartílago articular, provocando su destrucción, lo que permite que los huesos se fusionan con firmeza y pierdan la movilidad. Este proceso es conocido como anquilosis. (p. 307)

Epidemiología

La AR es la principal enfermedad musculoesquelética capaz de producir un importante grado de incapacidad funcional. Se menciona que afecta a todos los grupos étnicos en el mundo, como se observa en la figura 3. Así mismo, Romero (2010) indica, según datos estadísticos globales, la AR tiene una prevalencia de 0,3-1%; lo que significa que en todo el planeta existen entre 100 y 200 millones de personas que padecen este trastorno. (p. 21)

Figura 3. Prevalencia global de la Artritis Reumatoide.



Fuente: Fauci et al (2013, p. 990)

La frecuencia de la AR varía, según los diferentes países y regiones, el sexo y la edad. La enfermedad es frecuente en la población adulta, pero puede presentarse a cualquier edad, sin embargo, es más común en personas entre los 40 y 70 años. Por otro lado, se dice que es 2.5 veces más común en mujeres que en hombres y puede reducir la esperanza de vida de 3 a 18 años. (Acón, Zapata y Méndez, 2012, p. 299)

Manifestaciones clínicas

Con frecuencia, la AR se relaciona con manifestaciones articulares y extraarticulares. Por lo general, tiene un inicio insidioso marcado por las manifestaciones sistémicas como fatiga, anorexia, rigidez y dolor generalizado. (Grossman y Mattson, 2014, p. 1500)

Manifestaciones articulares.

En general, la afección articular es simétrica y poliarticular. Cualquier articulación sinovial o diartrodial puede afectarse y la persona puede quejarse de dolor y rigidez articular que duran aproximadamente de 30 minutos hasta varias horas. (Grossman y Mattson, 2014, p. 1502)

Tabla 1. Manifestaciones que presentan las articulaciones que se ven afectadas en los pacientes con Artritis Reumatoide.

Articulaciones	Manifestaciones
Manos y muñecas	Afectación bilateral, tumefacción, dolor e inflamación.
Pies y tobillos	Dolor en la zona dorsal, y sensación de tener piedras o cristales presionando la planta o los bordes del pie. Deformación de los dedos (juanetes).
Rodillas	Dolor, rigidez matutina, hinchazón y zonas calientes.
Hombros	Limitación de movimiento y dolor.
Codos	Tumefacción y dolor, que puede ser espontáneo y continuo.
Columna vertebral	Dolor en la parte superior de la espalda.

Fuente: Grossman y Mattson (2014, p. 1503) y Romero (2010, pp. 30-38)

Manifestaciones extraarticulares.

Por otra parte, la AR puede llegar a provocar conforme avanza la enfermedad ciertas manifestaciones extraarticulares, las cuales no siempre son padecidas por estos pacientes o también algunas de ellas se pueden solapar o ser producto de efectos secundarios de los medicamentos utilizados en el tratamiento. (Fauci et al, 2013, p. 988)

Debido a que la AR es una enfermedad sistémica, se puede acompañar de molestias como fatiga, debilidad, anorexia, fiebre y anemia ferropénica. Estas molestias suelen evolucionar lentamente y son padecidas sobre todo en personas con AR portadoras de factor reumático, dentro de las manifestaciones más destacadas se encuentran las observadas en la tabla 2.

Tabla 2. Manifestaciones extraarticulares que pueden llegar a presentar los pacientes con Artritis Reumatoide.

Manifestación	Definición
Vasculitis	Inflamación de los vasos sanguíneos que afecta principalmente a los de menor calibre (arteriolas, vénulas y capilares). Pueden provocar una alteración de la irrigación de sangre (disminución del aporte de nutrientes y oxígeno que reciben los tejidos).
Nódulos reumatoides	Lesiones granulomatosas que se desarrollan alrededor de los vasos sanguíneos pequeños. Pueden ser blandos, firmes, móviles, fijos y pequeños o grandes.

Fuente: Grossman y Mattson (2014, p. 1503)

Además de las manifestaciones anteriormente mencionadas, existen otras manifestaciones extraarticulares que llegan a afectar a ciertos órganos o tejidos, tales como:

- Corazón: se lesiona como consecuencia de la vasculitis y el desarrollo de los nódulos reumatoides, las manifestaciones cardíacas más frecuentes son la pericarditis y la miocardiopatía. (Romero, 2010, p. 42)
- Pulmones: la afectación en este órgano es muy común entre los pacientes con Artritis Reumatoide, es revelada únicamente por medio de radiografías u otras exploraciones solicitadas por los médicos. (Romero, 2010, p. 43) Las manifestaciones más frecuentes en el pulmón son el derrame pleural y los nódulos reumatoides (Fauci et al, 2013, p. 988)
- Ojos: las personas con AR suelen presentar resequead e irritación ocular, consecuencia de la inflamación persistente y el endurecimiento y atrofia de las glándulas lagrimales. Ciertos pacientes pueden padecer un trastorno asociado denominado síndrome de Sjögren. (Fauci et al, 2013, p. 988)

Complicaciones y trastornos asociados a la artritis reumatoide

Al tratarse de una enfermedad crónica, conforme se avanza en la patología se suelen dar complicaciones y ciertos trastornos asociados, los cuales representan alteraciones más frecuentes que se dan en estos pacientes y que implican un riesgo añadido a la salud. (Romero, 2010, p. 47)

Las afecciones que representan un impacto negativo en la calidad de vida de estos pacientes son:

- Infecciones: los pacientes con AR son más susceptibles por sufrir de estas enfermedades provocadas por una gran diversidad de microorganismos, como bacterias, virus y hongos debido a tres factores principales: las lesiones articulares, las extraarticulares y el tratamiento empleado en la enfermedad, el cual disminuye la capacidad de defensa contra los microorganismos por tratarse de medicamentos inmunosupresores. (Romero, 2010, p. 48)
- Osteoporosis: es una enfermedad que consiste en una pérdida de la masa ósea y una disminución de la calidad estructural del hueso. (Grossman y Mattson, 2014, 1488) En pacientes con AR la osteoporosis se propicia por la propia actividad de la enfermedad, por la inmovilidad o escasa actividad física, pero el mayor riesgo en desarrollarla se da en aquellos pacientes que consumen dentro de su tratamiento corticosteroides.
- Aterosclerosis: es un proceso degenerativo que se produce tras la formación de unas placas de ateroma, compuesta básicamente por grasa, en la pared interna de las arterias. (Grossman y Mattson, 2014, p. 747) Dichas placas conllevan a una disminución del diámetro de las arterias y por ende una obstrucción total del vaso pudiendo provocar un infarto agudo al miocardio (IAM) o un accidente cerebro vascular (ACV). (Romero, 2010, p. 52) Este proceso se ve favorecido por: la hipertensión arterial (HTA), el tabaquismo, diabetes mellitus (DM), niveles elevados de grasa en sangre, sedentarismo y edad avanzada. (Grossman y Mattson, 2014, p. 748)
- Síndrome de Sjögren: atrofia diversas glándulas del cuerpo, impidiendo su correcto funcionamiento que provoca no sólo resequedad en los ojos, sino que también en la boca, piel y vagina. (Romero, 2010, p. 53).

Diagnóstico

Los autores Lorenzo et al (2009, p. 537) señalan que un diagnóstico precoz es fundamental para un tratamiento y control óptimo de la enfermedad. El diagnóstico se basa en la presencia de alguno de los criterios siguientes:

- Rigidez matutina de una hora de duración o más durante 6 semanas o más.
- Artritis de tres articulaciones o más durante 6 semanas o más.

- Artritis de las articulaciones de las manos durante 6 semanas o más.
- Artritis simétricas durante 6 semanas o más.
- Nódulos reumatoides.
- Factor reumatoide positivo.
- Cambios radiográficos característicos (erosiones, descalcificación, etc.).

Tratamiento de la artritis reumatoide

De acuerdo con los autores Lorenzo et al (2009) el tratamiento de la artritis reumatoide abarca no sólo medidas farmacológicas, sino que también medidas no farmacológicas que son de gran importancia para el mejoramiento de la enfermedad. Por lo tanto, la recomendación farmacéutica deberá incluir la educación al paciente sobre su enfermedad y el tratamiento, tanto farmacológico como no farmacológico. (p. 538)

El principal objetivo del tratamiento a recomendar es el obtener el efecto farmacológico deseado para el paciente, en este caso, eliminar o reducir el dolor y la inflamación con el mínimo de reacciones adversas posibles y evitando la aparición de interacciones farmacológicas. Esto con el fin mejorar la calidad de vida del paciente, ya que no existe un tratamiento para curar la enfermedad.

Para comprender mejor las características de los fármacos por estudiar es importante definir los siguientes conceptos:

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define una reacción adversa a un medicamento (RAM) como:

"cualquier respuesta a un fármaco que es nociva, no intencionada y que se produce a dosis habituales para la profilaxis, diagnóstico, o tratamiento...". Por tanto, las RAM son efectos no deseados ni intencionados de un medicamento, incluidos los efectos idiosincrásicos, que se producen durante su uso adecuado. Difieren de la dosificación excesiva accidental o intencionada o de la mala administración de un fármaco. (2004, p. 10)

Los autores Santibáñez, Roque, Morales y Corrales (2014) definen a las interacciones farmacológicas (IF) como un fenómeno que ocurre cuando el efecto de un fármaco es modificado por la administración de otro fármaco. Además, señalan dos tipos de interacciones, la interacción

farmacocinética que es cuando se da una alteración en la absorción, distribución, metabolismo o excreción de cada uno de los medicamentos, o interacción farmacodinámica, que es cuando se presenta un sinergismo, es decir, que un medicamento potencia el efecto del otro, o un antagonismo, cuando se contrarresta el efecto del medicamento en el organismo. (p. 547)

Por otra parte, la Biblioteca Nacional de Medicina de los EE. UU., MedlinePlus (2015) define contraindicación como “una situación específica en la cual no se debe utilizar un fármaco, un procedimiento o una cirugía, ya que puede ser dañino para la persona.” (párr. 1) Así mismo, se indica la existencia de dos tipos de contraindicaciones: La contraindicación relativa, que significa que se debe tener cuidado cuando se utilizan dos fármacos juntos y la contraindicación absoluta, que significa que la administración de dos fármacos juntos podría ocasionar una situación mortal.

Tratamiento farmacológico.

Los medicamentos utilizados para alcanzar los objetivos del tratamiento se clasifican como aquellos que proporcionan alivio a los síntomas de la artritis y aquellos que tienen el potencial para modificar la evolución de la enfermedad. (Grossman y Mattson, 2014, p. 1504)

Por lo tanto, los medicamentos utilizados en el tratamiento de la AR se dividen en tres clases: antiinflamatorios no esteroideos (AINE), corticosteroides y los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME).

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

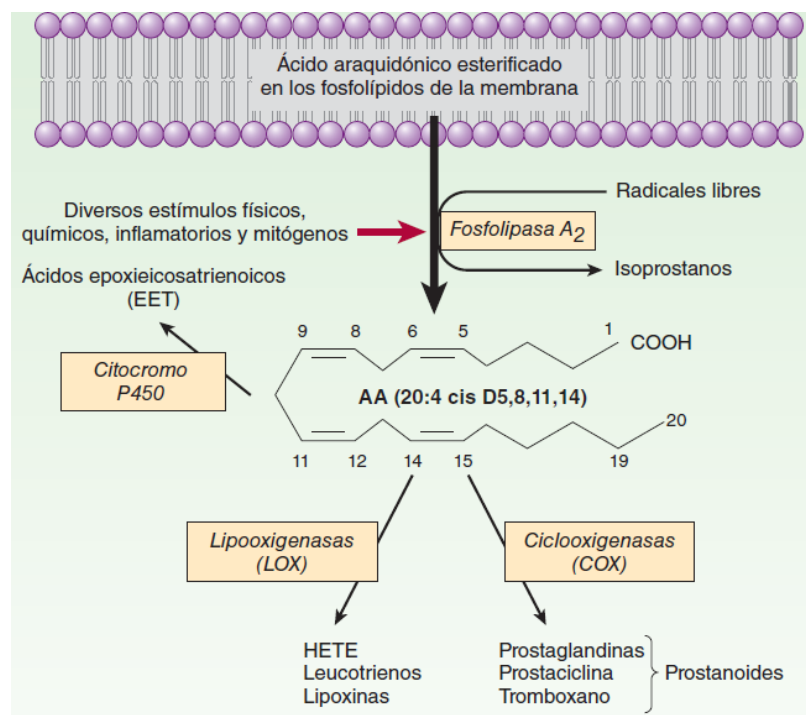
Los AINE son una variedad de medicamentos utilizados para el tratamiento del dolor y la inflamación. En concordancia con los autores Bori et al (2009) señalan que:

La principal indicación para el empleo de AINE en reumatología es disminuir el dolor; sin embargo, su eficacia va más allá, pues alivian los síntomas de la inflamación y producen una mejoría importante en la calidad de vida y la función física de los pacientes con diversas enfermedades reumáticas agudas y crónicas. Además, los pacientes suelen preferir los AINE al paracetamol u otros analgésicos para el tratamiento de sus dolencias reumáticas. (p. 4)

Para entender cómo actúan los AINE, es necesario conocer a los eicosanoides, los cuales son sustancias derivadas de los fosfolípidos de la membrana celular. Estos incluyen principalmente

a las prostaglandinas (PG), prostaciclina (PGI₂), tromboxanos A₂ (TxA₂) y a los leucotrienos (LT) (Brunton, Katzung y Hernández, 2016, p. 741)

Figura 4. Síntesis de los eicosanoides.



Fuente: Katzung, Masters y Trevor (2013, p. 314)

Según lo describe Lorenzo et al (2009, pp. 501-503) los eicosanoides se sintetizan en el organismo a partir del ácido araquidónico, por acción de enzimas denominadas ciclooxigenasas (COX) y lipooxigenasas (LOX), principalmente. Los autores señalan la existencia de tres isoformas de la COX, la COX-1, la COX-2 y la COX-3. Se dice que la COX-1 es constitutiva, esto quiere decir, que se encuentra presente siempre en todos los tejidos del cuerpo. Por lo contrario, la COX-2 es inducida, lo que significa que no se encuentra siempre en los tejidos del cuerpo, sino que es producto de las células a nivel inmunológico y procesos inflamatorios. Y la COX-3 es una variante de la COX-1 cuya importancia en el cuerpo humano no se ha podido definir hasta el momento. Entre las principales características de la COX-1 y la COX-2 se destacan las presentes en la tabla 3.

Tabla 3. Características de las enzimas COX-1 y COX-2.

Isoforma	COX-1	COX-2
Forma de expresión	Constitutiva	Inducida
Distribución en órganos y tejidos	Riñón, endotelio vascular, plaquetas, mucosa gástrica, intestino	Sistema Nervioso Central (SNC), riñón, ovarios, células epiteliales, sinoviales, condrocitos, fibroblastos y macrófagos
Funciones biológicas relacionadas	Protección de la mucosa gástrica, hemodinamia renal, función plaquetaria	Dolor, inflamación, artrosis, ovulación, hemodinamia renal.
Inhibidor COX-2 selectivo	No afectan su actividad o apenas la influyen	Inhiben selectivamente la COX-2 evitando trastornos gástricos y de sangrado

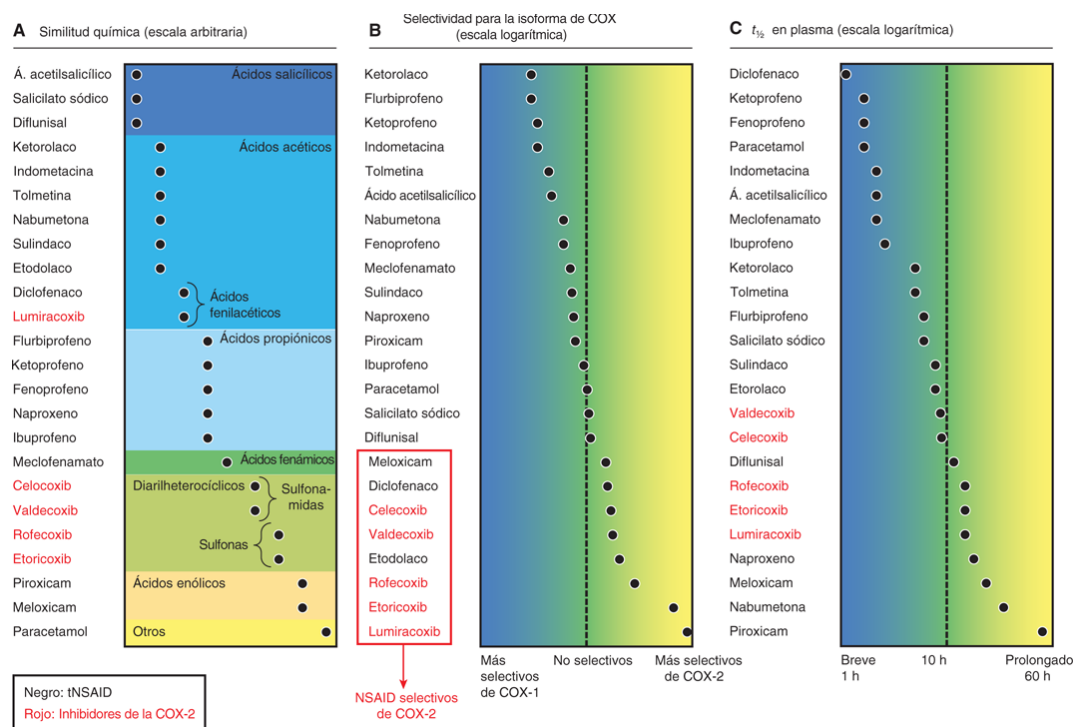
Fuente: Lorenzo et al (2009, p. 504)

Los autores anteriormente mencionados también indican las principales funciones de los eicosanoides en el organismo (p. 511):

- Regulan la musculatura lisa vascular, bronquial, uterina y gastrointestinal
- Estimulan los procesos inflamatorios por sus efectos vasodilatadores y quimiotácticos, el aumento de la permeabilidad muscular, la activación de los leucocitos y la agregación plaquetaria
- Regulan el flujo sanguíneo renal, la liberación de renina y la excreción de sodio
- Son citoprotectores de la mucosa gástrica
- Intervienen en el proceso de parto y la luteólisis

Clasificación de los AINE

Los AINE se clasifican en tres grupos: según su similitud química (grupo A), selectividad para la isoforma de la ciclooxigenasa (grupo B) y semivida plasmática (grupo C). Dicha clasificación se puede observar en la figura 5.

Figura 5. Clasificación de los antiinflamatorios no esteroideos.

Fuente: Brunton, Katzung y Hernández (2016, p. 766).

Según afirman los autores Katzung, Masters y Trevor (2013) los AINE tienen la capacidad de permanecer en el líquido sinovial después de su dosificación repetida, aquellos que poseen una vida media breve tienen la capacidad de conservarse más tiempo en las articulaciones, mientras que los que poseen una vida media prolongada desaparecen a una velocidad proporcional del líquido sinovial. (p. 363)

Mecanismo de acción.

Los AINE bloquean la síntesis de PG al inhibir las dos isoformas de la COX. Según lo detalla los autores Lorenzo et al (2009, p. 517) a continuación:

- Los AINE selectivos son eficaces como analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios, pero provocan reacciones adversas gastrointestinales (inhibición de la COX-2) y renales (inhibición de la COX-1 y COX-2)
- Los efectos sobre la coagulación sanguínea dependen de las acciones de los AINE sobre las plaquetas (producción de TxA_2 por la COX-1). Los inhibidores de la COX-1 son antiagregantes, mientras que los inhibidores de la COX-2 pueden ser proagregantes

- Los AINE selectivos COX-2 no afectan la COX-1 y no producen toxicidad gastrointestinal, pero sí entrañan riesgo cardiovascular

A continuación, en la tabla 4 y 5 se describen las principales características o propiedades de los tipos de AINE disponibles en el mercado costarricense:

Tabla 4. Propiedades de fármacos antiinflamatorios no esteroideos inhibidores no selectivos de la COX.

Fármaco	Vida media (h)	Dosis recomendada	Contraindicaciones	Interacciones	Reacciones adversas
Aceclofenaco	4	100 mg cada 12 horas	Úlcera péptica, hemorragias GI, embarazo, lactancia, asma	Litio, digoxina, anticoagulantes, hipoglicemiantes orales, diuréticos	Trastornos gastrointestinales, urticaria, eritema, edema, cefalea, vértigo
Ácido acetilsalicílico	0,25-2	500 mg cada 4 a 6 horas	Úlcera gastroduodenal, asma, hipersensibilidad a salicilatos y a los AINE	Acetazolamida, anticoagulantes, antineoplásicos, alcohol, antidiabéticos, IECA, otros AINE, corticoides, metotrexato	Aumento del riesgo de hemorragia, hematomas, espasmo bronquial, asma, congestión nasal, dolor abdominal, náuseas, dispepsia, vómitos
Diclofenaco	1 a 2	50 mg 3 veces al día o 75 mg 2 veces al día	Úlcera péptica, proctitis, asma, insuficiencia hepática, renal o cardíaca, embarazo, lactancia	Litio, digoxina, metotrexato, aspirina, diuréticos, insulina, anticoagulantes, antidiabéticos orales, quinolonas, antihipertensivos	Trastornos gastrointestinales, cefalea, mareos, vértigo, exantema

Etofenamato	1 a 2	1 g I.M. una vez al día	Embarazo, lactancia	Probenecid, sulfipirazona, alcohol, furosemida, diuréticos tiazídicos, antihipertensivos, digoxina, fenintoína, litio, metotrexato, antidiabéticos orales, anticoagulantes orales	Dolor, endurmecimiento, entojecimiento, inflamación, picor, hematoma, cefaleas, mareos, molestias GI
Flurbiprofeno	6	100 mg cada 12 horas	Síndrome de pólipos nasales, angioedema, úlcera péptica, embarazo, lactancia	Acetilcolina, carbacol	Dispepsia, diarrea, dolor estomacal, náuseas, constipación, hemorragia GI, flatulencia, cefalea
Ibuprofeno	2 a 4	200 a 400 mg cada 4 a 6 horas	Embarazo, lactancia, úlcera péptica, hipertensión grave	Anticoagulantes cumarínicos, furosemida, tiazidas, beta-bloqueadores, litio, aspirina, metotrexato	Anemia, náuseas, dispepsia, xerostomía, dolor epigástrico, diarrea, vértigo, cefalea
Indometacina	2.5	25 a 50 mg cada 8-12 horas	Embarazo, lactancia, niños, úlcera péptica	Litio, tiazidas, furosemida, beta-bloqueadores	Cefalea, vértigo, cansancio, mareos, náuseas, dolor abdominal, anorexia, retención de líquidos

Ketoprofeno	2	150 mg una vez al día	Úlcera péptica, hipertensión severa	Metotrexato, probenecid, litio, anticoagulantes, diuréticos	Mareo, indigestión, náuseas, dolor abdominal, cefalea
Loxoprofeno	2 a 4	60 mg 3 veces al día	Úlcera péptica, insuficiencia hepática o renal, menores de 15 años, embarazo y lactancia	Anticoagulantes orales, litio, metotrexato, diuréticos, antihipertensivos, colestiramina, ciclosporinas	Dispepsia, náusea, vómitos, diarrea, anemia, prurito, cefalea, edema
Naproxeno	14	275 a 550 mg cada 12 horas	Embarazo, lactancia, úlcera péptica, hipertensión, menores de 1 año	Hidantoínas, anticoagulantes, sulfonilureas, furosemida, litio, beta-bloqueadores, probenecid, inhibidores de la ECA, salicilatos, sulfonamidas, metotrexato	Mareos, náuseas, malestar estomacal, constipación, cefalea
Nimesulida	2 a 3	100 a 200 mg 2 veces al día	Úlcera péptica, hemorragia GI, embarazo, lactancia, menores de 2 años, hipertensión severa	Litio, anticoagulantes orales, hidantoínas, fenobarbital, sulfamidas	Pirosis, náuseas, gastralgias, vértigo, somnolencia
Piroxicam	45 a 50	20 mg al día	Úlcera péptica, embarazo, lactancia	Litio, warfarina, metotrexato, diuréticos, beta-bloqueadores, aspirina, antiácidos, colestiramina	Malestar epigástrico, náuseas, constipación, malestias estomacales, mareo, cefalea

Sulindaco	7	150 a 200 mg 2 veces al día	Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal	Probenecid, digoxina, metotrexato, litio, aminoglucósidos, ciclosporinas, diuréticos, anticoagulantes, beta- bloqueadores, hidralazina, captopril	Dolor estomacal, acidez, náuseas, diarrea
-----------	---	--------------------------------	---	---	---

Fuente: Brunton, Katzung y Hernández (2016, pp. 770-774) y Quesada (2015, pp. 453-471).

Tabla 5. Propiedades de fármacos antiinflamatorios no esteroideos inhibidores selectivos de la COX-2.

Fármaco	Vida media (h)	Dosis recomendada	Contraindicaciones	Interacciones	Reacciones adversas
Celecoxib	6 a 12	100-200 mg 2 veces al día	Precaución con úlcera péptica, hemorragias, asma o hipertensión	Fluconazol, litio, diuréticos tiazídicos, furosemida, inhibidores de la ECA, antiácidos con aluminio o magnesio	Cefalea, dispepsia, diarrea, dolor estomacal, náuseas, tos, infecciones del tracto respiratorio superior
Etoricoxib	20 a 36	90 mg al día	Insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, embarazo, disfunción hepática y asma	Rifampicina, inhibidores de la ECA, litio, anticonceptivos orales, warfarina, metotrexato	Astenia, fatiga, mareo, edema, hipertensión, dispepsia, náusea, cefalea

Meloxicam	15 a 20	15 mg al día	Embarazo, lactancia, úlcera péptica, insuficiencia renal o hepática	Anticoagulantes orales, litio, metotrexato, antihipertensivos, hipoglicemiantes orales	Dispepsia, náuseas, dolor abdominal, cefalea, mareos, anemia, edema, flatulencia
-----------	---------	--------------	---	--	--

Fuente: Brunton, Katzung y Hernández (2016, pp. 770-774) y Quesada (2015, pp. 453-471).

Interacciones.

En cuanto a las interacciones medicamentosas de los AINE los autores Brunton, Katzung y Hernández (2016, p. 780) destacan lo siguiente:

- La administración simultánea de los AINE con los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) pueden producir bradicardia intensa, sobre todo en los pacientes ancianos y con hipertensión. Ya que, los IECA actúan evitando la degradación de cininas que estimulan la producción de prostaglandinas. Por consiguiente, es lógico que los AINE pueden atenuar la eficacia de los ECA al bloquear la producción de prostaglandinas.
- Por otra parte, los corticosteroides pueden aumentar la frecuencia o la gravedad de las complicaciones en el tubo digestivo cuando se combinan con los AINE.
- Además, los AINE tienen un alto grado de unión con las proteínas plasmáticas y en consecuencia pueden desplazar a otros fármacos de sus puntos de unión. Tales interacciones pueden presentarse en los pacientes que reciben AINE junto con warfarina, hipoglucemiantes o metotrexato; la dosis de tales fármacos exige el ajuste para evitar la toxicidad.

Reacciones adversas.

Es importante mencionar que esta clase de medicamentos son bien tolerados usualmente por cortos períodos determinados, ya que su administración prolongada puede generar efectos gastrointestinales importantes, perjudiciales para la salud. (Acón, Zapata y Méndez, 2012, p. 302)

Las reacciones adversas de los AINE están relacionadas principalmente con los siguientes tres parámetros: gastrolesividad, cardiotoxicidad y nefrotoxicidad. Por lo que, en el momento de recomendar un AINE, se deberá de tomar en cuenta estos parámetros.

- Gastrolesividad: primeramente, es importante indicar que la mucosa gástrica posee uno de los sistemas defensivos más eficaces del organismo. En este sistema defensivo juega un papel importante las prostaglandinas PGE2 y PGI2, las cuales estimulan la secreción de moco y bicarbonato y mantienen el flujo sanguíneo de la mucosa. La base fisiopatológica para la gastropatía por AINE es precisamente la inhibición de la síntesis de estas prostaglandinas, conduciendo a una menor secreción de moco, bicarbonato y reduciendo el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica. (Oscanoa y Lizaraso, 2015, p. 65)
- Cardiotoxicidad: las enzimas COX-1 y COX-2 tienen un rol muy importante en la homeostasis cardiovascular, ambos trabajan de forma opuesta, pero en perfecta armonía, manteniendo un equilibrio fisiológico. Por un lado, la actividad COX-1 está relacionada con la síntesis de tromboxano A2 (TXA2); los efectos del TXA2 son agregación plaquetaria, vasoconstricción y proliferación de células musculares lisas. Por otro lado, la actividad COX-2 media la síntesis de prostaciclina. La prostaciclina causa relajación de las células muscular lisa vascular y causa vasodilatación. La inhibición selectiva del COX-2 podría romper este delicado equilibrio en la fisiología de la hemostasia, los mecanismos implicados en este fenómeno serían una disminución relativa de producción prostaciclina, mientras que la producción de TXA2 queda inalterada. Este desequilibrio, inclina la balanza y favorece la agregación plaquetaria, incrementando el riesgo de trombosis y eventos vasculares (Oscanoa y Lizaraso, 2015, p. 66)
- Nefrotoxicidad: la COX-1 cumple un rol fundamental en la fisiología renal, ya que las prostaglandinas (prostaciclina, PGE2 y PGD2) dilatan la vasculatura renal, disminuyen la resistencia vascular renal e incrementa la perfusión renal. El resultado es la redistribución del flujo renal de la corteza renal a las nefronas en la región intramedular. Por lo tanto, la inhibición de la COX-1 podría disminuir la perfusión renal total y redistribuir el flujo renal a la corteza, proceso que conduciría a vasoconstricción renal aguda, isquemia medular y en algunos casos a insuficiencia renal aguda. Por otro lado, la COX-2 interviene en la liberación de renina a nivel renal. La inhibición de la COX-2 puede producir isquemia renal, trastorno electrolítico y elevación de la presión arterial, conduciendo a la retención de

fluidos y disminución de la tasa de filtración glomerular. (Oscanoa y Lizaraso, 2015, pp. 68-69)

Corticosteroides.

Según lo indican Brunton, Katzung y Hernández (2016) los corticosteroides son una variedad de hormonas, llamadas esteroides, que produce la glándula suprarrenal en los riñones. Los esteroides se pueden clasificar en glucocorticoides, mineralocorticoides y aquellos con actividad androgénica o estrogénica. (p. 971)

En los seres humanos, el principal glucocorticoide es el cortisol, éste ejerce una amplia variedad de efectos metabólicos, catabólicos, antiinflamatorios e inmunodepresores. Es por esto, que se ha conllevado al desarrollo de esteroides sintéticos que se han convertido en fármacos importantes para el tratamiento de muchos trastornos inflamatorios, inmunitarios, hematológicos y de otros tipos. (Brunton, Katzung y Hernández, 2016, p. 971)

Mecanismo de acción.

Los autores Grossman y Mattson (2014, p. 1505) destacan que los glucocorticoides sintéticos son potentes supresores de la respuesta inflamatoria, ya que interrumpen la cascada inflamatoria e inmune en varios niveles, interfieren con la adhesión y migración de las células inflamatorias y alteran la síntesis de PG. Lo cual los hace muy llamativos para poder tratar el dolor e inflamación agudo de la artritis reumatoide. Principalmente, las acciones antiinflamatorias que ejercen son las presentes en la tabla 6.

Tabla 6. Acciones antiinflamatorias de los glucocorticoides.

Acciones antiinflamatorias de los glucocorticoides
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inhiben las manifestaciones inmediatas de la inflamación (vasodilatación capilar, edema, migración de leucocitos, formación y depósito de la fibrina en la zona) ▪ Inhiben la síntesis de prostaglandinas a través de la inhibición de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) y la fosfolipasa A₂ ▪ Inhiben la generación de óxido nítrico a través de la inhibición de la óxido nítrico-sintasa ▪ Inhiben la liberación de histamina de los basófilos y células cebadas ▪ Interfieren en la función de los fibroblastos y de las células endoteliales (suprimen la liberación del factor de necrosis tumoral, interleucinas)

- Inhiben la bradicinina y sus efectos inflamatorios
- Estabiliza la membrana de los lisosomas de las células fagocíticas, impidiendo la liberación de enzimas hidrolasas ácidas y disminuyen su acción fagocítica

Fuente: Lorenzo et al (2009, p. 685).

Lo cual coincide con los autores Acón, Zapata y Méndez (2012) que indican que los glucocorticoides:

A nivel celular inhiben y modulan el acceso y las funciones de los leucocitos, células endoteliales y fibroblastos; inhibe la producción y el funcionamiento de una variedad de citoquinas pro-inflamatorias mientras mejora la producción de mediadores antiinflamatorios y suprime la síntesis de metaloproteinasas degradadoras de cartílago por fibroblastos y condrocitos articulares. Estos efectos inducen la marcada mejoría clínica de la AR, y también puede explicar la protección del hueso y cartílago contra la degradación inflamatoria inducida, lo que podría explicar las propiedades modificadoras de estas drogas. (p. 302).

Por otro lado, los mismos autores anteriormente mencionados afirman que en algunos estudios recientes se ha mostrado que los esteroides reducen la progresión del daño articular cuando son administrados en conjunto con los FARME, por lo que se dice que, si los pacientes utilizan dosis bajas de esteroides, menos de 10 mg por día, esta dosis provee beneficio clínico particularmente en los primeros seis meses e inhibe de manera importante el daño articular. (Acón, Zapata y Méndez, 2012, p. 302).

En el mercado costarricense se ha llegado a comercializar una gran variedad de esteroides sintéticos con características especiales que son importantes desde los puntos de vista farmacológico y terapéutico, como se muestra en la tabla 7.

Tabla 7. Propiedades farmacológicas de los glucocorticoides.

Fármaco	Período de acción	Dosis recomendada	Contraindicaciones	Interacciones	Reacciones adversas
Betametasona	Prolongada	Oral: 2.4 a 4.8 mg en 1 a 4 tomas Inyectable: 1 ampolla I.M. 1 o 2 veces al día	Embarazo, lactancia, diabetes mellitus, psicosis, úlcera péptica, insuficiencia renal o hepática, hipertensión, vacunación reciente con virus activos	Barbitúricos, fenitoína, rifampicina, diuréticos, hipoglicemiantes, estrógenos, anticoagulantes, indometacina, salicilatos, efedrina, glucósidos, anfotericina B, alcohol	Insomnio, nerviosismo, aumento del apetito, indigestión, diabetes mellitus, irritabilidad, euforia, úlcera péptica, insuficiencia cardíaca, hipertensión, glaucoma, osteoporosis
Deflazacort	Corta a intermedia	6 a 120 mg en una o varias tomas	Embarazo, lactancia, diabetes mellitus, psicosis, úlcera péptica, insuficiencia renal o hepática, hipertensión, vacunación reciente con virus activos	Barbitúricos, fenitoína, rifampicina, diuréticos, hipoglicemiantes, estrógenos, anticoagulantes, indometacina, salicilatos, efedrina, glucósidos, anfotericina B, alcohol	Insomnio, nerviosismo, aumento del apetito, indigestión, diabetes mellitus, úlcera péptica, insuficiencia cardíaca, hipertensión, glaucoma, osteoporosis

Dexametasona	Prolongada	Oral: 1.5 a 9 mg en 2-4 tomas al día Inyectable: 4 a 20 mg I.M. al día	Embarazo, lactancia, diabetes mellitus, psicosis, úlcera péptica, insuficiencia renal o hepática, hipertensión, vacunación reciente con virus activos	Barbitúricos, fenitoína, rifampicina, diuréticos, hipoglicemiantes, estrógenos, anticoagulantes, indometacina, salicilatos, efedrina, glucósidos, anfotericina B, alcohol	Insomnio, nerviosismo, aumento del apetito, indigestión, diabetes mellitus, irritabilidad, euforia, úlcera peptídica, insuficiencia cardíaca, hipertensión, glaucoma, osteoporosis
Metilprednisolona	Corta a intermedia	Oral: 4 a 48 mg en 2-4 tomas al día Inyectable: 10 a 80 mg una vez al día	Embarazo, lactancia, diabetes mellitus, psicosis, úlcera péptica, insuficiencia renal o hepática, hipertensión, vacunación reciente con virus activos	Barbitúricos, fenitoína, rifampicina, diuréticos, hipoglicemiantes, estrógenos, anticoagulantes, indometacina, salicilatos, efedrina, glucósidos, anfotericina B, alcohol	Insomnio, nerviosismo, aumento del apetito, indigestión, diabetes mellitus, irritabilidad, euforia, úlcera peptídica, insuficiencia cardíaca, hipertensión, glaucoma, osteoporosis

Prednisona	Corta a intermedia	5 a 60 mg en 1-4 tomas al día	Embarazo, lactancia, diabetes mellitus, psicosis, úlcera péptica, insuficiencia renal o hepática, hipertensión, vacunación reciente con virus activos	Barbitúricos, fenitoína, rifampicina, diuréticos, hipoglicemiantes, estrógenos, anticoagulantes, indometacina, salicilatos, efedrina, glucósidos, anfotericina B, alcohol	Insomnio, nerviosismo, aumento del apetito, indigestión, diabetes mellitus, irritabilidad, euforia, úlcera péptica, insuficiencia cardíaca, hipertensión, glaucoma, osteoporosis
Prednisolona	Corta a intermedia	5 a 60 mg en 1-4 tomas al día	Embarazo, lactancia, diabetes mellitus, psicosis, úlcera péptica, insuficiencia renal o hepática, hipertensión, vacunación reciente con virus activos	Barbitúricos, fenitoína, rifampicina, diuréticos, hipoglicemiantes, estrógenos, anticoagulantes, indometacina, salicilatos, efedrina, glucósidos, anfotericina B, alcohol	Insomnio, nerviosismo, aumento del apetito, indigestión, diabetes mellitus, irritabilidad, euforia, úlcera péptica, insuficiencia cardíaca, hipertensión, glaucoma, osteoporosis

Fuente: Quesada (2015, pp. 205-211)

La mayoría de estos corticosteroides fueron diseñados para la administración por la vía oral, sin embargo, también se pueden administrar por otras vías, como la intramuscular (IM), intravenosa (IV) y la tópica. Los autores Lorenzo et al (2009) señalan que, la vía de administración preferible es la oral ya que se utilizan glucocorticoides de acción intermedia (prednisona, prednisolona, metilprednisona y deflazacort) y estos presentan menos efectos tóxicos. (p. 688)

Además, los autores anteriormente mencionados señalan que en crisis de artritis reumatoide es recomendado emplear glucocorticoides de acción prolongada, como la dexametasona. En casos graves, se puede administrar bolos intravenosos glucocorticoides como prednisona o metilprednisona. (p. 689)

Por otro lado, los autores Brunton, Katzung y Hernández (2016, p. 920) indican que el corticoesteroide más utilizado para tratar la sintomatología de la AR es la prednisona en una dosis no mayor a 7.5 mg al día. Además, señalan algunas consideraciones por tener en cuenta con respecto de las interacciones medicamentosas de los corticosteroides.

Interacciones.

Dentro de las interacciones más importantes o las que se pueden relacionar con el hipotiroidismo y la hipertensión arterial, se encuentran las siguientes:

- Es importante destacar que el metabolismo de los corticoides se encuentra aumentado en el hipertiroidismo y disminuido en el hipotiroidismo. Por lo tanto, debe ser necesario un reajuste en sus dosis si se añaden hormonas tiroideas o fármacos antitiroideos.
- Además, los pacientes que reciban concomitantemente digoxina y corticosteroides pueden desarrollar arritmias o toxicidad digitálica debido a la hipocaliemia (niveles bajos de potasio) inducida por los mismos.

Reacciones adversas.

Las reacciones adversas son muy frecuentes durante la administración de corticosteroides, debido a la gran variedad de acciones que ejercen sobre el organismo. Los autores Lorenzo et al (2009) afirman que las reacciones adversas se manifiestan proporcionalmente con la duración del tratamiento y a la dosis administrada. Por este motivo, los corticosteroides no se recomiendan

darlos en períodos largos, debido a la alta cantidad de reacciones adversas que presentan, pero sí son muy útiles en fases agudas de la enfermedad, ya que suprimen rápidamente la actividad de la patología, para lo que se recomienda su uso en dosis bajas y acompañado de fármacos modificadores de la enfermedad. (p. 685)

Tabla 8. Reacciones adversas de los corticosteroides.

Reacciones adversas de los corticosteroides
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Redistribución de la grasa corporal en zonas como la cara, el cuello y abdomen (Síndrome de Cushing) ▪ Hiperglucemia, que puede evolucionar a diabetes si el aumento de la insulina no compensa la acción hipergluceante ▪ Aumento de la presión arterial por retención de agua y sodio ▪ Aumento el riesgo de infecciones por su efecto inmunosupresor ▪ Aumento del riesgo cardiovascular por el incremento del colesterol y los triglicéridos ▪ Osteoporosis por desmineralización ósea y disminución de la matriz orgánica ▪ Úlcera gastroduodenal por aumento de la secreción gástrica y disminución de la barrera con riesgo de hemorragia digestiva alta ▪ Riesgo de cataratas y glaucoma por aumento de la presión intraocular ▪ Insuficiencia suprarrenal en casos de retirada brusca del tratamiento.

Fuente: Lorenzo et al (2009, p. 687)

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME).

La Arthritis Foundation (2016) señala que:

Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, o FARME, actúan para retrasar o detener la inflamación al suprimir la hiperactividad del sistema inmunológico. Esto ayuda a bajar la inflamación y la rigidez, disminuir o prevenir el daño articular y preservar la salud de los órganos vitales. (p. 1)

Los autores Lorenzo et al (2009) recomiendan que, los pacientes con AR en fase temprana, es decir, al comienzo de la enfermedad, deben recibir, además del tratamiento con AINE y corticosteroides, con FARME en los primeros tres meses tras el diagnóstico de la enfermedad. (p. 539)

Por lo tanto, los FARME se han convertido en un pilar importante del tratamiento de la AR, ya que como grupo ha demostrado que disminuyen la inflamación de la membrana sinovial y retrasan la progresión de la enfermedad.

Tipos de FARME.

Existen básicamente dos subclases de FARME. Están los llamados tradicionales o convencionales, que son los medicamentos de primera elección para controlar la artritis autoinmune. Por otro lado, se encuentran los modificadores de la respuesta biológica o agentes biológicos. Estos son fármacos altamente especializados, que están dirigidos a las moléculas específicas que disparan la reacción inflamatoria. (Arthritis Foundation, 2016, p. 1) Los cuales se detallarán en la tabla 9.

Tabla 9. Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) tradicionales.

Fármaco	Características	Mecanismo de acción	Dosis
Hidroxicloroquina	Se absorbe con rapidez y se unen en 50% a las proteínas en el plasma. Tiene una semivida de eliminación de 45 días.	Supresión de la respuesta de los linfocitos T y disminuye la quimiotaxis de los leucocitos.	200 a 400 mg al día
Leflunomida	Se absorbe por completo y tiene una semivida plasmática de 19 días.	Inhibe la proliferación de las células T y la producción de autoanticuerpos por las células B	Dosis de carga de 100 mg una vez al día por tres días. La dosis de mantenimiento recomendada es de 10 mg a 20 mg al día.
Metotrexato	Se absorbe en casi el 70% después de su administración oral. Tiene una semivida sérica de 6 a 9 horas. Se excreta en orina, pero se elimina el 30% por bilis.	Tiene efectos inhibitorios directos sobre la proliferación y estimula la apoptosis de células inmunitarias que participan en el proceso inflamatorio.	15 a 25 mg semanales

Sulfasalazina	Sólo se absorbe de 10 a 20% por vía oral. Tiene una semivida de 6 a 17 horas.	Inhibe la liberación de citosinas inflamatorias (interleucinas 1, 6 y 12), así como el TNF- α	2 a 3 g al día
---------------	---	--	----------------

Fuente: Brunton, Katzung y Hernández (2016, pp. 913-917)

La Arthritis Foundation (2016, p. 3) señala algunas precauciones importantes que se deben tener presentes con los FARME tradicionales:

- Hidroxicloroquina: hay que tener precaución si abusa del alcohol o presenta problemas de hígado o riñón.
- Leuflonomida: se elimina del cuerpo lentamente y podría requerirse un procedimiento especial para eliminarlo completamente antes de tratar de concebir.
- Metotrexato: usar con cuidado si tiene enfermedad renal, toma medicamentos para la acidez estomacal o ciertos AINE, o si toma algún antibiótico.
- Sulfasalazina: puede reducir la absorción de ácido fólico, haciendo que la orina se torne amarillo anaranjado.

En los últimos 10 años, los FARME biológicos han revolucionado el tratamiento de la AR. Estos son productos proteínicos diseñados sobre todo para actuar en citocinas y moléculas de superficie celular. Actualmente, se ha comprobado que son la estrategia más eficaz para el tratamiento de la AR, considerados en casos de pacientes que no responden de forma adecuada a los FARME tradicionales, especialmente al metotrexato y a la leflunomida. (Fauci et al 2013, p. 998)

Los FARME biológicos se clasifican, según su mecanismo de acción. Por lo que se dividen en: los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF- α), inhibidores de linfocitos B y los inhibidores de interleucina (IL). A continuación, en la tabla 10 se detallan los agentes biológicos disponibles en Costa Rica para el tratamiento de la AR

Tabla 10. Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) biológicos.

Fármaco	Vía de administración	Vida media	Dosis
Inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF- α)			
Adalimumab	Subcutánea	10 a 20 días	40 mg cada tres semanas
Infliximab	Intravenosa	9 a 12 días	3 a 5 mg/kg cada 8 semanas
Etanercept	Subcutánea	4,5 días	25 mg dos veces por semana
Inhibidores de linfocitos B			
Rituximab	Intravenosa	68,1 horas	1000 mg cada dos semanas
Inhibidores de interleucina (IL)			
Tocilizumab	Intravenosa	11 a 13 días	4 a 8 mg/kg/ cada 4 semanas

Fuente: Brunton, Katzung y Hernández (2016, p. 916-918)

Reacciones adversas.

Entre las reacciones adversas más frecuentes de los FARME biológicos, la Arthritis Foundation (2016, p. 5) señala lo siguiente:

- Uno de los principales y más comunes riesgos que poseen los biológicos es la infección. Dado que estos medicamentos suprimen el sistema inmunológico, también tienen menos capacidad para combatir gérmenes. Eso significa que puede ser más propenso a enfermarse de gripe o a contraer infecciones severas mientras los tome.
- Debido a que la forma de administración de los FARME biológicos son por vías parenterales. Los efectos secundarios más comunes son las reacciones como moretones, dolor o irritación local.

Tratamiento no farmacológico.

El tratamiento global de la AR es bastante complejo y, dependiendo de las características de la enfermedad y el grado de evolución, va a requerir un tratamiento multidisciplinario en el que colaboran distintos profesionales en la salud, tales como: fisioterapeutas, médicos de atención primaria, cirujanos ortopédas y otras especialidades si se requieren. (SER, 2014, p. 239)

En los pacientes con AR el tratamiento no farmacológico cumple un pilar muy importante en su enfermedad, debido a que ayuda a mejorar la calidad de vida del paciente, al trabajar en conjunto con la terapia farmacológica. (Romero, 2010, p. 71)

El Manual SER de enfermedades reumáticas (2014, p. 240) establece ciertas recomendaciones generales:

- El tabaquismo activo es uno de los factores de mal pronóstico y debe ser desaconsejado, ya que se asocia con títulos más altos de autoanticuerpos, enfermedad más activa y resistencia al tratamiento, tanto clásico como biológico.
- Aunque la dieta no ha demostrado tener ningún efecto a largo plazo, la obesidad es un factor que se asocia con mayor discapacidad y resistencia farmacológica, probablemente por la producción de citocinas inflamatorias por el tejido graso, la alteración de la capacidad funcional y la predisposición a comorbilidades y es recomendable que los pacientes eviten el sobrepeso.
- Los programas indicados por un fisioterapeuta pueden retardar la pérdida de la función articular y ayudar a mantener los músculos fuertes. Algunas veces, los terapeutas usan máquinas especiales para aplicar calor profundo o estimulación eléctrica para reducir el dolor y mejorar la movilidad articular.

Por otra parte, SER (2014) señala que la coexistencia de comorbilidades es frecuente en la AR, la cual está relacionada con la propia enfermedad, la actividad inflamatoria o con el tratamiento y tiene como consecuencia un aumento de la discapacidad y de la morbimortalidad. Estas enfermedades condicionan la elección de la terapia farmacológica, por lo que su identificación y su tratamiento se consideran muy importantes. (p. 247)

Entre las comorbilidades más frecuentes, en esta investigación se estudiarán el hipotiroidismo y la hipertensión arterial:

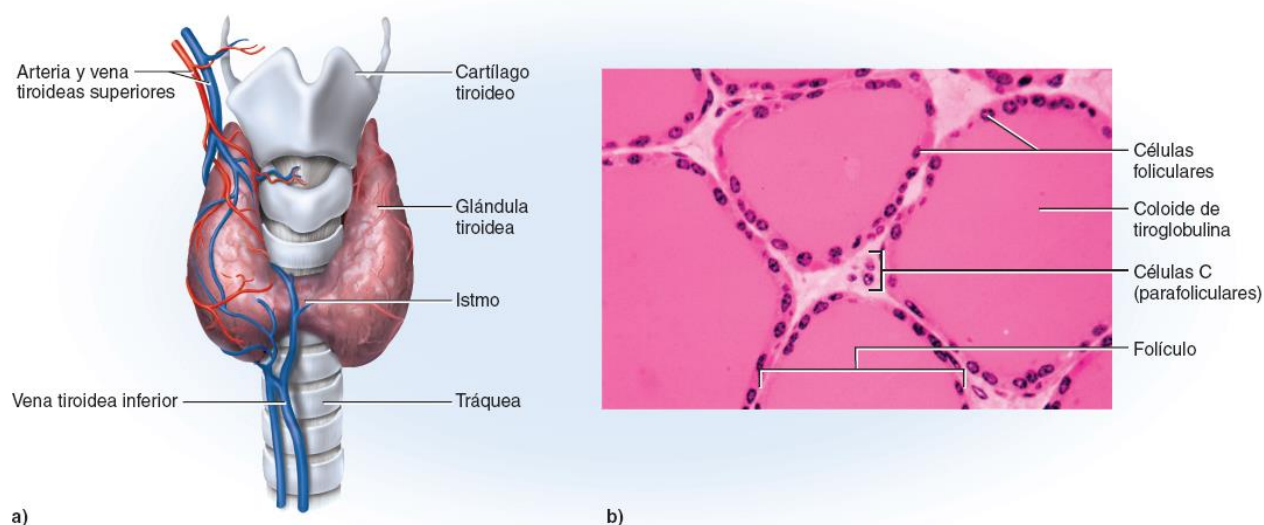
Hipotiroidismo

El hipotiroidismo es una enfermedad crónica que se define como la deficiencia en la producción o secreción de las hormonas tiroideas, la tiroxina (T4) y la triyodotironina (T3), por la glándula tiroides. (Monge, 2009, p. 246).

En la figura 6 se observa la glándula tiroides, la cual es una estructura con forma de escudo que se ubica justo por debajo de la laringe en la zona media de la cara anterior del cuello. Esta se compone por un gran número de pequeñas estructuras, llamadas folículos. Estos son las unidades

funcionales de la tiroides, los cuales están conformados por un complejo de glucoproteína y yodo, denominado tiroglobulina (TBG). La TBG contiene 140 moléculas de tirosina, que, en el proceso de síntesis de las hormonas tiroideas, el yodo se une a estas moléculas de tirosina. Para ello, se requiere una absorción diaria aproximada de 50 mg de yodo para sintetizar cantidades normales de la hormona tiroidea. (Grossman y Mattson, 2014, p. 1286)

Figura 6. Anatomía de la glándula tiroidea.



Fuente: Saladín (2013, p. 674)

Durante el proceso de síntesis, la hormona estimulante de la tiroides ‘tirotropina’ (TSH) producida en la hipófisis, es la encargada de aumentar la producción de T3 y T4 por las glándulas tiroides. Estas aumentan la actividad de la bomba de yodo para que éste entre a los folículos y una vez dentro, el yodo se oxida y se combina con una molécula de tiroxina para formar monoyodotirosina (MYT) y luego diyodotirosina (DYT). Para que seguidamente dos DYT se acoplen y formen la T4, o bien, se enlazan una MYT y una DYT para obtener T3. (Grossman y Mattson, 2014, p. 1287)

Acciones de las hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas son las que se encargan del crecimiento, desarrollo, función y conservación de todos los tejidos corporales. Por lo tanto, juegan un papel importante en el desarrollo y funcionamiento de tejidos nerviosos, esquelético y de órganos de reproducción. Es por

esto que, si desde que se nace hay una deficiencia de las hormonas tiroideas, va a existir retraso mental y un enanismo irreversible. (Brunton, Katzung y Hernández, 2016, p. 958)

Los autores Grossman y Mattson (2014, pp. 1287-1288) describen las siguientes acciones de las hormonas tiroideas:

- Tasa metabólica: las hormonas tiroideas incrementan el metabolismo de todos los tejidos corporales. Como consecuencia de este metabolismo mayor, la tasa de consumo de glucosa, grasa y proteínas se incrementa.
- Función cardiovascular: la función tiroidea tiene un efecto intenso sobre las funciones cardiovasculares y respiratorias. Incrementando el flujo sanguíneo y el gasto cardíaco, así como también aumenta la demanda de oxígeno por los tejidos.
- Función gastrointestinal: las hormonas tiroideas aumentan la función gastrointestinal al generar un aumento de la motilidad y la producción de secreciones gástricas, que induce un aumento en el apetito.
- Efectos neuromusculares: las elevaciones discretas de las concentraciones hormonales pueden hacer que los músculos esqueléticos reaccionan en forma más vigorosa y en el descenso de las concentraciones hormonales hacen que los músculos reaccionen con más lentitud.

Etiología del hipotiroidismo

La etiología del hipotiroidismo puede ocurrir por la destrucción o la disfunción de la glándula tiroides: posterior a una cirugía, radiación, enfermedades infiltrativas, autoinmunes, infecciosas, inducidas por fármacos, congénitas (genéticas o adquiridas), y por deficiencia del eje hipotálamo-hipofisario. (Monge, 2009, p. 246)

Como consecuencia del déficit primario de la función tiroidea, la concentración plasmática de la tiroxina libre (T4l) se encuentra disminuida en mayor o menor grado, mientras que la concentración de la TSH está elevada. Así, los valores elevados de la TSH identifican a personas con hipotiroidismo primario (clínico o subclínico), con independencia de la gravedad y de la etiología de la enfermedad. Con la T4l disminuida y la TSH normal o baja conviene pensar en un hipotiroidismo central. (Arroyo et al, 2011, p. 207)

Las anomalías de la función tiroidea y anticuerpos tiroideos han sido descritas en pacientes con enfermedades autoinmunes reumatológicas, como en el síndrome de Sjögren, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso y esclerodema. Se dice que, los pacientes con AR pueden presentar simultáneamente disfunción tiroidea, principalmente hipotiroidismo subclínico, la prevalencia es de un 15%, cursando mayor morbimortalidad y riesgo cardiovascular. (Torres, Rojas y Bermúdez, 2013, p. 9)

Ya que, dentro del proceso inflamatorio generado por la artritis reumatoide, al producirse inflamación de la glándula tiroides. Los mecanismos fisiopatológicos, se inician con la disminución de producción de tiroxina libre, una disminución de la producción de T3 procedente de la desyodación de la T4, la que actúa en los receptores nucleares del hipotálamo e hipófisis, generando un cuadro de hipotiroidismo. (Torres, Rojas y Bermúdez, 2013, p. 9)

La incidencia del hipotiroidismo en Costa Rica se calcula entre 0.9 y 5.9% de la población adulta mayor en diferentes estudios, alcanzando hasta un 10% en el sexo femenino. (Monge, 2009, p. 246)

Manifestaciones clínicas del hipotiroidismo

Tabla 11. Manifestaciones clínicas del hipotiroidismo.

Síntomas	Signos
Intolerancia al calor	Bradicardia
Anorexia	Hipertensión leve/moderada
Somnolencia	Cabello áspero y quebradizo
Pérdida de memoria	Uñas estriadas y quebradizas
Aumento de peso	Axilas secas
Debilidad	Anemia
Dolor articular	Hiponatremia
Estreñimiento	Dislipidemia
Disminución a la tolerancia al ejercicio físico	Calambres
Reducción de la libido	Rigidez articular
Disfunción sexual	Síndrome del túnel carpal
Cara hinchada y blanda	Voz grave, hablar lento
Caída del cabello	Bocio o nódulos tiroideos

Fuente: Monge (2009, p. 247)

Tratamiento del hipotiroidismo

El hipotiroidismo se trata mediante tratamiento de restitución con preparaciones sintéticas de T3 o T4. La levotiroxina (T4) sintética es el compuesto más indicado para el tratamiento de sustitución, por su estabilidad, uniformidad de contenido, bajo costo, semivida larga (7 días), lo cual permite una administración una vez al día. Además, en el interior de la célula T4, es convertida en T3, por lo tanto, la administración de la levotiroxina genera ambas hormonas. (Brunton, Katzung y Hernández, 2016, p. 960)

En cambio, el fármaco liotironina (T3) tiene una potencia tres o cuatro veces mayor que la levotiroxina, posee una semivida de 24 horas, lo cual se debe de administrar varias veces al día, su costo es más elevado. (Brunton, Katzung y Hernández, 2016, p. 960)

En Costa Rica se utiliza la levotiroxina sódica para el tratamiento del hipotiroidismo, la tabla 12 detalla sus propiedades farmacológicas.

Tabla 12. Propiedades de la levotiroxina en el tratamiento del hipotiroidismo.

Fármaco	Dosis	Contraindicaciones	Interacciones	Reacciones adversas
Levotiroxina sódica (T4)	Inicialmente 0.05 mg/día, luego incrementar gradualmente hasta mantener con 100 a 200 mcg por día	Infarto de miocardio, angina de pecho, miocarditis, pericarditis, insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas, diabetes mellitus	Conversión periférica de T4 en T3 inhibida por glucocorticoides Fracción de T4 libre aumentada por: salicilatos y furosemida	Palpitaciones, arritmias cardíacas, tremor, nerviosismo, insomnio, sudoración, diarrea, cefalea, fiebre, alopecia, trastornos menstruales

Fuente: Brunton, Katzung y Hernández (2016, p. 968) y Quesada (2015, p. 219)

Es importante destacar que, la dosis de este medicamento se basa de acuerdo con la respuesta clínica y los datos de laboratorio en el control de los niveles de T3 y T4 en sangre. Por lo tanto, la dosis podrá aumentarse o disminuirse, recordando que la dosis final necesaria, varía individualmente de paciente a paciente. (Brunton, Katzung y Hernández, 2016, p. 963)

Hipertensión Arterial

La hipertensión arterial (HTA) es una enfermedad crónica caracterizada por un incremento continuo de las cifras de la presión en las arterias. Las arterias son vasos sanguíneos que llevan sangre desde el corazón hacia el resto del cuerpo. La presión arterial es la fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de las arterias, cuando estas cifras se elevan por encima de lo establecido, se le conoce como hipertensión arterial. (Grossman y Mattson, 2014, pp. 766-767)

La presión arterial se mide con 2 cifras: la cifra superior mide la fuerza de la sangre en las arterias cuando el corazón late, a ésta se le conoce como presión arterial sistólica (PAS) y la cifra inferior mide la fuerza de la sangre en las arterias mientras el corazón está relajado (llenándose con sangre entre medio de los latidos), llamada presión arterial diastólica (PAD). (Grossman y Mattson, 2014, p. 773)

Tabla 13. Clasificación de la hipertensión, según la presión arterial.

Categoría	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Óptima	<120	<80
Normal	<130	<85
Normal-alta	130-139	85-89
Hipertensión grado 1 (ligera)	140-159	90-99
Hipertensión grado 2 (moderada)	160-179	100-109
Hipertensión grado 3 (grave)	>180	>110
Hipertensión sistólica aislada	>139	<90

Fuente: Brunton, Katzung y Hernández (2016, p. 563)

Epidemiología

En el año 2013 en Costa Rica, la hipertensión arterial afecta a 31 de cada 100 habitantes, es decir, casi un millón de personas. La doctora Leandra Abarca, del departamento de Vigilancia Epidemiológica de la Caja del Seguro Social, indicó que la prevalencia de la enfermedad es mayor en mujeres (35%) que en hombres (27%), y en personas de 40 a 64 años es de 42% y en personas de 65 años y más es del 68%. (Teletica, 2013, párr. 4)

Tipos de hipertensión arterial

La hipertensión a menudo se divide en primaria y secundaria. Hipertensión primaria (esencial) es el término que se aplica al 95% de los casos, en los que no es posible identificar una causa para la hipertensión. En la hipertensión secundaria, la elevación de la presión arterial se debe a una causa subyacente identificable, como enfermedad renal o endocrina. (Grossman y Mattson, 2014, p. 780)

Etiología y patogénesis

Aunque la causa de la HTA se desconoce con certeza, se han implicado factores constitucionales y de estilo de vida, ya sea de manera individual o colectiva, como factores contribuyentes:

Factores de riesgo de la hipertensión arterial.

Se define factor de riesgo vascular como aquella situación o circunstancia que se asocia, estadísticamente, con una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares. Un factor de riesgo puede estar implicado en la etiopatogenia de la enfermedad, o asociarse con la misma. En la HTA se dividen los factores de riesgo en modificables y no modificables.

Los autores Grossman y Mattson (2014, pp. 773-776) establecen los siguientes factores de riesgo:

Factores de riesgo no modificables.

- **Edad y sexo:** el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular aumenta de manera constante a medida que avanza la edad y es mayor en los hombres que en las mujeres, aunque esta diferencia disminuye al aumentar la edad, ya que la prevalencia de HTA en el varón aumenta, progresivamente, hasta la década de los 70 que se mantiene o aún se reduce ligeramente. En mujeres, el incremento mayor se produce en la década de los 50, aumentando progresivamente hasta la década de los 80.
- **Etnia:** la hipertensión no sólo es más prevalente entre personas de etnia negra que en las de otros grupos étnicos en Estados Unidos, también es más grave. Ya que, estudios muestran

que muchos pacientes hipertensos de etnia negra tienen concentraciones de renina más bajas que los hipertensos caucásicos.

Factores de riesgo modificables.

- **Tabaquismo:** el consumo de cigarrillos aumenta el riesgo de cardiopatía isquémica (CI) y de accidente cerebrovascular (ACV) a todas las edades, pero tiene especial importancia en las personas más jóvenes.
- **Obesidad:** el aumento del índice de masa corporal se asocia a un incremento del riesgo de CI. Es probable que el riesgo asociado con la obesidad se deba en parte a una elevación de la presión arterial.
- **Consumo elevado de sal:** es posible que la sal aumente el volumen sanguíneo, lo que eleva la sensibilidad de los mecanismos cardiovasculares o renales a las influencias del SNS, o que ejerza un efecto a través de algún otro mecanismo, como el sistema renina-angiotensina-aldosterona.
- **Lípidos y lipoproteínas:** las concentraciones crecientes de colesterol total y de colesterol LDL se asocian a incrementos del riesgo de CI. El riesgo relativo parece disminuir a medida que avanza la edad.
- **Alcohol:** un grado elevado de consumo de alcohol puede causar otros trastornos cardíacos y se asocia a un aumento del riesgo de ACV, en especial después de un consumo puntual excesivo, así como a unas cifras más altas de presión arterial y a un mayor riesgo de varias enfermedades y lesiones no vasculares. El riesgo de CI parece reducirse en los consumidores regulares de cantidades moderadas de alcohol.
- **Actividad física:** el ejercicio físico aeróbico regular reduce el riesgo de CI. Este beneficio puede deberse en parte a los efectos de reducción de la presión arterial que tiene el ejercicio físico, aunque también es posible que el ejercicio active otros factores metabólicos, entre los que se encuentran un aumento del colesterol HDL.

Tratamiento de la hipertensión arterial

El principal objetivo del tratamiento para la hipertensión esencial es alcanzar y mantener una presión arterial óptima con la finalidad de prevenir la morbilidad y mortalidad.

Está demostrado que la modificación del estilo de vida reduce la presión arterial, intensifica los efectos del tratamiento antihipertensivo y previene el riesgo cardiovascular. Las principales modificaciones del estilo de vida que reducen la presión arterial son la pérdida de peso en personas con sobrepeso u obesidad, actividad física regular, reducción del consumo de sal y limitación del consumo de alcohol. (Grossman y Mattson, 2014, p. 777)

Los autores Brunton, Katzung y Hernández (2016, pp. 565-581) señalan la clasificación farmacológica de los antihipertensivos, de la siguiente manera:

- Bloqueadores de los canales de calcio: inhiben el ingreso de calcio al miocardio y al músculo liso vascular. Se cree que reducen la presión por varios mecanismos, incluida la disminución del tono del músculo liso vascular en los sistemas venoso y arterial.
- Antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA-II): alcanzan su efecto mediante el bloqueo de los receptores de la angiotensina II, aumentando las concentraciones plasmáticas de ésta, sin afectar a la bradiquinina.
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA): actúan porque impiden a conversión de angiotensina 1 en angiotensina 2, lo que reduce la concentración de esta última y su efecto en la vasoconstricción, la concentración de aldosterona, el flujo sanguíneo intrarrenal y la tasa de filtración glomerular. Inhiben la degradación de bradicinina y estimulan la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras.
- Bloqueadores del receptor α -adrenérgico: bloquean los α 1-receptores postsinápticos y reducen el efecto del sistema nervioso central en el tono del músculo liso de los vasos que regulan la resistencia vascular periférica. Causan el descenso pronunciado en la presión arterial después de la primera dosis; por lo tanto, el tratamiento se inicia con una dosis menor que se administra al acostarse.
- Bloqueadores del receptor β -adrenérgico: reducen la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco. Disminuyen la liberación de renina, lo que amortigua el efecto del sistema renina-angiotensina-aldosterona en la presión arterial.
- Diuréticos: como las tiazidas, diuréticos de asa y antagonistas de la aldosterona (ahorradores de potasio), reducen la presión arterial, al principio porque reducen el volumen vascular (por supresión de la reabsorción renal de sodio y aumento de la excreción de sal y agua) y el gasto cardíaco.

En Costa Rica existe una gran variedad de medicamentos antihipertensivos, los cuales se describen en la tabla 14.

Tabla 14. Propiedades farmacológicas de los antihipertensivos.

Fármaco	Dosis recomendada	Contraindicaciones	Interacciones	Reacciones adversas
Bloqueadores de los canales de calcio				
Amlodipina	2.5 a 10 mg una vez al día	Hipersensibilidad, embarazo	Benazepril, ciclosporina, beta bloqueadores, fentanil	Cefalea, edema, fatiga, somnolencia, náusea, rubor, mareos, prurito, disfunción sexual
Diltiazem	240 a 360 mg 1 o 2 veces al día	Embarazo, lactancia, shock cardiogénico, infarto miocárdico, insuficiencia cardíaca	Amiodarona, cimetidina, fentanil, digoxina, beta bloqueadores, ciclosporina, cisaprida, teofilina	Hiperplasia gingival, fatiga, mareos, dolor de cabeza, bradicardia, hipotensión, edema
Felodipino	2.5 a 10 mg una vez al día	Insuficiencia cardíaca, infarto agudo de miocardio, angina inestable, embarazo	Itraconazol, ketoconazol, eritromicina, cimetidina, ciclosporina, etanol, teofilina, beta bloqueadores	Cefalea, edema, rubor, mareo, fatiga, taquicardia, hiperplasia gingival
Lercandipino	10 a 20 mg una vez al día	Embarazo, lactancia, hipersensibilidad, insuficiencia cardíaca, angina, infarto, insuficiencia hepática y renal	Cimetidina, digoxina, midazolam, ketoconazol, ritonavir, ciclosporinas	Edema, taquicardia, cefalea, rubor, mareo, astenia

Nifedipina	30 a 40 mg en 1 a 3 tomas al día	Embarazo, lactancia, shock cardiogénico, hipotensión, estenosis aórtica	Beta-bloqueadores, digoxina, quinidina, cimetidina, ranitidina, teofilina, warfarina, fentanil	Cefalea, rubor, taquicardia, edema, vértigo, cansancio, náusea, diarrea, prurito, ginecomastia, dolor precordial
Verapamilo	240 mg en 1 a 3 tomas al día	Shock cardiogénico, infarto de miocardio, taquicardia, embarazo, lactancia	Beta-bloqueadores, anestésicos, digoxina, alcohol, aspirina, cimetidina, carbamacepina, ciclosporina	Bradycardia, hipotensión, rash, mareos, fatiga, cefalea
Antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA-II)				
Candesartán	8 a 32 mg una vez al día	Embarazo, lactancia, hiperaldosterismo, estenosis	Litio, amilorida, triamtereno, espironolactona, suplementos de potasio, trimetoprim	Edema, taquicardia, mareo, cefalea, fatiga, ansiedad, rash, diarrea, diaforesis
Irbesartán	150 a 300 mg al día	Embarazo, hipersensibilidad	Tolbutamida, nifedipina, litio, amlorida, triamtereno, espironolactona, suplementos de potasio, trimetoprim	Edema, taquicardia, mareo, cefalea, fatiga, ansiedad, rash, diarrea, infección urinaria, tos, dispepsia
Losartán	50 mg una vez al día	Embarazo, lactancia, hipersensibilidad	Fenoarbital, cimetidina, litio, fluconazol, potasio	Hipotensión, cefalea, mareos, hipercalcemia, diarrea

Olmesartán	20 mg una vez al día	Embarazo, insuficiencia hepática, cirrosis, estenosis aórtica	Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, trimetoprim, litio, AINE	Cefalea, mareos, disminución del líbido, diarrea, náuseas, poliuria, tos, rinitis
Telmisartán	40 a 80 mg una vez al día	Embarazo, lactancia, insuficiencia hepática, cirrosis, hipercalcemia, estenosis aórtica	Digoxina, litio	Diarrea, angioedema, dolor de espalda, infecciones respiratorias
Valsartán	80 a 160 mg una vez al día	Embarazo, insuficiencia hepática, cirrosis, obstrucción biliar, estenosis aórtica	Fenobarbital, ketoconazol, cimetidina	Cefalea, mareos, disminución del líbido, diarrea, náuseas, poliuria, tos, rinitis
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)				
Enalapril	5 a 40 mg en 1 a 2 tomas al día	Embarazo, hipersensibilidad, edema angioneurótico	Diuréticos ahorradores de potasio	Alergias cutáneas, hipotensión ortostática, cefalea, tos, mareos, fatiga
Lisinopril	10 a 20 mg una vez al día	Embarazo, angioedema, hipersensibilidad, hipotensión	Diuréticos, AINES, litio	Hipotensión, mareos, cefalea, tos, fatiga
Perindopril	4 a 8 mg una vez al día	Embarazo, lactancia, niños, angioedema	aliskireno, sales de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, ARA-II, AINE, heparinas, ciclosporina, tacrolimús, trimetoprima.	Cefalea, mareos, fatiga, rash, tos, prurito, náuseas, angioedema

Quinapril	10 a 40 mg una vez al día	Embarazo, lactancia, angioedema	Litio, diuréticos, insulina e hipoglucemiantes orales, ARA-II, AINE	Hipotensión, mareos, cefalea, fatiga, náuseas
Ramipril	2.5 a 10 mg en 1 a 2 tomas	Embarazo, lactancia, porfiria, angioedema	Litio, potasio, diuréticos	Tos, hipotensión, arritmias, angina, cefalea
Zofenopril	15 mg una vez al día	Embarazo, lactancia, enfermedad hepática, edema, estenosis	Litio, alcohol, cimetidina, ciclosporina, diuréticos, corticosteroides, AINE	Somnolencia, visión alterada, tos, hipotensión, fatiga, cefalea, mareos
Bloqueadores del receptor α -adrenérgico				
Doxazosina	1 a 8 mg una vez al día	Insuficiencia renal, hipersensibilidad	AINE, otros antihipertensivos	Mareos, arritmias, vértigo, disminución de la libido, náuseas
Tamsulosina	0.4 mg una vez al día	Hipersensibilidad, hipotensión, embarazo, insuficiencia hepática	Furosemida, cimetidina, anticoagulantes	Mareos, edema, cefalea, náusea, diarrea, somnolencia, debilidad
Bloqueadores del receptor β -adrenérgico				
Atenolol	50 a 100 mg una vez al día	Bradicardia, shock cardiogénico, edema pulmonar, hipotensión, asma, embarazo	Calcio-antagonistas, AINE, sales de aluminio, barbitúricos, penicilinas. Rifampicina, teofilina	Bradicardia, hipotensión, fenómeno de Raynaud, fatiga, náusea, diarrea, impotencia sexual
Bisoprolol	5 a 10 mg una vez al día	Embarazo, lactancia, shock cardiogénico, asma, insuficiencia cardíaca	Antidiabéticos, AINE, sulfonilureas, verapamilo, diltiazem, litio	Fatiga, bradicardia, tos, rinitis, trastornos GI, edema, mareos

Carvedilol	6.25 a 50 mg en 1 a 2 tomas al día	Insuficiencia cardíaca, asma, EPOC, bradicardia, embarazo	Insulina, hipoglicemiantes, rifampicina, cimetidina, glucósidos	Mareos, cefalea, fatiga, bradicardia, hipotensión, asma, disnea, náuseas, prurito
Nebivolol	5 mg una vez al día	Embarazo, lactancia, insuficiencia hepática, bradicardia	Hidroclorotiazida, antidepresivos, antiasmáticos, descongestionantes nasales	Cefalea, mareos, fatiga, hormigueo
Propranolol	40 a 80 mg dos veces al día	Insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico, bradicardia, edema pulmonar, asma, embarazo	Ácido ascórbico, haloperidol, quinidina, hormonas tiroideas, warfarina	Bradicardia, depresión, disminución del líbido, broncoespasmo, cansancio, vértigo
Ahorradores de potasio				
Espironolactona	50 a 200 mg en 1 a 2 tomas al día	Embarazo, insuficiencia renal aguda, anuria, hiperpotasemia	Anticoagulantes, salicilatos, potasio, norepinefrina, anestésicos	Arritmias, ginecomastia, diarreas, náuseas, gastritis
Diuréticos del Asa				
Bumetanida	1 mg al día	Embarazo, coma hepático, hiperuricemia, oligouria	AINE, probenecid, litio, digoxina, aminoglucósidos	Hiperuricemia, mareos, cefalea
Furosemida	20 a 80 mg cada 6-8 horas	Anuria, coma hepático, hipocalcemia, embarazo	Hipoglicemiantes, norepinefrina, AINE	Hipotensión, mareos, cefalea, diarrea
Torasemida	5 mg al día	Anuria, enfermedad hepática, niveles bajos de sodio y potasio	Digoxina, AINE, litio, corticosteroides, warfarina	Mareo, cefalea, somnolencia, diarrea

Tiazidas				
Indapamida	1.5 a 2.5 mg una vez al día	Embarazo, anuria, insuficiencia renal grave	Anticoagulantes, AINE, sales de calcio, litio, vitamina D, corticosteroides	Hipocalcemia, arritmias, hipotensión
Hidroclorotiazida	25 a 100 mg en 1 a 2 tomas al día	Anuria, insuficiencia renal	Anticoagulantes, AINE, sales de calcio, litio, vitamina D, corticosteroides	Hipocalcemia, hipotensión, fotosensibilidad, hiperglicemia

Fuente: Quesada (2015, pp. 32-89)

Riesgo Relativo

Con el fin de interpretar y comprender mejor los resultados expuestos en el capítulo IV, se definirá, a continuación, el valor estadístico llamado riesgo relativo.

Según lo indican los autores Abad et al (2007, p. 191) en los ensayos clínicos, el resultado que se observa en los pacientes es si estos manifiestan o no el evento en estudio y con dicho resultado se estima el riesgo que existe de presentar ese acontecimiento.

Por lo que, en cualquier ensayo clínico, los resultados de éste se pueden expresar de la manera presente en la tabla 15.

Tabla 15. Resultados de los ensayos clínicos.

	Evento	No evento	
Tratamiento	a	b	a+b
Control	c	d	c+d
	a+c	b+d	

Fuente: Abad et al (2007, p. 191)

En esta situación, la estimación de los riesgos en el grupo tratamiento (R_t) y en el grupo control (R_c) sería:

$$R_t = \frac{a}{a+b}$$

$$R_c = \frac{c}{c+d}$$

Por lo tanto, Abad et al (2007, p. 193) define que el riesgo relativo (RR) es el cociente entre el riesgo del grupo tratamiento y el riesgo del grupo control:

$$RR = \frac{R_t}{R_c} = \frac{a/a + b}{c/c + b}$$

Observando esta definición, el riesgo relativo se puede interpretar como el número de veces que es más probable que presente el evento un paciente del grupo tratamiento que otro del grupo control y se deduce que si $RR < 1$ el tratamiento experimental protege de la aparición del evento, si $RR = 1$ resulta indiferente y si $RR > 1$ favorece la aparición del mismo.

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

El siguiente capítulo refiere el diseño y explicación de cómo se van a interpretar, recolectar y procesar los datos de la investigación. Para ello, se puntualiza la descripción del enfoque, el diseño, las fuentes de información, las unidades de análisis, el proceso para la recolección de datos y el cronograma.

Se realizará una investigación de tipo revisión bibliográfica, en la que se analiza las principales características de los fármacos para el tratamiento del dolor e inflamación agudo de la artritis reumatoide. Los autores Guirao y Silamani (2015) definen la revisión bibliográfica como: “la operación documental de recuperar un conjunto de documentos o referencias bibliográficas que se publican en el mundo sobre un tema, un autor, una publicación o un trabajo específico.” (párr. 7) Por lo tanto, es una actividad de carácter retrospectivo que aporta información acotada a un período determinado como lo es esta investigación.

Enfoque

El enfoque de la investigación es de tipo cualitativo. Según a lo que indica Hernández, Fernández y Baptista (2014), citado por Patton (2011):

Define los datos cualitativos como descripciones detalladas de situaciones, eventos, personas, interacciones, conductas observadas y sus manifestaciones. Así, el investigador cualitativo utiliza técnicas para recolectar datos, como la observación no estructurada, entrevistas abiertas, revisión de documentos, discusión en grupo, evaluación de experiencias personales, registro de historias de vida, e interacción e introspección con grupos o comunidades. (p. 9)

Por lo que este enfoque se adapta a la metodología utilizada, ya que se basa en la recolección de datos por medio de la revisión de documentos, en este caso, artículos científicos sobre el tratamiento del dolor e inflamación agudo de la artritis reumatoide en pacientes con hipotiroidismo y/o hipertensión arterial publicados entre los años del 2007 al 2017.

Diseño / Método

La presente investigación tiene un diseño fenomenológico, esto quiere decir que su propósito principal es explorar, describir y comprender las experiencias de las personas que tienen un determinado fenómeno en común. (Hernández, Fernández y Baptista, 2014, p. 493) Tal y como lo es el dolor y la inflamación agudo en los pacientes con artritis reumatoide y a la vez tienen hipotiroidismo y/o hipertensión arterial.

Fuentes de Información

Las fuentes de información utilizadas fueron bases de datos electrónicas, tales como ELSEVIER, SciELO, Ampmd, Redalyc y PubMed. En total se obtuvieron 38 artículos científicos sobre el tema y se seleccionaron 23 artículos con base en los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión

Las referencias resultantes se limitaron a la recomendación farmacéutica para el tratamiento del dolor e inflamación agudo de la artritis reumatoide, en pacientes con hipotiroidismo y/o hipertensión arterial. Por lo tanto, se tomaron en cuenta artículos científicos con las siguientes características:

- Tratamiento del dolor e inflamación agudo de la artritis reumatoide
- Reacciones adversas de los AINE y los corticosteroides
- Interacciones farmacológicas de los AINE y los corticosteroides con los antihipertensivos y los antihipotiroideos
- Artículos publicados entre los años del 2007 al 2017
- Artículos científicos publicados en el idioma español o inglés
- Artículos científicos disponibles a texto completo

En caso de encontrar un artículo repetido en varias publicaciones se incluyó aquel publicado en una revista con mayor factor de impacto y/o aquel publicado más recientemente.

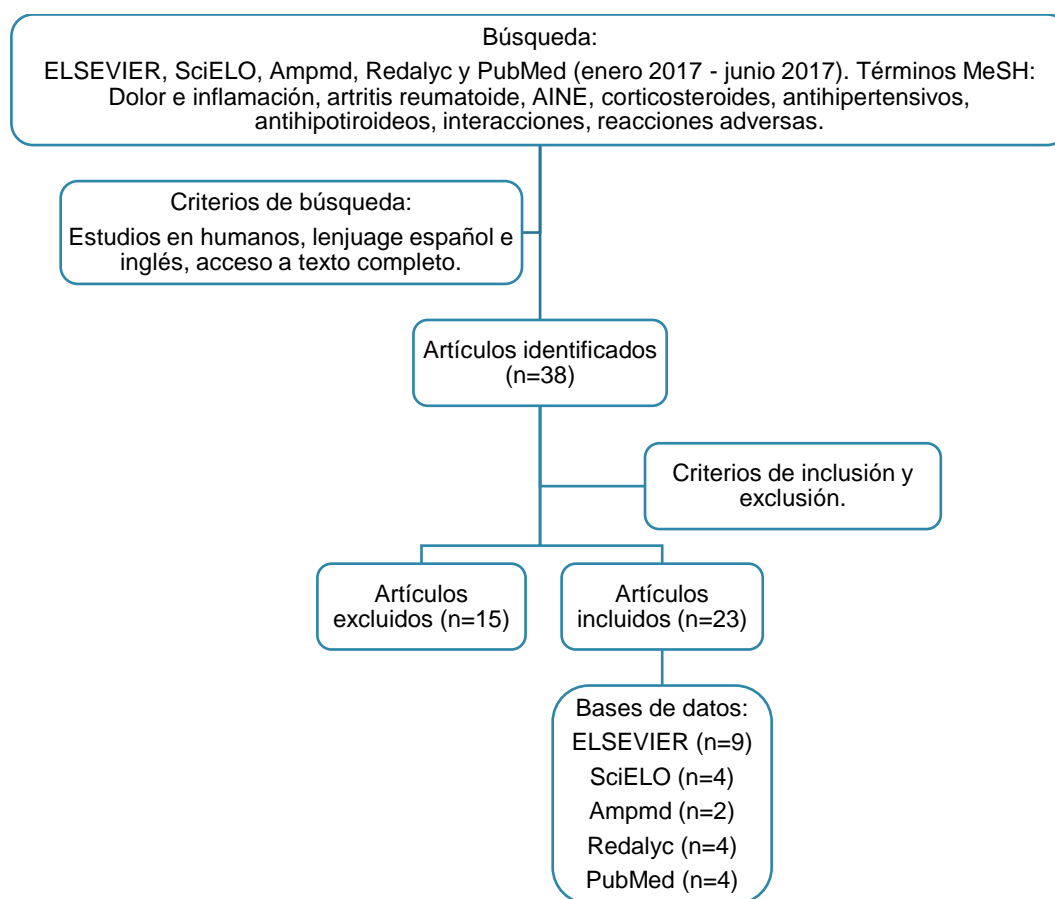
Criterios de exclusión

Por otro lado, se excluyeron artículos científicos que tengan relación con las siguientes características:

- Tratamiento del dolor e inflamación crónica de la artritis reumatoide
- Abordaje terapéutico de la osteoartritis o algún otro tipo de artralgia que no sea la artritis reumatoide
- Artículos científicos publicados en el año 2006 y posteriores
- Artículos científicos que no sean publicados en el idioma español o inglés
- Artículos científicos no disponibles a texto completo

A continuación, se muestra el proceso de selección de los artículos, mediante un esquema general.

Figura 7. Selección de los artículos.



Fuente: Realización propia (2017)

Unidades de Análisis

De acuerdo con los objetivos planteados en el Capítulo I, en la tabla 16 se extrajeron las unidades de análisis de la presente investigación.

Tabla 16. Unidades de análisis.

Unidad de análisis	Definición conceptual
Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)	Los AINE son una variedad de medicamentos utilizados para el tratamiento del dolor y la inflamación. En concordancia con los autores Bori et al (2009) señalan que: La principal indicación para el empleo de AINE en reumatología es disminuir el dolor; sin embargo, su eficacia va más allá, pues alivian los síntomas de la inflamación y producen una mejoría importante en la calidad de vida y la función física de los pacientes con diversas enfermedades reumáticas agudas y crónicas. Además, los pacientes suelen preferir los AINE al paracetamol u otros analgésicos para el tratamiento de sus dolencias reumáticas. (p. 4)
Corticosteroides	Según lo indican Brunton, Katzung y Hernández (2016), los corticosteroides son una variedad de hormonas, llamadas esteroides, que produce la glándula suprarrenal en los riñones. Los esteroides se pueden clasificar en glucocorticoides, mineralocorticoides y aquellos con actividad androgénica o estrogénica. (p. 971)
Interacción farmacológica	Los autores Santibáñez, Roque, Morales y Corrales (2014) definen a las interacciones farmacológicas (IF) como un fenómeno que ocurre cuando el efecto de un fármaco es modificado por la administración previa o simultánea de otro fármaco. Además, señalan dos tipos de interacciones, la interacción farmacocinética que es cuando se da una alteración en la absorción, distribución, metabolismo o excreción de cada uno de los medicamentos, o interacción farmacodinámica, que es cuando se presenta un sinergismo, es decir que un medicamento potencia el efecto del otro, o un antagonismo, cuando se contrarresta el efecto del medicamento en el organismo. (p. 547)
Reacción adversa a un medicamento	La Organización Mundial de la Salud (OMS) define una reacción adversa a un medicamento (RAM) como: "cualquier respuesta a un fármaco que es nociva, no intencionada y que se produce a dosis habituales para la profilaxis, diagnóstico, o tratamiento...". Por tanto, las RAM son efectos no deseados ni intencionados de un medicamento. (2004, p. 10)

Fuente: Realización propia (2017)

Proceso para la Recolección de Datos

Finalmente, para el proceso de recolección de datos se seguirán las siguientes fases:

Fase I

Se procede a realizar la búsqueda y lectura de artículos científicos que tengan estrecha relación con el presente tema de investigación en bases de datos electrónicas de fuentes confiables.

Fase II

Se clasifica toda la información anteriormente recopilada, de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión. Además, se verifica que se cuente con toda la evidencia científica para poder cumplir los objetivos propuestos.

Fase III

Cada uno de los artículos científicos seleccionados por los criterios de inclusión, se clasifican de acuerdo con las unidades de análisis que se extrajeron de los objetivos planteados en el Capítulo I.

Fase IV

Una vez clasificados todos los artículos científicos, se procede a analizar cada uno de ellos. Posteriormente, se extraen los hallazgos más importantes para poder realizar el capítulo IV y V de la presente investigación.

Fase V

En cuanto a la elaboración de los gráficos presentes en el capítulo IV, se analiza los valores del riesgo relativo que se extrajeron de cada uno de los artículos científicos seleccionados.

Cronograma

A continuación, se enlistan las actividades que se realizaron en cada semana para la elaboración de la investigación.

Tabla 17. Cronograma.

Período I y II Cuatrimestre 2017																																
Actividades	Enero				Febrero				Marzo				Abril				Mayo				Junio				Julio				Agosto			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Búsqueda de información	x	x																														
Elección del tema de investigación			x																													
Aprobación del tema			x																													
Búsqueda de antecedentes y bases teóricas				x	x	x	x	x																								
Realización del capítulo I							x	x																								
Búsqueda de artículos científicos									x																							
Realización del capítulo II									x	x																						
Correcciones de los capítulos I y II											x																					
Realización del capítulo III									x	x																						
Corrección del capítulo III													x																			
Entrega final del anteproyecto													x																			
Realización del capítulo IV																	x	x	x	x	x	x	x									
Corrección del capítulo IV																							x	x								
Realización del capítulo V																									x							
Corrección del capítulo V																										x						
Entrega al filólogo																											x					
Entrega de los borradores de tesis																												x				
Defensa de tesis																															x	

Fuente: Realización propia (2017)

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

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

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Es importante recalcar que los AINE son fármacos recomendables para tratar el dolor y la inflamación de la artritis reumatoide. Sin embargo, existen diferencias entre las moléculas de dichos fármacos que le confieren ciertas características, las cuales obligan a individualizar su uso en función al tipo de proceso para el que se utilicen y a las condiciones del paciente.

Los autores Bori et al (2009) establecen que:

Los AINE deben utilizarse, en la medida que la enfermedad de base lo permita, en ciclos cortos de tratamiento y a las dosis más bajas posibles, siempre dentro de su rango de eficacia y vigilando de manera específica las complicaciones digestivas, cardiovasculares, renales y hepáticas. (p. 11)

En el siguiente apartado se analizarán las principales recomendaciones para el uso apropiado de los AINE en reumatología, según la información recopilada que corresponde al 21.7% (n=5) de los artículos seleccionados.

Recomendaciones para el uso apropiado de AINE en reumatología

Los autores anteriormente mencionados, elaboraron recomendaciones para el uso apropiado de AINE en reumatología, las más importantes se pueden observar en la tabla 18.

Tabla 18. Recomendaciones para el uso apropiado de AINE en reumatología.

Recomendación
Los AINE en general pueden recomendarse para tratar el dolor y la inflamación en reumatología; no obstante, hay gran variabilidad en la respuesta individual a los AINE, por lo que el uso de cualquiera de ellos debe individualizarse.
No es recomendable usar dos o más AINE de manera simultánea, ya que el uso concomitante no incrementa la eficacia y en cambio aumenta la toxicidad.

No se puede recomendar, con base en la eficacia, ningún AINE sobre otro en concreto, la eficacia de los AINE tradicionales es semejante a la de los coxib.

En procesos agudos, se deben utilizar los AINE durante el menor tiempo posible a la dosis máxima tolerada suficiente para ser eficaz.

En procesos crónicos, los AINE se deben utilizar a la dosis mínima necesaria para mantener respuesta clínica favorable, evaluando los factores de riesgo de efectos adversos; además se debe reevaluar la indicación de uso de AINE de forma periódica en función de la respuesta clínica y los eventos adversos.

En artritis reumatoide, se usarán AINE de forma conjunta con fármacos modificadores de la enfermedad (FARME). Una vez que los FARME actúen, se reducirán los AINE hasta suspenderlos si la evolución de los síntomas lo permite. Se debe priorizar el uso de los FARME al de AINE y asignar a éstos al control sintomático.

Se debe evaluar el perfil gastrointestinal del paciente, de tal manera que, en pacientes con riesgo gastrointestinal, se debe evitar en la medida de lo posible el uso de AINE y, en caso de ser necesario utilizarlos, se recomienda usar coxib + inhibidores de la bomba de protones (IBP).

Se debe evaluar el perfil cardiovascular del paciente, de tal manera que, en pacientes con riesgo cardiovascular, se debe evitar en la medida de lo posible el uso de AINE. Excepcionalmente pueden utilizarse por un tiempo limitado y a la menor dosis posible.

En pacientes con riesgo renal debe restringirse el uso de AINE y, en caso de ser necesario utilizarlos, se recomienda usar coxib, vigilando posibles efectos adversos.

En pacientes con enfermedad hepática, los AINE deben ser utilizados a la dosis mínima necesaria el menor tiempo posible y determinando enzimas hepáticas; en pacientes con insuficiencia hepática grave, el uso está contraindicado.

Fuente: Bori et al (2009, pp. 8-10)

Dichas recomendaciones concuerdan con el estudio realizado por el autor Loza (2011, pp. 91-92) que propone las recomendaciones sobre el uso de AINE en función del riesgo gastrointestinal y cardiovascular, obteniendo las siguientes similitudes:

- En pacientes con riesgo gastrointestinal, se debe evitar en la medida de lo posible el uso de AINE tradicional y en caso de ser necesario utilizarlos se recomienda usar un COXIB + IBP.
- En pacientes con riesgo cardiovascular se debe evitar el uso de AINE. Sin embargo, en caso de ser necesario pueden utilizarse AINE a dosis bajas durante el menor tiempo posible.

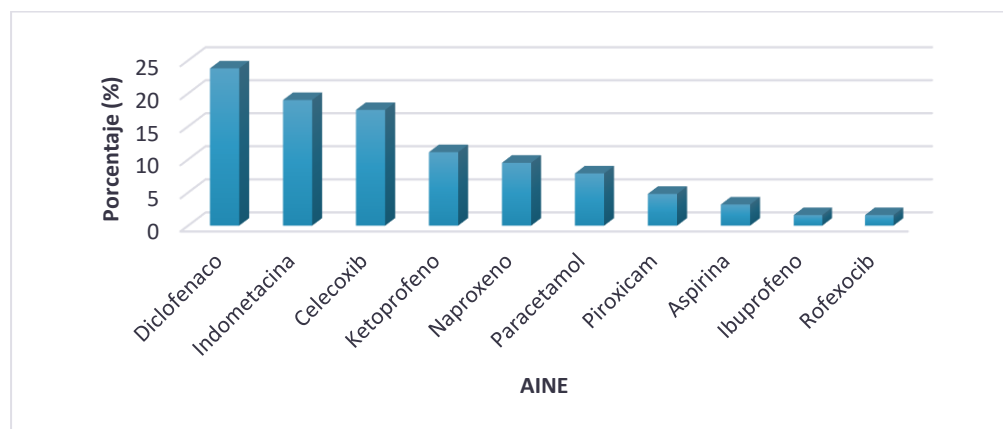
Por lo tanto, ambos estudios exponen las recomendaciones principales que se deben tener en cuenta a la hora de utilizar dichos medicamentos. Teniendo en cuenta el tipo de proceso, el riesgo gastrointestinal, cardiovascular, renal y hepático.

Una vez contempladas las recomendaciones principales del uso de AINE, se identificaron en los siguientes artículos científicos los AINE más utilizados con frecuencia para el tratamiento del dolor e inflamación en la artritis reumatoide.

AINE más utilizado en la artritis reumatoide

Los autores Leyva et al (2007, p. 43) realizaron un estudio con un total de 63 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide que estuvieran bajo tratamiento con AINE por al menos durante 3 meses. Dentro de los datos más importantes, se encontraron los del gráfico 2.

Gráfico 2. AINE más utilizado en la artritis reumatoide.



Fuente: Leyva et al (2007, p. 43)

Por lo que se pudo observar que, del total de pacientes, 15 (23.8%) ingerían diclofenaco, 12 (19.0%) indometacina, 11 (17.5%) celecoxib, 7 (11.1%) ketoprofeno, 6 (9.5%) naproxeno, 5 (7.9%) paracetamol, 3 (4.8%) piroxicam, 2 (3.2%) aspirina, 1 (1.6%) ibuprofeno y 1 (1.6%) rofexocib. Posicionando al diclofenaco, la indometacina y el celecoxib como los AINE más utilizados.

Por otra parte, en un estudio con 125 pacientes diagnosticados con una enfermedad reumática que mantuvieran tratamiento con AINE, los autores Castellanos et al (2014, p. 359)

dentro de sus resultados determinaron los AINE utilizados y el tiempo de consumo de estos, datos que se muestran en la tabla 19.

Tabla 19. AINE utilizado y tiempo de consumo de estos.

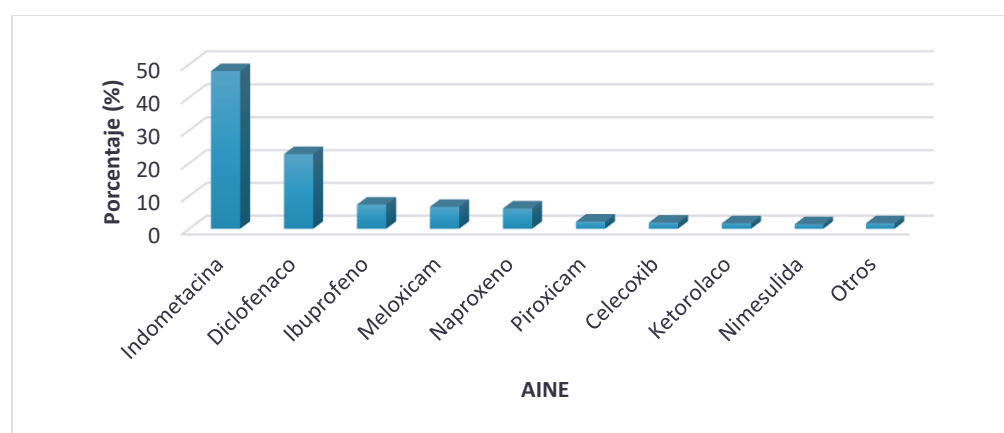
Medicamento	Tiempo de consumo y número de pacientes			Total
	Menos de un mes	Meses	Años	
Piroxicam	3	19	27	49
Indometacina	4	16	25	45
Ibuprofeno	4	8	5	17
Naproxeno	2	6	4	14

Fuente: Castellanos et al (2014, p. 359)

Como se pudo observar en los datos de este estudio, el AINE más utilizado fue el piroxicam, seguido de la indometacina, los cuales eran consumidos mayormente por años.

Así mismo, los autores Velasco et al (2016, p. 123) en su estudio revisaron los expedientes clínicos de los enfermos que acudieron a la consulta externa de reumatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán», México D.F. En total revisaron 4 500 expedientes y se identificaron 417 de enfermos que utilizaban AINE, de los cuales 272 (65.2%) tenían como diagnóstico principal la artritis reumatoide. Dentro de sus resultados principales determinaron cuál es el AINE más utilizado, los principales datos se observan en el gráfico 3.

Gráfico 3. Tipo de AINE más utilizado en la artritis reumatoide.



Fuente: Velasco et al (2016, p. 123)

Del total de pacientes, 200 (48%) utilizaban indometacina, 95 (22.8%) diclofenaco, 31 (7.4%) ibuprofeno, 28 (6.7%) meloxicam, 26 (6.2%) naproxeno, 9 (2.2%) piroxicam, 8 (1.9%) celecoxib, 7 (1.7%) ketorolaco, 6 (1.4%) nimesulida y 7 (1.7%) otros. Se pudo observar que una gran mayoría, casi la mitad, utiliza la indometacina.

Analizando los estudios anteriores, se puede encontrar una concordancia en que la indometacina y el diclofenaco son los AINE más utilizado como tratamiento coadyuvante en la artritis reumatoide.

Corticosteroides

A través de los años, se ha estudiado el principal motivo por el cual se utilizan los corticosteroides como un elemento fundamental en el tratamiento de la artritis reumatoide. Sin embargo, es importante aclarar que no todos los corticosteroides son eficaces, sino únicamente los glucocorticoides. Debido a su gran efecto supresor de la inflamación, por lo cual actualmente se encuentran catalogados como fármacos capaces de modificar la enfermedad.

A continuación, se analiza la eficacia del uso de los glucocorticoides en la artritis reumatoide, según la información recopilada que corresponde al 8.7% (n=2) de los artículos seleccionados.

Eficacia del uso de glucocorticoides en la artritis reumatoide

Los autores Blanco et al (2011, pp. 407-408) establecen que desde el año 1949, se utilizó la cortisona por primera vez en un paciente de 29 años con artritis reumatoide. Cuya administración provocó una inmediata mejoría sintomática, por una parte, pero con importantes efectos secundarios por otra. A raíz de esto, una amplia variedad de artículos se ha publicado sobre el tema.

Así mismo, los autores anteriormente mencionados establecen la evidencia que apunta a la eficacia de los glucocorticoides en la artritis reumatoide. Demostrando que la administración de glucocorticoides a dosis bajas junto a otros FARME disminuye la progresión radiológica en comparación a placebo.

Lo cual concuerda, según lo indicado por los autores García et al (2013, pp. 297-300) que analizaron ensayos clínicos desde el año 1983, con el fin de estudiar los posibles efectos de los glucocorticoides sobre el daño estructural de la artritis reumatoide.

En estos se ha podido demostrar que, si se utiliza glucocorticoides en pacientes con menos de 2 años de evolución de la enfermedad añadidos a un tratamiento con FARME, estos pueden:

- Disminuir considerablemente la progresión de la enfermedad.
- Mostrar una mejoría clínica significativa, al disminuir las erosiones radiológicas.
- Reportar un menor daño articular.
- Mejoramiento de la capacidad funcional.

Por lo tanto, estos estudios demuestran la eficacia del uso de glucocorticoides en la artritis reumatoide tanto en parámetros clínicos, funcionales y estructurales. Sin embargo, es importante señalar que estos efectos son más marcados en pacientes que han utilizado el glucocorticoide durante los primeros seis meses de la enfermedad. Por lo cual es de crucial importancia la administración de glucocorticoides durante los primeros dos trimestres de la enfermedad.

Una vez teniendo clara la eficacia y la importancia de la administración de los glucocorticoides, se identificó los glucocorticoides más utilizados en la artritis reumatoide.

Glucocorticoides más utilizados en la artritis reumatoide

Según la información recopilada, los glucocorticoides más utilizados para el tratamiento de la artritis reumatoide son aquellos que tienen un período de acción de corto a intermedio, tales como: la prednisona y la prednisolona cuya pauta de dosificación utilizada se muestra en la tabla 20.

Tabla 20. Dosificación de los glucocorticoides más utilizados en la artritis reumatoide.

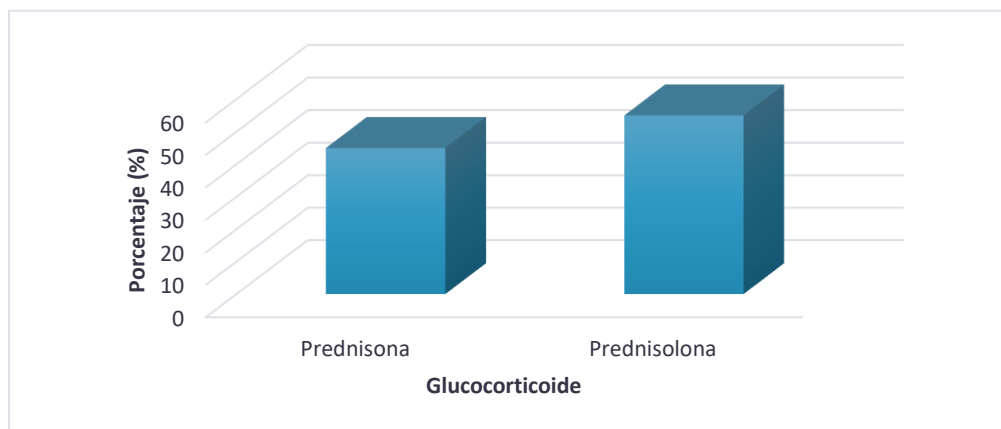
Glucocorticoide	Dosis
Prednisona	5 mg/día
	7,5 mg/día
	10 mg/día
	15 mg/día

Prednisolona	5 mg/día
	6 mg/día
	7 mg/día
	7,5 mg/día
	15 mg/día

Fuente: Blanco et al (2011, pp. 408-409) y García et al (2013, p. 298)

Finalmente, teniendo en cuenta el número total de ensayos clínicos que abarcaron los dos artículos científicos analizados anteriormente, se graficó el glucocorticoide que se empleó con mayor frecuencia en los ensayos. Se obtuvo un total de 20 ensayos clínicos, de los cuales 9 (45%) utilizaron prednisona y 11 (55%) prednisolona. Siendo la prednisolona el glucocorticoide más utilizado.

Gráfico 4. Glucocorticoide más utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoide.



Fuente: Blanco et al (2011, pp. 408-409) y García et al (2013, p. 298)

Interacción farmacológica

Las interacciones farmacológicas son un parámetro importante por considerar en el momento de realizar una recomendación farmacéutica. Por lo que en este apartado se analizan las interacciones farmacológicas más relevantes de los AINE y corticosteroides con los fármacos antihipotiroides y antihipertensivos presentes en la información estudiada, la cual corresponde al 21.7% (n=5) de los artículos seleccionados.

Primeramente, se analizará el uso concomitante de los AINE con los corticosteroides.

Uso concomitante de los AINE y los corticosteroides

El autor Loza (2011, p. 95) indica que existen algunas publicaciones que señalan que los glucocorticoides podrían aumentar al doble el riesgo de complicaciones gastrointestinales si se utiliza de forma paralela con los AINE. Sin embargo, esta suposición no ha sido debidamente comprobada. En una revisión sistemática que incluyó 10 estudios se ha visto que la incidencia general de acontecimientos adversos gastrointestinales graves que pudieran contraindicar el uso combinado de ambos medicamentos es relativamente baja. Además, los resultados de los estudios incluidos indican que la combinación no incrementa el riesgo de acontecimientos adversos gastrointestinales u otros en comparación con el uso de los AINE sin glucocorticoides. En resumen, no se ha encontrado evidencia suficiente que contraindique el uso concomitante de AINE y glucocorticoides.

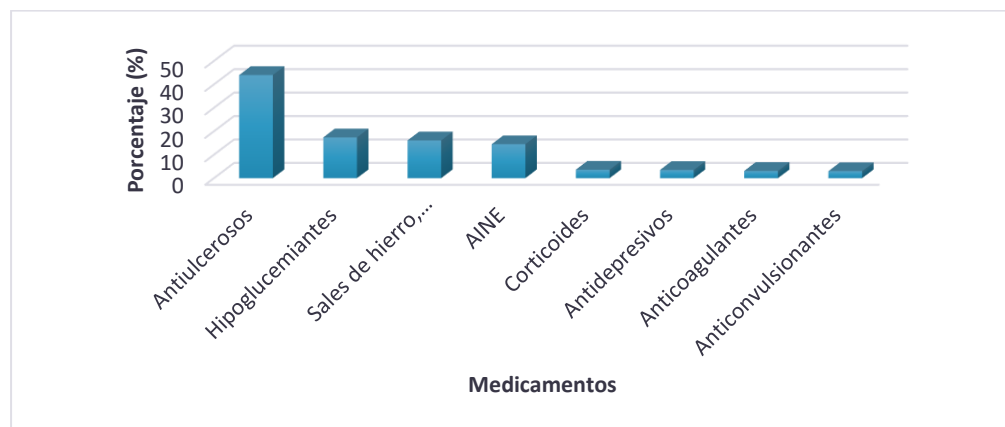
Otro aspecto por resaltar es la gran variedad de posibles interacciones medicamentosas a las que se expone un paciente que utiliza hormonas tiroideas y que con frecuencia son olvidadas por el personal de salud. A continuación, se indican las interacciones farmacológicas del uso concomitante de AINE y corticosteroides en los pacientes con hipotiroidismo.

Uso concomitante de AINE y los fármacos antihipotiroides

Dentro de la investigación realizada por los autores Machado et al (2014), ellos incluyeron 29 947 pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo de todas las edades y de ambos sexos. En el estudio se estableció previamente una búsqueda activa de medicamentos que tuviesen alguna relación con interacciones en el uso de hormonas tiroideas dado que, en la mayoría de pacientes, el reemplazo hormonal es estrictamente esencial y su correcta farmacocinética y farmacodinamia dependen de muchos factores.

De los pacientes incluidos, un total de 20 522 (68,5%) recibía en forma concomitante uno o varios de los siguientes grupos de medicamentos que reflejan comorbilidad y que podrían tener interacciones importantes. Los datos se muestran en el gráfico 5.

Gráfico 5. Grupos de medicamentos que se utilizan concomitantes en pacientes hipotiroideos.



Fuente: Machado et al (2014, p. 83)

Dentro de los medicamentos que se están estudiando en la presente investigación, caben resaltar los AINE que tuvieron un 14.5%, es decir, 4 335 pacientes recibían de forma concomitante AINE y fármacos antitiroideos. Por otra parte, se encuentran los corticosteroides que presentaron un 3,6%, es decir, 1 070 pacientes que recibían la terapia concomitante.

Los autores Machado et al (2014, p. 84) discutieron las posibles interacciones farmacológicas encontrando que los AINE pueden llegar a aumentar los niveles de T4 libre por desplazamiento de las proteínas plasmáticas. Sin embargo, debe considerarse que estos pacientes pueden tener, además, comorbilidades osteoarticulares que obliguen a su empleo concomitante. Por lo tanto, cada vez que se requiera su uso concomitante, es necesario el monitoreo estricto de los niveles de las hormonas tiroideas por parte del médico.

Uso concomitante de corticosteroides y los fármacos antitiroideos

Los autores Arroyo et al (2011, p. 211) indican en su estudio que algunos fármacos inhiben la secreción de la TSH sin alterar la función tiroidea. La administración de estos medicamentos puede ser un factor más de confusión en la interpretación de los resultados de laboratorio, siempre, según el grado de sensibilidad a la técnica de determinación de la TSH utilizada. Los fármacos como los glucocorticoides (>20mg/día de prednisona o equivalente) inhiben la secreción de la TSH sin que se altere la función tiroidea. Datos que se muestran en la tabla 21.

Tabla 21. Fármacos que pueden alterar la función tiroidea sin causar disfunción.

Fármacos	Efectos
Andrógenos, glucocorticoides, danazol, asparaginasa, niacina de liberación retardada	Disminución de la TBG
Estrógenos, raloxifeno, tamoxifeno, metadona, fluorouracilo, clofibrato, heroína, mitotane	Aumento de la TBG
Salicilatos, salsalato, furosemida, heparina (in vitro, por vía de ácidos grasos libres), algunos antiinflamatorios no esteroideos	Disminución de la afinidad de la tiroxina por la TBG
Rifampicina, carbamacepina, fenitoína, fenobarbital, cloroquina	Aumento del metabolismo de la tiroxina
Glucocorticoides, dopamina, dobutamina, octreotide, bexarotene, metformina	Supresión de la TSH
Glucocorticoides, propiltiouracilo, propranolol, nadol, amiodarona, contrastes yodados (ácido iopanoico)	Conversión de T4 a T3 alterada

Fuente: Arroyo et al (2011, p. 211)

Como se pudo observar los glucocorticoides disminuyen la TBG, suprimen la TSH y alteran la conversión de T4 a T3. Según lo indica los autores anteriormente mencionados, estos fármacos influyen en el transporte sanguíneo de las hormonas tiroideas al disminuir las concentraciones de la TBG (modifican la tiroxina total, pero no modifican las concentraciones de la T4 libre y de la T3 libre ni las de la TSH). Por lo que su uso deberá ser evaluado mediante el riesgo y beneficio.

Por otra parte, se resalta que siempre que sea posible, conviene distanciar unas 4 a 6 horas la ingesta de la levotiroxina de la de otros fármacos e informar de las posibles interferencias.

Otro parámetro importante para considerar en el momento de recomendar el uso de AINE en pacientes con hipertensión arterial, son las interacciones farmacológicas que se analizarán con más detalle a continuación:

Interacciones farmacológicas de los AINE y los fármacos antihipertensivos

De acuerdo con los autores Villa et al (2014, p. 465) actualmente, el uso simultáneo de los AINE y los fármacos antihipertensivos es bastante común, debido a la coexistencia de la artritis

reumatoide e hipertensión arterial. No obstante, el uso concomitante de estos fármacos podría causar ciertos problemas asociados a interacciones medicamentosas, afectando la efectividad del tratamiento antihipertensivo. Por lo que se decide señalar las principales interacciones farmacológicas que han sido evidenciadas hasta el momento, para ayudar a orientar al farmacéutico por realizar una recomendación farmacéutica exitosa en este tipo de pacientes.

En el estudio por los autores anteriormente mencionados, se analizó la influencia de los AINE en la HTA por cada grupo de fármacos antihipertensivos:

Inhibidores de la enzima convertora de angiotensina.

Desde una perspectiva farmacológica, la acción de los inhibidores de la enzima convertora de angiotensina (IECA) se relaciona con el aumento de prostaglandinas vasodilatadoras; por ello, es un grupo de antihipertensivos con probabilidad alta de interacciones relevantes con AINE. (p. 465)

Antagonistas de los receptores de angiotensina II.

Por su parte, en los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), aunque su mecanismo es similar (ligado a las prostaglandinas endógenas), la producción de bradicinina es menos relevante en el resultado antihipertensivo y, por tanto, podrían tener una menor probabilidad de interacciones relevantes clínicamente con los AINE. (p. 465)

Bloqueadores beta.

En la misma dirección, los bloqueadores beta (BB) incrementan la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras, mecanismo antihipertensivo que puede verse alterado por los AINE. (p. 466)

Bloqueadores de los canales de calcio.

Los bloqueadores de los canales de calcio (BCC) podrían ser los antihipertensivos menos influidos por los AINE, debido a que su mecanismo de acción no está relacionado con prostaglandinas y no depende significativamente de la prostaciclina vascular. (p. 466)

En cuanto a los resultados más importantes del estudio, se identificaron 21 interacciones farmacodinámicas entre los AINE y antihipertensivos, agrupadas de acuerdo con su gravedad y su relevancia clínica.

La gravedad se clasificó en:

- Grave: la interacción puede causar muerte, hospitalización, intervención quirúrgica o una incapacidad permanente.
- Moderada: es necesario interrumpir la farmacoterapia, prolongar la hospitalización o agregar nuevos medicamentos al tratamiento.
- Leve: la interacción no afecta la salud del paciente.

Por otro lado, se definió la relevancia clínica de las interacciones en 4 niveles:

- Nivel 1 (riesgo muy alto): combinaciones grave-definida, grave-probable; el uso simultáneo de los medicamentos es contraindicado.
- Nivel 2 (riesgo alto): resultante de las combinaciones grave-posible, moderada-definida, moderada-probable; el uso requiere ajustes de dosificación y valoración clínica de la efectividad y seguridad.
- Nivel 3 (riesgo medio): resultante de las combinaciones moderada-posible, leve-definida, leve-probable; es necesaria monitorización clínica y análisis sobre el ajuste de dosis.
- Nivel 4 (riesgo bajo): resultante de la combinación leve-posible; la interacción es de relevancia clínica baja.

Obteniendo en cuanto a la gravedad: tres interacciones graves, 15 moderadas y tres leves. En cuanto a la relevancia clínica se obtuvieron: cero interacciones del nivel 1, 16 de nivel 2, cinco de nivel 3 y cero de nivel 4. La tabla 22 muestra las interacciones encontradas.

Tabla 22. Interacciones farmacológicas entre AINE y antihipertensivos.

Grupo	Fármaco	AINE	Gravedad	Relevancia clínica
IECA	Quinapril	Naproxeno	Moderada	3
	Imidapril	Diclofenaco	Moderada	3
	Captopril	Aspirina	Leve	3
	Captopril	Indometacina	Leve	3
	Enalapril	Rofecoxib	Grave	2
	Enalapril	Indometacina	Moderada	2
	Lisinopril	Indometacina	Moderada	2
	Lisinopril	Naproxeno	Grave	2
	Lisinopril	Diclofenaco	Moderada	2
Bloqueadores beta	Labetalol	Sulindaco	Moderada	2
	Labetalol	Indometacina	Moderada	2
	Atenolol	Indometacina	Moderada	2
	Propranolol	Indometacina	Moderada	2
	Propranolol	Piroxicam	Moderada	2
Diuréticos	Hidroclorotiazida	Ibuprofeno	Leve	3
Diurético + IECA	Lisinopril + HCTZ	Ibuprofeno	Moderada	2
	Lisinopril + HCTZ	Piroxicam	Moderada	2
	Trandolapril + HCTZ	Diclofenaco	Moderada	2
Diurético + ARA-II	Candesartán + HCTZ	Celecoxib	Grave	2
ARA-II	Valsartán	Indometacina	Moderada	2
	Losartán	Indometacina	Moderada	2

Fuente: Villa et al (2014, pp. 468-469)

Como se pudo observar, la indometacina y el diclofenaco fueron los AINE que presentaron mayor interacción farmacológica con los antihipertensivos.

Además, se puede observar que la combinación de los IECA + AINE tienen mayor gravedad y relevancia clínica con respecto de las demás interacciones. Por lo que su uso debe evitarse. Sin embargo, en cuanto a la administración de IECA + Aspirina, no se encontró evidencia de que afecte las cifras de la presión arterial, por lo que podría ser una alternativa para el tratamiento del dolor e inflamación agudo.

Así mismo, en el estudio se encontraron 16 combinaciones de AINE y antihipertensivos sin evidencia de interacción entre ambos grupos farmacológicos. Datos que se observan en la tabla 23.

Tabla 23. Medicamentos sin evidencia suficiente sobre interacción AINE y antihipertensivo.

Grupo	Fármaco	AINE	Comentario	
IECA	Enalapril	Aspirina	AAS 100 mg/día por 2 semanas; sin efecto sobre la PA	
	Lisinopril	Celecoxib	Celecoxib 400 mg/día no se asocia con aumentos estadísticamente significativos de la PAM en 24 h (+ 1,6 mm Hg)	
IECA y diurético	Trandolapril e HCTZ	Celecoxib	Celecoxib 200 mg/día no afecta la PAS de manera significativa (+ 0,6 mm Hg)	
ARA-II	Condesartán	Aspirina	El uso de la combinación no modificó los resultados de morbimortalidad en pacientes con insuficiencia crónica	
	Losartán	Aspirina	Dosis de ácido acetil salicílico 81-325 mg/día no ejerció efecto sobre PA	
	Irbesartán	Celecoxib	No se presenta elevación en la PA/Sin efecto sobre TFG	
Inhibidor de la renina	Aliskireno	Celecoxib	No se detecta interacción. Se evalúan parámetros farmacocinéticos. Estudio en individuos sanos y jóvenes	
Bloqueadores de los canales de calcio	Nicardipino	Naproxeno	Naproxeno 375 mg 2 veces/día no presentó alteraciones en la PA	
	Nifedipino	Ácido acetilsalicílico	Sin efecto sobre la PA	
	Fenlodipino	Indometacina	No hubo cambio significativo en las cifras de PA	
	Amlodipino	Ibuprofeno		El aumento de 1,6 mm Hg en la PAS no fue de relevancia clínica
		Piroxicam		El aumento de 2,3 mm Hg en la PAS no fue de relevancia clínica
		Indometacina		No se registraron cambios en la PAS
	Verapamilo	Ibuprofeno		No se presenta elevación de la PA
Naproxeno			No se presenta elevación de la PA	

		Piroxicam	La PAM disminuyó en 8,3 mmHg y, por tanto, no se afectó el efecto antihipertensivo del verapamilo
--	--	-----------	---

Fuente: Villa et al (2014, p. 471)5456

Por lo tanto, según los datos obtenidos, no existe evidencia de que principalmente la aspirina y el celecoxib en combinación con los antihipertensivos se asocien con aumentos estadísticamente significativos de la presión arterial.

Por otra parte, es importante aclarar que Villa et al (2014) indicaron que “en general, en mayor o menor medida los diferentes AINE se encontraron asociados a un aumento en las cifras de presión arterial en pacientes en tratamiento antihipertensivo.” (p. 467) Por lo que su administración conjunta no es del todo segura, sin embargo, en caso de ser necesario la administración de un AINE cuando se recibe tratamiento antihipertensivo es importante recomendarle al paciente realizarse un monitoreo frecuente de las cifras de la presión arterial.

Interacciones farmacológicas de los corticosteroides y los fármacos antihipertensivos

En cuanto a las interacciones farmacológicas de los corticosteroides y los fármacos antihipertensivos, los autores Serra et al (2012, p. 166) señalan que, en general, los glucocorticoides presentan interacciones de tipo farmacodinámicas con los diuréticos de asa y las tiazidas, lo cual provocarían un aumento en la excreción de potasio y, por ende, una hipocalcemia. Así mismo, los autores mencionados anteriormente indican que una de las contraindicaciones absolutas de los glucocorticoides es la hipertensión arterial grave. Por lo que se debe de tener precaución en el momento de recomendar estos medicamentos en este tipo de pacientes.

No obstante, no se encontró más información que ponga en evidencia otras interacciones farmacológicas entre los corticosteroides y los fármacos antihipertensivos.

Reacción adversa a un medicamento

Otro aspecto importante para tomar en cuenta en el momento de realizar una recomendación farmacéutica, son las reacciones adversas de los medicamentos. Por lo tanto, en el siguiente apartado se indicarán las reacciones adversas manifestadas de los AINE y los corticosteroides,

según la información recopilada, la cual corresponde al 47.8% (n=11) de los artículos seleccionados.

Reacciones adversas manifestadas de los antiinflamatorios no esteroideos

Como cualquier medicamento, los AINE no están exentos de acontecimientos adversos, siendo los de origen gastrointestinales, cardiovasculares, renales y hepáticas los más frecuentes y/o potencialmente graves. Dichos acontecimientos se indicarán a continuación:

Gastrointestinales.

Según lo indica Batlouni (2010, p. 544) las reacciones adversas más importantes de los AINE se producen a nivel gastrointestinal. Aproximadamente, el 20% de los pacientes no tolera el tratamiento con AINE debido a efectos como: dolor abdominal, acidez y diarrea. Es importante aclarar que, sólo en el tratamiento a largo plazo, estos pueden provocar erosiones, úlceras gástricas y duodenales.

En el estudio clínico de Chan et al (2010, p. 2) compararon el riesgo de sufrir eventos gastrointestinales en pacientes con artritis reumatoide, como consecuencia a la administración de celecoxib y de diclofenaco más omeprazol. En total se incluyeron 4 484 pacientes, que fueron distribuidos de manera aleatoria: 2 238 recibieron celecoxib (200 mg/12 h) y 2 246, diclofenaco retard (75 mg/12 h) más omeprazol (20 mg/24h), durante 6 meses. Los principales resultados del estudio se muestran en la tabla 24.

Tabla 24. Eventos gastrointestinales del celecoxib vs. diclofenaco más omeprazol.

Evento	Celecoxib	Diclofenaco más omeprazol
Hemorragia gastroduodenal	3	3
Hemorragia del intestino grueso	1	1
Úlceras o erosiones	5	20
Cáncer gástrico temprano	0	1
Sangrado GI bajo	0	1
Anemia clínicamente significativa de origen GI	10	53
Total de eventos GI	19	79

Fuente: Chan et al (2010, p. 3)

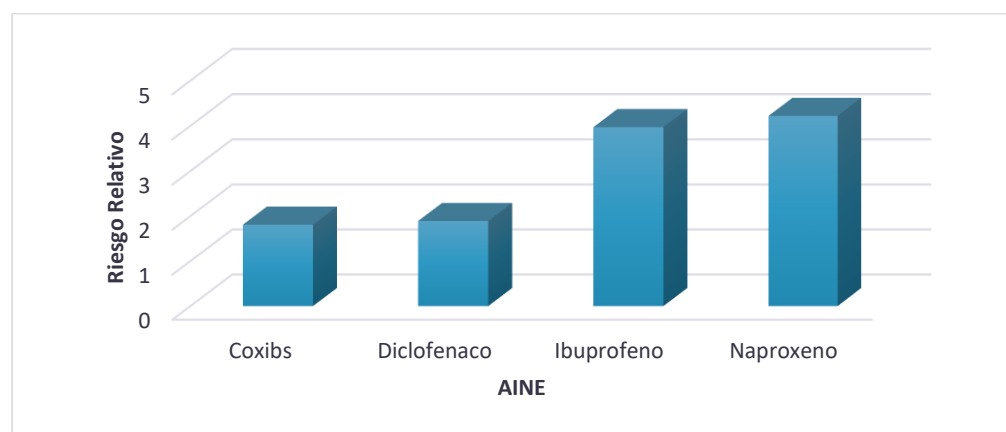
Por lo que este estudio ha demostrado que el uso de coxibs se asocia con una menor incidencia de eventos adversos en comparación con los antiinflamatorios tradicionales.

Los resultados anteriormente mencionados concuerdan con los del estudio de Solomon et al (2010, p. 3) en el cual calcularon las tasas de incidencia del sangrado del tracto digestivo alto o bajo de los AINE tradicionales y los coxib. Obteniendo una tasa del 21% y 12% respectivamente, posicionando a los AINE tradicionales una mayor tasa de incidencia de sangrados del tracto digestivo.

También, en el estudio realizado por Chara et al (2014, p. 350) en el cual comparó al meloxicam frente al diclofenaco en pacientes con artritis reumatoide. Como principal resultado, se constató que los pacientes que utilizaban diclofenaco presentaban mayores reacciones adversas, sobre todo trastornos gastrointestinales, retención de líquidos y dolores de cabeza, en cambio con el uso de meloxicam estas reacciones se minimizan de un 10% a un 58%.

Datos que, también, concuerdan con los autores Oscanoa y Lizaraso (2015, p. 66) que comparan la gastrolesividad inducida por diferentes AINE, mediante el análisis de estudio metaanalítico que incluía 474 ensayos clínicos de comparación entre los diferentes tipos de AINE. Se encontró el RR de las complicaciones gastrointestinales superiores, tales como: perforación, sangrado u obstrucción. Obteniendo los siguientes resultados en el gráfico 6.

Gráfico 6. Riesgo relativo de las complicaciones gastrointestinales de los AINE.



Fuente: Oscanoa y Lizaraso (2015, p. 66)

Tal y como se pudo observar en el gráfico, el RR fue en orden creciente: coxibs (1,81), diclofenaco (1,89), ibuprofeno (3,97) y naproxeno (4,22). Obteniendo que el naproxeno es el AINE que presenta mayor riesgo de manifestar complicaciones gastrointestinales.

Así mismo, los autores anteriormente mencionados, también analizaron un estudio sistemático sobre la variabilidad entre diferentes AINEs sobre el riesgo de hemorragia digestiva alta. Los principales hallazgos fueron:

- Los AINE tradicionales y los coxibs aumentan el riesgo de hemorragia o perforación gástrica, aunque la magnitud es diferente (aproximadamente 4 vs 2 veces respectivamente).
- Los AINE con una semivida de eliminación prolongada y con formulaciones de liberación retardada se asociaron a un riesgo más alto que los AINE con semivida de eliminación corta.

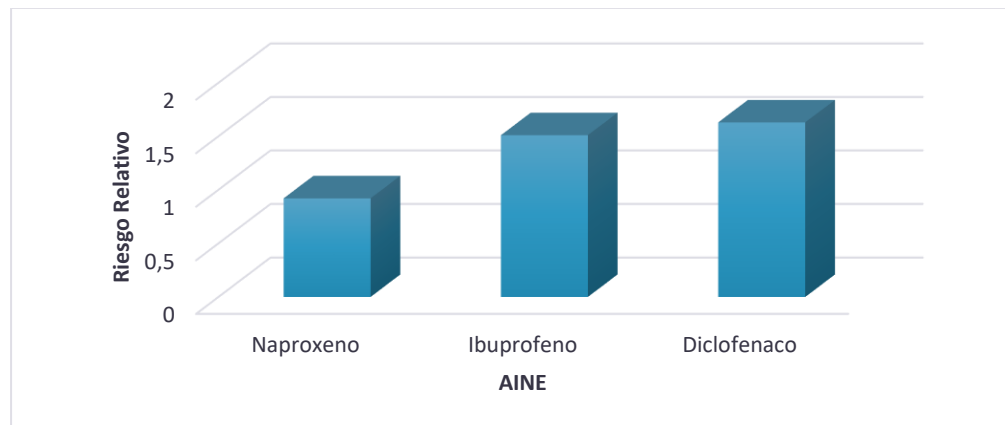
Cardiovasculares.

Dentro de los estudios evaluados por Batlouni (2010) en busca de eventos cardiovasculares manifestados por los diferentes AINE, se destacan dos estudios que implican a los AINE tradicionales e inhibidores selectivos de la COX-2, comparándolos entre ellos y con placebo. Los cuales se muestran a continuación:

Uno de ellos, incluía a 8 059 pacientes con osteoartritis o artritis reumatoide, tratados con celecoxib, 400 mg dos veces del día, o con otro inhibidor no selectivo de la COX (ibuprofeno 800 mg, tres veces al día, o diclofenaco, 75 mg dos veces al día). Según los resultados obtenidos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de eventos cardiovasculares entre los grupos. (p. 542)

El otro es un metaanálisis de 138 estudios randomizados, cuyos principales eventos cardiovasculares manifestados fueron el infarto de miocardio y accidente cerebrovascular o muerte vascular. Se obtuvo que la incidencia de eventos cardiovasculares fue similar entre un inhibidor selectivo de la COX-2 y cualquier AINE tradicional. Sin embargo, se observó una diferencia entre los estudios que compararon un AINE tradicional con placebo, como se muestra en el gráfico 7.

Gráfico 7. Riesgo relativo de los eventos cardiovasculares de los AINE.



Fuente: Batlouni (2010, p. 543)

Como se pudo observar, el RR los eventos cardiovasculares de los AINE tradicionales en comparación con placebo, fue de 0,92 para naproxeno, 1,51 para ibuprofeno y 1,63 para diclofenaco. Por lo que, los AINE tradicionales como el ibuprofeno y diclofenaco se asocian a la incidencia de eventos cardiovasculares, a diferencia el naproxeno.

Así mismo, los autores Camafort y Coca (2010, p. 266) en su metaanálisis de igual modo señalan que, tanto los AINE que inhiben selectivamente la COX-2 como los AINE no selectivos pueden estar asociados con aumentos de la presión arterial.

Por lo que los resultados anteriores coinciden con lo que menciona el autor Loza (2011):

Al día de hoy se reconoce que los COXIB tienen un riesgo cardiovascular mayor cuando se comparan con placebo, pero su perfil de riesgo cardiovascular parece ser muy similar al de diclofenaco, lo que hace que en principio los AINE tradicionales no estén exentos de riesgo cardiovascular. Existe alguna evidencia aislada de que el perfil cardiovascular del naproxeno podría ser más beneficioso que el de otros AINE, aunque no está del todo claro. (p. 92)

También, en el estudio de Guillén et al (2104, p. 13) midieron el riesgo cardiovascular (RCV) ante las exposiciones a los diferentes AINE en pacientes, se identificó que el AINE que se asoció al menor incremento de RCV es el naproxeno, RR= 1.75.

Sánchez et al (2015, pp.4-5), dentro de sus resultados se destaca que el consumo de AINE tuvo un RR de asociarse a eventos cardiovasculares. La asociación fue estadísticamente significativa para el grupo de alcanonas como la nabumetona (RR=18), propiónicos como el ibuprofeno (RR=2,58), arilacéticos como el diclofenaco (RR=1,88) y coxibs como el celecoxib (RR=1,55). Los propiónicos, fundamentalmente el ibuprofeno, fueron los únicos que mostraron una relación dependiente del tiempo de consumo con un aumento del 1,4% de riesgo cardiovascular por mes. Por otra parte, no hubo asociación estadísticamente significativa entre el consumo de los indolacéticos y oxicams y la ocurrencia de eventos cardiovasculares, por lo que se consideran los más seguros a nivel cardiovascular.

Datos que, también, coinciden con los estudios analizados por Oscanoa y Lizaraso (2015, pp. 66-67), que llegaron a las siguientes conclusiones:

- El RR de los eventos cardiovasculares para el diclofenaco y un coxib es de 1,37 y 1,41 respectivamente.
- El naproxeno fue el más seguro porque su riesgo relativo fue de 0,93 (la menor de todos los AINE evaluados).
- Todos los AINE estudiados aumentaron el riesgo de eventos cardiovasculares.
- No es posible afirmar que el riesgo vascular está restringido a los coxibs exclusivamente.

Por su parte, Beunza et al (2010, p. 290) valoraron la asociación del uso habitual de aspirina y otros analgésicos con la incidencia de hipertensión arterial. Un análisis encontró que la frecuencia del consumo de aspirina, paracetamol o AINE se asoció con un mayor riesgo de diagnóstico médico de HTA (aspirina, RR = 1,21; paracetamol, RR = 1,20; AINE, RR = 1,35).

Por lo que concuerda que, en otro análisis expuesto por el mismo autor mencionado anteriormente, se encontró resultados similares para la aspirina, RR = 1,26; paracetamol, RR = 1,34 y para los AINE, RR = 1,38. Posicionando a los AINE como los analgésicos que tienen mayor riesgo de incidencia de HTA. Cabe destacar que para los resultados de ambos análisis se obtuvieron tras la administración del uso prolongado de estos medicamentos.

Camafort y Coca (2010, p. 266), también, han valorado el efecto de los analgésicos en la aparición de hipertensión y han observado una correlación significativa con la ingesta de AINE, pero no con la ingesta de aspirina. Sin embargo, no se puede garantizar que la aspirina no aumenta

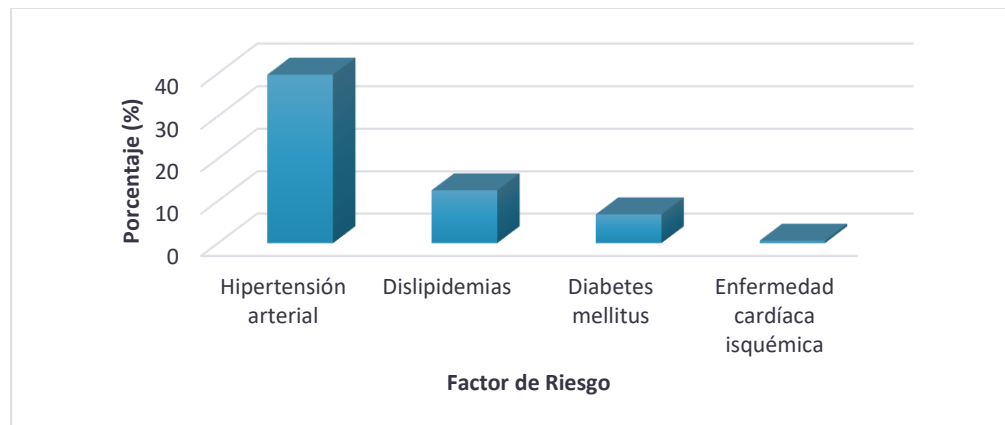
la presión arterial, debido a que Beunza et al (2010, p. 292) indican que la aspirina puede ocasionar hipertensión arterial y el estudio de Guillén et al (2014, p.13) señalan que la aspirina es nefrotóxico y puede producir retención hidrosalina con consecuente incremento de las cifras de la presión arterial.

También, Camafort y Coca (2010, p. 266) estudiaron si los AINE inhibidores selectivos de la COX-2 se asocian con un mayor riesgo de hipertensión por medio de un análisis que incluyeron 19 estudios con un total de 45 451 participantes, que en su mayoría tenían artritis (29.824, osteoartritis y 15.627, artritis reumatoide). Los fármacos evaluados fueron celecoxib y etoricoxib, se pudo apreciar un aumento no significativo del riesgo de sufrir hipertensión con el uso de AINE inhibidores selectivos de la COX-2.

Lo que genera un poco de discrepancia con los resultados del estudio de Solomon et al (2010, p. 3) en el cual calcularon las tasas de incidencia de los eventos cardiovasculares de los AINE tradicionales y los coxib. Obteniendo una tasa del 77% y 88% respectivamente, posicionando a los coxib con una mayor tasa de incidencia de eventos cardiovasculares.

Por otra parte, Machado et al (2012) en su estudio determinó factores de riesgo cardiovasculares relacionados con la medicación de pacientes que reciben coxibs. En total incluyó a 176 pacientes que recibieron tratamiento en un tiempo promedio de 8,1 meses. Los medicamentos prescritos fueron celecoxib (cápsula de 100 mg) en 12, celecoxib (cápsula de 200 mg) en 128 y etoricoxib (tableta de 200 mg) en 36 pacientes respectivamente. De los 176 pacientes se hallaron 81 que independientemente del tiempo de uso del COXIB tenían algún factor de riesgo cardiovascular, resultados que muestra el grafico 8.

Gráfico 8. Factores de riesgo cardiovasculares en pacientes que reciben coxibs.

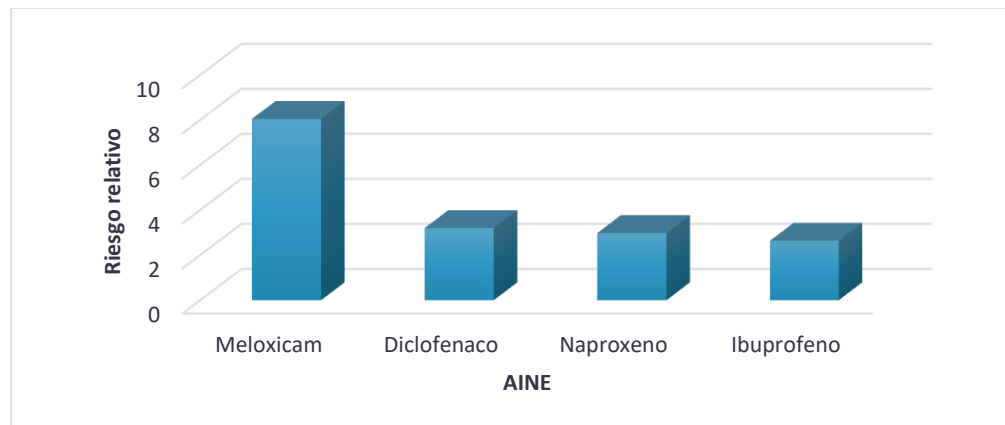


Fuente: Machado et al (2012, p. 432)

Como se puede observar, los factores de riesgo frecuentes fueron la hipertensión arterial (39,7% de los casos), dislipidemia (12,5%), diabetes mellitus (6,8%) y la enfermedad cardíaca isquémica (0,6%). Dichos factores pueden incrementar la posibilidad de eventos coronarios graves, insuficiencia cardíaca, edema pulmonar tras la administración de los coxibs. Por lo que los autores anteriormente mencionados proponen ofrecer la opción de reemplazar la terapia antiinflamatoria por naproxeno, que ha mostrado asociarse menos con eventos cardiovascular que los demás AINE. (p. 434)

Renales y hepáticas.

En el estudio de Oscanoa y Lizaraso (2015) determinaron el riesgo relativo de manifestar una insuficiencia renal aguda asociada al uso de AINE en la población general. Los datos más importantes se encuentran en el gráfico 9.

Gráfico 9. Riesgo relativo de los eventos renales de los AINE.

Fuente: Oscanoa y Lizaraso (2015, p. 68)

Como se pudo observar, el riesgo relativo de los diferentes AINE figuró para el meloxicam (8,05), diclofenaco (3,2), naproxeno (2,98) y el ibuprofeno (2,64). Siendo el meloxicam el AINE con mayor RR de manifestar una insuficiencia renal aguda.

Por otra parte, el autor Loza (2011) menciona que hasta la fecha no se dispone de evidencia suficiente para saber si un AINE tradicional o COX-2 tiene mejor perfil de riesgo de acontecimiento adverso renal que el resto. Por ello, en general, en pacientes con riesgo renal se sugiere precaución a la hora de administrar un AINE o un coxib. (p. 92) Por lo que se entiende que los coxibs no están exentos de reacciones adversas renales.

Además, en pacientes con enfermedad hepática, los AINE deben ser utilizados a la dosis mínima necesaria durante el menor tiempo posible. Recordar que en pacientes con insuficiencia hepática grave el uso de AINE está contraindicado. (Loza, 2011, p. 93)

Así mismo, los autores Colebatch et al (2012, p. 503) evaluaron sistemáticamente pruebas científicas sobre la seguridad del uso de AINE, incluida la aspirina, o el paracetamol, o ambos, con metotrexato en la artritis reumatoide. Esto con el fin de determinar los principales efectos secundarios y complicaciones. En total se incluyeron 17 publicaciones de 8 681 estudios identificados, de los cuales se incluían a pacientes con artritis reumatoide. Dentro de los hallazgos más importantes se encontraron los siguientes:

- La aspirina en dosis alta más metotrexato pueden aumentar los problemas hepáticos en pacientes con artritis reumatoide.
- La aspirina en dosis alta más metotrexato pueden aumentar los problemas renales en pacientes con artritis reumatoide.
- Los AINE más metotrexato pueden causar un aumento breve y leve de los problemas sanguíneos (recuento plaquetario bajo) en pacientes con artritis reumatoide, en particular cuando los AINE se administran el mismo día que el metotrexato.
- Los efectos secundarios posibles asociados con el paracetamol en dosis alta incluyen problemas hepáticos. Los AINE, incluida la aspirina, pueden causar problemas estomacales, renales o cardíacos.

Reacciones adversas manifestadas de los corticosteroides

La principal limitación para el uso de los glucocorticoides en el tratamiento de la artritis reumatoide es la gran variedad de reacciones adversas que estos pueden ocasionar. Dentro de las más frecuentes se encuentran las siguientes:

Osteoporosis.

La osteoporosis inducida por glucocorticoides es una de las mayores inquietudes cuando se habla de efectos secundarios. Los autores Silva et al (2007, p. 266) han señalado diversos factores que pueden contribuir al riesgo de sufrir osteoporosis. Entre ellas se encuentra la dosis empleada de glucocorticoides y la duración del tratamiento. Aunque, actualmente no se ha logrado definir una dosis de glucocorticoide que se podría considerar segura para no aumentar el riesgo de osteoporosis.

En un estudio analizado por los autores anteriormente mencionados, se obtuvo que la pérdida de masa ósea ocurre tempranamente en el tratamiento con dosis bajas de glucocorticoides, pero se estabiliza con el tiempo en pacientes que reciben tratamiento por tiempo prolongado. Por lo que los autores indican que la osteoporosis inducida por dosis bajas de glucocorticoides puede prevenirse mediante el uso de suplementos de calcio y vitamina D en combinación con un bisfosfonato.

Así mismo, García et al (2013, p. 301) en su estudio indica que, a un subgrupo de 24 pacientes, se les realizó una medición de la densidad mineral ósea (DMO) anual de columna lumbar y cuello femoral. Obteniendo como resultado que, en el primer año, el grupo de personas que consumió prednisolona perdió más masa ósea en la columna lumbar que el grupo tratado con placebo. Sin embargo, el grupo placebo se compensó durante el segundo año y al final del mismo no había diferencias significativas.

Es importante aclarar que la artritis reumatoide conlleva una reducción en la actividad física y una gran elevación de citocinas inflamatorias que estimularían la diferenciación de los osteoclastos. Por ello, la disminución en la carga inflamatoria reduciría la pérdida de hueso. (García et al, 2013, p. 301)

Riesgo de infecciones.

Otra de las grandes inquietudes respecto del uso crónico de glucocorticoides es el aumento del riesgo de contraer infecciones virales, bacterianas, fúngicas y parasitarias. Los autores Silva et al (2007, p. 267) estudian que el riesgo de infección aumenta con la dosis y la duración del tratamiento, ya que es menor en pacientes que usan dosis bajas.

Lo que concuerda con los autores García et al (2013, p. 301) que analizaron un estudio con 16 207 pacientes, de quienes, 1 947 desarrollaron una infección en un seguimiento de 3,8 años. Estos utilizaban 5 mg diarios de prednisolona de forma continuada confería un aumento en el riesgo de infección de un 30% al tercer mes, un 40% al sexto mes y un 100% al tercer año. Por lo que se puede observar que el riesgo de contraer alguna infección depende del tiempo que se utilice el glucocorticoide.

Diabetes mellitus.

Primeramente, es importante conocer que los pacientes que tienen factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus, como obesidad o antecedentes familiares, tienen un mayor riesgo de presentar hiperglucemia durante el tratamiento con glucocorticoides. Se dice que tras la administración de dosis inferiores a 8 mg de prednisona el riesgo relativo de hiperglucemia se sitúa en 1,77, y para dosis superiores a 25 mg de prednisona llega a ser de 10,34. Por lo que la aparición

de una diabetes mellitus con dosis bajas de glucocorticoide es muy infrecuente. (García et al, 2013, p. 301)

Lo que concuerda con lo indicado por Guillén et al (2014, p. 11) Se debe evitar el uso de dosis de prednisona superiores a 8.5mg/día. Por encima de esta dosis es recomendable realizar seguimientos de glucemia basal para detectar el desarrollo de resistencia periférica a la insulina.

Otras complicaciones.

Otras complicaciones existentes como reacciones adversas ante el uso de los glucocorticoides son las siguientes:

- Cataratas.
- Hipertensión arterial.
- Aumento transitorio de peso.

Sin embargo, dichas reacciones son menos frecuentes y únicamente se han relacionado con dosis altas de glucocorticoides. (Silva et al, 2007, p. 268)

Lo que concuerda con los autores Blanco et al (2011, p. 410) que indican que, en lo referente a los efectos secundarios cardiovasculares, tales como la hipertensión arterial, no hay evidencia de que pequeñas dosis de glucocorticoides, a diferencia de altas, incrementen la incidencia de enfermedad cardiovascular.

Por otra parte, los autores Serra et al (2012) clasificaron las reacciones adversas manifestadas por los glucocorticoides, según el tipo de proceso. Datos que se muestran en la tabla 25.

Tabla 25. Reacciones adversas manifestadas por los glucocorticoides.

Reacciones adversas	
Agudas	Estimulación del SNC que conduce a cuadros psicóticos, insuficiencia adrenal aguda, cuadros de astenia, anorexia, náuseas, mareos, cefaleas, mialgias, artralgias, fiebre, hipotensión ortostática, depresión, intensa descamación dérmica y eritema nodoso.

Crónicas	Hiperglucemia, hipercolesterolemia, tendencia a infecciones oportunistas y virales, osteoporosis, pérdida de masa muscular, depresión, disforia, insomnio, trastornos digestivos variados, edemas por retención de sodio y agua y alteraciones cutáneas, hipocalcemia, trastornos reproductivos, cataratas, exoftalmos, aumento de presión intraocular e hipertensión endocraneana benigna.
----------	---

Fuente: Serra et al (2012, p. 165)

Por lo que se puede observar que las reacciones adversas que ocurren tras la administración de glucocorticoides en procesos agudos son menos graves que las que ocurren en procesos crónicos. Es aquí donde se debe valorar el riesgo y beneficio que se genera tras la administración de este tipo de medicamentos.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En el siguiente capítulo se puntualizan las conclusiones obtenidas con base en los objetivos expuestos en el capítulo I, las cuales responden a la pregunta central de la investigación. Además, se exponen las recomendaciones por realizar a las principales entidades.

Conclusiones

Se identificó que la indometacina y el diclofenaco fueron los AINE más utilizados para el tratamiento del dolor e inflamación agudo de la artritis reumatoide. En cuanto a los corticosteroides, la prednisolona fue el glucocorticoide más utilizado.

Se concluyó que la administración de AINE y glucocorticoides junto con el FARME en la artritis reumatoide de menos de 2 años de evolución ha demostrado sólidamente reducir la progresión radiológica, mejorar los síntomas y el pronóstico funcional de los pacientes. Una vez que los FARME actúen, se reducirán los AINE y los glucocorticoides hasta suspenderlos si la evolución de los síntomas lo permite.

Se señaló que de manera general el uso concomitante de los AINE y los fármacos antihipotiroideos pueden llegar a aumentar los niveles de T4 libre por desplazamiento de las proteínas plasmáticas por lo que es necesario que, cuando se administren ambos medicamentos se tenga un control de los niveles de las hormonas tiroideas por parte del médico. Por otra parte, los glucocorticoides disminuyen la TBG, suprimen la TSH y alteran la conversión de T4 a T3. Con el fin de evitar estas posibles interferencias es conveniente distanciar unas 4 a 6 horas la ingesta de la levotiroxina de otros fármacos.

Además, se señaló que en pacientes con HTA, el uso simultáneo de AINE y antihipertensivos puede incrementar las cifras de PA, especialmente la combinación de los IECA + AINE, ya que tienen mayor gravedad y relevancia clínica con respecto de las demás interacciones. Por su parte, la indometacina y el diclofenaco fueron los AINE que presentaron mayor interacción farmacológica con los antihipertensivos. En cuanto a las interacciones de corticosteroides y los antihipertensivos, se señaló que los glucocorticoides presentan interacciones con los diuréticos de asa y las tiazidas, los cuales provocarían un cuadro de hipocalcemia. También, se señaló que su uso está contraindicado en pacientes con HTA grave.

Se indicó que los problemas gastrointestinales, cardiovasculares, renales y hepáticos son las reacciones adversas más frecuentes de los AINE. Por otra parte, se indicó que la osteoporosis, el riesgo de infecciones y la diabetes mellitus son las reacciones adversas más frecuentes de los glucocorticoides. Así mismo, se concluyó que dichas reacciones son mucho menos frecuentes a dosis bajas que con dosis elevadas de glucocorticoides.

Se analizó que la recomendación farmacéutica idónea para el tratamiento del dolor e inflamación agudo de la artritis reumatoide en pacientes con hipotiroidismo es la administración de naproxeno 275 a 550 mg cada 12 horas. Ya que éste es el AINE que presenta una menor probabilidad de manifestar reacciones adversas, analizados desde criterios de cardiotoxicidad y nefrotoxicidad. En caso de presentar molestias gastrointestinales se recomienda utilizar un inhibidor de la bomba de protones con el fin de minimizar este evento. Además, se le propone administrar de forma conjunta prednisolona 5 mg al día. Y es necesario el monitoreo estricto de los niveles de las hormonas tiroideas por parte del médico.

Así mismo, se analizó que la recomendación farmacéutica idónea para el tratamiento del dolor e inflamación agudo de la artritis reumatoide en pacientes con hipertensión arterial es la administración de ácido acetilsalicílico 500 mg cada 4 a 6 horas o celecoxib 100 a 200 mg cada 12 horas junto con 5 mg de prednisolona al día. Ya que los resultados encontrados muestran que el AAS y el celecoxib no afecta la efectividad del tratamiento antihipertensivo relacionada con las cifras de PA. Así mismo, es necesario recomendar un monitoreo frecuente de las cifras de la presión arterial.

En el caso de padecer hipotiroidismo e hipertensión arterial al mismo tiempo, la recomendación farmacéutica idónea para el tratamiento del dolor e inflamación agudo de la artritis es igual a la anteriormente mencionada. Ya que es la HTA la que condiciona la administración de estos medicamentos por las interacciones farmacológicas que puedan presentar.

Recomendaciones

Estudiantes de Farmacia

Se les recomienda a los estudiantes de farmacia realizar un trabajo de investigación cuyo enfoque sea de tipo cuantitativo para poder determinar a nivel nacional verdaderamente, cuál es la recomendación farmacéutica que realiza el profesional en farmacia ante la consulta del dolor e inflamación agudo de la artritis reumatoide.

También, realizar trabajos de investigación que contribuyan a mejorar la evidencia disponible de las interacciones entre los antihipertensivos y los AINE, con el fin de favorecer la toma de decisiones de los médicos, farmacéuticos y otros profesionales de la salud relacionadas con la selección del medicamento más apropiados en pacientes con HTA que necesiten la prescripción de un AINE.

Farmacéuticos

Se les recomienda a los regentes de las farmacias comunitarias indagar siempre sobre las demás comorbilidades que el paciente que realiza la consulta pueda presentar. Esto con el fin de recopilar toda la información necesaria que ayude a lograr una recomendación farmacéutica exitosa.

Además, que contribuyan a prevenir las complicaciones en el tracto gastrointestinal provocada por el uso de AINE. Valorando la necesidad de agregar a la terapia un medicamento que disminuya la secreción de ácido gástrico como un inhibidor de bomba de protones o un antihistamínico H2.

Por otra parte, el regente farmacéutico debe ser un referenciador, que conozca los signos y síntomas de la Artritis Reumatoide y que sea capaz de alertar al paciente para que busque abordaje médico urgente de manera que se logre un diagnóstico y tratamiento oportuno. Ya que, si bien es cierto la AR no tiene cura, hoy en día con un diagnóstico temprano y el manejo adecuado se puede alcanzar el control integral de la enfermedad (CIE) control de signos y síntomas, inhibición de la progresión radiográfica y mejora en la calidad de vida.

Colegio de Farmacéuticos

Se les recomienda al COLFAR la realización de actividades o charlas acerca de la importancia que tiene el farmacéutico de comunidad ante la consulta de pacientes con dolor e inflamación agudo de la artritis reumatoide, ya que si se trata de una manera correcta y temprana se puede llegar a prevenir los daños y deformaciones articulares característicos de la enfermedad.

Así mismo, promover la utilización de algoritmos en la farmacia comunitaria con el fin de orientar al farmacéutico en el momento de realizar la recomendación farmacéutica, como el algoritmo propuesto en el apéndice.

Médicos

Se les recomienda a los médicos valorar el cambio en la prescripción de los medicamentos antihipertensivos en pacientes que necesiten el uso concomitante con AINE, siendo los bloqueadores de los canales de calcio, los más seguros ya que no se encuentra evidencia de la afectación de su efecto antihipertensivo ante la administración paralela con un AINE.

Además, que cuando le prescriban un glucocorticoide a un paciente, también se les prescriba suplementos de calcio y vitamina D en combinación con un bisfosfonato para prevenir la osteoporosis inducida por bajas dosis de glucocorticoides.

REFERENCIAS

- Abad, E.; Aguinaga, E.; Calderón, C.; Carballo, F.; Castillo, M.; Martínez, J.; García, A.; Hidalgo, I.; Madrigal, M.; García, J.; Menárguez, J.; Meseguer, F.; Navarro, F.; Ortín, E.; Pérez, D.; Pujalte, M.; Rausell, V.; Ruzafa, M.; Sáenz, J.; Salas, E.; Sánchez, M.; Sánchez, J.; Tello, C. y Velandrino, A. (2007). *Atención sanitaria basada en la evidencia: su aplicación a la práctica clínica*. España, Murcia: Consejería de Sanidad.
- Acón, D.; Zapata, N. y Méndez, A. (2012). Artritis Reumatoide. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*, 69(602), 299-307.
- Affinity Petcare. (2016). Líquido sinovial, hueso y cartílago. Recuperado de: https://www.affinity-petcare.com/advance/sites/default/files/import/microsites/articular_care/img/evolucion.jpg.png
- Arroyo, J.; Gil, P.; Llauradó, G. y Caixàs, A. (2011). Hipotiroidismo primario: consideraciones para una buena utilización del tratamiento con levotiroxina. *Medicina Clínica*, 136(5), 207-214.
- Arthritis Foundation. (2016). Fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (FARME). Recuperado de <http://espanol.arthritis.org/espanol/disease-center/imprimia-un-folleto/farme-biologicos/>
- Asociación Costarricense de Reumatología. (2011). Guías de manejo de la artritis reumatoide. *Acta Médica Costarricense*, 53(1), 19-25.
- Batlouni, M. (2010). Antiinflamatorios no esteroides: efectos cardiovasculares, cerebrovasculares y renales. *Arq Bras Cardiol*, 94(4), 538-546.
- Beunza, J.; Martínez, M.; Bes, M.; Núñez, J.; Toledo, E. y Alonso, Á. (2010). Aspirina, analgésicos y riesgo de hipertensión arterial en la Cohorte SUN. *Revista española de cardiología*, 63(3), 286-293.
- Blanco, E.; Bravo, J.; Rubio, E.; Gil, E. y Gantes, M. (2011). Glucocorticoides en artritis reumatoide: ¿casi siempre o casi nunca?. *Reumatología Clínica*, 7(6), 407-411.

- Bori, G.; Hernández, B.; Gobbo, M.; Lanás, A.; Salazar, M.; Terán, L.; Díaz, J.; Espinosa, R.; Galván, F.; García, L.; García, J.; Ávila, H.; Carmona, L.; Rivera, J. y Ventura, L. (2009). Uso apropiado de los antiinflamatorios no esteroideos en reumatología: documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología y el Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatología Clínica*, 5(1), 3-12.
- Brunton, L.; Katzung, B. y Hernández, A. (2016). *Farmacología General*. Mc Graw Hill; México, D.F.
- Caja Costarricense de Seguro Social. (2014). Área de Estadísticas de salud. Recuperado de https://www.ccss.sa.cr/est_salud
- Camafort, M. y Coca, A. (2010). Hipertensión arterial y consumo de analgésicos: claroscuros de un viejo problema. *Revista española de cardiología*, 63(03), 265-267.
- Carballo, I. (2015). Uso de remedios naturales en una zona urbano-rural costarricense para el tratamiento de la artritis reumatoide. Tesis [Licenciatura en Farmacia]. Universidad Internacional de las Américas, Costa Rica.
- Castellanos, M.; Solís, U.; Faure, A. y Villaurrutia, Y. (2014). Gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos en pacientes con enfermedades reumáticas. *Revista Cubana de Reumatología*, 16(3), 356-364.
- Chan, F.; Lanás, A.; Scheiman, J.; Berger, M.; Nguyen, H. y Goldstein, J. (2010). Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet*, 376(9736). 173-179. doi:10.1016/S01406736(10)60673-3
- Chara, F.; Encinas, S.; Martínez, E.; Mendieta, A.; Rodas, B. y Rodríguez, S. (2014). Riesgo y Beneficio del Meloxicam frente al Diclofenaco en pacientes con Artritis Reumatoides Sucre 2008. *Ciencias de la salud TI*, 341-350.
- Colebatch, A.; Marks, J. y Edwards, C. (2012). Seguridad de los fármacos antiinflamatorios no esteroides, incluida la aspirina y el paracetamol (acetaminofeno) en pacientes que reciben metotrexato para la artritis inflamatoria (artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, otras espondiloartritis). *Revista Médica Clínica Condes*, 23(4), 502-503.

- Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica. (2006). Boletín de Consulta Farmacéutica: Consulta al alcance de todos. Recuperado de https://www.colfar.com/files/Boletines%20de%20prensa/BoletinconsultafarmaceuticaAPROBADO_23-06-06.doc.
- Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica. (2015). Código de Ética Farmacéutica. Recuperado de https://www.colfar.com/files/Código_de_Etica_Farmacutica_-_Gaceta_Febrero_1_2016.pdf
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. (2016). *Buenas Prácticas en Farmacia Comunitaria en España; Servicios y actividades de promoción de la salud y prevención de la enfermedad en la Farmacia Comunitaria*. Recuperado de http://www.pharmaceutical-care.org/archivos/2380/BBPP_06-SERV-ACT-PREVENC-FARMACIA-COMU.pdf
- Díaz, J. (2011). Artritis Temprana. *Acta Médica Costarricense*, 53(1), 4-6.
- Fauci, A.; Braunwald, E.; Kasper, D.; Longo, D.; Hauser, S.; Jameson, J. y Loscalzo, J. (2013). *Harrison Principios de medicina Interna*. (18ª ed.) México D.F.: McGraw Hill.
- García, B.; Silva, L. y Andreu, J. (2013). Actualización del uso de glucocorticoides en la artritis reumatoide. *Reumatología Clínica*, 9(5), 297-302.
- García, J. (2013). Papel del farmacéutico en el tratamiento del dolor. *Ciencia i salut*, (179), 24-25.
- Grossman, S. y Mattson, C. (2014). *Porth. Fisiopatología: Alteraciones de La Salud: Conceptos Básicos*. (9ª ed.) España: Wolters Kluwer Health.
- Guillén, C.; Redondo, C.; Boteanu, A.; Borja, J.; Medina, C. y Zea, A. (2014). Recomendaciones para el manejo del riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide. *Archivos de Medicina*, 10(1), 1-20.
- Guirao, G. y Silamani, J. (2015). Utilidad y tipos de revisión de literatura. *Revista de Enfermería*, 9(2) ISSN 1988 348X.
- Hernández, R.; Fernández, C. y Baptista, M. (2014). *Metodología de la Investigación*. (6ª ed.) México D.F.: McGraw Hill.

- Katzung, B.; Masters, S. y Trevor, A. (2013). *Farmacología Básica y Clínica*. (12ª ed.) McGraw Hill Interamericana.
- La Nación. (09, octubre, 2014). Artritis reumatoide ataca a dos mujeres por cada hombre. Recuperado de http://www.nacion.com/vivir/bienestar/Artritis-reumatoide-ataca-mujeres-hombre_0_1444055717.html
- La Nación. (16, octubre, 2016). Artritis no es solo una enfermedad de ‘viejos’. Recuperado de http://www.nacion.com/vivir/bienestar/Artritis-solo-enfermedad-viejos_0_1591640858.html
- Leyva, R.; Martínez, O.; Naranjo, G. y Balcázar, R. (2007). Efectos secundarios de los antiinflamatorios no esteroideos a nivel gastrointestinal, renal y cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide II. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas*, 12(1), 41-45.
- López, J.; Carbajal, J. y López, M. (2016). Indicación farmacéutica para el dolor lumbar en pacientes con diabetes y/o hipertensión arterial que acuden a la farmacia comunitaria. *Farmacéuticos Comunitarios*, 8(4), 34-41.
- Lorenzo, P.; Moreno, A.; Lizasoain, I.; Leza, J.; Moro, M. y Portolés, A. (2009). *Velázquez Manual de Farmacología Básica y Clínica*. (18ª ed.) Madrid, España: Editorial Médica Panamericana.
- Loza, E. (2011). AINEs en la práctica clínica: lo que hay que saber. *IT del Sistema Nacional de Salud*, 35(3), 88-95.
- Machado, J.; Giraldo, C. y Ruiz, A. (2012). Farmacovigilancia de riesgo cardiovascular por antiinflamatorios no esteroideos COX-2 selectivos. *Investigaciones Andina*, 14(24), 427-436.
- Machado, J.; Valencia, J.; Jiménez, C.; Salazar, V. y Romero, D. (2014). Patrones de prescripción de hormonas tiroideas en una población colombiana. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 36(2), 80-86.
- MedlinePlus. (2015). Enciclopedia médica: Contraindicaciones. Recuperado de <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002314.htm>

- Monge, M. (2009). Patología tiroidea en el adulto mayor. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*, 66(589), 245-250.
- Organización Mundial de la Salud y Federación Internacional Farmacéutica. (2006). *Desarrollo de la práctica de farmacia: centrada en la atención del paciente*. Recuperado de www.who.int/medicinedocs/documents/s14094s/s14094s.pdf
- Organización Mundial de la Salud. (2004). *Formulario Modelo de la OMS 2004*. Recuperado de <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s5422s/s5422s.pdf>
- Oscanoa, T. y Lizaraso, F. (2015). Antiinflamatorios no esteroides: seguridad gastrointestinal, cardiovascular y renal. *Revista de Gastroenterología del Perú*, 35(1), 63-71.
- Quesada, S. (2015). *Manual de Productos Farmacéuticos Vademécum Latino*, (1ª ed.).
- Romero, M. (2010) *Artritis Reumatoide. Información para pacientes y familiares*. Editorial Letramédica SCP; España.
- Rua, F. (17, octubre, 2015). El farmacéutico y el dolor. Recuperado de <http://blogs.sefac.org/rincon-linimento/farmaceutico-dolor>
- Saladín, K. (2013). *Anatomía y Fisiología La Unidad entre Forma y Función*. (6ª ed.) McGraw Hill Interamericana.
- Sánchez, J.; Tenias, J.; Arias, Á.; Muñoz, M.; y Valenzuela, J. (2015). Riesgo cardiovascular asociado al consumo de antiinflamatorios no esteroideos: estudio de cohortes retrospectivo en un área de salud, 2008-2012. *Revista Española de Salud Pública*, 89(6), 607-613.
- Sandín, M. (2007). Promoción y Educación para la salud Salud Pública 2007 (Farmacia). Recuperado de https://portal.uah.es/portal/page/portal/GP_EPD/PG-MA-ASIG/PG-ASIG-32616/TAB42351/Promoci%F3n%20y%20educaci%F3n%20para%20la%20salud%20FA RMCIA%202007.pdf
- Santibáñez, C.; Roque, J.; Morales, G. y Corrales, R. (2014). Características de las interacciones farmacológicas en una unidad de cuidados intensivos de pediatría. *Rev Chil Pediatr*, 85(5): 546-553.

- Serra, H.; Roganovich, J. y Rizzo, L (2012). Glucocorticoides: paradigma de medicina traslacional. De lo molecular al uso clínico. *Medicina*, 72(2), 158-170.
- Silva, L.; Fernández, M. y Andreu, J. (2007). Uso de glucocorticoides en la artritis reumatoide. ¿Cuándo y cómo deben usarse los esteroides en la artritis reumatoide? *Reumatología Clínica*, 3(6), 262-269.
- Sociedad Española de Reumatología. (2014). *Manual SER de enfermedades reumáticas*. (6ª ed.) Barcelona, España: Elsevier.
- Solomon, D.; Rassen, J.; Glynn, R.; Lee, J.; Levin, R.; Schneeweiss, S. (2010). The comparative safety of analgesics in older adults with arthritis. *Arch Intern Med*, 170(22), 1968-1976.
- Teletica. (08, abril, 2013). Hipertensión arterial afecta al 30% de los ticos. Recuperado de <http://www.teletica.com/Noticias/6659--Hipertension-arterial-afecta-al-30-de-los-ticos-.note.aspx>
- Torres, M.; Rojas, J. y Bermúdez, V. (2013). Hipotiroidismo subclínico en un paciente con artritis reumatoide a propósito de un caso/Subclinical hypothyroidism in a patient with rheumatoid arthritis. A case report. *Síndrome Cardiometabólico*, 4(4), 9-20.
- Velasco, J., Gómez, E. y Uscanga, L. (2016). Are the clinical guideline recommendations on gastroprotection being followed? A review in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Revista de Gastroenterología de México*, 81(3), 121–125.
- Villa, J.; Cano, A.; Franco, D.; Monsalve, M.; Hincapié, J. y Amariles, P. (2014). Relevancia clínica de las interacciones medicamentosas entre antiinflamatorios no esteroideos y antihipertensivos. *Atención Primaria*, 46(9), 464-474.

APÉNDICES

Apéndice: Algoritmo de la recomendación farmacéutica para el tratamiento del dolor e inflamación agudo de la artritis reumatoide en pacientes con hipotiroidismos y/o hipertensión arterial que acuden a la farmacia comunitaria.

