

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

**CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE
ARTRITIS REUMATOIDEA TRATADOS CON AGENTES
BIOLÓGICOS Y SUS PRINCIPALES EVENTOS ADVERSOS EN EL
SERVICIO DE REUMATOLOGÍA DEL HOSPITAL CARLOS
ANDRADE MARÍN DURANTE EL PERIODO 2012 – 2018”**

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

Dra. Betzy Helena Villalba Saltos

Director: Dr. Hugo Miranda

Quito, noviembre de 2019.

DEDICATORIA

A mis padres Rosario y Héctor quienes me han brindado apoyo incondicional para conseguir todos mis logros.

A mi esposo Alberto compañero de vida, y en especial a mi hijo Albertito quien me ha acompañado desde sus primeros días de vida en este camino, juntos son mi motivación constante.

A mis tutores, pacientes, familia y amigos.

ÍNDICE GENERAL

1	Introducción	1
2	MARCO TEÓRICO.....	1
	2.1 Artritis reumatoidea.....	1
	2.1.1 Definición.....	1
	2.1.2 Fisiopatología	3
	2.1.3 Fase Preclínica: Citrulinación y factores ambientales.....	4
	2.1.4 Fase clínica inflamatoria	6
	2.1.5 Manifestaciones clínicas	9
	2.2 Tratamiento	21
3	Materiales y métodos	26
	3.1 Objetivos	26
	3.1.1 Objetivo general	26
	3.1.2 Objetivos específicos.....	26
	3.2 Tipo de estudio	32
	3.3 Muestra.....	32
	3.3.1 Criterios de inclusión:	32
	3.4 Criterios de exclusión.....	32
	3.5 Procedimiento de análisis de investigación.....	33

	3.6 Aspectos bioéticos.....	33
4	RESULTADOS.....	34
	4.1 Condiciones sociodemográficas.....	34
	4.2 Comorbilidades en pacientes con artritis reumatoidea.....	36
	4.3 Perfiles de anticuerpos en pacientes con artritis reumatoide.....	40
	4.4 Indicaciones de medicamentos biológicos.....	41
	4.5 Actividad de la enfermedad, previo al inicio de tratamiento biológico y posterior del mismo, con los sistemas de valoración DAS-28 y CDAI.....	45
	4.6 Eventos adversos medicamentosos en pacientes con artritis reumatoidea tratados con agentes biológicos.....	48
	4.7 Cambios de tratamiento biológico en función de la remisión alcanzada en primera instancia tras haber retirado el tratamiento con DMARD no biológicos.....	52
	4.8 Principales eventos adversos relacionados al cambio de terapia biológica en pacientes con artritis reumatoide.....	54
5	DISCUSIÓN	56
6	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	62
	6.1 CONCLUSIONES	62
	6.2 RECOMENDACIONES	64
	6.2.1 Descripción epidemiológica.....	64
	6.2.2 Descripción de eventos adversos.....	65

	6.2.3 Descripción de fallos terapéuticos y conocimiento sobre guías EULAR ACR.....	65
7	BIBLIOGRAFÍA	67

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Características demográficas de pacientes con artritis reumatoidea	34
Tabla 3 Infecciones crónicas en pacientes con artritis reumatoidea.....	39
Tabla 3 Anticuerpo anti – péptido Citrulinado pacientes con artritis reumatoidea	40
Tabla 4 Factor reumatoideo en pacientes con artritis reumatoidea	40
Tabla 5 Pacientes con tratamiento de monoterapia, según el medicamento	41
Tabla 6 Tratamiento Coadyuvante	44
Tabla 7 Cambio de terapia biológica en función de actividad de la enfermedad	52

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Fases clínicas de la artritis reumatoidea	3
Figura 2. Desarrollo de anticuerpos, anti-péptidos citrulinados y citrulinación ...	5
Figura 3 Fisiología de la artritis reumatoidea.....	8
Figura 4 Instrucción académica de hombres y mujeres con artritis reumatoidea	35
Figura 5 Índice de masa corporal de hombres y mujeres con artritis reumatoidea	36
Figura 6 Comorbilidades en pacientes con artritis reumatoidea	37
Figura 6 Enfermedades metabólicas en pacientes con artritis reumatoidea.....	38
Figura 8 Otras enfermedades inmunológicas en pacientes con artritis reumatoidea	39
Figura 10 Pacientes con tratamiento de terapia combinada	42
Figura 11 Indicaciones de terapia biológica en pacientes con artritis reumatoidea	43
Figura 12 Terapia biológica en pacientes con artritis reumatoidea.....	44
Figura 13 Actividad basal de la enfermedad previo inicio de tratamiento con medicamentos biológicos DAS28	45
Figura 14 Actividad basal de la enfermedad previo inicio de tratamiento con medicamentos biológicos CDAI	46
Figura 15 Actividad basal de la enfermedad posterior a inicio de medicamentos biológicos DAS28	46
Figura 16 Actividad basal de la enfermedad posterior a inicio de medicamentos biológicos CDAI.....	47
Figura 17 Actividad de enfermedad posterior al cambio a primer DMARD biológico	48

Figura 18 Reacciones adversas medicamentosas según medicamento biológico administrado	49
Figura 19 Tipos de reacciones adversas medicamentosas según medicamento biológico administrado	50
Figura 20 Reacciones infecciosas según medicamento biológico administrado.	50
Figura 21 Reacciones alérgicas según medicamento biológico administrado	51
Figura 22 Reacciones hematológicas según medicamento biológico administrado	51
Figura 23 Indicación de cambio de terapia biológica en pacientes con artritis reumatoidea	53
Figura 24 Actividad de enfermedad posterior al cambio de segundo DMARD biológico	54
Figura 25 Tipo de reacción adversas medicamentosos relacionados con cambio al segundo medicamento biológico	55

Resumen

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica autoinmune, caracterizada por producir inflamación crónica articular, el objetivo de este estudio es conocer el perfil epidemiológico y características clínicas del paciente con artritis reumatoidea que recibe tratamiento con medicamentos biológicos en el Hospital Carlos Andrade Marín.

Materiales y métodos: se realizó un estudio observacional descriptivo longitudinal retrospectivo, de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoidea según criterios del Colegio Americano de Reumatología ACR, La Liga Europea Contra el Reumatismo, (ACR 1987, ACR/EULAR 2010) en el Servicio de Reumatología del Hospital Carlos Andrade Marín quienes habían recibido tratamiento con fármacos biológicos modificadores de la enfermedad durante el periodo 2016 – 2018. Los datos se tomaron en función de la base de pacientes del Servicio de Reumatología del hospital, teniendo un universo de 249 pacientes, de los cuales 134 cumplieron criterios de inclusión. El análisis estadístico se realizó en el programa SPSS.

Resultados: Un total de 134 pacientes fueron incluidos en el estudio, de los cuales 91.8% fueron mujeres y 8.3% varones, relación 11:1, Respecto a las comorbilidades, se encontró una prevalencia de hipertensión arterial (11.2%), hipotiroidismo (15.7%), y tuberculosis latente (11.9%). El 90.3% de pacientes fueron tratados con metotrexato. Se evidenció una correlación significativa, entre el incremento de la actividad de la enfermedad y la causa de inicio de terapia biológica, coeficiente Rho de Spearman (ρ) es de 0.173 ($p=0.045$).

Los principales efectos adversos encontrados fueron las infecciones 17%, reacciones alérgicas y alteraciones hematológicas 4% respectivamente.

Conclusiones: los datos sociodemográficos son muy similares a los reportados con la bibliografía internacional, con pequeñas variaciones en relación con el género y comorbilidades. Hay una adecuada aplicación de recomendaciones EULAR – ACR en relación con el tratamiento. La frecuencia de eventos adversos es equivalente a los alcanzados en otros estudios.

Palabras clave: Artritis Reumatoidea, caracterización, fármacos biológicos, eventos adversos.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune systemic disease, characterized by chronic joint inflammation. The objective of this study was to know the epidemiological profile and clinical characteristics of the patients with rheumatoid arthritis who are treated with biological medications at Carlos Andrade Marín Hospital.

Materials and methods: A retrospective longitudinal descriptive observational study of patients diagnosed with rheumatoid arthritis according to criteria of the American College of Rheumatology ACR, The European League Against Rheumatism, (ACR 1987, ACR / EULAR 2010) in the Rheumatology Department at Carlos Andrade Marín Hospital who have received treatment with disease-modifying biological drugs during the 2016 - 2018 period. The obtained data was based on the patient information of the hospital's Rheumatology Department, having a sample of 249 patients, of which 134 met inclusion criteria. Statistical analysis was performed in the SPSS program.

Results: In all 134 patients included in the study, 91.8% were female and 8.3% male, with 11: 1 ratio. Regarding comorbidities, high blood pressure (11.2%), hypothyroidism (15.7%), latent tuberculosis (11.9%) were found. 90.3% of the patients were treated with methotrexate. There was a significant correlation between the increase in disease activity as the cause of initiation of biological therapy, Spearman's Rho coefficient (ρ) is 0.173 ($p = 0.045$). The main adverse effects found were 17% infections, allergic reactions and 4% hematological alterations respectively.

Conclusions: Sociodemographic data are very similar to those reported in the international literature, with small variations in relation to gender. There is

adequate application of EULAR - ACR recommendations in relation to treatment.

The frequency of adverse events is equivalent to those achieved in other studies.

Keywords: Rheumatoid arthritis, characterization, biological drugs, adverse events.

Capítulo I

1 Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica autoinmune, caracterizada por producir inflamación crónica articular (Article, 2019), afecta entre el 0.5 – 1 % de la población en general. (Alperi López et al., 2014; Lee & Weinblatt, 2001; Villaverde & Balsa, 2002), la prevalencia es 5 por 1000 adultos (Review, 2018), en América latina la prevalencia es de 0.4%. A nivel mundial hay mayor predominio de artritis reumatoide en el sexo femenino con relación 3: 1 (Lee & Weinblatt, 2001) (Kawatkar, Chu, & Iyer, 2002), a nivel de América latina se informa relación de 8:1 mujer hombre (Práctica & Gpc, 2016), y otros estudios incluso relación 11:1 (Dougados et al., 2014), puede presentarse a cualquier edad, el pico de incidencia es en la sexta década de la vida (Review, 2018), (Dougados et al., 2014).

En Ecuador se dispone de pocos datos, no hay un registro a nivel nacional sobre la prevalencia y la incidencia de esta enfermedad (Práctica & Gpc, 2016).

Un estudio realizado en 2017 en el Hospital Carlos Andrade Marín, (Cruz-castillo, Montero, Salazar-ponce, & Villacís-tamayo, 2017), reporta la relación 4:1 con predominio del sexo femenino, la media de edad al diagnóstico fue de 55 años, en una cohorte de pacientes de 163.

En cuanto a otros datos sociodemográficos se menciona que el nivel de educación global es 24.5% a nivel secundario y tercer nivel en países desarrollados, (Dougados et al., 2014).

La prevalencia global de sobrepeso y obesidad en estos pacientes es del 50.7% aproximadamente (Dougados et al., 2014).

Las comorbilidades que se asocian más a esta enfermedad son: trastornos psiquiátricos, patología cardiovascular, y trastornos gastrointestinales, (Dougados et al., 2014).

La artritis reumatoidea se cataloga como una enfermedad degenerativa que puede causar discapacidad permanente si no se diagnostica y se instaura tratamiento óptimo a tiempo.

En la actualidad no hay ninguna característica que sea completamente sensible para identificar a los pacientes que presentarán una evolución más desfavorable, factores predictores como sociodemográficos, clínicos, analíticos y/o radiológicos, pueden proporcionar al médico una predicción de la evolución de la enfermedad siendo útil para poder guiar decisiones terapéuticas, es de ahí que nace la necesidad de realizar este estudio para caracterización de la población ecuatoriana ya que identificar ciertos rasgos podrían determinar mejor o peor pronóstico en la evolución de su enfermedad, mejorando así resultados en cuanto a su funcionalidad y discapacidad, reduciendo costos sanitarios.

CAPÍTULO II

2 MARCO TEÓRICO

2.1 Artritis reumatoidea

2.1.1 Definición

La artritis reumatoidea es una enfermedad inflamatoria autoinmune, que produce daño articular crónico e irreversible conllevando a deterioro de la calidad de vida y discapacidad permanente.

El diagnóstico temprano, e inicio de tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad, pueden prevenir el daño articular, disminuyendo costos sanitarios, y mejorando la calidad de vida.

La etiología de la artritis reumatoidea es desconocida, parece ser resultado de una compleja interacción entre varios factores; Epigenéticos (portadores de antígeno de histocompatibilidad DR4, DRAB1) (Glant, Mikecz, & Rauch, 2014) , medio ambiente (tabaquismo, obesidad) (Alperi López et al., 2014; Lee & Weinblatt, 2001), y elementos serológicos (presencia de autoanticuerpos Factor Reumatoideo, Anticuerpos anti citrulinados) (Rocha, Baldo, Eduardo, & Andrade, 2019).

La patogénesis de la artritis reumatoidea es muy compleja, involucrando tanto la inmunidad innata como la adaptativa.(Article, 2019), anomalías de las células B con la presencia de autoanticuerpos, conduce a la formación de complejos inmunes, con respuestas aberrante de los linfocitos T, causando desequilibrio de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias, produciendo daño sinovial progresivo e irreversible.(Article, 2019).

En el 70% de los casos la Artritis Reumatoidea sigue un curso progresivo, con fluctuaciones en la gravedad. (Alperi López et al., 2014). Afecta principalmente a las articulaciones sinoviales de forma simétrica debido a la erosión del cartílago y hueso, (Lee & Weinblatt, 2001) pero también afecta a otros órganos de la economía, como pulmón, piel, corazón, entre otros (Alperi López et al., 2014), es por ello que la artritis reumatoidea es catalogada como una patología sistémica.

La artritis reumatoidea se presenta como una enfermedad poliarticular de inicio gradual en la mayoría de los pacientes, sin embargo, se pueden presentar de forma aguda, con afectación intermitente, migratoria o mono articular. Los síntomas habituales de esta enfermedad son dolor, inflamación, rigidez, deformidad articular, así como debilidad muscular y atrofia.

Los síntomas pueden afectar la capacidad del paciente para realizar actividades cotidianas (como caminar, vestirse, subir y bajar escaleras, entre otros), así como discapacidad permanente, daño articular irreversible, y consecuencias psicológicas para el paciente y su familia.

Por lo anteriormente mencionado el pilar fundamental de esta enfermedad se enfoca en el tratamiento, el objetivo es el control de la sinovitis y prevención del daño articular. La elección de uno u otro tratamiento dependerá de varios factores como gravedad de enfermedad, comorbilidades, presencia de factores de mal pronóstico, fallo terapéutico a fármacos modificadores de la enfermedad previos, entre otros.

2.1.2 Fisiopatología

La etiología de la artritis reumatoidea es desconocida, factores ambientales, genéticos y serológicos juegan un rol importante en la activación y progresión de la enfermedad, en los últimos años se ha estudiado la presencia de anticuerpos muy específicos contra proteínas citrulinadas que brindan nuevos conceptos fisiopatológicos (Morel, 2019), actualmente se describen tres fases donde se encuentran implicados un sin número de mecanismos, nos enfocaremos en la fase preclínica, clínico con inicio de síntomas inflamatorios, fase de destrucción articular (Morel, 2019).

La fase preclínica corresponde a la formación de péptidos citrulinados y estimulación del sistema inmunitario adaptativo con la consecuente respuesta humoral con producción de anticuerpos antipéptidos citrulinado, proceso que se presenta antes del inicio de los síntomas, en la fase clínica se produce amplificación de cascada inflamatoria cuya manifestación es la sinovitis, y posterior destrucción articular

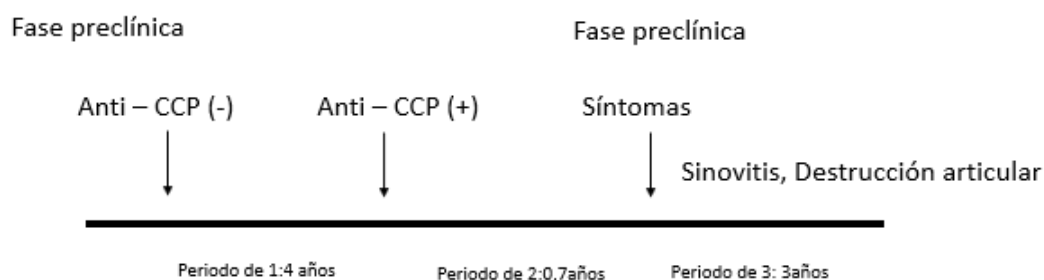


Figura 1. Fases clínicas de la artritis reumatoidea

Adaptado de “Inmunopatología de la artritis reumatoide” (Morel, 2019).

2.1.3 Fase Preclínica: Citrulinación y factores ambientales

Se caracteriza por la presencia de anticuerpos antipeptidos citrulinados, los cuales se encuentran presentes antes del inicio de síntomas, actualmente estos tienen un rol importante en el diagnóstico de la enfermedad, cuentan con sensibilidad y especificidad elevada, 95 – 99% según reporte de varios estudios.

Las dianas antigénicas de estos autoanticuerpos son proteínas citrulinadas que están presentes en el tejido conectivo, se incluye el fibrinógeno, fibronectina, filagrina, colágeno, queratina, vimentina, (Morel, 2019).

“La Citrulinación de proteínas es una modificación postraduccional mediada por la enzima peptidil-arginina desiminasa, Esta enzima escinde los residuos arginina de los péptidos, lo que da lugar a péptidos citrulinados. La citrulinación es un fenómeno fisiológico normal y ubicuo cuyo papel funcional (protector o perjudicial) no se conoce por completo” (Morel, 2019).

Factores ambientales como el tabaco o infecciones como (periodontitis *Porphyromonas gingivalis*, y el microbiota gastrointestinal con presencia predominante de *Prevotella* se encuentran presentes en pacientes con AR y pueden inducir Citrulinación de proteínas ya que estas bacterias poseen actividad enzimática peptidil-arginina desiminasa.

el centro de la reacción autoinmunitaria mediada por los linfocitos T y B” (Morel, 2019).

Los genes con asociaciones más débiles también pueden contribuir, especialmente por las interacciones gen-gen y gen-ambiente

Un segundo gen denominado PTPN22 localizado en cromosoma 1p13 implicado en la activación de linfocitos T, se encuentra relacionado con la artritis reumatoidea.

Otros polimorfismos identificados se encuentran afines con proteínas implicadas en transmisión de señal intracelular STAT4, TRAF C5, IRF5, identificando la importancia de las vías de señalización intracelular en la inmuno patogénesis de enfermedades autoinmunitarias. (Morel, 2019)

2.1.4 Fase clínica inflamatoria

En la patogenia de la artritis reumatoidea se ven implicados genes asociados a la artritis reumatoidea y presencia de anticuerpos antipéptido citrulinados, mismos que indican claramente el papel de la inmunidad adaptativa.

La artritis reumatoidea se caracteriza por la infiltración de la membrana sinovial por linfocitos TH1 CD4 y CD4RO, estos linfocitos pueden activarse ante la presencia de células presentadoras de antígeno mediante la unión a moléculas del receptor del linfocito T (TCR), a moléculas HLA – DR, además de moléculas de

coestimulación CD28, y B7, diana terapéutica de abatacept que inhibe a CD28 y subraya la importancia de esta vía de coestimulación. (Morel, 2019).

La activación de linfocitos T se encuentra regulada por linfocitos T reguladores CD4+ y CD25+, mismos que pueden inhibir la expansión clonal de los mismos; los linfocitos T reguladores expresan la molécula CTLA 4 la cual interactúa con la proteína CD28 el cual actúa como mensaje inhibidor. En la artritis reumatoidea se encuentran presentes linfocitos T CTLA pero no ejercen su función reguladora. Otra diana terapéutica para fármacos anti factor de necrosis tumoral (anti – TNF), en pacientes con AR permite corregir este defecto (Morel, 2019).

Los linfocitos T activados ejercen su función a nivel del endotelio, promoviendo la cascada proinflamatoria, y activan moléculas de adhesión, selectinas e integrinas que interactúan entre sí; la interacción de los linfocitos T/endotelio permite la diapédesis de los linfocitos circulantes que pasan a la membrana sinovial producen citocinas tipo TH1/TH17, que activan a linfocitos B, macrófagos, fibroblastos, factores de crecimiento, que favorecen el reclutamiento de células inflamatorias.

El reconocimiento de antígenos por células de la inmunidad innata (células dendríticas, macrófagos, mastocitos, células natural killer, y neutrófilos) mediante la activación de receptores tipo Toll estimula a células dendríticas, sinoviocitos y los macrófagos dando lugar a la activación de linfocitos TH1, estos estimularían a los sinoviocitos y macrófagos mediante moléculas (citocinas, enzimas) activando a los osteoclastos e intervendrían en la destrucción osteoarticular (Morel, 2019).

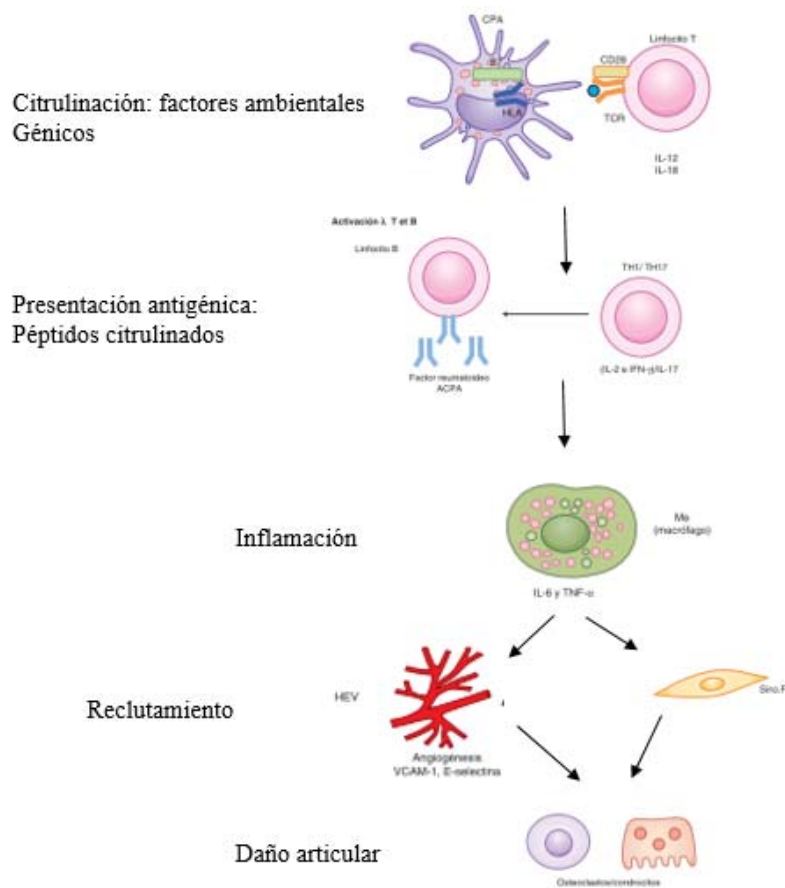


Figura 3 Fisiología de la artritis reumatoidea
Adaptado de “Inmunopatología de la artritis reumatoide” (Morel, 2019).

“Los linfocitos T que migran de la sangre periférica a la sinovial activan las células de la inmunidad innata y los sinoviocitos dan lugar a una sinovitis y a una proliferación de la sinovial denominada «pannus»” (Morel, 2019)

Mediante la inflamación de la sinovial mediada por citocinas proinflamatorias (TNF, IL-6, IL-1) y estimulación por RANK además de vías de señalización intracelular que dan lugar a la producción de mediadores de la inflamación y de metaloproteinasas implicadas en la degradación cartilaginosa participan en los síntomas y signos de la enfermedad incluyendo dolor, edema, degradación de cartílago, hueso y daño articular. Estos eventos moleculares y celulares resultan en

la expresión de la enfermedad clínica, La progresión del daño articular, y está intrínsecamente asociada con la inflamación articular.(Review, 2018).

2.1.5 Manifestaciones clínicas

“La artritis reumatoidea es una enfermedad simétrica poliarticular que involucra múltiples articulaciones”(Review, 2018).

El inicio de la enfermedad suele ser insidioso y de curso progresivo, los principales síntomas son dolor, rigidez de predominio matutino que dura más de 30 minutos y por lo general dura varias horas; edema articular debido a sinovitis y derrame, que afecta por lo general a articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales de la mano, articulaciones metatarsofalángicas de los pies y la muñeca, además de articulaciones sinoviales de miembros superiores e inferiores.

Si la enfermedad no es diagnosticada y tratada a tiempo se puede evidenciar el daño articular crónico con deformidad articular, debilidad y atrofia muscular debido al desuso de las articulaciones y consiguiente grado de incapacidad, además pueden presentarse manifestaciones extraarticulares como los nódulos reumatoides, vasculitis reumatoide, enfermedad intersticial pulmonar entre otros.

2.1.5.1 Manos y muñecas

La afectación articular se presenta a nivel de articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales, las interfalángicas distales raramente se ven afectadas.

A nivel de la muñeca hay afectación de las articulaciones radio cubital, radiocarpiana, e intercarpiana.

Es frecuente la afectación tendinosa presentándose como tenosinovitis de tendones flexores síndrome de túnel del carpo, o tenosinovitis de tendones extensores “dedos en resorte”.

En pacientes en quienes no han recibido tratamiento o se ha retrasado el diagnóstico se puede observar deformidades como: dedos en ojal, dedos en cuello de cisne presentándose con hiperextensión de interfalángicas proximales e hiperflexión de interfalángicas distales, pulgar en Z, desviación cubital.

2.1.5.2 Hombros

Se puede presentar con dolor y limitación de movimientos, al ser una articulación profunda no suele apreciarse sinovitis, en caso de presentarla conduce a la destrucción de articulación glenohumeral y acromioclavicular. (Alperi López et al., 2014)

2.1.5.3 Codos

Su afectación es frecuente suele presentarse como inflamación bilateral de la bolsa serosa olecraneana, y limitación de los movimientos, en fases avanzadas puede aparecer patología compresiva del nervio cubital y mediano.

2.1.5.4 Pies y tobillos

Articulaciones metatarsofalángicas suelen ser dolorosas a la presión, con menos frecuencia se presenta como sinovitis y cuando hay afectación involucra la articulación tibioastragalina, en fases avanzadas se puede observar la subluxación de las metatarsofalángicas; además pueden producir compresión de nervio aquileo, tibial posterior. (Sanmartí et al., 2015)

2.1.5.5 Rodillas

“La inflamación de estas articulaciones se detecta mediante el aumento de calor local en la cara anterior de la rótula y la presencia de derrame mediante el signo del choque rotuliano”(Alperi López et al., 2014); en algunos casos se puede practicar artrocentesis, el cual tiene importante valor diagnóstico.

2.1.5.6 Caderas

Se presenta frecuentemente con dolor articular irradiado hacia muslo, rodilla, glúteo, suele presentarse en etapas avanzadas de la enfermedad, al igual que el hombro no es posible objetivar la inflamación por ser una articulación profunda, suele haber limitación de movimientos, así como acortamiento del miembro y dificultad para la deambulación, cuando la afectación progresa lleva a la necesidad de prótesis articular.

2.1.5.7 Columna vertebral

La articulación atloidoaxoidea suele ser la articulación más afectada, se presenta con sinovitis no objetivable misma que puede erosionar el ligamento transversal produciendo subluxación anterior del axis.

2.1.5.8 Manifestaciones sistémicas

El compromiso extraarticular es un marcador de gravedad de la enfermedad, se asocia con una mayor morbilidad general y mortalidad prematura.

Muchos órganos no articulares como piel, ojos, pulmón, corazón, riñón, vasos sanguíneos, glándulas salivales, medula ósea, sistema nervioso, se ven afectados principalmente en pacientes con enfermedad articular grave, se cree que el mecanismo fisiopatológico por el cual se afectan los órganos es mediada por citocinas proinflamatorias, la misma que a su vez genera daño a nivel de la sinovial, y tejidos extraarticulares, se ha reportado en el 40% de los paciente con artritis reumatoidea durante la vida de su enfermedad. (Manuscript, 2012) (Report, 2003).

Los factores de riesgo identificados para afectación sistémica son edad, títulos altos de anticuerpos citrulinados, presencia de antígeno leucocitario humano HLA – DRB1, epítopo compartido, tabaquismo, obesidad.

2.1.5.9 Síntomas constitucionales / sistémicos

Se puede presentar síntomas constitucionales: fiebre, pérdida de peso, fatiga, muchas ocasiones estos síntomas pueden preceder al inicio de la enfermedad.

También se han reportado presencia de trastornos de la salud mental como depresión, no está claro si esta patología esta mediado por percepciones cognitivas

negativas, tendencias conductuales, o procesos inmunomediados. (Rathbun, Reed, & Harrold, 2013), además se cree que se encuentra alterados procesos neuronales dopaminérgicos.

2.1.5.10 Osteopenia – osteoporosis

La inflamación sistémica secundario a cascada de citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral, IL1), sumado a los efectos de la terapia con glucocorticoides producen una reabsorción ósea que excede a la formación ósea. La disminución de la densidad ósea secundaria a la enfermedad es independiente de la osteopenia inducida por corticoides, sin embargo, los dos mecanismos son aditivos, además puede haber otros factores como sexo femenino, aumento de la edad, estado posmenopáusica, duración de la enfermedad, baja masa corporal entre otros.

2.1.5.11 Nódulos reumatoides

Es la manifestación más frecuente antiguamente descrita, se reporta en un 20 a 30% de afectación, actualmente se informa un porcentaje menor.

Se localizan en cualquier parte del tejido celular subcutáneo son frecuentes en cara posterior del codo, en los dedos, cara anterior de la tibia, y dorso del pie, son indoloros, móviles, de consistencia firme.

Se consideran un factor predictivo de evolución agresiva de enfermedad. (“Actualizacion-Enfermedades-Reumaticas-Actualizacion-SVR-II-Edicion.pdf,” n.d.).

2.1.5.12 Afectación cutánea

Ulceras: Frecuentes en zonas de presión, secundarias a estasis venoso, infiltración neutrofílica, vasculitis.

Dermatosis neutrofílica: se presenta como pioderma gangrenoso, dermatitis neutrofílica reumatoide, síndrome de Sweet.

2.1.5.13 Manifestaciones pulmonares

Las manifestaciones pleuropulmonares de la artritis reumatoidea son varias, sin embargo, la prevalencia de estas no se ha establecido completamente, por la dificultad y variabilidad en la sensibilidad de las pruebas diagnósticas, además gran porcentaje de pacientes tiene un comportamiento subclínico que complica más aun la evaluación epidemiológica.

Se describen a continuación las afectaciones pulmonares relacionadas a la artritis reumatoidea.

- Enfermedad pulmonar parenquimatosa, incluye enfermedad pulmonar intersticial difusa, y nódulos pulmonares
- Enfermedad pleural

- Obstrucción de vías aéreas grandes y pequeñas (artritis cricoaritenoides, bronquiolitis obliterante)
- Infección pleuropulmonar asociada a la inmunosupresión
- Toxicidad relacionada con fármacos (metotrexato, fármacos anti TNF, sales de oro)
- Enfermedad vascular con vasculitis e hipertensión pulmonar

A pesar de las limitaciones antes expuestas, la enfermedad pulmonar intersticial y la enfermedad pleural son las más descritas.

Los Factores de riesgo identificados para enfermedad pulmonar en AR son el sexo masculino, enfermedad grave y destructiva, asociaciones HLA – DRB1 epítipo compartido, entre otros. (“Actualizacion-Enfermedades-Reumaticas-Actualizacion-SVR-II-Edicion.pdf,” n.d.)

La afectación pleural generalmente es asintomática, se puede ver engrosamiento pleural o pequeños derrames pleurales que suelen ser incidentales, en caso de derrames moderados o severos está indicada la toracocentesis, el líquido se presenta como exudado pseudoquiloso, la glucosa puede ser normal o baja, pH bajo, y existe alta concentración de proteínas entre 100 y 3500 células, LDH y ADA elevado por lo que obliga realizar el diagnóstico diferencial con tuberculosis.

La enfermedad intersticial difusa es la manifestación más frecuente se detecta del 10 – 50 % de los pacientes, y la mayoría de las veces es asintomática, (“Actualizacion-Enfermedades-Reumaticas-Actualizacion-SVR-II-Edicion.pdf,”

n.d.) la gravedad de la misma no se relaciona con la duración de la enfermedad tampoco con la severidad, se asocia con el sexo masculino, el tabaquismo, y la predisposición genética, en la radiografía de tórax se puede evidenciar un patrón intersticial, en la TAC de alta resolución se pueden detectar signos de alveolitis en periodos muy tempranos de la enfermedad.

La histología es muy variable y se pueden presentar diferentes patrones en estudios de imagen.

El compromiso pulmonar aumenta la morbilidad y mortalidad, además una vez diagnosticado obliga a tomar medidas terapéuticas individualizadas.

2.1.5.14 Afectación ocular

El compromiso ocular se describe en el 5% de los pacientes con artritis reumatoidea, se presenta como escleritis y epiescleritis, en la primera se presenta con dolor ocular y ojo rojo intenso por activación y degradación de las metaloproteasas del colágeno escleral, en caso de la epiescleritis no existe dolor ocular o a su vez es leve y el enrojecimiento ocular es menor.

También se describe en un 10 a 20 % de los pacientes ojo seco y queratoconjuntivitis seca.

2.1.5.15 Manifestaciones cardiacas

La enfermedad cardiaca en pacientes con artritis reumatoidea puede abarcar varias manifestaciones como arritmias (fibrilación auricular, bloqueos auriculo ventriculares), aumento del riesgo de enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca, pericarditis, miocarditis, siendo estas dos últimas menos frecuentes actualmente.

Existe mayor incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes con artritis reumatoidea, secundario a aterosclerosis, el mecanismo fisiopatológico es un estado persistente de inflamación secundario a efectos de las citocinas, complejos inmunes, disfunción endotelial, entre otros, además medicamentos utilizados en el tratamiento de AR pueden afectar el perfil de lipoproteínas y contribuir aún más la formación de placa aterosclerótica.

El riesgo de muerte súbita por enfermedad coronaria aterosclerótica parece aumentar en estos pacientes, por lo que es necesario evaluación cardiológica anual, examen físico y electrocardiograma para determinar presencia de enfermedad coronaria.

2.1.5.16 Manifestaciones neurológicas

Puede haber compromiso tanto del sistema nervioso central como del sistema nervioso periférico, puede ser resultado de factores locales como sistémicos.

El síndrome del túnel del carpo secundario a compresión del nervio mediano puede ser la manifestación inicial de la artritis reumatoidea y es la alteración neurológica

más común, con menos frecuencia se puede presentar radiculopatía compresiva, sobre todo en pacientes con inestabilidad de la columna cervical.

El compromiso del sistema nervioso central es poco frecuente.

2.1.5.17 Síndrome de Sjogren

Se presenta de forma secundaria asociado a la artritis reumatoide, se caracteriza por sequedad ocular y oral.

2.1.5.18 Manifestaciones Renales

El compromiso renal es raro, se puede presentar como glomerulonefritis focal, nefropatía membranosa y vasculitis. (“Actualizacion-Enfermedades-Reumaticas-Actualizacion-SVR-II-Edicion.pdf,” n.d.)

2.1.5.19 Evaluación y diagnóstico

Se debe sospechar en Artritis reumatoidea en el paciente que presenta dolor poliarticular inflamatorio de más de seis semanas de duración, la evaluación debe basarse en una historia clínica completa, examen físico y pruebas de diagnóstico. Además de plantear un diagnóstico diferencial adecuado.

La anamnesis ira dirigida en relación con características de dolor, duración del mismo, ubicación (articulaciones afectadas), presencia de sinovitis, presencia de

rigidez matutina mayor a 30 minutos, antecedentes personales que nos orienten hacia otro diagnóstico alternativo como psoriasis, gota, enfermedad reumática sistémica.

El examen físico ira orientado a la evaluación de la sinovitis, número de articulaciones dolorosas y número de articulaciones inflamadas, limitación de movimientos, búsqueda de signos de enfermedad extraarticular

Con la evaluación previa se deberá seleccionar pacientes quienes presentan alta sospecha diagnóstica y se realizara las siguientes pruebas que respalden el diagnóstico:

- Biometría hemática (evaluar conteo diferencial suele encontrarse anemia de enfermedades crónicas, trombocitosis sugerente de inflamación crónica), pruebas de función renal, hepática, ácido úrico que nos orienta hacia otro diagnóstico diferencial.
- Anticuerpos: factor reumatoideo FR y anticuerpos antipéptido citrulinado anti-CCP, el resultado positivo aumenta la sensibilidad diagnóstica, además se tomará en cuenta el valor, títulos mayores a 3N son relacionados como mal pronóstico.
- Marcadores inflamatorios como velocidad de eritrosedimentación, niveles séricos de proteína C reactiva, se pueden encontrar todos.
- Radiografías de las manos, muñecas y pies para identificación y monitoreo de progresión de enfermedad.

- En las mismas se puede observar reducción del espacio articular, erosión articular, subluxación, anquilosis. La inflamación sinovial subclínica se puede detectar mediante eco Doppler color o imágenes de resonancia magnética que demuestran la expansión del tejido blando intraarticular o la hipervascularización de la membrana sinovial. (Review, 2018).

Se debe realizar las siguientes pruebas que pueden resultar útiles en el diagnóstico diferencial

- Anticuerpos antinucleares (ANA), un ANA negativo ayuda a excluir otras enfermedades reumáticas.
- Análisis de líquido sinovial mediante artrocentesis para diagnóstico o exclusión

No existe criterios diagnósticos para artritis reumatoidea, sin embargo la ACR/EULAR 2010(Aletaha et al., 2010) plantea criterios de clasificación para evaluación de la enfermedad.

La clasificación requiere la presencia de sinovitis en al menos una articulación, la ausencia de un diagnóstico alternativo que explique mejor la sinovitis y el logro de una puntuación total de al menos 6 (de un posible 10) de las puntuaciones

La puntuación más alta obtenida en un dominio dado se utiliza para este cálculo.

Número y sitio de articulaciones afectadas:

- 2 a 10 articulaciones grandes (entre hombros, codos, caderas, rodillas y tobillos) = 1 punto

- 1 a 3 articulaciones pequeñas (entre las articulaciones metacarpofalángicas, articulaciones interfalángicas proximales, articulaciones metatarsofalángicas segunda a quinta, articulaciones interfalángicas del pulgar y muñecas) = 2 puntos
- 4 a 10 articulaciones pequeñas = 3 puntos
- Más de 10 articulaciones (incluyendo al menos 1 pequeña) = 5 puntos
- Anomalía serológica (factor reumatoide o anticuerpo péptido / proteína anti citrulinada)
- Positivo bajo (por encima del límite superior de normal) = 2 puntos
- Positivo alto (más de tres veces) = 3 puntos
- Reactantes de fase aguda elevada (tasa de sedimentación globular [ESR] o proteína C reactiva [CRP]) por encima del valor normal = 1 punto
- Duración de los síntomas al menos seis semanas = 1 punto

2.2 Tratamiento

El objetivo del reconocimiento temprano (Review, 2018) y el inicio de tratamiento con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDS) así como intervenciones no farmacológicas, es lograr la remisión clínica y el control de la actividad de la enfermedad para prevenir las lesiones y discapacidad asociadas. (Combe et al., 2017).

El tratamiento se dirige al control de la sinovitis y prevención del daño articular irreversible, la elección del tratamiento dependerá de varios factores, como severidad de la enfermedad, factores de mal pronóstico, tratamiento previo, comorbilidades, preferencias del paciente.

La estrategia del tratamiento deriva de varios estudios clínicos, metaanálisis, recomendaciones del Colegio Americano de Reumatología ACR, y la Liga

Europea contra el Reumatismo EULAR, (Combe et al., 2017; Felson et al., 2011; Singh et al., 2015), se puede utilizar una combinación de los siguientes tipos de terapia: AINES, glucocorticoides sistémicos, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad DMARD y agentes biológicos, la elección de ellos dependerá de las premisas previamente comentadas.

Se deberá iniciar tratamiento con DMARD inmediatamente después del diagnóstico de artritis reumatoidea, con metotrexato como primera opción, a menos que esté contraindicado. (Smolen et al., 2014). Para los pacientes con una respuesta inadecuada a las DMARD no biológicos, se sugiere la triple terapia (metotrexato, sulfazalazina, cloroquina), o la combinación de metotrexate más inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNFi) como segunda línea, (Combe et al., 2017; Sanmartí et al., 2015; Singh et al., 2015).

En términos generales la resistencia al tratamiento inicial no biológico, lo definimos como:

- Falta de remisión o baja actividad dentro de los tres a seis meses del tratamiento con metotrexato, u otro DMARD o combinación de estos a dosis máximas.
- Dosis altas de glucocorticoides, dosis superior a 7.5 mg/día, de prednisona.
- Progresión de la enfermedad erosiva o daño estructural que no se explica por la desestabilización mecánica previa de las articulaciones.

En los últimos años se han introducido fármacos biológicos, algunos de ellos son anticuerpos monoclonales, proteínas de fusión, o proteínas recombinantes,

diseñados de forma específica para neutralizar diversas citocinas, receptores de citocinas, u otras moléculas del sistema inmune que juegan un papel trascendental en la patogenia de esta enfermedad.

En España se encuentran nueve agentes biológicos disponibles, algunos de ellos son: Inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral (Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Golimumab), IL6 (Tocilizumab), IL1 (Anakinra), anti CD20 (Rituximab), RANK ligando, CD80/CD86 (Abatacept, Tofacitinib). Hasta el momento no hay diferencia en cuanto a eficacia entre uno u otro de estos Fármacos de acuerdo con la literatura reportada.(Finzel et al., 2019; Porter et al., 2019; Takeuchi et al., 2019)

Una de las principales preocupaciones son los eventos adversos de estos fármacos a corto y largo plazo, estudios observacionales han proporcionado seguridad de estos fármacos, el registro anual español BIOBADASER que cuenta con datos de 35 centros (Sanchez-piedra et al., 2017), (“SPANISH REGISTRY ON ADVERSE EVENTS OF BIOLOGICAL (Phase III) DECEMBER 2017 REPORT Table of Contents,” 2017) determina que la seguridad de estos fármacos es aceptable sin que se haya notificado nuevos acontecimientos adversos desde su comercialización. La población incluye 2664 pacientes de los cuales 1077 tienen artritis reumatoidea, se reportaron 343 efectos adversos, de los cuales el principal es infecciones 21.2%, trastornos respiratorios 7.6%, reacciones adversas en sitio de aplicación del medicamento 12%, molestias gastrointestinales 5.5%, problemas neurológicos 4.5%, alteraciones hematológicas 2.7%, complicaciones cardiacas 1.6%, neoplasias 1.4% entre otras, de los cuales 73% fueron graves y 0.8% fatales.

Las infecciones cutáneas, pulmonares y de tracto urinario son las más frecuentes y mayormente reportadas con anti TNF (Porter et al., 2019), el mayor riesgo de infecciones se encuentra dentro de los primeros seis meses del tratamiento (Alperi López et al., 2014) (Nam et al., 2010). Además, las infecciones oportunistas en especial la tuberculosis esta incrementada con el uso de estos fármacos, es por ello por lo que siempre se debe realizar cribado de tuberculosis latente previo al inicio de estos medicamentos (Antonio et al., 2016; Ja et al., 2012).

Reportes adicionales revelan un aumento en el riesgo de neoplasias sólidas (Linfomas) en quienes son tratados durante más de cinco años.

También se han reportado afectaciones neurológicas como enfermedad desmielinizante (Esclerosis Múltiple, neuritis óptica, Mielitis Transversa), ha surgido diferentes explicaciones para esto, a) asociación por el azar, b) perturbación del sistema TNF/receptores por los agentes anti – TNF podrían precipitar o exacerbar un cuadro desmielinizante subyacente, c) asociación entre otras enfermedades autoinmunitarias y la esclerosis múltiple. El conocimiento de estos precedentes obliga a contraindicar el uso de anti TNF en pacientes con Esclerosis Múltiple preexistentes. (Porter et al., 2019)

Otras reacciones adversas medicamentosas reportadas se encuentran citopenias graves, neumopatía intersticial nueva, efectos cardiovasculares como aumento del riesgo cardiovascular secundario al aumento del colesterol mayormente reportado con tocilizumab.

De acuerdo con los antecedentes citados, el objetivo terapéutico es el logro de la remisión (es decir, la ausencia virtual de actividad de la enfermedad) o un estado de baja actividad de la enfermedad como la segunda mejor opción con menos efectos adversos medicamentosos.

Teniendo en cuenta que el tratamiento con DMARD es la piedra angular para logro de la remisión clínica y el control de la actividad de la enfermedad, los factores predictores, así como las comorbilidades y eventos adversos deben guiar las decisiones sobre la elección y los cambios de estrategias de tratamiento, de ahí nace la necesidad de este estudio. No disponemos de datos en el Ecuador que pueda determinar alguna característica propia de nuestra población que determine un mejor o peor resultado, así también es de suma importancia identificar eventos adversos que nos permitan individualizar el plan de tratamiento disminuyendo la morbimortalidad.

CAPÍTULO III

3 Materiales y métodos

3.1 Objetivos

3.1.1 Objetivo general

Conocer el perfil epidemiológico y características clínicas del paciente con artritis reumatoidea que recibe tratamiento con medicamentos biológicos en el Hospital Carlos Andrade Marín.

3.1.2 Objetivos específicos

- Establecer actividad de enfermedad previo al inicio de tratamiento con DMARD biológico y posterior al mismo.
- Determinar cuáles fueron las indicaciones para inicio de tratamiento con fármacos biológicos y compararlas con las recomendaciones internacionales según las guías ACR / EULAR en pacientes objeto de esta investigación. (Combe et al., 2017)(Anderson et al., 2012).
- Identificar la frecuencia de los principales eventos adversos relacionados al uso fármacos inhibidores del factor de necrosis tumoral, antagonistas IL 6, anti-CD 20.

Variable	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Categoría	Escala	Indicador
Sexo	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres	Cualitativa	Nominal	(1) Hombre (2) Mujer	Porcentaje de pacientes en cada rango de edad.
Edad	Tiempo en años que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Cuantitativa	Discreta	(1) 18 – 20 años (2) 21 – 30 años (3) 31 - 40 años (4) 41 – 50 años (5) 51 – 60 años (6) mayor a 61 años	Edad en años cumplidos desde la fecha de nacimiento
Raza	Grupos étnicos en los que se suele dividir la especie humana	Cualitativa	Nominal	1= Mestizo 2= Indígena 3= Afro descendiente 4= Blanco 5= Otros	Proporción
Nivel de instrucción	Grado más elevado de estudios en curso o completados	Cualitativa	Nominal	(1) Básico (2) Bachiller (3) Tercer nivel (4) Cuarto nivel (5) Ninguno	Proporción
Edad Al diagnóstico de la enfermedad	Tiempo en años en el que el paciente es diagnosticado de la enfermedad	Cuantitativa	Discreta	(1) 18 – 20 años (2) 21 – 30 años (3) 31 – 40 años (4) 41 – 50 años (5) 51 – 60 años (6) mayor a 61 años	Edad en años cumplidos desde la fecha del Diagnóstico
Enfermedades Crónicas	Enfermedades de larga duración y por lo general de progresión lenta	Cualitativa	Nominal	(1) Enfermedades cardiovasculares (2) Enfermedades Metabólicas (3) Patología Renal (4) Patología Pulmonar (5) Infecciones crónicas (6) Enfermedades inmunológicas (7) Enfermedades hematológicas	Porcentaje de pacientes en cada categoría

				(8) Cáncer	
Tabaquismo	Enfermedad Adictiva Crónica relacionada con el consumo de nicotina	Cualitativa	Nominal	(1) Si (2) No	Porcentaje de pacientes en cada categoría
Índice de Masa Corporal	Índice de relación entre el peso y altura	Cualitativa	Ordinal	(1) IMC menor a 19 Desnutrición (2) IMC 19 – 24.9 Normo peso (3) IMC 25 – 29.9 Sobrepeso (4) IMC 30 – 34.9 Obesidad I (5) IMC 35 – 39.9 Obesidad II (6) IMC mayor a 40 Obesidad III (7) IMC mayor a 50 Super obesidad	Porcentaje de pacientes en cada categoría Frecuencia
ANTI CCP	anticuerpos anti-péptido citrulinado cíclico, presentes en el 60 – 70 % de pacientes con AR raramente en otras enfermedades. Alta especificidad	Cualitativa	Nominal	(1) Mayor a 15 U/ml (+3N) (2) 14 o menos (-3N)	Porcentaje de pacientes en cada categoría
FACTOR REUMATOIDEO	Anticuerpo IgM dirigido a la fracción Fc de la IgG, presente en pacientes con artritis reumatoidea y otras enfermedades autoinmunes o infecciosas, no es específico de la enfermedad.	Cualitativa	Nominal	(1) Seropositiva Mayor a 20 (2) Seronegativa 19 o Menos	Porcentaje de pacientes en cada categoría
Indicaciones para uso de medicamentos biológicos	Opciones de tratamiento basados en múltiples factores	Cualitativa	Nominal	(1) Fallo terapéutico (2) Eventos adversos medicamentosos de DMARDS no biológicos (3) Comorbilidades (4) Daño estructural severo (5) Fallo terapéutico + daño estructural severo (6) Fallo terapéutico Eventos adversos medicamentosos de DMARDS no biológicos	Porcentaje de pacientes en cada categoría

				(7) Comorbilidades + Daño estructural severo (8) Comorbilidades + fallo terapéutico	
DMARD MONOTERAPIA PREVIO (fármaco antirreumático modificador de la enfermedad)	Fármacos que se usan en el tratamiento de Artritis reumatoidea dirigido a lograr remisión o disminuir la actividad de la enfermedad	Cualitativa	Nominal	(1) Metrotrexate (2) Cloroquina/ Hidroxicloroquina (3) Sulfazalasa (4) Lefluonamida (5) Otro	Porcentaje de pacientes en cada categoría
DMARD TERAPIA COMBINADA Previa (fármaco antirreumático modificador de la enfermedad)	Fármacos que se usan como terapia combinada en el tratamiento de Artritis reumatoidea dirigido a lograr remisión o disminuir la actividad de la enfermedad	Cualitativa	Nominal	(1) metrotrexate + hidroxycloquina + sulfazalasa (2) metrotrexate + hidroxycloquina (3) metrotrexate + sulfazalasa (4) metotrexate + lufuonamida (5) metotrexate + otro (6) Otros	Porcentaje de pacientes en cada categoría
DMARD BIOLÓGICO Actual (Fármaco Antirreumático Modificador de la Enfermedad)	Fármacos producidos por ADN recombinante dirigidos a citocinas, que se usan en el tratamiento de Artritis reumatoidea dirigido a lograr remisión o disminuir la actividad de la enfermedad	Cualitativa	Nominal	(1) Infliximab monoterapia (2) Infliximab + otro DMARD (3) Etanercept monoterapia (4) Etanercept + otro DMARD (5) Rituximab monoterapia (6) Rituximab + otro DMARD (7) Tocilizumab monoterapia (8) Tocilizumab + otro DMARD	Porcentaje de pacientes en cada categoría
TRATAMIENTO COADYUVANTE	Medicamentos antiinflamatorios que ayudan en el control de la sinovitis	Cualitativa	Nominal	(1) AINES (2) Paracetamol (3) Glucocorticoides (4) AINES + glucocorticoides (5) Opioides (6) Paracetamol + glucocorticoides (7) Paracetamol + glucocorticoides + opioides (8) Otros	Porcentaje de pacientes en cada categoría

				(9) Ninguno	
ACTIVIDAD BASAL DE LA ENFERMEDAD PREVIO AL TRATAMIENTO CON DMARD BIOLÓGICOS MEDIDO POR DAS 28	Nivel de Actividad de Enfermedad para artritis reumatoidea antes del Inicio del tratamiento	Cualitativa	Ordinal	(1) remisión DAS menor 2.6 (2) actividad baja 2.7 – 3.2 (3) actividad moderada 3.3 – 5.1 (4) actividad elevada mayor a 5.2	Porcentaje de pacientes en cada categoría Moda Media Mediana
ACTIVIDAD BASAL DE LA ENFERMEDAD POSTERIOR AL TRATAMIENTO CON DMARD BIOLÓGICOS MEDIDO POR DAS 28	Nivel de Actividad de Enfermedad para artritis reumatoidea después del inicio de tratamiento con DMARD biológico.	Cualitativa	Ordinal	(1) remisión DAS menor 2.6 (2) actividad baja 2.7 – 3.2 (3) actividad moderada 3.3 – 5.1 (4) actividad elevada mayor a 5.2	Porcentaje de pacientes en cada categoría Moda Media Mediana
ACTIVIDAD BASAL DE LA ENFERMEDAD PREVIO AL TRATAMIENTO CON DMARD BIOLÓGICOS MEDIDO POR CDAI (ÍNDICE DE ACTIVIDAD SIMPLIFICADO)	Nivel de Actividad de Enfermedad para artritis reumatoidea antes del Inicio del tratamiento	Cualitativa	Ordinal	(1) remisión menor a 2.8 (2) actividad baja 2.9 - 10 (3) actividad moderada 11 - 22 (4) actividad alta 23	Porcentaje de pacientes en cada categoría Moda Media Mediana
ACTIVIDAD BASAL DE LA ENFERMEDAD POSTERIOR AL TRATAMIENTO CON DMARD BIOLÓGICOS MEDIDO POR CDAI (ÍNDICE DE ACTIVIDAD SIMPLIFICADO)	Nivel de Actividad de Enfermedad para artritis reumatoidea después del Inicio del tratamiento	Cualitativa	Ordinal	(1) remisión menor a 2.8 (2) actividad baja 2.9 - 10 (3) actividad moderada 11 - 22 (4) actividad alta 23	Porcentaje de pacientes en cada categoría Moda Media Mediana
Molestias gastrointestinales	Síntomas relacionados al tubo digestivo.	Cualitativa	Nominal	(1) Náusea (2) Vómito (3) Epigastria (4) Otros (5) No aplica	Porcentaje de pacientes en cada categoría
Reacciones alérgicas	Mecanismo de inmunidad innata dirigida a una noxa específica	Cualitativa	Nominal	(1) Dolor (2) Prurito (3) Eritema	Porcentaje de pacientes en cada categoría

				(4) Reacciones de hipersensibilidad (5) Anafilaxia (6) No aplica	
Infecciones	Invasión del huésped por un microorganismo patógeno, produciendo respuesta inflamatoria ante la agresión, mismas que pueden ser locales o sistémicas.	Cualitativa	Nominal	(1) Cutáneas (celulitis, Herpes) (2) Pulmonares (3) Tracto urinario (4) Oportunistas	Porcentaje de pacientes en cada categoría
Alteraciones hematológicas	Alteración de células de la sangre y sus precursores	Cualitativa	Nominal	(1) Leucocitos menores a 4500 (2) Neutrófilos menores a 2200 (3) Linfocitos menores a 1100 (4) Hemoglobina menor a 12 (5) Plaquetas menores a 130.000 (6) Pancitopenia	Porcentaje de pacientes en cada categoría
Alteraciones hepáticas	Alteración de enzimas producidos a nivel hepático	Cualitativa	Nominal	(1) Aumento de AST mayor a 3N (2) Aumento de ALT mayor a 3N (3) Otros	Porcentaje de pacientes en cada categoría
Alteraciones Neurológicas	Enfermedades que afectan al sistema nervioso central y periférico	Cualitativa	Nominal	(1) Neuropatía desmielinizante (2) otras	Porcentaje de pacientes en cada categoría
Otros eventos Adversos Inespecíficos	Reacción adversa Medicamentosa no incluida en otros grupos	Cualitativa	Nominal	(1) Dolor Óseo (2) Síntomas gripales (3) Hiporexia (4) Astenia (5) Otros	Porcentaje de pacientes en cada categoría

Elaborado por: Betzy Villalba

3.2 Tipo de estudio

Estudio descriptivo observacional de corte transversal.

3.3 Muestra

Se incluye pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de artritis reumatoidea según criterios del Colegio Americano de Reumatología y de la Liga Europea Contra el Reumatismo que acuden al servicio de reumatología del Hospital Carlos Andrade Marín, y que hayan iniciado tratamiento con fármacos biológicos modificadores de la enfermedad durante el periodo 2012 – 2018. Este estudio se realizó en función de la base de pacientes del servicio teniendo un universo de 249 pacientes, de los cuales 134 cumplieron criterios de inclusión.

3.3.1 Criterios de inclusión:

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de artritis reumatoidea según criterios ACR/EULAR 2010 que acuden al servicio de reumatología del Hospital Carlos Andrade Marín quienes reciben tratamiento con fármacos biológicos modificadores de la enfermedad durante los años 2012 - 2018.

3.4 Criterios de exclusión

Pacientes con otras enfermedades de tejido conectivo como lupus, esclerodermia, miopatías inflamatorias, vasculitis sistémicas, espondiloartritis, otras artropatías, historias clínicas con información incompleta y que no cumplan los criterios de inclusión.

3.5 Procedimiento de análisis de investigación

Después de la revisión de historias y recolección de datos se tabulo la información obtenida de la historia clínica a partir de una base de datos digital realizada en el Programa Estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS) (SPSS - Windows, SPSS Inc., Chicago, Illinois). (Nordness, 2006), se realizó un análisis descriptivo de variables cuantitativas y cualitativas, se estimó medidas de tendencia central, frecuencias relativas y absolutas y porcentajes.

3.6 Aspectos bioéticos

Los datos recolectados fueron de historias clínicas de pacientes del sistema AS400, se aseguró el total anonimato de los individuos involucrados, y se contó con autorización de estudio del Hospital Carlos Andrade Marín bajo normas bioéticas del hospital, no se realizó ninguna intervención y se garantizó la confidencialidad de los datos que se encontró en las historias clínicas de los pacientes.

CAPITULO IV

4 RESULTADOS

4.1 Condiciones sociodemográficas.

La muestra está constituida por 134 pacientes, la población según el género 8.2% (n=11) son hombres y el 91.8% (n=123) son mujeres, en el caso de los hombres, los rangos de edad más frecuentes son entre los 41 a 50 años (81.8%), mientras que, en las mujeres el rango de edad oscila entre los 51 a 60 años (95.9%), el rango de edad en el que se diagnostica con mayor frecuencia artritis reumatoidea es de los 21 a 30 años, (34.1%).

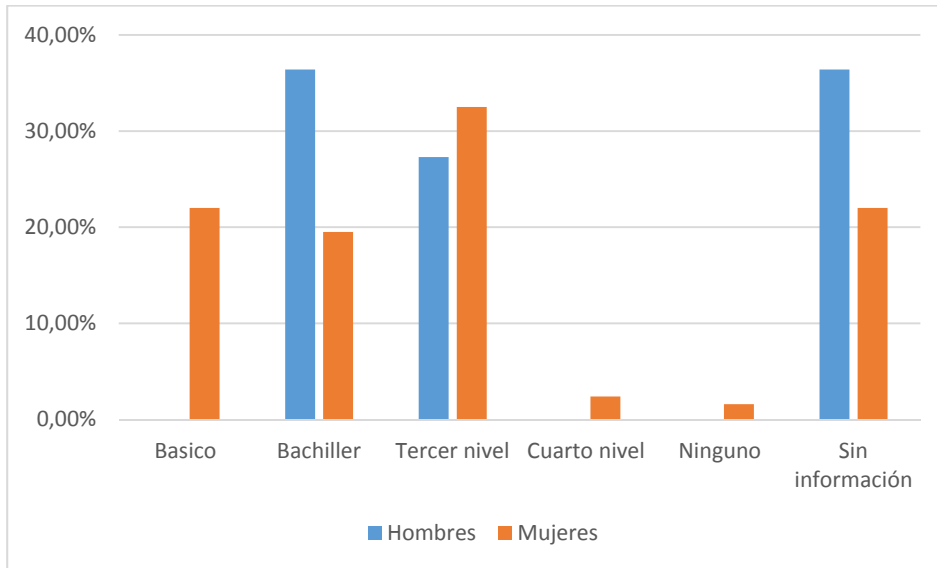
Tabla 1 Características demográficas de pacientes con artritis reumatoidea

Género	N: 134	%
Masculino	11	8,2%
Femenino	123	91,8%
Edad actual		
[21-30]	11	8,2%
[31-40]	27	20,1%
[41-50]	39	29,1%
[51-60]	45	33,6%
[61]	12	9,0%
Edad al diagnóstico		
[18-20]	2	1,5%
[21-30]	45	33,6%
[31-40]	31	23,1%
[41-50]	32	23,9%
[51-60]	20	14,9%
[60]	4	3,0%

Fuente: Base de datos. Elaborado: Villalba B. (2019)

El nivel de instrucción, en su mayoría es secundario y de tercer nivel. En el caso de los hombres, los estudios universitarios alcanzaron el 27.3%, en tanto que, en las mujeres se evidenció un importante porcentaje de nivel básico de educación

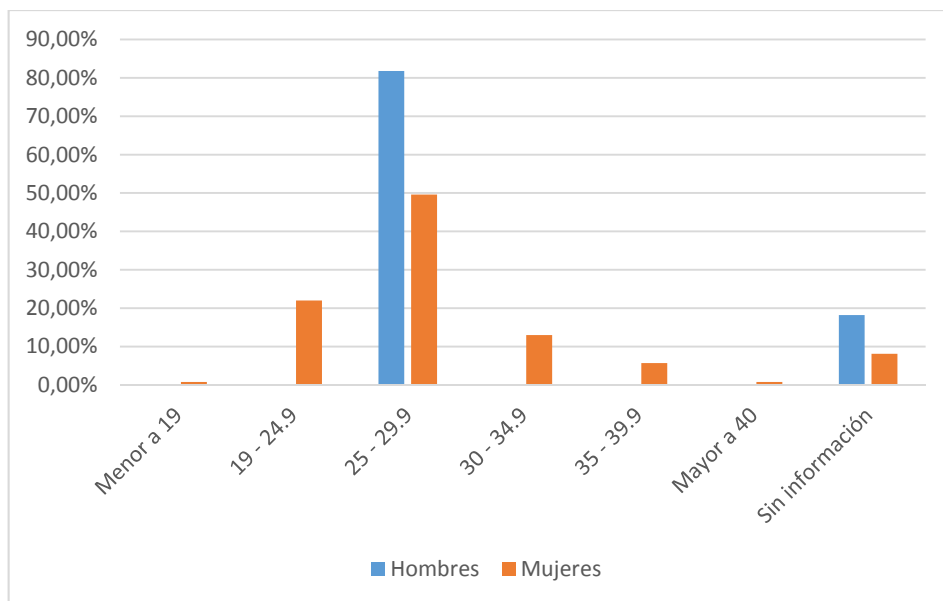
(22%) y de educación de tercer nivel (32.5%), en relación con los descrito en el grupo de pacientes hombres.



Fuente: Base de datos. Elaborado: Villalba B. (2019)
Chi Cuadrado de Pearson: 0,38

Figura 4 Instrucción académica de hombres y mujeres con artritis reumatoidea

En relación con el índice de masa corporal, se evidenció un porcentaje importante de sobrepeso en el grupo de pacientes del género masculino en un 81.8%, mientras que, en mujeres, se evidencia una prevalencia de sobrepeso y obesidad del 69.1%.



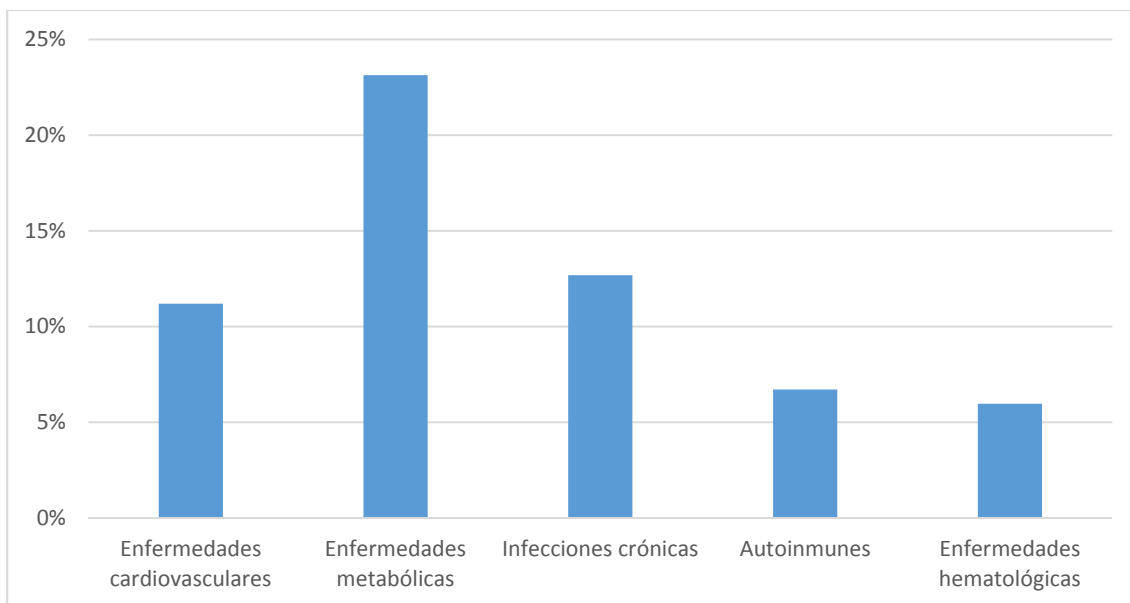
Fuente: Base de datos. Elaborado: Villalba B. (2019)
 Chi Cuadrado de Pearson: 0,253

Figura 5 Índice de masa corporal de hombres y mujeres con artritis reumatoidea

El hábito de consumo de tabaco fue observado solamente en un caso en el grupo de mujeres (0.8%), por lo que, no se evidencia una prevalencia importante de tabaquismo en la muestra analizada.

4.2 Comorbilidades en pacientes con artritis reumatoidea

La prevalencia de enfermedades crónicas alcanza un global del 43.3% (n=58). En los hombres la prevalencia general de enfermedades crónicas es del 36.4% y en las mujeres la prevalencia de enfermedades crónica es del 43.9%.

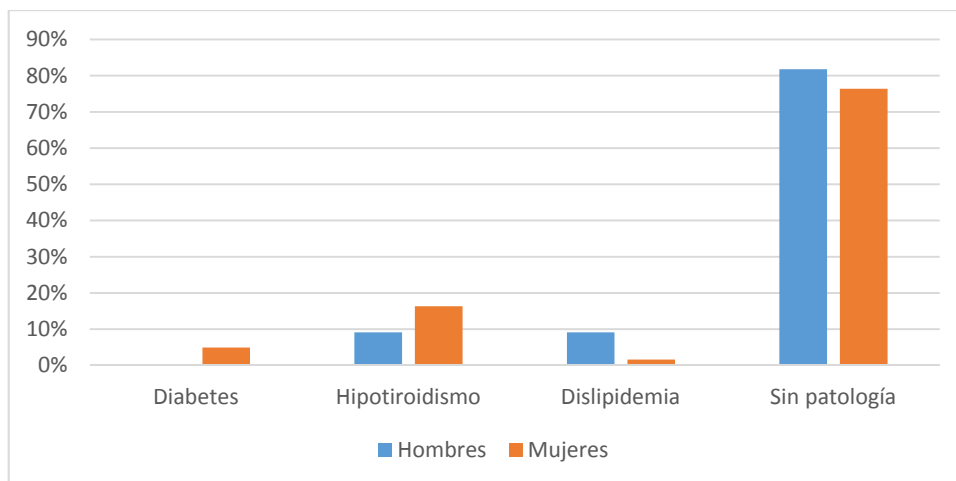


Fuente: Base de datos. Elaborado: Villalba B. (2019)

Figura 6 Comorbilidades en pacientes con artritis reumatoidea

En relación con las enfermedades crónicas cardiovasculares, la hipertensión arterial fue la patología más prevalente en los pacientes evaluados (11.2%). La prevalencia de esta patología fue mayor en pacientes hombres (18.2%), que en pacientes mujeres (10.6%). No existieron casos de insuficiencia cardiaca, valvulopatías o enfermedades coronarias en la muestra analizada.

Los trastornos metabólicos más frecuentes son el hipotiroidismo (15.7%) y la diabetes (4.5%). Todos los casos de diabetes fueron observados en pacientes del género femenino (n=6). Los trastornos de lípidos, fue observado principalmente en hombres (n=2).



Fuente: Base de datos. Elaborado: Villalba B. (2019)
 Chi Cuadrado de Pearson: 0,477

Figura 7 Enfermedades metabólicas en pacientes con artritis reumatoidea

La anemia ferropénica, macrocítica y trastornos de los leucocitos, son los trastornos hematológicos más frecuentes, cuya prevalencia general fue del 4.5%, 0.7% y 0.7% respectivamente. Todos los casos de anemia ferropénica fueron en pacientes mujeres (n=6), y los únicos casos de anemia microcítica y trastornos leucocitarios se dieron en hombres y mujeres respectivamente.

Los trastornos en el aparato respiratorio fueron poco frecuentes, sin evidenciarse casos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica o enfermedad pulmonar intersticial difusa. Solo se describió un caso de asma bronquial en mujeres, sin embargo, se encuentra una prevalencia importante de tuberculosis en mujeres (13.8%), que puede afectar también la función respiratoria, no se presentó ningún caso de tuberculosis en hombres.

En relación con los trastornos infecciosos además de lo referido a los casos de tuberculosis latente, no se encontraron infecciones crónicas adicionales como hepatitis o virus de la inmunodeficiencia humana.

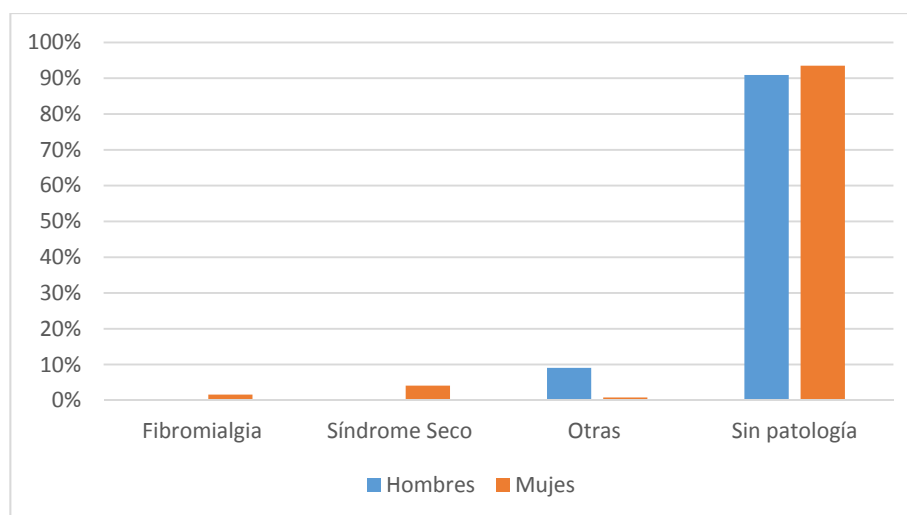
Tabla 2 Infecciones crónicas en pacientes con artritis reumatoidea

Variable	Sexo				p****
	Hombre		Mujer		
	N 11	%	N 123	%	
Tuberculosis	0	0,00%	1	0,80%	
Tuberculosis latente	0	0,00%	16	13,00%	0,419
Sin patología	11	100,00%	106	86,20%	

p****: Chi Cuadrado de Pearson

Fuente: Base de datos. Elaborado: Villalba B. (2019)

Los trastornos inmunológicos más asociados, son el Síndrome Seco, el cual se presenta en el 4.1% de pacientes mujeres, y fibromialgia en el 1.6% del mismo grupo de pacientes, otras patologías presentes son miastenia gravis, y esclerosis múltiple.



Chi Cuadrado de Pearson: 0,15

Fuente: Base de datos. Elaborado: Villalba B. (2019)

Figura 8 Otras enfermedades inmunológicas en pacientes con artritis reumatoidea

Se describieron 3 casos de neoplasias en la muestra analizada, siendo el tiroideo el más frecuente en mujeres (1.6%). Se encontró un caso de enfermedad renal crónica en mujeres.

4.3 Perfiles de anticuerpos en pacientes con artritis reumatoide

La media general obtenida de anticuerpos antipéptido citrulinado es de 151.94 U/mL (DE±: 264.88), y de factor reumatoideo de 391.76 (DE±: 608.54). La frecuencia de pacientes seropositivos en los anticuerpos antipéptido citrulinado es del 58.2%, en tanto que, la frecuencia de pacientes seropositivos en el factor reumatoideo es del 85.7%.

Los pacientes con factor reumatoideo y anticuerpos antipéptido citrulinados seropositivos alcanzan el 53.4% de la muestra analizada, mientras que, otras variantes tales como factor reumatoideo seropositivo y anticuerpos antipéptido citrulinado seronegativo ocurrió en el 9.8% de pacientes. La presencia de factor reumatoideo seronegativo y anticuerpos antipéptido citrulinado seropositivo ocurrió en el 1.5% de pacientes.

Tabla 3 Anticuerpo anti – péptido Citrulinado pacientes con artritis reumatoidea

Anticuerpos Anti-péptido Citrulinado					
Media		225		145	
Desviación Estándar		594		217	
		Hombres		Mujeres	
AntiCCP	N:			N:	
	11			123	
Seropositivo	5	45,5%		73	59,8%
Seronegativo	1	9,1%		15	12,3%
Sin información	5	45,5%		35	27,9%

Fuente: Base de datos. Elaborado: Villalba B. (2019)

Tabla 4 Factor reumatoideo en pacientes con artritis reumatoidea

Factor Reumatoideo					
Media		230		406	
Desviación Estándar		334		626	
		Hombres		Mujeres	
	N: 12			N: 123	
		%		%	
Seropositivo	11	100,0%		104	84,4%
Seronegativo	0	0,0%		5	4,1%
Sin información	0	0,0%		14	11,5%

Fuente: Base de datos. Elaborado: Villalba B. (2019)

En relación con el género, en ambos casos se presentaron seropositividad en el factor reumatoideo (100% en hombres y 84.4% en mujeres) y anticuerpos anticitrulinados (45.5% en hombres y 59.8% en mujeres). Los niveles de factor reumatoideo fueron mayores en mujeres con una media de 406 (DE±: 626), frente a los hombres, cuya media fue de 230 (DE±: 334), en tanto que, los valores de anticuerpos antipéptido citrulinado fueron mayores en hombres con una media de 225 U/mL (DE±: 594) frente a las mujeres cuya media fue de 145 U/mL (DE±: 217).

4.4 Indicaciones de medicamentos biológicos.

Previo al uso de medicamentos biológicos, se aplicaron tratamientos en monoterapia y tratamiento combinado con drogas antirreumáticas modificadoras de enfermedad.

El medicamento más utilizado como monoterapia fue metotrexato, únicamente en el 6.7% de la muestra analizada, un paciente recibió ciclosporina como monoterapia, la mayoría de los pacientes reciben tratamiento con esquemas combinados.

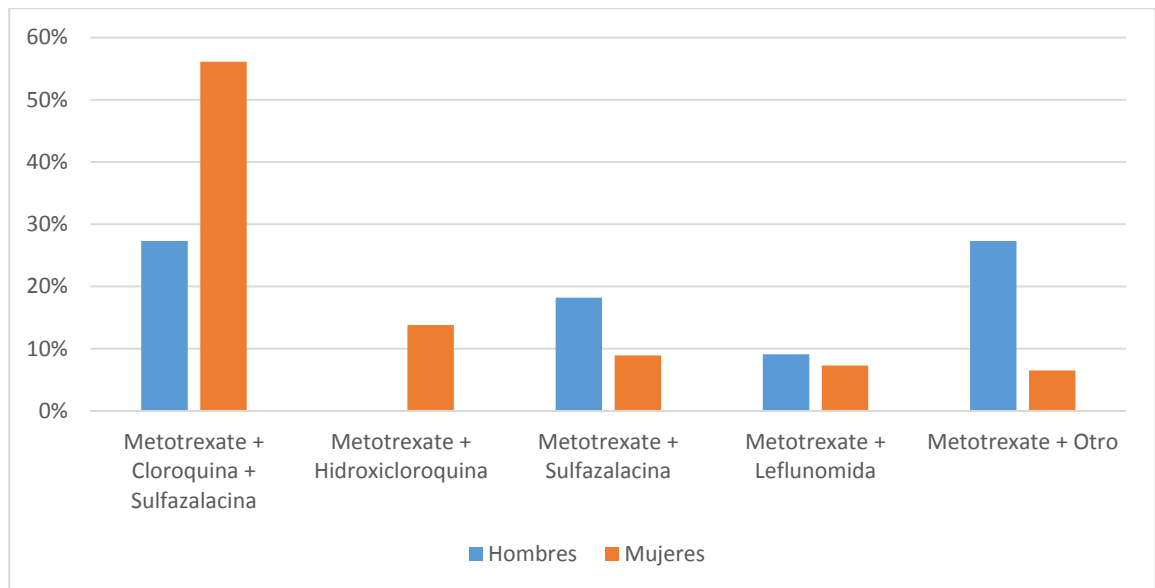
Tabla 5 Pacientes con tratamiento de monoterapia, según el medicamento

	Hombres		Mujeres	
Metotrexate	2,00	18,20%	7	5,70%
Otro	0,00	0,00%	1	0,80%

Fuente: Base de datos. Elaborado: Villalba B. (2019)

Los esquemas combinados más utilizados, previo al cambio a medicación biológica, es el esquema de metotrexate-cloroquina-sulfazalacina, mismo que es

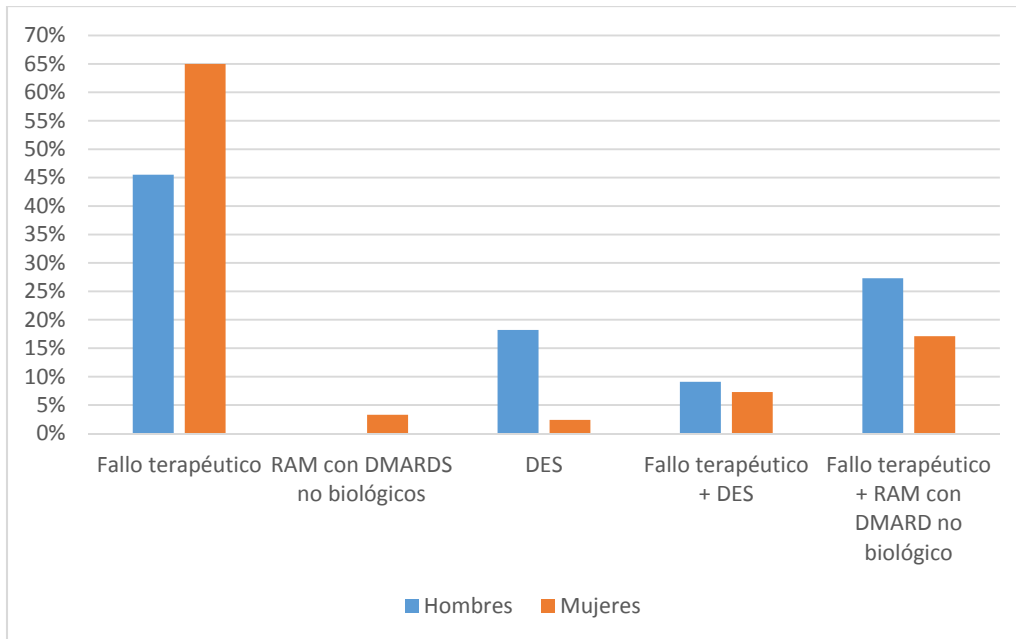
indicado en el 53.7% de pacientes, luego, el esquema de metotrexate-hidroxicloroquina en el 12.7%, metotrexate-sulfazalacina en el 9.7% y metotrexate-leflunomida en el 7.5% de pacientes. No hay diferencias significativas en relación con los esquemas utilizados y el sexo del paciente.



Fuente: Base de datos. Elaborado: Villalba B. (2019)
Chi Cuadrado de Pearson: 0,081

Figura 9 Pacientes con tratamiento de terapia combinada

Las indicaciones para el cambio de tratamiento a esquema con medicamentos biológicos, son fallo terapéutico con esquemas combinados, en el 63.4% de pacientes, seguido de fallo terapéuticos junto a efectos adversos relacionados a DMARDS no biológicos combinados en el 17.9%, que en consecuencia determinan una correlación significativa con las indicaciones planteadas por la American College of Rheumatology y la European League Against Rheumatism (EULAR), cuyo coeficiente Rho de Spearman (ρ) es de 0.173 ($p=0.045$).



DES: Daño estructural severo

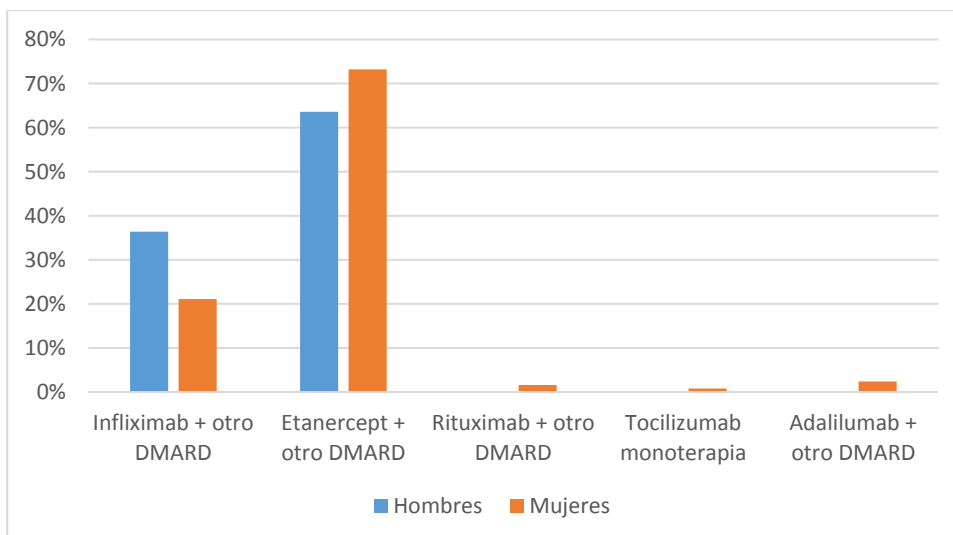
RAM: Reacción adversa medicamentosa

Las indicaciones en relación con las recomendaciones EULAR/ACR y esquemas combinados con DMARDS no biológicos, alcanzan un coeficiente Rho de Spearman de 0,173 ($p=0,045$)

Fuente: Base de datos. Elaborado: Villalba B. (2019)

Figura 10 Indicaciones de terapia biológica en pacientes con artritis reumatoidea

Los medicamentos biológicos más utilizados son inhibidores del factor de necrosis tumoral, siendo el esquema etanercept + DMARD, la combinación más utilizada (72.4%). El uso de otro inhibidor del factor de necrosis tumoral es la combinación de infliximab + DMARD, que se indicó en el 22.4%, y en menor frecuencia las combinaciones entre adalimumab + DMARD (2.2%). Los medicamentos anti-CD20, como rituximab se usaron en combinación con otro DMARD solamente en el 1.5% de pacientes, en tanto que, los medicamentos anti-IL6 como tocilizumab se usó en monoterapia en un solo paciente.



Fuente: Base de datos. Elaborado: Villalba B. (2019)
Chi cuadrado de Pearson: 0,879

Figura 11 Terapia biológica en pacientes con artritis reumatoidea

Los medicamentos usados con mayor frecuencia como coadyuvante al tratamiento con DMARDS, es la combinación de paracetamol + glucocorticoides, indicada en el 52.6% de pacientes, seguido de la combinación anterior + opioide en el 14.3% de pacientes y paracetamol solo en el 10.5%. Los AINES en general se usaron en el 15% de pacientes (6% en monoterapia y 9% combinados con glucocorticoides).

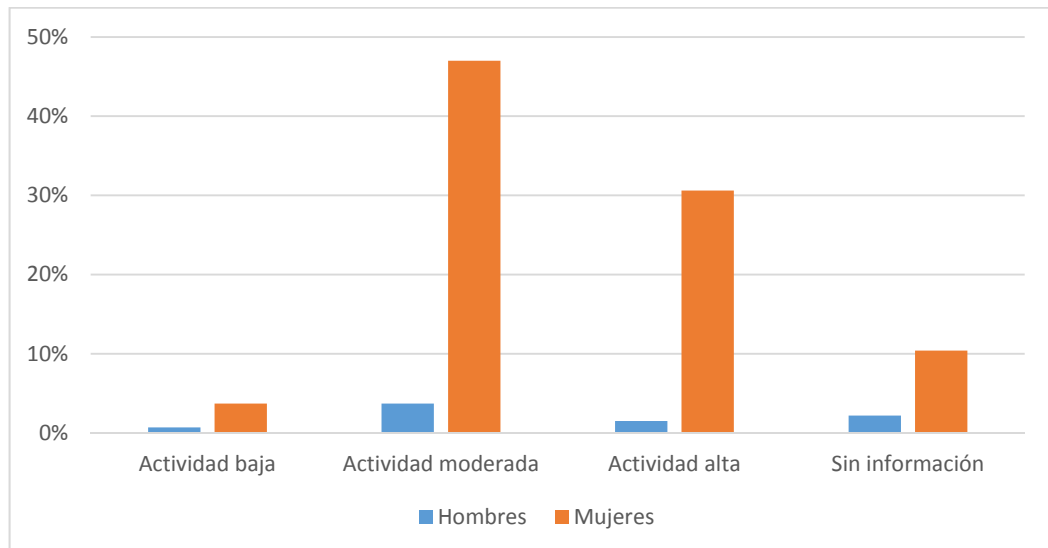
Tabla 6 Tratamiento Coadyuvante

	Tratamiento Coadyuvante			
	Hombres		Mujeres	
	n	%	n	%
AINES**	1	9,1%	7	5,7%
Paracetamol	1	9,1%	13	10,7%
Glucocorticoides	2	18,2%	3	2,5%
AINES + Glucocorticoides	2	18,2%	10	8,2%
Opioides	0	0,0%	3	2,5%
Paracetamol + Glucocorticoide	4	36,4%	66	54,1%
Paracetamol + Glucocorticoide + Opiode	1	9,1%	18	14,8%
Otros	0	0,0%	0	0,0%
Ninguno	0	0,0%	2	1,6%

Fuente: Base de datos. Elaborado: Villalba B. (2019)
Chi cuadrado de Pearson: 0,23

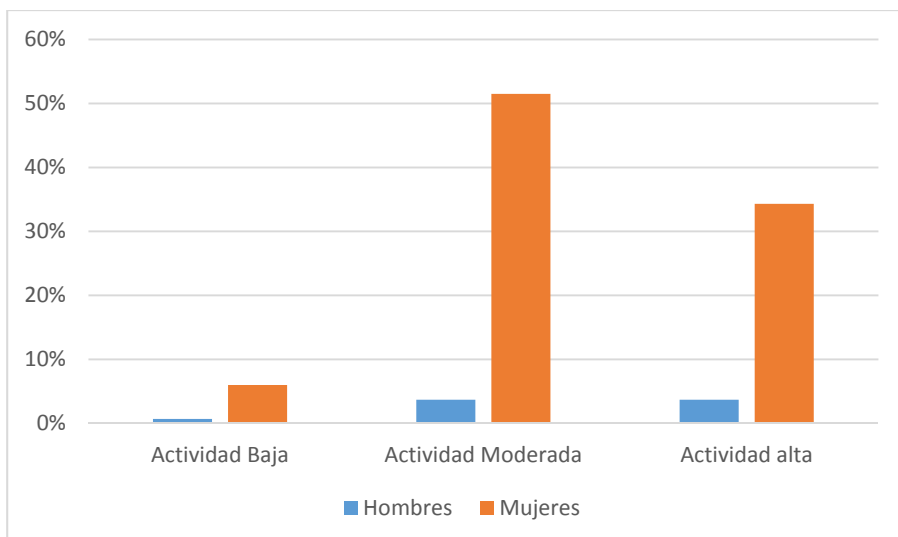
4.5 Actividad de la enfermedad, previo al inicio de tratamiento biológico y posterior del mismo, con los sistemas de valoración DAS-28 y CDAI.

Previo al inicio de la terapia biológica, se evidenció actividad moderada según DAS-28 en el 50.7% de pacientes y según CDAI en al menos el 55.2%, también, se evidenció por DAS-28, actividad alta de la enfermedad previo al inicio de biológicos en el 32.1% de los casos y por CDAI en al menos el 38.1% de pacientes, lo que indica fallo terapéutico de los DMARDS no biológicos.



Fuente: Base de datos. Elaborado: Villalba B. (2019)
Chi cuadrado de Pearson: 0,338

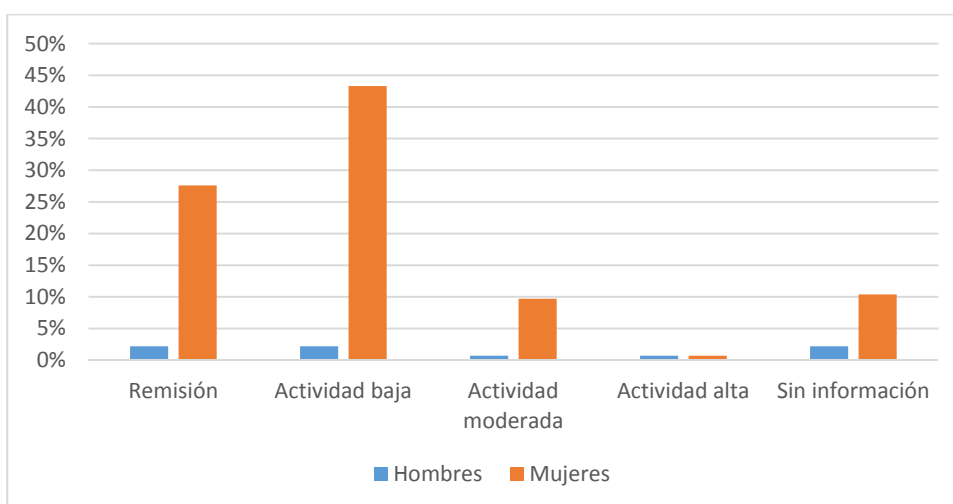
Figura 12 Actividad basal de la enfermedad previo inicio de tratamiento con medicamentos biológicos DAS28



Fuente: Base de datos. Elaborado: Villalba B. (2019)
Chi cuadrado de Pearson: 0,787

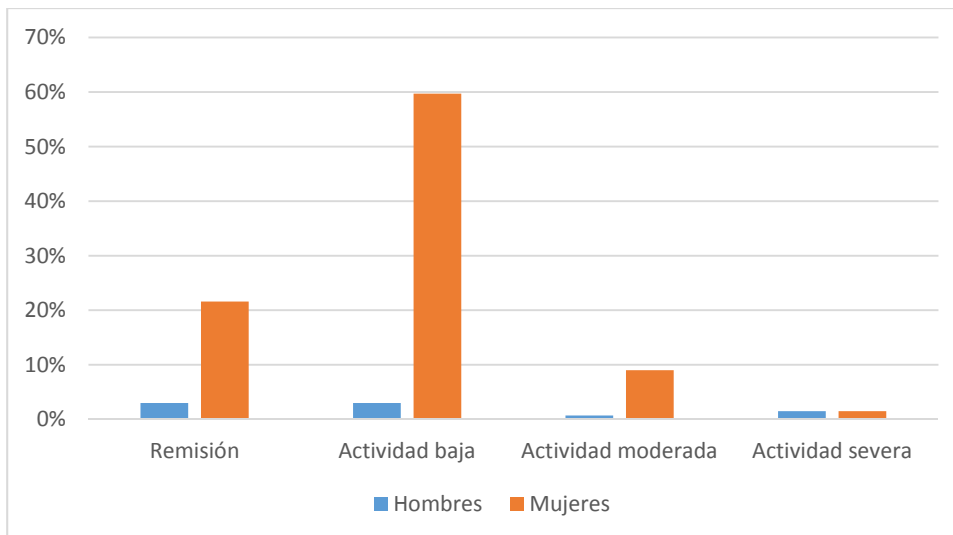
Figura 13 Actividad basal de la enfermedad previo inicio de tratamiento con medicamentos biológicos CDAI

Tras el inicio de la terapia biológica, hubo un porcentaje de reducción neta en la prevalencia de actividad moderada de la enfermedad del 79.41% (de 68 a 14 casos) según DAS-28, y del 82.43% (de 74 a 13 casos). En relación con casos de actividad alta, se evidenció un porcentaje de reducción neto del 95.34% (de 43 a 2 casos) según DAS-28, y del 92.15% según CDAI (de 51 a 4 casos).



Fuente: Base de datos. Elaborado: Villalba B. (2019)
Chi cuadrado de Pearson: 0,109

Figura 14 Actividad basal de la enfermedad posterior a inicio de medicamentos biológicos DAS28



Fuente: Base de datos. Elaborado: Villalba B. (2019)
 Chi cuadrado de Pearson: 0,01

Figura 15 Actividad basal de la enfermedad posterior a inicio de medicamentos biológicos CDAI

Las tasas de remisión y actividad baja se incrementaron luego del inicio de la terapia biológica, con una prevalencia de remisión del 29.9% según DAS-28 (de 0 casos a 40 casos) y de actividad baja del 45.5% (desde 4.5%) según el mismo sistema de clasificación. La prevalencia de remisión según la valoración CDAI se incrementó de 0 al 24.6%, y de actividad baja de 6.7 a 62.7%.



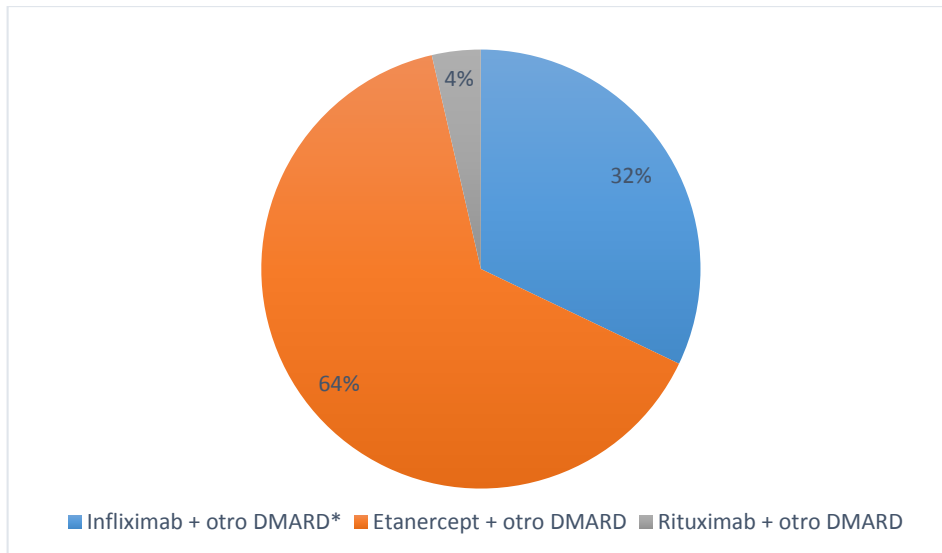
Fuente: Base de datos. Elaborado: Villalba B. (2019)

Chi cuadrado de Pearson: 0,027

Figura 16 Actividad de enfermedad posterior al cambio a primer DMARD biológico

4.6 Eventos adversos medicamentosos en pacientes con artritis reumatoidea tratados con agentes biológicos

Tras el inicio de terapia biológica, se registró un total de 35 eventos adversos (26%), 33 ocurrieron con biológicos del grupo de inhibidores del factor de necrosis tumoral, de los cuales, 22 (64%) se presentaron en los pacientes tratados con la combinación de etanercept + DMARD, 11 (32%) con la combinación de infliximab + DMARD y 2 eventos (4%) ocurrieron con el uso de rituximab + DMARD.



Fuente: Base de datos. Elaborado: Villalba B. (2019)

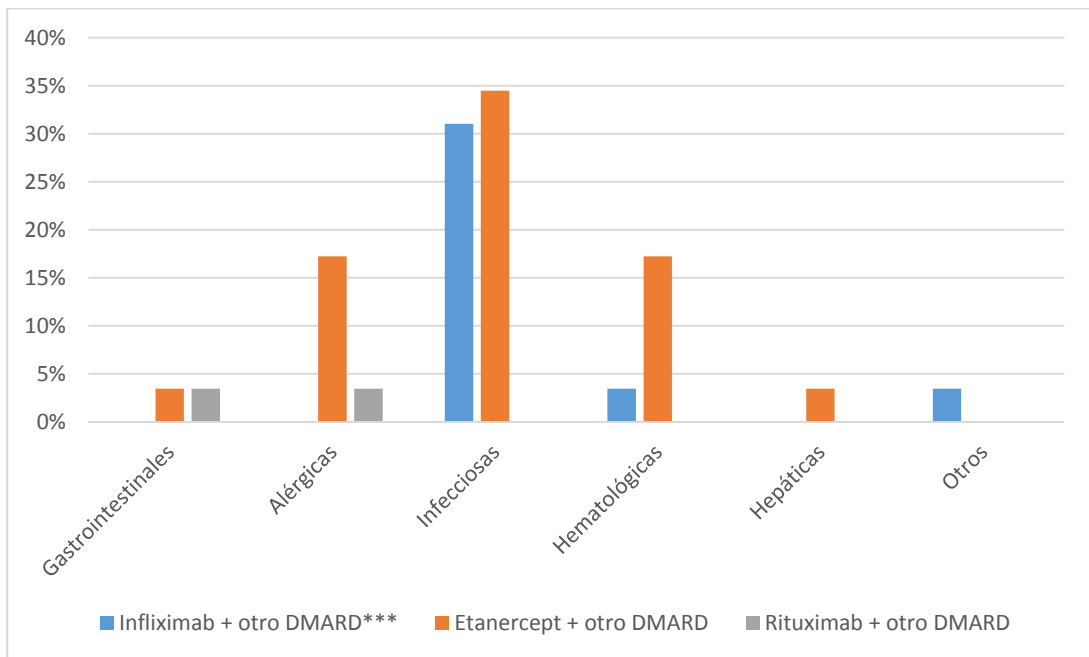
Figura 17 Reacciones adversas medicamentosas según medicamento biológico administrado

Los efectos adversos más comunes en los inhibidores del factor de necrosis tumoral son: alérgicos (5 eventos), infecciosos (19 eventos) y hematológicos (6 eventos), en tanto que, en inhibidores CD-20, ocurrieron dos eventos (1 digestivo y 1 alérgico).

En la combinación de etanercept + DMARD, se presentaron 5 casos de reacción alérgica (1 caso de eritema y 4 de reacciones de hipersensibilidad), 9 casos infecciosos (5 en aparato respiratorio, 3 en tracto urinario, 1 oportunista y 1 cutáneo), en tanto que, los eventos hematológicos fueron principalmente leucopenia (3 casos) y neutropenia (2 casos).

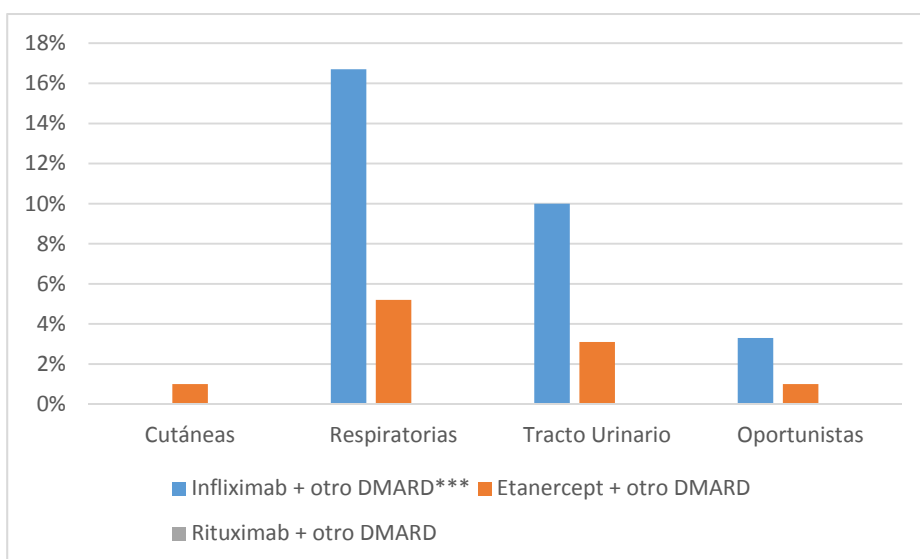
En la combinación de infliximab + DMARD, no se evidenciaron eventos alérgicos, pero sí, un importante número de casos de infección (5 respiratorios, 3 en tracto urinario y 1 oportunista). Además, se evidenció, aunque en menor frecuencia,

astenia (1 casos) y leucopenia (1 caso). Los pacientes bajo tratamiento con rituximab, fueron principalmente digestivas (1 caso de epigastralgia) y alérgicas (1 caso de reacción de hipersensibilidad).



Fuente: Base de datos. Elaborado: Villalba B. (2019)

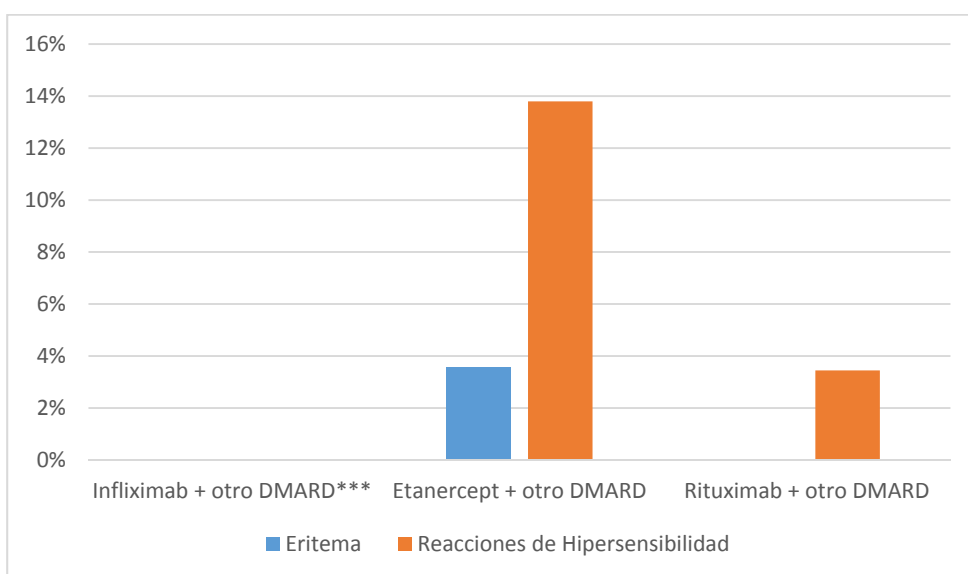
Figura 18 Tipos de reacciones adversas medicamentosas según medicamento biológico administrado



Fuente: Base de datos. Elaborado: Villalba B. (2019)

Chi cuadrado de Pearson: 0,97

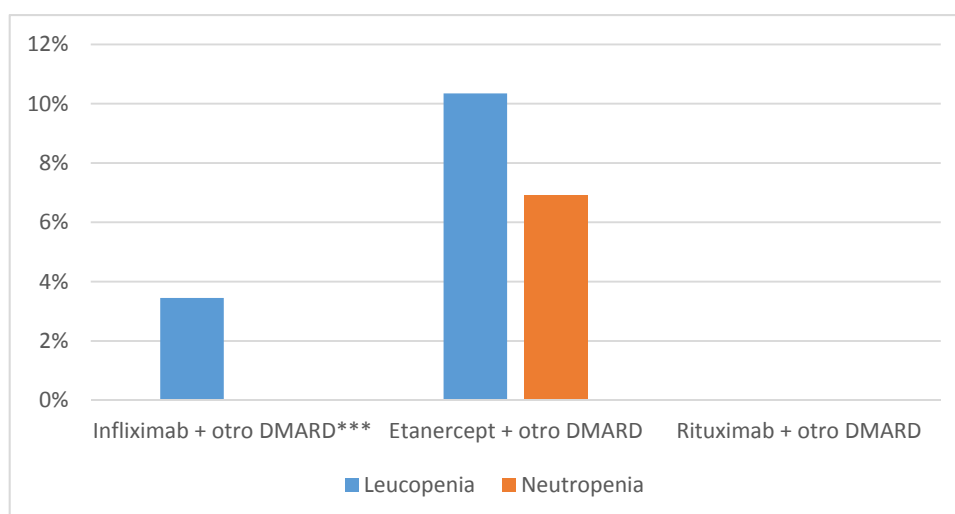
Figura 19 Reacciones infecciosas según medicamento biológico administrado



Fuente: Base de datos. Elaborado: Villalba B. (2019)

Chi cuadrado de Pearson: 0,18

Figura 20 Reacciones alérgicas según medicamento biológico administrado



*Leucopenia: conteo menor a 4500 células/uL; Neutropenia: conteo menor a 2000 células/uL

Fuente: Base de datos. Elaborado: Villalba B. (2019)

Chi cuadrado de Pearson: 1

Figura 21 Reacciones hematológicas según medicamento biológico administrado

4.7 Cambios de tratamiento biológico en función de la remisión alcanzada en primera instancia tras haber retirado el tratamiento con DMARD no biológicos.

Se realizó un total de 26 cambios de tratamiento biológico, las mayores tasas de rotación a otro medicamento se dieron en el grupo de pacientes con actividad baja y actividad moderada.

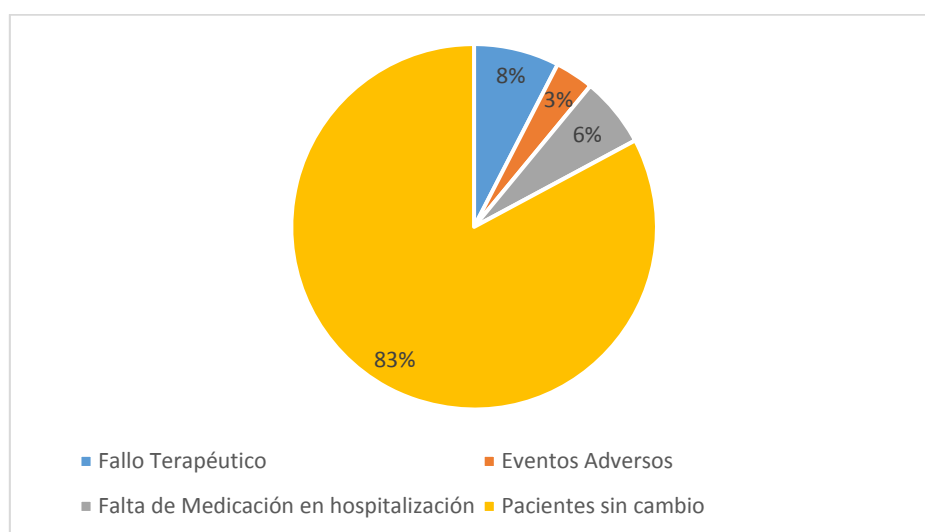
Los pacientes, quienes tras el primer esquema de tratamiento lograron remisión, son rotados a otro medicamento biológico, principalmente por falta del medicamento durante la hospitalización (4 casos), en tanto que, los pacientes en los que se logró una actividad baja de la enfermedad, los motivos por los cuales se cambiaron la medicación son por; los eventos adversos presentados y falta del medicamento en hospitalización (3 casos por cada motivo). En el caso de los pacientes con actividad moderada tras el esquema inicial con tratamiento biológico, el mismo es cambiado debido al fallo terapéutico y la presencia de eventos adversos (7 y 2 casos respectivamente). En pacientes con actividad alta, el cambio se dio principalmente por fallo terapéutico y falta del medicamento en hospitalización (2 casos cada uno).

Tabla 7 Cambio de terapia biológica en función de actividad de la enfermedad

	Remisión		Actividad baja		Actividad moderada		Actividad severa	
Si	5	3,8%	8	6,0%	9	6,8%	4	3,0%
No	26	19,5%	67	50,4%	4	3,0%	0	0,0%
Suspende	2	1,5%	8	6,0%	0	0,0%	0	0,0%

Fuente: Base de datos. Elaborado: Villalba B. (2019)

Chi cuadrado de Pearson: 0,001

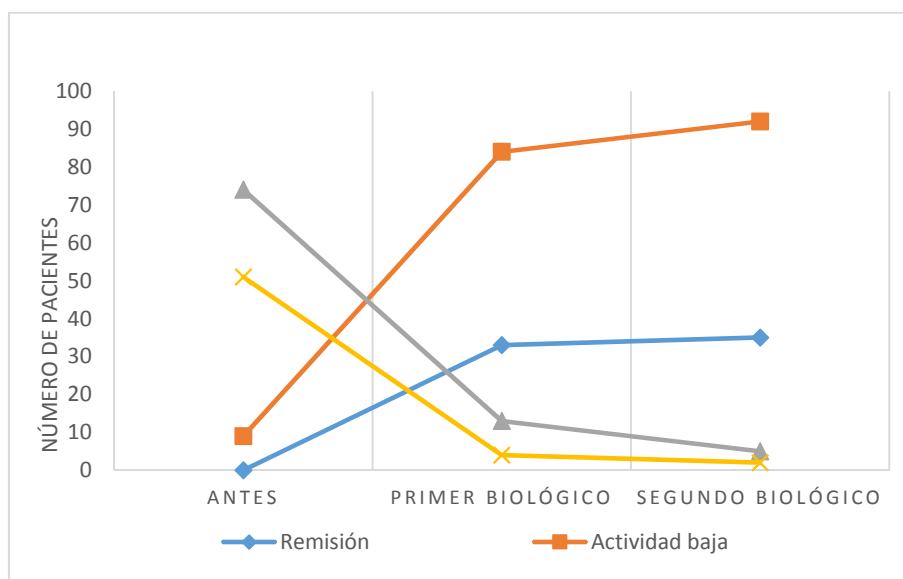


Fuente: Base de datos. Elaborado: Villalba B. (2019)
Chi cuadrado de Pearson: 0,23

Figura 22 Indicación de cambio de terapia biológica en pacientes con artritis reumatoidea

En los pacientes con remisión que son rotados de medicación, el cambio se dio principalmente por etanercept (4 casos de 5), en los pacientes con actividad baja, el medicamento elegido es también etanercept (3 casos de 6) y rituximab (2 casos de 6). En los pacientes con actividad moderada, el cambio se dio principalmente por inhibidores de la IL-6, en este caso tocilizumab (8 de los 9 casos), en tanto que, en los pacientes con actividad alta, se cambió principalmente a etanercept.

Tras la rotación del esquema con medicamentos biológicos, el 80% de pacientes con remisión previa baja se mantuvieron con dicha remisión, solo un caso, progresó hasta actividad alta. De los pacientes con actividad baja previa, 2 casos mejoraron hasta remisión, 3 se mantuvieron en actividad baja y 2 progresaron a actividad alta. En los casos con actividad moderada, todos pasaron a actividad baja, y los pacientes con actividad alta, solo uno se mantuvo en dicha actividad a pesar del cambio de tratamiento.



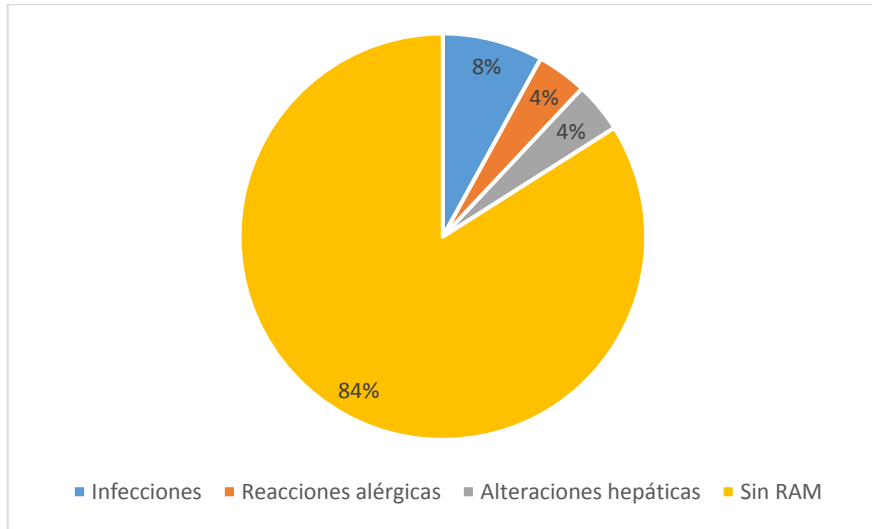
Fuente: Base de datos. Elaborado: Villalba B. (2019)

P: chi cuadrado de Pearson 0.032

Figura 23 Actividad de enfermedad posterior al cambio de segundo DMARD biológico

4.8 Principales eventos adversos relacionados al cambio de terapia biológica en pacientes con artritis reumatoide.

Solamente se presentaron 4 eventos (11%) adversos tras el cambio de medicación biológica, siendo las más frecuentes al uso de etanercept, las cuales son principalmente infecciones en el tracto urinario (2 casos, 8%) y elevación del aspartato aminotransferasa (1 caso, 4%). En el caso de infliximab, se dio una reacción de hipersensibilidad (4%), no se identificaron eventos adversos con tocilizumab o rituximab.



Fuente: Base de datos. Elaborado: Villalba B. (2019)

Figura 24 Tipo de reacción adversas medicamentosos relacionados con cambio al segundo medicamento biológico

CAPITULO V

5 DISCUSIÓN

En el estudio de Caracterización de pacientes con artritis reumatoidea, se evidenció una mayor prevalencia de artritis reumatoide en pacientes del género femenino, en una relación de 11:1, frente al género masculino, lo cual, es similar a lo encontrado en el estudio COMORA, en cuyo análisis multicéntrico, se estableció una prevalencia de artritis reumatoide del 81.7% en mujeres, con una relación 10.3:1, frente a pacientes del género masculino, sin embargo, otros estudios reportan una relación menor. En el estudio “calidad de vida en pacientes ecuatorianos con artritis reumatoidea: un estudio transversal” realizado en el mismo hospital, se reportó una relación 4:1, lo cual contrasta con el nuestro, tomando en cuenta que este estudio fue realizado en una cohorte de pacientes que reciben tratamiento con medicamentos biológicos, dicho resultado puede sugerir al género como posible factor de mal pronóstico, en el estudio “factores pronósticos de la artritis reumatoide”, menciona que ser mujer se asocia a presentar incapacidad funcional cuatro años después del comienzo de la enfermedad, lo cual indica al sexo femenino como factor de mal pronóstico, sin embargo no todos los estudios han logrado reproducir este hallazgo.

El nivel de instrucción secundario y de tercer nivel alcanzó un 53% del total de los pacientes incluidos en el estudio, hay que tener en cuenta que la muestra pertenece a pacientes de un hospital ubicado en la zona urbana de Ecuador, por otra parte, se sabe que existen inequidades en el acceso a servicios de salud.

En cuanto a constantes antropométricas, en nuestro estudio se describe una prevalencia global de sobrepeso y obesidad del 70%, se puede establecer que este dato sugiere al índice de masa corporal como factor de mal pronóstico, ya que los pacientes evaluados en este estudio son refractarios al tratamiento inicial y reciben actualmente terapia de segunda línea.

En relación con los hábitos, en nuestra muestra se obtuvo una frecuencia de consumo de tabaco en el 0.7% de la muestra, siendo notablemente menor al estudio COMORA, cuya prevalencia es del 13.2%, de todas maneras, en este estudio no muestra relevancia, a sabiendas que el tabaquismo es factor pronóstico en artritis reumatoide.

Respecto a las comorbilidades, la hipertensión arterial (11.2%), hipotiroidismo (15.7%), tuberculosis latente (12%), diabetes mellitus (4.5%) y síndrome seco (3.7%), fueron las patologías más prevalentes en nuestros pacientes analizados lo cual es similar con el estudio “calidad de vida en pacientes ecuatorianos con artritis reumatoide: un estudio transversal”, no se ha relacionado como factores pronósticos en artritis reumatoidea.

En esta cohorte de pacientes encontramos una importante cantidad de pacientes con tuberculosis (12%). En Ecuador hay una prevalencia considerable de esta enfermedad, es de suma importancia recalcar el cribado previo a considerar tratamiento con medicamentos biológicos ya que se sabe que medicamentos como anti TNF pueden reactivar dicha patología. No se encontró otras infecciones

crónicas relevantes como Hepatitis B, C y VIH, mismas que nos obligarían a establecer otra estrategia de tratamiento.

Las actualizaciones relativas al tratamiento para la artritis reumatoide han descrito puntualmente el tratamiento con DMARDS biológicos y no biológicos, lo cual, se describe en la revisión ejecutada por Smolen et al., 2014, en el cual, se menciona que el tratamiento inicial, es metotrexato, si no hay contraindicaciones para su uso.

En nuestro estudio, al menos el 90.3% de pacientes fueron tratados con metotrexato en monoterapia (6.7%) y combinado (83.6%), además, se evidenció uso de glucocorticoides en el 79.1% de pacientes, lo cual, se ajusta al porcentaje de tratamiento con dichos esquemas a nivel internacional, según las revisiones dirigidas por Smolen et al, en la que se menciona, que al menos el 85% y 75% de pacientes son tratados a nivel mundial con DMARDS no biológicos y corticoides al diagnóstico, lo cual, además se ajusta en un 87.8%, a lo indicado en nuestro estudio.

Según las recomendaciones de EULAR y ACR, se indica el cambio a tratamiento biológico, cuando existan fallos terapéuticos, (presencia de actividad moderada o alta, a pesar de tratamiento con DMARDS no biológicos combinados), efectos adversos o presencia de factores de mal pronóstico (obesidad, tabaquismo, epítipo compartido). En el estudio al menos el 82.3% de pacientes se encontraban en actividad moderada y alta de la enfermedad, lo cual se puede asociar a los factores de mal pronóstico evidenciados en esta cohorte como son el sexo femenino, índice de masa corporal, títulos altos de anticuerpos antipéptido citrulinados, factor

reumatoide. Además se presentó una prevalencia importante de eventos adversos, que acorde a las recomendaciones indican el cambio a terapia biológica, lo cual, fue ejecutado en el 86.3% del total de nuestra muestra, además, se evidenció una correlación significativa, entre el incremento de la actividad de la enfermedad y la causa de inicio de terapia biológica, lo cual se ajustan a las recomendaciones de EULAR-ACR y lo ejecutado en nuestros pacientes, alcanzando más del 80% de adherencia a guías según la revisión de Singh et al., 2016 y Roodenrijs et al., 2018.

Los esquemas de tratamiento que se utilizaron en nuestro estudio fueron principalmente combinaciones de inhibidores del factor de necrosis tumoral y un DMARD. Infliximab y Etanercept junto con DMARDS, fueron utilizados en por lo menos el 94.8% de pacientes, lo cual, es similar a lo descrito en la revisión sistemática ejecutada por Sesin & Bingham, 2005, quienes describen que, en 12 estudios clínicos, el 91.4%, de los esquemas biológicos utilizados tras el fallo terapéutico o eventos adversos durante el tratamiento con DMARDS no biológicos, fueron con inhibidores del factor de necrosis tumoral en combinación con metotrexato.

Tras el inicio de la terapia biológica en nuestros pacientes, encontramos una reducción entre el 79.41% a 82.43%, desde una actividad moderada hasta remisión o actividad baja, lo cual, se relaciona con los hallazgos descritos por Sesin & Bingham, 2005, en la que 10 estudios, demostraron que la tasa de reducción de actividad desde moderada a remisión o actividad baja oscila entre el 68.7% a 81.2%, cuando el biológico se indica en combinación con otro DMARD frente a ser indicado en monoterapia. Sin embargo, en nuestro estudio fue

significativamente mayor la diferencia en la reducción desde actividad alta a baja (95.34% de los casos), frente al 57.1% de casos descritos en la revisión sistemática antes mencionada.

Los efectos adversos relacionados a la terapia biológica se dieron principalmente en los pacientes que recibieron inhibidores del factor de necrosis tumoral (etanercept e infliximab) y los anti-CD20 (rituximab). En nuestro estudio, los efectos adversos encontrados con los inhibidores del factor de necrosis tumoral fueron principalmente la presencia de infecciones (9 casos), reacciones alérgicas (5 casos) y alteraciones hematológicas como leucopenia y neutropenia (5 casos), lo cual, es relativamente similar a lo encontrado en el estudio ORBIT, BIOBADASER, en el cual, los principales eventos adversos de los inhibidores del factor de necrosis tumoral fueron precisamente trastornos infecciones (107/405 pacientes), seguido de reacciones alérgicas locales (48/405 pacientes) y gastrointestinales, en tanto que, los efectos hematológicos fueron relativamente infrecuentes en dicho estudio.

Además, en el estudio ORBIT, se describe que los principales eventos adversos relacionados al uso de rituximab fueron: infecciones (77/363 pacientes), alteraciones neurológicas (39/363 pacientes) y reacciones alérgicas locales (29/363 pacientes), que se relaciona con lo encontrado en nuestro estudio, en el que los principales eventos adversos fueron gastrointestinales y alérgicos, mas no se identificaron reacciones o alteraciones neurológicas en ningún paciente.

Una vez culminado el esquema de tratamiento, en al menos 26 pacientes de nuestra muestra, fue necesario cambiar el medicamento biológico inicialmente aplicado. Las principales causas de cambio de medicamento biológico fue la falla terapéutica (44%), falta o ausencia de medicación durante la hospitalización (36%), y presencia de eventos adversos (20%), lo cual, excepto en el caso de ausencia de medicación se ajusta, con las recomendaciones de EULAR-ACR, respecto al cambio de tratamiento biológico, pues, las mayores tasas de cambio se dieron en pacientes con actividad moderada y alta tras el tratamiento biológico inicial, siendo el cambio de inhibidores del factor de necrosis tumoral hacia antagonistas de IL-6 (tocilizumab), el cambio más frecuente.

El cambio hacia antagonistas de IL-6, se ajusta con lo explicado en la literatura internacional, en especial, en la revisión de Choy et al., 2017, quienes indican que medicamentos como tocilizumab, deberían utilizarse sea como primera línea o como alternativas terapéuticas tras fallo con infliximab o etanercept, como fue el caso en nuestro estudio.

CAPITULO VI

6 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 CONCLUSIONES

- La prevalencia de artritis reumatoide fue notablemente mayor en mujeres que en hombres, en la muestra analizada, con una relación 11:1, cuyo rango de edad más frecuente de diagnóstico de artritis reumatoide se ubica entre los 21 a 30 años.
- Al menos el 70% de los pacientes incluidos en este estudio presentaron sobrepeso u obesidad, siendo las mujeres, quienes presentan con mayor frecuencia obesidad mórbida frente a los hombres, lo cual, es superior a lo descrito en estudios demográficos internacionales.
- El hábito tabáquico en nuestro estudio es significativamente menor a lo reportado por estudios poblacionales de pacientes con artritis reumatoide a nivel mundial.
- La prevalencia de neoplasias y de trastornos respiratorios crónicos de base en nuestros pacientes con artritis reumatoide, fueron notablemente menores a las reportados en estudios epidemiológicos a nivel internacional.
- La hipertensión arterial, el hipotiroidismo, la diabetes, tuberculosis latente y síndrome seco fueron las comorbilidades más frecuentes en nuestras pacientes, mismas que se diferencian significativamente con lo encontrado en estudios internacionales, donde las enfermedades coronarias y pulmonares predominan.
- Metotrexato fue el medicamento más utilizado en nuestros pacientes, el cual, se indicó con esquemas combinados en el 91.8% de pacientes, que se ajusta a las recomendaciones de tratamiento inicial determinadas por la EULAR-ACR.

- El uso de glucocorticoides como tratamiento coadyuvante, fue frecuente en nuestros pacientes, alcanzando una tasa de uso del 79.1%, que también se ajusta con las recomendaciones de tratamiento inicial de la EULAR-ACR.
- Luego de tratamiento con DMARDS no biológicos, entre el 82.8 a 93.3% de pacientes se mantuvieron en un nivel de actividad moderado y alto, lo cual, supone un fallo terapéutico del esquema inicial.
- Las principales indicaciones para el uso de medicamentos biológicos fueron: falla terapéutica y eventos adversos derivados del tratamiento con DMARDS no biológicos, que coincide con las premisas de recomendación de EULAR-ACR para cambio a medicación biológica, teniendo una correlación estadísticamente significativa.
- Los pacientes con actividad moderada y alta tras el tratamiento biológico fue menor del 15%, por lo que se ha demostrado una alta tasa de reducción de enfermedad y remisión. Los principales esquemas utilizados fueron la combinación de etanercept e infliximab con un DMARD.
- A más de los pacientes con actividad moderada y alta, se cambió el tratamiento biológico, por fallo terapéutico, eventos adversos y falta o no disponibilidad de la medicación durante el seguimiento.
- El principal medicamento biológico utilizado tras esquemas fallidos con biológico, fueron los antagonistas de IL-6 (tocilizumab).
- Los principales eventos adversos de los inhibidores del factor de necrosis tumoral fueron: infecciones, reacciones alérgicas y trastornos hematológicos, que se ajustan con lo descrito en estudios epidemiológicos internacionales.
- Los principales eventos adversos relacionados a los anti-CD20, fueron principalmente; Infecciones y trastornos digestivos, que se

ajusta relativamente a lo descrito por la literatura internacional. No se describieron efectos adversos con los antagonistas IL6.

6.2 RECOMENDACIONES

6.2.1 Descripción epidemiológica

- Se sugiere realizar estudios de geo-epidemiología, en el que se permita determinar las principales zonas de referencia de pacientes con artritis reumatoide, con el fin de focalizar las estrategias de contrarreferencia acorde con el caso.
- Es importante describir todos los factores asociados al desarrollo de la enfermedad: tiempo de evolución, tasa de recaídas y tiempo de supervivencia (mediante modelos de Kaplan-Meier) que permitan estimar los efectos de los tratamientos aplicados en los pacientes (supervivencia).
- Se recomienda ejecutar análisis de costos y de economía de impacto, de tratamiento en pacientes con esta enfermedad, dado el hallazgo, donde esquemas de terapia biológica fueron cambiados por ausencia de medicación, por lo cual, amerita un análisis de econometría, de los efectos derivados de dicha situación

6.2.2 Descripción de eventos adversos

- Se sugiere diseñar un estudio de caso-control, con el fin, de establecer de forma efectiva la tasa de eventos adversos de los diversos fármacos biológicos, siendo adecuado, considerar ejecutarlo a modo multicéntrico, lo cual, permitirá calcular el valor de número necesario a dañar (NNH), por cada uno de los medicamentos disponibles.
- Se sugiere documentar los eventos adversos por medicamentos biológicos, no solo en pacientes con artritis reumatoidea, sino con otros pacientes con patologías que ameriten dichos tratamientos, con la finalidad de obtener efectivamente el perfil de eventos adversos de los medicamentos en general.

6.2.3 Descripción de fallos terapéuticos y conocimiento sobre guías EULAR ACR

- Se recomienda establecer la tasa de fallos en el tratamiento a modo prospectivo, con la finalidad de establecer cortes de control a los 6 y 12 meses de ser el caso de evolución del paciente, y así determinar los factores asociados al fallo.
- Se sugiere dirigir una entrevista semiestructurada respecto al conocimiento, actitudes y aplicación, de las recomendaciones EULAR-

ACR, en personal de la salud que ejecute tratamiento en pacientes con artritis reumatoide.

7 BIBLIOGRAFÍA

- Actualizacion-Enfermedades-Reumaticas-Actualizacion-SVR-II-Edicion.pdf. (n.d.).
- Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A. J., Funovits, J., Felson, D. T., Bingham, C. O., ... Hawker, G. (2010). Arthritis & Rheumatism, 62(9), 2569–2581. <https://doi.org/10.1002/art.27584>
- Alperi López, M., Balsa Criado, A., Blanco, R., Hernández, B., Medina Luezas, J., Muñoz, S., ... Nolla, J. (2014). *Manifestaciones osteoarticulares asociadas a enfermedades endocrinas o hematológicas. Manual SER de enfermedades reumáticas.*
- Anderson, J., Caplan, L., Yazdany, J., Robbins, M. L., Neogi, T., Michaud, K., ... Kazi, S. (2012). Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. *Arthritis Care & Research*, 64(5), 640–647. <https://doi.org/10.1002/acr.21649>
- Antonio, J., Andrés, M., Jovaní, V., García, R., Begazo, A., & Vela, P. (2016). Primoinfección tuberculosa en pacientes con anti-TNF- α y cribado inicial negativo, 12(2), 81–84.
- Article, R. (2019). The roles of anti-citrullinated protein antibodies in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis, 31(1), 5–10. <https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj>
- Choy, E. H., Bernasconi, C., Aassi, M., Molina, J. F., & Epis, O. M. (2017). Treatment of Rheumatoid Arthritis With Anti – Tumor Necrosis Factor or Tocilizumab Therapy as First Biologic Agent in a Global Comparative Observational Study, 69(10), 1484–1494. <https://doi.org/10.1002/acr.23303>
- Combe, B., Landewe, R., Daien, C. I., Hua, C., Aletaha, D., Álvaro-Gracia, J. M., ...

- Van Vollenhoven, R. (2017). 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(6), 948–959. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210602>
- Cruz-castillo, Y., Montero, N., Salazar-ponce, R., & Villacís-tamayo, R. (2017). Calidad de vida en pacientes ecuatorianos con artritis reumatoide: un estudio transversal. *Reumatología Clínica*, (xx), 8–12. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2017.08.012>
- Dougados, M., Soubrier, M., Antunez, A., Balint, P., Balsa, A., Buch, M. H., ... Kay, J. (2014). Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring : results of an international , cross-sectional study (COMORA), (1), 62–68. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204223>
- Felson, D. T., Smolen, J. S., Wells, G., Zhang, B., Van, L. H. D., Funovits, J., ... White, B. (2011). American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism Provisional Definition of Remission in Rheumatoid Arthritis for Clinical Trials. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 70(3), 404–413. <https://doi.org/10.1136/ard.2011.149765>
- Finzel, S., Kraus, S., Figueiredo, C. P., Regensburger, A., Kocijan, R., Rech, J., & Schett, G. (2019). Comparison of the effects of tocilizumab monotherapy and adalimumab in combination with methotrexate on bone erosion repair in rheumatoid arthritis, 6, 1186–1191. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214894>
- Glant, T. T., Mikecz, K., & Rauch, T. A. (2014). Epigenetics in the pathogenesis of rheumatoid arthritis, 1–5.
- Ja, S., Ga, W., Christensen, R., E, T. G., Maxwell, L., Jk, M., ... Tugwell, P. (2012). Adverse effects of biologics : a network meta-analysis and Cochrane overview (Review), (7).
- Kawatkar, A. A., Chu, L., & Iyer, R. (2002). Racial / Ethnic Trends in Incidence and

- Prevalence of Rheumatoid Arthritis in a Large Multi-Ethnic Managed Care Population, *O*.
- Lee, D. M., & Weinblatt, M. E. (2001). Rheumatoid arthritis. *Lancet*, 358(9285), 903–911. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06075-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06075-5)
- Manuscript, A. (2012). NIH Public Access, 38(6), 983–989. <https://doi.org/10.3899/jrheum.101133.Incidence>
- Morel, J. (2019). Inmunopatología de la artritis reumatoide, 1–10. [https://doi.org/10.1016/S1286-935X\(14\)69312-6](https://doi.org/10.1016/S1286-935X(14)69312-6)
- Nam, J. L., Winthrop, K. L., Vollenhoven, R. F. Van, Pavelka, K., Valesini, G., Hensor, E. M. A., ... Buch, M. H. (2010). Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs : a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA, (1). <https://doi.org/10.1136/ard.2009.126573>
- Nordness, R. J. (2006). *Epidemiology and Biostatistics Secrets*. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-88433-2>
- Porter, D., Melckebeke, J. Van, Dale, J., Messow, C. M., Mcconnachie, A., Walker, A., ... McLaren, J. (2019). Tumour necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label , randomised controlled , non-inferiority , trial. *The Lancet*, 388(10041), 239–247. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00380-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00380-9)
- Práctica, G. De, & Gpc, C. (2016). Artritis reumatoide.
- Rathbun, A. M., Reed, G. W., & Harrold, L. R. (2013). Original article The temporal relationship between depression and rheumatoid arthritis disease activity , treatment persistence and response : a systematic review, (December 2012), 1785–1794. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes356>

- Report, E. (2003). Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years, 722–727.
- Review, C. (2018). Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis A Review. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.13103>
- Rocha, S. D. B., Baldo, D. C., Eduardo, L., & Andrade, C. (2019). Clinical and pathophysiologic relevance of autoantibodies in rheumatoid arthritis, 8, 1–13.
- Roodenrijs, N. M. T., Hair, M. J. H. De, Goes, M. C. Van Der, Jacobs, J. W. G., Welsing, P. M. J., Heijde, D. Van Der, ... Nagy, G. (2018). Characteristics of difficult-to-treat rheumatoid arthritis: results of an international survey, 1–5. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213687>
- Sanchez-piedra, C., Hernández, M. V., Manero, J., Roselló, R., Sánchez-costa, J. T., Rodríguez-lozano, C., ... Iii, F. (2017). Article in press, (xx).
- Sanmartí, R., García-rodríguez, S., Álvaro-gracia, J. M., Luis, J., Balsa, A., Cáliz, R., ... Marsal, S. (2015). Actualización 2014 del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Artritis Reumatoide, 11(5), 279–294.
- Sesin, C. A., & Bingham, C. O. (2005). Remission in Rheumatoid Arthritis: Wishful Thinking or Clinical Reality? <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2005.06.003>
- Singh, J. A., Saag, K. G., Jr, S. L. B., Akl, E. A., Bannuru, R. R., Sullivan, M. C., ... Mcalindon, T. (2015). 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. <https://doi.org/10.1002/acr.22783>
- Singh, J. A., Saag, K. G., Jr, S. L. B., Akl, E. A., Bannuru, R. R., Sullivan, M. C., ... Mcalindon, T. (2016). 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis, 68(1), 1–25. <https://doi.org/10.1002/acr.22783>
- Smolen, J. S., Landewé, R., Breedveld, F. C., Buch, M., Burmester, G., Dougados, M., ... Wong, J. B. (2014). EULAR recommendations for the management of

- rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs : 2013 update, 492–509. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204573>
- SPANISH REGISTRY ON ADVERSE EVENTS OF BIOLOGICAL (Phase III)
DECEMBER 2017 REPORT Table of Contents. (2017), (DECEMBER).
- Takeuchi, T., Tanaka, Y., Soen, S., Yamanaka, H., Yoneda, T., Tanaka, S., ... Genant, H. K. (2019). Effects of the anti-RANKL antibody denosumab on joint structural damage in patients with rheumatoid arthritis treated with conventional synthetic disease- modifying antirheumatic drugs (DESIRABLE study): a, 899–907. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214827>
- Villaverde, V., & Balsa, A. (2002). Factores pronósticos de la artritis reumatoide, 29(1), 5–10.