

**RESPUESTA TERAPEUTICA Y EFECTOS ADVERSOS EN PACIENTES CON  
ARTRITIS REUMATOIDEA SOMETIDOS A TRATAMIENTO CON FÁRMACOS  
ANTIRREUMÁTICOS, H.U.H.M.P. NEIVA 2002- 2004**

**RENATO CASTAÑO ALARCÓN  
OSCAR HILDEBRANDO MENDOZA OLAYA  
LIDA YANETH VARGAS MORA**

**UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
PROGRAMA DE MEDICINA  
NEIVA  
2005**

**RESPUESTA TERAPEUTICA Y EFECTOS ADVERSOS EN PACIENTES CON  
ARTRITIS REUMATOIDE SOMETIDOS A TRATAMIENTO CON FÁRMACOS  
ANTIRREUMÁTICOS, H.U.H.M.P, NEIVA 2002- 2004**

**RENATO CASTAÑO ALARCÓN  
OSCAR HILDEBRANDO MENDOZA OLAYA  
LIDA YANETH VARGAS MORA**

**TRABAJO DE GRADO DE GRADO**

**Asesor Científico:  
Carlos Alberto Alarcón  
Md. Internista Reumatólogo,  
Profesor asociado al programa de Medicina,  
Universidad Surcolombiana**

**Asesora Investigativa:  
Dolly Castro Betancour  
Enfermera Mg en Epidemiología  
Profesor titular programa de Medicina,  
Universidad Surcolombiana**

**UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
PROGRAMA DE MEDICINA  
NEIVA  
2005**

**Nota de aceptación**

---

---

---

---

---

---

---

**Neiva, 27 de Mayo del 2005**

## **DEDICATORIA**

Dedicamos el presente trabajo a nuestros padres quienes día a día luchan con gran esfuerzo para que tengamos una buena educación y seamos personas útiles para la sociedad, a nuestros docentes quienes se esmeran por transmitirnos sus conocimientos para que los apliquemos de la mejor forma posible y a DIOS que es la fuerza que nos impulsa a ser mejores.

Esperamos que sea tenido en cuenta para mejorar los esquemas de tratamiento de todas aquellas personas que actualmente sufren la enfermedad y que ello contribuya de alguna forma en su mejoría.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecemos a nuestros docentes Dolly Castro Betancour y Carlos Alberto Alarcon, quienes con su esfuerzo y dedicacion se esmeraron por darnos la mejor orientacion posible, para que nuestro trabajo tuviera una exelente culminacion.

De la misma forma agradecemos a todas aquellas personas que de manera directa e indirecta colaboraron en nuestra investigación para que esta fuera posible.

## TABLA DE CONTENIDO

	Página
1. ANTECEDENTES.....	10
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
3. JUSTIFICACIÓN.....	15
4. OBJETIVOS.....	16
4.1 OBJETIVO GENERAL.....	16
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	16
5. MARCO TEORICO.....	17
5.1 INTRODUCCIÓN.....	17
5.2 EPIDEMIOLOGÍA.....	17
5.3 PATOGÉNESIS.....	20
5.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	21
5.4.1 Manifestaciones extra articulares.....	23
5.5 FORMAS CLÍNICAS.....	24
5.5.1 Forma Poliarticular.....	24
5.5.2 Forma Pauciarticular.....	24
5.5.3 Forma Sistémica.....	24
5.5.4 Artritis reumatoidea Juvenil.....	24
5.6 ESTADIOS.....	24
5.7 PRINCIPIOS DIAGNÓSTICOS.....	25
5.8 METODOS DIAGNOSTICOS.....	26
5.8.1 Laboratorio Clínico.....	26
5.8.1.1 Cuadro hemático.....	26
5.8.1.2 V.S.G.....	26
5.8.1.3 P.C.R.....	26
5.8.1.4 Factor reumatoideo.....	26
5.8.1.5 Líquido sinovial.....	27
5.8.2 Radiología.....	27
5.9 TRATAMIENTO.....	27
5.9.1 Tratamiento sintomático inicial.....	28
5.9.2 Terapia individual con drogas modificadoras de la artritis reumatoidea. (DMARD).....	29
5.9.3 Terapia combinada.....	30
5.9.4 Tratamiento farmacológico.....	31
5.9.4.1 Antiinflamatorios no esteroideos.....	32
5.9.4.1.1 AINE convencionales.....	34
5.9.4.1.2 AINE selectivos COX-2.....	35

	<b>Página</b>
5.9.4.1.3 AINE específicos COX- 2.....	37
5.9.4.2 Antimaláricos.....	39
5.9.4.3 D-penicilamina.....	41
5.9.4.4 Sales de oro.....	42
5.9.4.5 Sulfasalazina.....	43
5.9.4.6 Metotrexate .....	44
5.9.4.7 Azatioprina .....	47
5.9.4.8 Otros agentes inmunosupresores.....	47
<b>5.10 CONTROL Y MONITOREO DEL TRATAMIENTO</b>	
<b>DE LA ARTRITIS REUMATOIDE.....</b>	<b>48</b>
5.10.1 Guía para el monitoreo de los medicamentos.....	48
<b>5.11 CRITERIOS DE REMISION DE LA ARTRITIS</b>	
<b>REUMATOIDEA (Pinals).....</b>	<b>52</b>
5.12 MONITOREO QUIRURGICO.....	52
<b>6. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>53</b>
<b>7. VARIABLES.....</b>	<b>54</b>
<b>8. DISEÑO METODOLOGICO.....</b>	<b>55</b>
8.1 TIPO DE ESTUDIO.....	55
8.2 AREA DE ESTUDIO.....	55
8.3 POBLACION Y MUESTRA.....	55
8.4 TECNICA DE RECOLECCION DE DATOS.....	56
8.5 INSTRUMENTO.....	57
8.6 PRUEBA PILOTO.....	59
<b>9. ANÁLISIS DE RESULTADOS.....</b>	<b>60</b>
9.1 CARACTERISTICAS SOCIODEMOGRAFICAS.....	61
9.2 CARACTERISTICAS CLINICAS.....	63
9.3 RESPUESTA TERAPEUTICA.....	65
9.4 TIEMPO DE RESPUESTA TERAPEUTICA .....	67
9.5. REACCIONES ADVERSAS.....	68
<b>10. DISCUSIÓN .....</b>	<b>74</b>
<b>11. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....</b>	<b>81</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>83</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>86</b>

## LISTA DE TABLAS

	Pag
<b>TABLA 1. Prevalencia de AR del adulto.....</b>	<b>18</b>
<b>TABLA 2. Criterios diagnósticos de Artritis Reumatoidea.....</b>	<b>25</b>
<b>TABLA 3. Signos radiológicos más frecuentes de artritis reumatoidea.....</b>	<b>27</b>
<b>TABLA 4. AINES convencionales, selectivos y específicos.....</b>	<b>36</b>
<b>TABLA 5. Monitoreo de la actividad de la enfermedad.....</b>	<b>49</b>
<b>TABLA 6. Monitoreo de Medicamentos.....</b>	<b>50</b>
<b>TABLA 7. Monitoreo de Antimaláricos.....</b>	<b>51</b>
<b>Tabla 8. Rangos de edad de los pacientes con Artritis Reumatoidea en el H.U.M.P 2002-2004 .....</b>	<b>60</b>
<b>TABLA 9. Género de los pacientes con Artritis Reumatoidea en el H.U.M.P 2002-2004.....</b>	<b>62</b>
<b>TABLA 10. Estrato socioeconómico de los pacientes con Artritis Reumatoidea en el H.U.M.P 2002-2004.....</b>	<b>61</b>
<b>TABLA 11. Procedencia según municipio de los pacientes con Artritis Reumatoidea en el H.U.M.P 2002-2004.....</b>	<b>62</b>
<b>TABLA 12. Procedencia según Departamento de los pacientes con Artritis Reumatoidea en el H.U.M.P 2002-2004.....</b>	<b>62</b>
<b>TABLA 13. Procedencia de los pacientes con Artritis Reumatoidea en el H.U.M.P 2002-2004.....</b>	<b>63</b>
<b>TABLA 14. Hallazgos Positivos Al Examen Físico en los pacientes con Artritis Reumatoidea en el H.U.M.P 2002-2004.....</b>	<b>63</b>
<b>TABLA 15. Otros hallazgos al examen físico de los pacientes con Artritis Reumatoidea en el H.U.M.P 2002-2004.....</b>	<b>64</b>
<b>TABLA 16. Rigidez Matinal en los pacientes con Artritis Reumatoidea en el H.U.M.P 2002-2004.....</b>	<b>64</b>
<b>TABLA 17. Inflamación tejido Blandos, Articular o Cubiertas Tendinosas en los pacientes con Artritis Reumatoidea en el H.U.M.P 2002-2004.....</b>	<b>65</b>
<b>TABLA 18. Número de pacientes según medicamento usado para el tratamiento de la Artritis Reumatoidea en el H.U.M.P 2002-2004.....</b>	<b>65</b>
<b>TABLA 19. Respuesta terapéutica según criterios de remisión de Pinal en pacientes con Artritis Reumatoidea en el H.U.M.P 2002-2004.....</b>	<b>66</b>
<b>TABLA 20. Intervalo de tiempo en cual se presentaba Respuesta Terapéutica en pacientes con Artritis Reumatoidea en el H.U.M.P 2002-2004.....</b>	<b>67</b>
<b>TABLA 21. Reacciones Adversas Digestivas en pacientes con</b>	



<b>Artritis Reumatoidea en el H.U.M.P 2002-2004.....</b>	<b>68</b>
<b>TABLA 22. Reacciones Adversas Hematológicas en pacientes con Artritis Reumatoidea en el H.U.M.P 2002-2004.....</b>	<b>69</b>
<b>TABLA 23. Reacciones Adversas Oftálmicas en pacientes con Artritis Reumatoidea en el H.U.M.P 2002-2004.....</b>	<b>70</b>
<b>TABLA 24. Otras Reacciones Adversas en pacientes con Artritis Reumatoidea en el H.U.M.P 2002-2004.....</b>	<b>71</b>
<b>TABLA 25. Reacciones Adversas Renales en pacientes con Artritis Reumatoidea en el H.U.M.P 2002-2004.....</b>	<b>72</b>
<b>TABLA 26. Reacciones Adversas Pulmonares en pacientes con Artritis Reumatoidea en el H.U.M.P 2002-2004.....</b>	<b>73</b>

## LISTA DE ANEXOS

	Pag
<b>ANEXO1. MAPA CONCEPTUAL.....</b>	<b>87</b>
<b>ANEXO2. FORMULARIO PRESUPUESTO ESTIMADO.....</b>	<b>88</b>
<b>ANEXO 3. INSTRUMENTO.....</b>	<b>89</b>
<b>ANEXO 4. CONSIDERACIONES ETICAS.....</b>	<b>91</b>
<b>ANEXO 5. CRONGRAMA DE ACTIVIDADES.....</b>	<b>92</b>

## RESUMEN

**Antecedentes:** Durante los últimos 20 años, se han hecho adelantos con el objetivo de obtener estrategias terapéuticas racionales que permitan reducir el impacto de esta enfermedad en los pacientes afectados, familias, y sociedad. Los fármacos de segunda línea o Antirreumáticos modificadores del curso de la Artritis Reumatoide se han introducido a lo largo del último siglo. Existen estudios desarrollados en el ámbito internacional que informan de la respuesta terapéutica y efectos adversos encontrados posterior a la administración de determinados antirreumáticos modificadores del curso de la AR ya sean a manera de monoterapia o como terapia combinada. En Colombia se han adelantado estudios en los cuales se concluye que los arme mas usados son el Metotrexate, la Cloroquina y la Hidroxicloroquina. Teniendo en cuenta las características propias de nuestra población al compararlas con datos internacionales, no hay estudios concluyentes en nuestro medio que indiquen los beneficios que ofrecen las diferentes estrategias de manejo y cuales son sus resultados en los aspectos de remisión y efectos adversos que puedan presentarse, partiendo de este punto, será de gran utilidad extrapolar estos datos a nuestra región con el fin de realizar la comparación correspondiente entre los resultados hallados en la literatura y los resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación con el fin de establecer el mejor esquema de tratamiento de la artritis reumatoide en el Huila.

**Objetivos:** Determinar cuál es la respuesta terapéutica y los posibles efectos adversos en los pacientes que están siendo tratados con antirreumáticos modificadores de la enfermedad que padecen artritis reumatoide que fueron atendidos en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva durante el periodo comprendido entre 2002 a 2004 de manera que sirva de guía para el tratamiento de esta patología en Neiva.

**Estrategias de investigación:** Se efectuó un estudio observacional descriptivo retrospectivo de serie de casos, de 66 pacientes atendidos en la consulta de artritis reumatoidea del Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva (Huila), donde se valoraron los principales esquemas terapéuticos (AINEs, Corticoides, sales de oro, metotexate, cloroquina, Sales de Oro, así como sus más frecuentes combinaciones) y reacciones adversas más comúnmente observadas en ellos (Gástricas, Hematopoyéticas, Oftalmológicas, Renales, Pulmonares y otras reacciones adversas generales). Para valorar la respuesta terapéutica se tomaron los criterios de remisión de Pinal.

**Resultados principales:** El 67 % de pacientes se encontraba en el rango de edad de 21 a 50 años; el 98.5 % procedían del departamento del Huila, Neiva presentó el mayor número de casos (66.6 %); el 50% presentaba como hallazgo dominante limitación al movimiento; entre los diferentes esquemas de tratamiento, se encontró que la mayoría de pacientes estaba recibiendo como tratamiento para su enfermedad Metotrexate (50%), en segundo lugar se presentaba la combinación de AINEs mas ARMED (26%); en esta terapia

combinada el ARMED usado fue el Metotrexate y la mejor respuesta terapéutica se obtuvo con el uso del Metotrexate; el 72 % de pacientes manejados con Metotrexate exhibieron una respuesta terapéutica en el término de 1 año; en aquellos que estaban recibiendo AINES mas ARMED, se encontró que un 82,4 % de ellos presentaban reacciones adversas tipo digestivas, dadas principalmente por Epigastralgia y Nauseas; el 58.8% de pacientes con AINES + ARMED, y el 22.6 % de los que recibieron Metotrexate presentaban reacciones adversas de importancia como Anemia y leucopenia; entre los resultados obtenidos con la administración de AINES + ARMEDs el 5.9 % de los pacientes presento algún tipo de alteración renal, un 9.1 % de los pacientes que solo recibieron Metotrexate como terapia de elección, presentó resultados similares.

**Conclusiones:** El fármaco de mayor uso fue el Metotrexate administrado solo o combinado con AINES. Se obtuvo una mejor respuesta terapéutica con el uso de Metotrexate administrado como monoterapia; el segundo lugar se presentaba con la combinación ARMED (Metotrexate) más Aines. La mayoría de pacientes presentaba una respuesta terapéutica en el término de 1 año. Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia fueron de tipo Digestivo, presentándose principalmente en pacientes que recibían tratamiento combinado de ARMED+AINES. Un buen número de pacientes presentó reacciones adversas de tipo hematológicas (Anemia) recibiendo como terapia el Metotrexate. En una cantidad no despreciable de pacientes tratados con Metotrexate se presentan alteraciones renales. Se hace necesario la realización de estudios más amplios que permitan obtener datos mas concluyentes.

## ABSTRACT

**Antecedents:** During last the 20 years, advances with the objective have been made obtain rational therapeutic strategies that allow reducing the impact of this disease in the affected patients, families, and society. The drugs of second line or Anti Rheumatics Modifiers of the Course of Rheumatoid Arthritis have been introduced throughout the last century. Studies developed in the international scope exist that inform into the therapeutic answer and adverse effects found the administration later of determined Anti rheumatic Modifiers of the Course of the AR or are to way of alone therapy or like combined therapy. In Colombia studies have gone ahead in which it concludes that it arms them but used they are the Metotrexate, the Cloroquina and the Hidroxicloroquina. Considering the own characteristics of our population when comparing them with international data, there are no conclusive studies in our means that indicate the benefits that offer the different strategies from handling and as they are his results in the remission aspects and adverse effects that can appear, starting off of this point, will be very useful used these data to our region with the purpose of the present making the corresponding comparison between the found results in Literature and the results obtained in work of investigation with the purpose of establishing the best scheme of treatment of rheumatoid arthritis in the Huila.

**Objectives:** To determine which is the therapeutic answer and the possible adverse effects in the patients who are being dealt with anti rheumatic modifiers of the disease which they suffer rheumatoid arthritis that was taken care of in the Hospital Hernando Moncaleano Perdomo of the city of Neiva during the period between 2002 to 2004 so that it serves as guide for the treatment of this pathology in Neiva.

**Strategies of investigation:** A retrospective observational descriptive study of series of cases, of 66 patients taken care of in the consultation of rheumatoid arthritis of the Hospital Hernando Moncaleano Perdomo of the city of Neiva took place (Huila), where the main therapeutic schemes (AINEs, Corticoids, salts, Gold Metotrexate, Cloroquina, Gold Salts, as well as his more frequent combinations) and adverse reactions more commonly observed were valued in them (Gastric, Haematopoietic, Ophthalmologic, Renals, Pulmonary and other general reactions adverse). In order to value the therapeutic answer the criteria from remission of Pinal were taken.

**Main results:** 67 % of patients were in the rank of age of 21 to 50 years; 98,5 % came from the department of the Huila, Neiva presented the greater number of cases (66.6) %; 50% displayed like dominant finding limitation to the movement; between the different schemes from treatment, one was that most of patients it was receiving like treatment for his Metotrexate disease (50%), secondly appeared the combination of AINEs but ARMED (26%); in this combined therapy the used ARMED was the Metotrexate and the best therapeutic answer was obtained with the use of the Metotrexate; 72 % of patients handled

with Metotrexate exhibited a therapeutic answer in I finish of 1 year; in that they were receiving AINES but ARMED, one was that 82,4 % of them presented/displayed digestive adverse reactions type, given mainly by Epigastralgia and Nauseas; the 58,8% of patients with AINES + ARMED, and the 22,6 % from which they received Metotrexate presented adverse reactions of importance like Anaemia and leucopenia; between the results obtained with the administration of AINES + ARMEDs 5,9 % of the patients display some type of renal alteration, 9,1 % of the patients who single received Metotrexate like election therapy, presented similar results.

**Conclusions:** The drug of greater use was the Metotrexate administered single or combined with AINES. One better therapeutic answer with the use of Metotrexate administered like alone therapy was obtained; the second place appeared with combination ARMED (Metotrexate) more Aines. Most of patients it presented a therapeutic answer in the term of 1 year. The observed adverse reactions most frequently were of Digestive type, appearing mainly in patients who received combined treatment of ARMED+AINES. A good number of patients presented haematologicals adverse reactions of type (Anaemia) receiving like therapy the Metotrexate. In a no despicable amount of patients dealt with Metotrexate renals alterations appear. The accomplishment becomes necessary of studies ampler than they allow to collect conclusive data but.

## 1. ANTECEDENTES

Durante los últimos 20 años, se han hecho adelantos con el objetivo de entender la causa de la artritis reumatoide, los mecanismos de destrucción de la articulación, los subgrupos de pacientes y posibles resultados diferentes; estrategias terapéuticas racionales, y los efectos de esta enfermedad en los pacientes, familias, y sociedad. En torno a ello se ha logrado reconocer la contribución de factores genéticos y socio-económicos al curso y resultado de la artritis reumatoide, las estrategias de tratamiento tempranas, y las medidas preventivas más importantes.

Los fármacos de segunda línea o Antirreumáticos modificadores del curso de la Artritis Reumatoide se han introducido a lo largo del último siglo. Algunos de estos fármacos fueron usados originalmente porque se creía que la artritis reumatoide era producida por un agente infeccioso. Un ejemplo claro son las sales de oro que son activos in vitro contra Micobacterias; Sulfasalazina una combinación de Salicilato y Sulfapiridina es el único agente de segunda-línea desarrollado específicamente para el tratamiento de Artritis Reumatoide.

Con el reconocimiento del papel importante del sistema inmunológico en la patogénesis de la enfermedad, se introdujeron muchos fármacos porque se pensaba que suprimían o modificaban las funciones inmunes. Entre las drogas de este tipo que ha encontrado en la práctica clínica, la Penicilamina, Azatioprina, agentes alquilantes como Ciclofosfamida y Clorambucilo, y más recientemente, Ciclosporina<sup>1</sup>.

Existen estudios desarrollados en el ámbito internacional que informan de la respuesta terapéutica y efectos adversos encontrados posterior a la administración de determinados antirreumáticos modificadores del curso de la AR ya sean a manera de monoterapia o como terapia combinada, tal es el caso de un estudio publicado en la revista NEJM el 16 de mayo del 96 donde comparan la respuesta al tratamiento usando monoterapia con Metotrexate, o combinación de Sulfasalazina e Hidroxicloroquina o un combinación de los tres medicamentos donde concluyen que se observó mejoría en el 50 % de pacientes a los nueve meses y que esta se mantuvo durante el tiempo que duró el estudio, en cuanto a toxicidad se observó que el tratamiento con los 3 fármacos comparado con el uso de

---

<sup>1</sup> CASH, Joseph M. Y KLIPPEL, John H. Second-line drug therapy for rheumatoid arthritis. En: The New England Journal of Medicine. Vol. 330 No. 19, 1994; p 1368 -1375.

monoterapia o terapia combinada de 2 fármacos no produce mayor toxicidad pero si un mayor beneficio.<sup>2</sup>

En otro estudio evaluaron la eficacia y tolerancia al Metotrexate en 108 pacientes, concluyendo que la respuesta terapéutica según los criterios de Sander's se observó en el 76 % de pacientes, los eventos adversos observados principalmente fueron epigastralgias y aumento de las enzimas hepáticas en el 65% de casos. El 18.5% de pacientes abandonaron el tratamiento<sup>3</sup>.

Otro estudio evaluó la terapia combinada con Metotrexate y Sulfasalazina en pacientes con AR temprana por 5 años, llegando a la conclusión de que la terapia combinada no influye en gran medida durante el primer año en el nivel de inflamación, en cambios estructurales ni en la invalidez comparado con la monoterapia<sup>4</sup>.

En Colombia se llevo a cabo un estudio publicado en la revista colombiana de reumatología en el año de 2002 con el objetivo de conocer la forma como es tratada actualmente la AR en Colombia, donde se concluye que los arme mas usados son el Metotrexate, la Cloroquina y la Hidroxicloroquina, en un paciente nuevo el mas usado es el Metotrexate, seguido por antimalaricos y terapia combinada (Metotrexate y antimalaricos)<sup>5</sup>

Los estudios anteriores nos sirven como marco y guía para entender la problemática del tratamiento de la artritis reumatoide, teniendo en cuenta la eficacia y efectos adversos observados al instaurar un esquema de tratamiento determinado; y conocer a la vez cuales son los medicamentos preferidos por parte de los reumatólogos en nuestro país, a partir de sus experiencias individuales con cada uno de los fármacos y sus diferentes combinaciones; lo cual será de gran utilidad para extrapolar estos datos a nuestra región con el fin de realizar la comparación correspondiente entre los resultados hallados en la literatura y los resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación con el fin de establecer el mejor esquema de tratamiento de la artritis reumatoide en el Huila.

---

<sup>2</sup> O'D ELL, James R et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. En: The New England Journal of Medicine. Vol. 334 No. 20, 1996; p 1287 - 1291.

<sup>3</sup> BEJIA,I et al. Methotrexate survival in the treatment of rheumatoid arthritis among Tunisian patients. (artículoden internet) [http://rheumatology.oupjournals.org/cgi/reprint/42/suppl\\_1/93.pdf](http://rheumatology.oupjournals.org/cgi/reprint/42/suppl_1/93.pdf) (consulta: 14 noviembre de 2003.)

<sup>4</sup> MAILLEFERT, Jf et al. Long-term structural effects of combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis. En: Ann Rheum Dis. Vol. 62, 2003; p 764-766.

<sup>5</sup> CABALLERO URIBE, Carlo Vinicio et al. Tratamiento de la artritis reumatoide en Colombia aplicación práctica de los conceptos teóricos por parte de los reumatólogos. En: Revista Colombiana De Reumatología Vol. 9 No. 4, 2002, p 242-250.



## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Aunque las entidades reumatológicas no son una de las patologías más frecuentes en el departamento del Huila y por ende de la totalidad de pacientes que acuden al Hospital Hernando Moncaleano Perdomo es notable destacar que ellas afectan a un importante número de personas; valdría la pena mencionar la artritis reumatoide como una de sus mayores exponentes, la cual se convierte en la patología objeto de investigación en el presente trabajo.

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria de tipo sistémico. Compromete las diferentes estructuras articulares, y de manera particular la membrana sinovial. Puede afectar diversos órganos y sistemas. Inicialmente produce lesión de la sinovial, presentándose un complejo sintomático de tipo inflamatorio que es el responsable de los síntomas clínicos.

La artritis reumatoide es una patología de distribución mundial. Se dice que la prevalencia de la AR es de 0.5 a 1% para la población general, 0.8% para mujeres y 0.2% para hombres. Las mujeres se ven afectadas en una relación de 3 a 1 con respecto a los hombres aunque esta diferencia disminuye a medida que la población envejece.

La prevalencia de la AR aumenta con la edad; su comienzo es más frecuente entre los 20 y 45 años y presenta un pico de máxima incidencia entre los 35 y los 45 años. Es una enfermedad que afecta de manera proporcional a todas las razas. En Colombia no se dispone de información fidedigna sobre la prevalencia y la incidencia de la AR.<sup>6</sup>

---

<sup>6</sup> CABALLERO URIBE, Carlo Vinicio et al. Asociación colombiana de reumatología, Guías para el tratamiento de la artritis reumatoide 2002. Bogotá: Exlibris Editores S.A, 2002. 68 p.

El impacto económico derivado de esta patología ha sido subestimado en nuestros países latinoamericanos. Un estudio reciente estima que los costos de la AR pueden oscilar entre US\$ 12 100 y 15 238 por paciente y por año.<sup>7</sup>

Lo cual es a consideración nuestra un aspecto importante a tener en cuenta ya que un gran número de pacientes que asisten al servicio de reumatología del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, pertenece a estratos socioeconómicos relativamente bajos, algunos de ellos sin seguridad social, dependiendo exclusivamente del desempeño de labores físicas informales encaminadas a la obtención del sustento para su diario vivir. Sumado a esto, cabe mencionar que “en Colombia, la AR es la segunda causa de pérdida de años de vida saludable por discapacidad, en mujeres entre los 15 y los 44 años”<sup>8</sup>. Y si nos detenemos a observar detalladamente, nos daremos cuenta de que este es el rango en que se encuentran los años productivos en la vida de cualquier ser humano, motivo por el cual esta enfermedad tiende a aumentar la problemática económica y laboral de los pacientes, lo que impide la adherencia a la terapéutica y por tanto el deterioro rápido y progresivo de sus vidas.

La Artritis Reumatoide es una entidad que afecta severamente la supervivencia y capacidad funcional y calidad de vida de quien la padece. Es una enfermedad con una alta morbilidad y con una mortalidad aumentada al comparar los pacientes de AR con la población general.

Su comienzo es insidioso y gradual, precedido por síntomas generales como astenia, anorexia, fatiga pérdida de peso y febrícula, que pueden preceder por semanas o meses al compromiso articular.

El componente articular está caracterizado por dolor, inflamación de una o varias articulaciones. Las articulaciones comprometidas son: muñecas, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, codos, tibia tarsianas, metatarsofalángicas, rodillas y hombros. Sus manifestaciones extraarticulares incluyen compromiso muscular, nódulos subcutáneos, anemia, compromiso cardiovascular, compromiso del aparato respiratorio, neurológico, piel y anexos, compromiso ocular y síndrome de Sjögren.

El diagnóstico para la artritis reumatoide es esencialmente clínico, para su diagnóstico se han planteado los siguientes criterios: rigidez matinal, artritis de tres o más áreas articulares, artritis de articulaciones de manos (muñecas, metacarpofalángicas e

---

<sup>7</sup> PUGNER KM, Scott Di y HOLMES JW, Hieke K. The cost of rheumatoid arthritis: an international long-term view. En *Semin Arthritis Rheum* 2000 No 29, p. 305-320.

<sup>8</sup> MINISTERIO DE SALUD. Dirección de estudios económicos e inversión pública de minsalud. Bogotá.1998.

interfalángicas proximales), Inflamación articular simétrica, nódulos reumatoides, Factor reumatoide positivo, cambios radiológicos característicos en muñeca o manos.<sup>9</sup>

La principal meta en el tratamiento de la AR es obtener la remisión completa (ausencia de inflamación) con el fin de prevenir el daño articular progresivo.<sup>10</sup>

Hasta hoy no se ha encontrado ningún agente terapéutico simple que resulte universalmente efectivo para la artritis reumatoide, Motivo por el cual, en la búsqueda de la terapia más efectiva para lograr este objetivo, inicialmente se empleó terapia conservadora con fármacos antiinflamatorios no esteroideos, adicionando de manera más tardía los antirreumáticos modificadores del curso de la artritis reumatoide, de mayor eficacia pero con mayor toxicidad.

Hoy se sabe que la terapia con antirreumáticos modificadores del curso de la artritis reumatoidea ofrece el mejor potencial para cumplir las metas terapéuticas y se asocia con reducción de la morbilidad y la mortalidad en la AR.

Debe quedar bien claro en especial para el paciente que el objetivo del tratamiento no es la curación de la enfermedad, sino la disminución del dolor, la mejoría de la función y la prevención de secuelas.

También queda claro que desde la aparición de los ARME la historia natural de la enfermedad ha cambiado notablemente permitiéndose un mejor pronóstico de la calidad de vida de los pacientes con artritis Reumatoide, pero lamentablemente también se tiene que nombrar el hecho que algunos efectos secundarios también se han podido observar tales como: náuseas, úlcera, diarrea, toxicidad retiniana, toxicidad hepática, leucocitosis, trombocitopenia, los cuales a veces limitan el uso de estos fármacos.

Dada la variabilidad del cuadro clínico en sus formas de presentación articular y extraarticular y las numerosas posibilidades de implantar terapia agresiva contra esta enfermedad a veces discapacitante, administrando antirreumáticos modificadores de la enfermedad, sopesando el riesgo beneficio, dada la posibilidad de aparición de efectos secundarios con esta terapia, aunado al hecho de la poca por no decir nula investigación en nuestro departamento y en especial en el hospital Hernando Moncaleano Perdomo que es el lugar que mas nos atañe como practicantes de esta entidad y como sus futuros médicos, ha despertado en nosotros el interés de realizar la presente investigación para aclarar

---

<sup>9</sup> GUTIÉRREZ Dávila Juan Martín et al. Proyecto iss – ascofame, Guías de practica clínica basadas en la evidencia. Bogotá. 38p. 1998.

<sup>10</sup> CABALLERO URIBE, Carlo Vinicio et al. Asociación colombiana de reumatología, Guías para el tratamiento de la artritis reumatoide 2002. Bogotá: Exlibris Editores S.A, 2002. Op cit. 6.,p.243.

algunos de estos aspectos y aumentar nuestro conocimiento sobre esta entidad patológica, es por ello que nos hemos trazado como meta responder la pregunta que a continuación planteamos:

¿Cuál es la respuesta terapéutica, los criterios de administración y los posibles efectos adversos en los pacientes que están siendo tratados con antirreumáticos modificadores de la enfermedad que padecen artritisreumatoide que son atendidos en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva durante el periodo comprendido entre agosto del 2004 a febrero del 2005?

### **3. JUSTIFICACIÓN**

Teniendo en cuenta lo descrito en el enunciado anterior, es de vital importancia el hecho de que se lleve a cabo un estudio cuyo fin sea aclarar en primer lugar la prevalencia de esta enfermedad en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de tal manera que sirvan para adquirir una aproximación al problema como tal en el departamento del Huila.

En segundo lugar es importante tener en cuenta y determinar las características individuales de cada paciente partiendo desde el grado de afectación orgánica por parte de la enfermedad hacia el paciente, y de una manera aunque cruenta pero necesaria, la situación socioeconómica del paciente y como influyen ambos aspectos en la elección de la terapia y en la adición y seguimiento del esquema terapéutico por parte del paciente, con el fin de buscar la mejor terapia teniendo en cuenta la relación costo-beneficio.

En tercer lugar, se hace necesario determinar la respuesta individual y colectiva tanto clínica como paraclínica en los aspectos de respuesta terapéutica y efectos adversos a los antirreumáticos modificadores del curso de la artritis reumatoide, que presentan los pacientes de nuestro Hospital ya que como en todo proceso orgánico, la respuesta de cada organismo es distinta, en el caso particular de la AR dependiendo del grado de afección articular, la presencia de manifestaciones sistémicas, las características del padecimiento, las repercusiones psicosociales, se verá influenciada tanto la respuesta terapéutica así como los efectos adversos que se presenten en los individuos objeto de estudio.

El conocer la respuesta terapéutica y efectos adversos a los antirreumáticos modificadores del curso de la artritis reumatoide, permitirá determinar en nuestro medio que tratamientos pueden traer mejores beneficios para nuestros pacientes en cuanto a mejoría clínica-sintomática y remisión de su enfermedad con el objetivo de establecer el mejor esquema de tratamiento de la artritis reumatoide en el Huila.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1. OBJETIVO GENERAL**

Determinar cuál es la respuesta terapéutica y los posibles efectos adversos en los pacientes que están siendo tratados con antirreumáticos modificadores de la enfermedad que padecen artritis reumatoide que fueron atendidos en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva durante el periodo comprendido entre 2002 a 2004 de manera que sirva de guía para el tratamiento de esta patología en Neiva.

### **4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- a. Describir las características sociodemográficas tales como edad, sexo y nivel socioeconómico de los pacientes.
- b. Describir las características clínicas que permiten evaluar la actividad y progresión de la enfermedad.

- c. Describir los posibles efectos adversos posterior a la administración de fármacos antirreumáticos Modificadores de la enfermedad (ARME), en pacientes que están cursando con artritis reumatoide.
- d. Evaluar el grado de respuesta terapéutica una vez instaurados los ARMES teniendo en cuenta aspectos clínicos y paraclínicos.
- e. Determinar el tiempo promedio en que inicia la respuesta terapéutica una vez instaurada la terapia con antirreumáticos Modificadores de la enfermedad (ARME).
- f. Establecer el mejor esquema de tratamiento de la artritis reumatoide en el Huila.

## **5. MARCO TEORICO**

### **5.1. INTRODUCCIÓN**

Artritis reumatoidea es una forma común de artritis en la que la inflamación se produce en el revestimiento (sinovio) de las articulaciones y ocasiona calor, hinchazón y dolor en la articulación. También puede afectar órganos internos, tales como los pulmones y el corazón.

Es sistémica, es decir, puede afectar todo el cuerpo, puede presentar períodos de exacerbación (enfermedad activa) y períodos de remisión (enfermedad de poca actividad o sin actividad).

La artritis reumatoidea tiende a persistir durante muchos años, suele afectar diferentes articulaciones del cuerpo y puede provocar daños en cartílagos, huesos, tendones y ligamentos de las articulaciones.<sup>11</sup>

---

<sup>11</sup> CARLSON, James. La arthritis foundation, folleto Artritis Reumatoidea. Atlanta (EEUU). 2004.

## 5.2. EPIDEMIOLOGÍA

La artritis reumatoide es una condición de relativa común prevalencia y distribución mundial que afecta mujeres y hombres adultos. Tiene el potencial de afectar severamente la supervivencia, capacidad funcional y calidad de vida del individuo que la padece, así como la capacidad de mantener un empleo satisfactorio. La mortalidad por causas directas o complicaciones derivadas de la artritis reumatoide continúa siendo el doble de lo observado en la población de control, sin modificación de esta tendencia en las últimas cuatro décadas.

El impacto económico derivado de esta patología ha sido subestimado en nuestros países latinoamericanos. En Estados Unidos está considerada una de las principales causas de pensión por invalidez y pérdidas económicas directas e indirectas.

La artritis reumatoide tiene una distribución universal. Como se puede observar en la tabla 1, la prevalencia global o promedio es del 1%. Algunos estudios han encontrado prevalencia aumentada, que pudieran obedecer a diferencias raciales y metodológicas en los criterios diagnósticos. ( **tabla1**)

**Tabla 1. Prevalencia de AR del adulto**

Zona Geográfica	Población	Autor, año	(ref)	Prevalencia (%)
<b>E.U.A.</b>	Rochester MN	Linos, 1980	(3)	1.0
	Sudbury MA	Cathcart, 1970	(4)	0.9
	Indios Pima	del puente, 1989	(5)	5.3
<b>Europa</b>	Dinamarca	Sorensen, 1973	(6)	0.9
	Finlandia	Aho, 1986	(7)	1.96
<b>Asia</b>	Japón	Katto, 1971	(8)	0.6
	Israel	Adler, 1967	(9)	0.3
	Indonesia	Darmawan, 1993	(10)	0.3

<b>Africa</b>	Liberia/Nigeria	Muller, 1970	(11)	0.1
	Transkei (SA)	Myers, 1977	(12)	0.68
<b>Latinoamérica</b>	México	Sauza, 1991	(13)	0.68
	Colombia (negros)	Amaya, 1998	(14)	0.01

Prevalencia de Artritis Reumatoidea del Adulto (Dr. ABELLO BANFI, Mauricio. *Epidemiología e impacto de la artritis Reumatoide, Barranquilla*)

La artritis reumatoidea ataca a ambos sexos, pero es más frecuente en la mujer en la proporción de 3-4 a 1; sin embargo en los pacientes en los cuales la enfermedad se inicia después de los 60-65 años, esta proporción tiende a igualarse.

Su comienzo es más frecuente entre los 20 y 45 años de edad, pero hay un grupo importante de comienzo tardío después de los 60-65 años, con un pico para mujeres entre los 45 y 54 años, mientras que en hombres se observa un aumento progresivo con la edad.<sup>12</sup>

Se presenta en todas las razas y en todos los climas y empeora con el aumento de la humedad atmosférica; también se ha demostrado que su prevalencia es mayor en individuos de bajos recursos socioeconómicos y de un nivel educativo precario.

Desde el punto de vista familiar, la artritis reumatoidea es más frecuente cuando existen antecedentes de esta enfermedad o de otras enfermedades reumáticas, lo mismo que en gemelos univitelinos.

Desde el punto de vista de la prevalencia las estadísticas son variables. La mayoría de los autores la sitúan entre 1% y 6%; Masi y Medsger encontraron una frecuencia de 2% a 5% y anotan además que la artritis reumatoidea se presenta en todas las razas y que el predominio de la artritis reumatoidea es de 3.2% y Akil y Amos comentan que afecta de 1% a 3% de la población y De Seze y Rckewaer anotan una frecuencia de 0.5% a 2.7%.

Se ha demostrado un aumento de mortalidad en artritis reumatoidea comparado con la población general, en magnitud similar a la de la diabetes mellitus; la cual no se ha modificado en las últimas cuatro décadas, a pesar de la mejoría en supervivencia y expectativa de vida de los controles sin artritis reumatoidea.<sup>13</sup>

<sup>12</sup> ABELLO BANFI, Mauricio. Epidemiología e impacto de la artritis reumatoidea. En [www.encolombia.com/reuma722000-epidemiologia.htm](http://www.encolombia.com/reuma722000-epidemiologia.htm). Actualización mayo 2003.

<sup>13</sup> CROWSON, Gabriel et al. Mortality in rheumatoid arthritis: have we made an impact in 4 decades? *J Rheumatol* 1999; 26: 2529-2533.



El promedio de Tasa de Mortalidad Estandarizada para las poblaciones en conjunto equivale a 2, es decir un aumento del doble de la mortalidad en pacientes con artritis reumatoidea frente a lo esperado para la población general.

Las causas globales de muerte son similares a la población general Norteamericana, siendo la frecuencia de muerte por enfermedad cardiovascular 40%, mientras que algunos estudios muestran un exceso de muertes debido a infecciones (de 2 a 24% vs. 1.0%); enfermedad renal (de 0 a 20.5% vs 1.1%) atribuible a amiloidosis, encontrado solamente en Finlandia; y gastrointestinal (2.2 a 8.0% vs 2.4%) por sangrado de tubo digestivo relacionado con AINE.

Otras causas de muerte por causas específicas encontradas incluyen enfermedad neoplásica linfoprolífera, enfermedad pulmonar con predominio de neumonías, infecciones no pulmonares.

Aún cuando la artritis reumatoidea es causa directa o contribuyente de muerte en algunos casos específicos, y una condición comórbida importante, solamente es mencionada en el 40.7% de los certificados de defunción.

Dentro de los factores asociados a mortalidad, se han identificado los siguientes factores de riesgo para muerte prematura: edad avanzada, sexo masculino, factor reumatoide y cuenta articular, mayor comorbilidad (hipertensión, úlcera péptica, alergias) y bajo nivel de educación formal.<sup>14-15</sup>

### **5.3. PATOGÉNESIS**

Se piensa que la etiología de la enfermedad viene dada por una combinación de factores genéticos, hormonales y ambientales.

---

<sup>14</sup> JACOBSON LTH, Knowlwer; WC, Pillemer S, et al. Rheumatoid arthritis and mortality- a longitudinal study in Pima indians. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1045-1053.

<sup>15</sup> DM, Mitchell; PW, Spitz. Young D. Survival, prognosis and causes of death in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 706-714.

Normalmente, el organismo es capaz de distinguir entre sus propias proteínas y las extrañas, provenientes de bacterias, virus, hongos o parásitos. Cuando un linfocito T o B reacciona contra una autoproteína durante su desarrollo en el timo o la médula ósea, es inactivado por muerte celular programada (Apoptosis). Ocasionalmente, este proceso falla y estos linfocitos, años más tarde, pueden ser reactivados e iniciar una respuesta autoinmune.

Ésta activación puede deberse a una infección por gérmenes comunes (Estreptococos, mycoplasmas, Borrelia y retrovirus). Se ha demostrado que la proteína desencadenante, sólo necesita tener una secuencia de 5 aminoácidos compartida con la memoria linfocítica. Cuando el agente causal accede a la articulación, se produce la respuesta inflamatoria, con daño a los pequeños vasos y acumulación de células tales como linfocitos y macrófagos, las cuales procesan el material patogénico produciendo anticuerpos y citotoxinas que agreden directamente a los tejidos, especialmente al colágeno.<sup>16</sup>

Los genes desempeñan un papel importante en el desarrollo de la AR. No obstante, los genes que se sabe que están asociados a la AR son comunes en la población y muchas personas que nunca desarrollarán esta afección los tienen. Se cree que, en algunas personas, estos genes generan una susceptibilidad o tendencia a un mayor riesgo de desarrollar AR.

Ha sido demostrada a cabalidad la relación entre artritis reumatoide y ciertos antígenos de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA, por la sigla inglesa Human Leukocyte Antigen), en particular los aloantígenos HLA-DR1, HLA-DR4, HLA-DR10 y HLA-DR14, pues su expresión en la superficie de las células presentadoras de antígenos es mayor en los pacientes con artritis reumatoide, que en los individuos sanos.<sup>17</sup>

Aún se desconoce la razón por la cual algunas personas que poseen estos genes presentan mayor riesgo de desarrollar AR y otras no, tema que está siendo objeto de una intensa investigación.

#### **5.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

El comienzo de la A.R. generalmente es insidioso y gradual y casi siempre está precedido por síntomas generales como astenia, anorexia, fatiga, pérdida de peso y febrícula, que

---

<sup>16</sup> VALENCIA PENA, Bertha. Ptr y artritis reumatoidea. En: [www.traumaweb.net/ptreuma.htm](http://www.traumaweb.net/ptreuma.htm).

<sup>17</sup>JARAMILLO, Natalia. Formas de artritis reumatoidea. Cartagena de indias, Colombia. Intellihealth – Iladiba. 2000.

pueden preceder por semanas o meses al compromiso articular. En algunas ocasiones es posible determinar una causa desencadenante de tipo social, ambiental, familiar o infeccioso.

El componente articular en la mayoría de los pacientes está caracterizado por dolor, inflamación de una o varias articulaciones. El dolor se origina en la sinovial inflamada, en la cápsula y en el aparato de sostén de la articulación; generalmente se presenta en forma espontánea y se puede poner de manifiesto con el movimiento y con la palpación de las articulaciones afectadas; cuando la enfermedad está muy activa se presenta aún en reposo.

Las articulaciones comprometidas con mayor frecuencia son: muñecas, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, codos, tibiotarsianas, metatarsofalángicas, rodillas y hombros.

La inflamación en las interfalángicas proximales es muy característica dando aumento de volumen simétrico en relación con el eje del dedo (dedo fusiforme); en la muñeca la inflamación se hace aparente en la zona dorsal, lo mismo en los codos y en las rodillas se aprecia aumento global de la articulación por producción de gran cantidad de líquido sinovial.

La rigidez matinal se manifiesta como una sensación de “entumecimiento”, que aparece en el momento de despertarse el paciente o después de un reposo prolongado, Constituye un síntoma de gran valor para el diagnóstico puesto que está presente en la gran mayoría de los pacientes (95%), debe tener más de 15 minutos de duración. La rigidez está relacionada con el grado de inflamación de la cápsula y de las estructuras periarticulares, con la transudación fisiológica de líquido sinovial, con el aumento del contenido de líquido en estos tejidos y con la falta de acción de bomba de los músculos para vaciar la sangre al sistema venoso.

Otra de las características de la A.R. es la simetría, de tal forma que es corriente observar que los síntomas y signos comprometen ambas muñecas, las metacarpofalángicas de ambos lados, las interfalángicas proximales también de ambos lados, las rodillas, los pies, etcétera. Puede estar afectada cualquier articulación de tipo sinovial y la frecuencia con que observamos el compromiso de otras articulaciones, como la temporomandibular, la cricoaritenoidea y esternocostoclavicular, es muy variable.

En las fases de comienzo puede presentarse compromiso de las vainas tendinosas y de los tendones dando las tenosinovitis reumatoideas; las que hemos observado con más frecuencia son las del cubital posterior, la de De Quervain, y la de los flexores.

Otros signos que están presentes en la mayoría de los pacientes son la debilidad y atrofia muscular, principalmente de los interóseos dorsales de la mano y del cuádriceps, que aparecen en forma rápida en el curso de las primeras semanas, fatiga que se manifiesta por

una sensación de cansancio que aparece después de despertar y va aumentando en el transcurso del día y aumenta en la tarde.

La articulación temporomandibular está comprometida con más frecuencia en el niño; sin embargo, en el adulto la lesión de ésta no es infrecuente (5.9%). Los síntomas que se encuentran son: dolor, inflamación uni o bilateral y crépitos; el estudio radiológico muestra irregularidad de la cavidad glenoidea y del cóndilo, esclerosis subcondral, disminución del espacio articular y erosiones del cóndilo. El compromiso de la articulación cricoaritenoidea se caracteriza por dolor faríngeo, odinofagia y agotamiento de las cuerdas vocales.

Si la enfermedad no se controla, sigue su curso evolutivo y en los dos primeros años se presentan las lesiones articulares y tendinomusculares más severas, por lo tanto es imperioso el diagnóstico precoz y el tratamiento temprano con el fin de evitar el progreso. Si esto no ocurre, aparecen las deformidades características: cuello de cisne, dedo en botonera, desviación cubital, deformidades de la muñeca, pulgar en zeta, *hallux valgus*, dedos en martillo, pie plano anterior, pie reumatoideo y retracciones que se presentan sobre todo en rodillas, caderas y codos.

Al lado de esta forma de comienzo, que constituye la “forma típica” y que se presenta en el 60% de los casos, existen otras entre las cuales mencionaremos en orden de frecuencia las siguientes:

- 1- Forma de comienzo por artralgiyas persistentes de larga duración.
- 2- Forma de comienzo por síntomas generales, presentes por varios meses.
- 3- Comienzo por rigidez matinal como único síntoma presente también por largo tiempo, semanas o meses.
- 4- Comienzo por compromiso de tejidos blandos.
- 5- poliartritis aguda.
- 6- Episodios de reumatismo palindrómico en forma episódica (dos a tres) y luego aparece la artritis típica.<sup>18</sup>

#### **5.4.1. Manifestaciones extra articulares**

Las manifestaciones extra articulares de la A.R. son frecuentes y algunas de ellas coadyuvan para su diagnóstico:

1. Compromiso muscular ya descrito.

---

<sup>18</sup> GUTIÉRREZ Dávila, Juan Martín et al. Op, cit., p 17.

2. **Nódulos subcutáneos:** Los nódulos reumatoideos aparecen en los sitios de presión, regiones olecraneana y aquilina y occipucio; son de tamaño variable, firmes, no dolorosos y no se adhieren a la piel; su incidencia varía según los diferentes autores entre 20% y 35% (Decker y Plotz, Harris, Buchanan, De Seze, Ryckewaert, Bacon, Bernhard). Su estructura histopatológica permite comprobar el diagnóstico.
3. **Anemia:** Es uno de los compromisos más frecuentes; generalmente es de tipo normocítico normocrómico, pero en algunos casos puede ser hipocrómica.
4. **Compromiso cardiovascular:** La artritis reumatoidea puede producir lesiones en diferentes sitios y componentes de este aparato: pericarditis, miocarditis, endocarditis, enfermedad coronaria, fibrosis miocárdica, enfermedad valvular y vasculitis.
5. **Aparato respiratorio:** Las complicaciones más frecuentes producidas por la artritis reumatoidea son: fibrosis intersticial, derrame pleural, artritis cricoartriteoidea, nódulos parenquimatosos y arteritis pulmonar.
6. **Compromiso neurológico:** La lesión más frecuente es el síndrome del túnel carpiano. Desde el punto de vista psicológico encontramos con mucha frecuencia ansiedad y depresión.<sup>19</sup>
7. **Piel y anexos:** En los períodos avanzados la piel de los pacientes con artritis reumatoidea se torna atrófica, lisa y brillante, lo cual favorece la aparición de úlceras, sobre todo en las piernas. Es relativamente frecuente el eritema palmar.
8. **Compromiso ocular:** La artritis reumatoidea puede comprometer las diferentes capas del globo ocular; las lesiones más frecuentes son escleritis, episcleritis, queratitis, uveítis, úlcera de la córnea y glaucoma.
9. **Síndrome de Sjögren:** Constituye una de las complicaciones más frecuentes de la artritis reumatoidea; su frecuencia varía según los diferentes autores entre el 10 y el 80%.

## **5.5. FORMAS CLÍNICAS**

### **5.5.1. Forma Poliarticular**

---

<sup>19</sup> Peña M. Artritis Reumatoidea. 30 años de experiencia. 1ª. Edición. Bogotá. Editorial Servioffset 1997.

Involucra a más de 5 articulaciones, tanto pequeñas como grandes. Se observa en el 50 % de las A.R Juveniles. Frecuentemente simétrica, incluyendo rodilla, muñeca y tobillo, y en un 60 % a la columna cervical, especialmente C2-C3.

Puede afectar a la cadera y hombros, y existir retraso en el crecimiento con discrepancia de longitud de miembros, especialmente cuando se compromete la rodilla. Fiebre baja o febrícula, discreta visceromegalia y anemia. Radiográficamente se aprecia osteopenia y osificación temprana de los huesos del carpo y cúbito.

### **5.5.2. Forma Pauciarticular**

Compromete a menos de 4 articulaciones y se observa en el 30-40 % de las artritis reumatoidea juvenil. Comienzo insidioso. Inicialmente cadera y cuello son respetados. Especial incidencia de complicaciones oculares.

### **5.5.3. Forma Sistémica**

Se caracteriza por fiebre alta, rash cutáneo, adenopatías y poliartritis. Generalmente se manifiesta entre los 5 y 10 años de edad, siendo la menos común de las A.R Juveniles (< 20 % ).

### **5.5.4. Artritis reumatoidea Juvenil**

La destrucción articular severa se observa sólomente en el 5 % de estos pacientes pero cuando lo hace reviste gravedad. Inestabilidad atlanto-axóidea, contracturas en flexión, subluxaciones y deformidades ( protrusión acetabular, genu flexo y pie bot adquirido ). Discrepancia de longitud de miembros en más, antes de los 9 años y en menos despues. Las formas de presentación ya fueron descritas.

## **5.6. ESTADIOS**

**I:** Representado por la sinovitis. Sinovial edematosa e infiltrada por linfocitos. Punción articular con celularidad elevada (5.000 a 60.000). Rayos X. sin cambios destructivos, puede observarse osteoporosis.

**II:** Hipertrofia sinovial, que destruye gradualmente el cartílago. Rx. pinzamientos.

**III:** Pannus sinovial. Rayos X. erosiones, exposición de hueso subcondral, deformidades secundarias.

**IV:** Estadio final, inflamación decrece. Anquilosis, severo déficit funcional. Secuelas.

## 5.7. PRINCIPIOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico de la artritis reumatoidea es esencialmente clínico, razón por la cual se deben realizar un interrogatorio y un examen físico óptimos.

Entre los métodos semiológicos contamos fundamentalmente con la inspección y la palpación. El reumatólogo debe realizar estos dos métodos de examen con el máximo cuidado y además debe tener experiencia, sobre todo para la palpación de las diferentes estructuras articulares y a su vez debe tener conocimiento de la anatomía y de la fisiología del aparato osteomio- articular. “Ningún aparato puede reemplazar los dedos del examinador”. La movilidad pasiva y activa constituyen también elementos semiológicos útiles para el diagnóstico, lo mismo la realización de ciertas maniobras especiales. El examen físico debe incluir todas las articulaciones accesibles, ya sea en forma directa o indirecta. Para el diagnóstico y clasificación de la artritis reumatoidea, la Asociación Americana de Reumatología creó en 1956 una serie de criterios que fueron revisados en 1987 por un comité internacional (**tabla 2**).

<b>TABLA 2. Criterios diagnósticos de Artritis Reumatoidea (Revisión de 1987)</b>
1. Rigidez matinal.
2. Artritis de tres o más áreas articulares.
3. Artritis de articulaciones de manos (muñecas, metacarpofalángicas e interfalángicas proximales).
4. Inflamación articular simétrica.
5. Nódulos reumatoideos.
6. Factor reumatoideo positivo.
7. Cambios radiológicos característicos en muñeca o manos.

Criterios diagnósticos de Artritis Reumatoidea (*GUTIÉRREZ DÁVILA, Juan Martín et al. Proyecto iss – ascofame, Guías de practica clínica basadas en la evidencia. Bogotá. 38p. 1998*)

Se requiere la presencia de cuatro de los siete criterios mencionados, los cuatro primeros deben estar presentes por lo menos durante seis semanas.

## **5.8. METODOS DIAGNOSTICOS**

### **5.8.1. Laboratorio Clínico**

Ya se ha expuesto que el diagnóstico de la artritis reumatoidea es ante todo clínico, y aunque los exámenes de laboratorio son de gran ayuda, no contamos con un examen que nos compruebe el diagnóstico.

#### **5.8.1.1. Cuadro hemático**

Los hallazgos más notorios son: anemia de tipo inflamatorio, leucocitosis y trombocitosis en las fases activas de la enfermedad y velocidad de sedimentación globular aumentada.

#### **5.8.1.2. V.S.G**

Generalmente elevada, especialmente en períodos de mayor actividad, puede mantenerse en valores normales. Es indicadora de buena respuesta al tratamiento.

#### **5.8.1.3. P.C.R:** elevada.

#### **5.8.1.4 Factor reumatoideo**

Es un autoanticuerpo dirigido contra la fracción Fc de la IgG que pueden ser varios tipos de inmunoglobulinas, IgM, IgG, IgA. En la práctica sólo se determina IgM, con las técnicas actuales el valor de referencia que se considera positivo, es mayor de 30UI/ml y se debe tener en cuenta que su especificidad no es muy alta y su comportamiento es muy variable. En el comienzo de la enfermedad puede ser negativo, aún durante los dos primeros años. En la enfermedad ya establecida su positividad es de 75% a 85%, (A.R seropositiva) o sea que siempre va a existir un grupo de pacientes que cursan sin factor reumatoideo (A.R. seronegativa). Una vez se encuentra en factor reumatoideo positivo, no es necesario repetirlo, ya que el título no se correlaciona con la actividad de la enfermedad. Anticuerpos antinucleares pueden encontrarse positivos; las cifras son muy variables y oscilan entre 15% y 70%. El patrón que se observa con más frecuencia es el moteado grueso que es inespecífico. Si se encuentran otros patrones se debe investigar la posibilidad de lupus eritematoso sistémico.



#### 5.8.1.4. Líquido sinovial

Es de tipo inflamatorio con aumento de leucocitos y de PMN, aumento de proteínas, coagulo de mucina pobre, disminución de la viscosidad y presencia de ragocitos y de “cuerpos de arroz”.

#### 5.8.2. Radiología

La radiología convencional sigue siendo de gran utilidad para el diagnóstico de la AR. Un buen estudio debe permitir el análisis de los tejidos blandos y de las estructuras osteoarticulares. Las radiografías que son más útiles en el diagnóstico son las de manos y en algunos casos, también pueden aportar información adicional, las de pies (**tabla 3**).

<b>TABLA 3. Signos radiológicos más frecuentes de artritis reumatoidea</b>
1. Aumento de volumen de partes blandas periarticulares.
2. Osteoporosis yuxtaarticular.
3. Disminución del espacio articular.
4. Periostitis.
5. Erosiones articulares.
6. Destrucción articular.
7. Subluxaciones, luxaciones, alteraciones en el alineamiento.
8. Anquilosis (fibrosa, ósea).
9. Masas de partes blandas (quiste poplíteo, nódulos subcutáneos).

.Signos radiologicos mas frecuentes de artritis reumatoidea (*GUTIÉRREZ DÁVILA, Juan Martín et al. Proyecto iss – ascofame, Guías de practica clínica basadas en la evidencia. Bogotá. 38p. 1998*)

### 5.9. TRATAMIENTO

El tratamiento incluye aspectos farmacológicos y no farmacológicos, con la participación activa de un grupo multidisciplinario liderado por el médico reumatólogo.

El principio fundamental del tratamiento de la AR se basa en la terapia farmacológica, la cual en parte sigue siendo empírica dado el desconocimiento de la patogénesis de la enfermedad y del mecanismo de acción de algunos medicamentos.

Objetivos del tratamiento de la artritis reumatoidea:

- Aliviar el dolor
- Controlar la inflamación o la actividad de la enfermedad
- Preservar la función para las actividades de la vida diaria
- Mejorar al máximo la calidad de vida
- Retardar o prevenir el daño articular a través de una intervención temprana que evite la progresión de la enfermedad
- Inducir la remisión completa de la AR

### **5.9.1. Tratamiento sintomático inicial**

Antes de iniciar un tratamiento en un paciente con AR debe evaluarse la actividad de la enfermedad y la extensión de la sinovitis, el daño estructural, el estado funcional y psicosocial, la respuesta a los tratamientos previos, la disponibilidad de medicamentos en el medio del cual procede el paciente, con quien deben considerarse y discutirse los posibles efectos adversos, los riesgos, el monitoreo y los costos del tratamiento seleccionado.

Los AINE constituyen el grupo de medicamentos de primera elección para el alivio sintomático del dolor y la inflamación en la AR, pero con frecuencia no eliminan por completo esta sintomatología; tampoco alteran el curso de la enfermedad ni previenen la progresión del daño articular.

Los glucocorticoides son agentes antiinflamatorios más potentes y pueden ser utilizados por vía intraarticular o sistémica en dosis bajas fraccionadas, en cualquier fase de la enfermedad. Pueden usarse cuando se presenta un cuadro clínico refractario oligoarticular o poliarticular.

Se recomiendan los glucocorticoides como tratamiento sintomático inicial:

- En pacientes con actividad leve a moderada después de una terapia adecuada con AINE (esperando al menos dos o tres semanas).
- En casos de una enfermedad poliarticular severa, durante la “ventana” de inicio de acción de los fármacos modificadores de la enfermedad, después de lo cual se retiran gradualmente.

Este esquema es el más aceptado y se denomina “terapia puente” con esteroides.

No se recomiendan los glucocorticoides como monoterapia o en combinación de manera indefinida debido al potencial de toxicidad acumulativa, aun a dosis bajas, y porque su capacidad de modificar el curso de la enfermedad es motivo de controversia.

En casos excepcionales en que no se puedan suspender por intolerancia a todas las drogas modificadoras de la artritis reumatoidea, enfermedad refractaria, o por motivos socioeconómicos, se deben administrar a la mínima dosis posible y prevenir sus efectos adversos a largo plazo en ambos sexos, en especial sobre el metabolismo óseo.

### **5.9.2. Terapia individual con drogas modificadoras de la artritis reumatoidea. (DMARD)**

La terapia con drogas modificadoras de la artritis reumatoidea ofrece el mejor potencial para cumplir las metas terapéuticas y se asocia con reducción de la morbilidad y la mortalidad en la artritis reumatoidea. Se recomienda su uso en el paciente con diagnóstico establecido, lo más temprano posible, antes de la aparición de cambios erosivos.

El inicio de los DMARD no debe demorar más de tres meses en pacientes con factores de mal pronóstico (alto riesgo) o en aquéllos con signos de actividad persistente a pesar del tratamiento antiinflamatorio, independientemente de la presencia del factor reumatoideo.

Los DMARD se caracterizan por el inicio de acción gradual (entre uno y seis meses), mecanismos de acción diferente y en muchos casos no bien comprendidos, perfiles de eficacia y toxicidad particulares, y por el efecto principal, que es la inmunomodulación de la enfermedad y no la analgesia.

En pacientes con diagnóstico reciente de enfermedad leve, usualmente es de primera elección la terapia con antimaláricos (cloroquina, hidroxiclороquina), por conveniencia, costo y seguridad, ya que no requieren monitorización diferente de las evaluaciones oftalmológicas regulares para detectar alteraciones retinianas irreversibles.

Otros agentes más eficaces como el metotrexate (MTX), la leflunomida, la sulfasalazina (SSZ), las sales de oro parenterales, la D-penicilamina y la azatioprina, son equipotentes y están indicados en pacientes con actividad poliarticular moderada a severa al inicio de la enfermedad.

Los factores que pueden influenciar la elección de la terapia individual son la disponibilidad, el costo del medicamento y los requerimientos de monitoreo, el tiempo de espera para evaluar el beneficio, la frecuencia y el potencial de reacciones graves .

El MTX es considerado por la mayoría de reumatólogos como el DMARD de elección inicial, solo o combinado, debido a su perfil favorable de eficacia y toxicidad, además de ofrecer el beneficio más predecible, al demostrarse en una amplia experiencia que más de 50% de los pacientes continúan recibiendo este tratamiento después de tres años, a diferencia de los otros DMARD (Nivel de evidencia I, recomendación A).

### **5.9.3. Terapia combinada**

Para optimizar el control de la enfermedad la mayoría de los reumatólogos utilizan combinaciones de dos o tres DMARD, especialmente en aquellos pacientes con respuesta parcial o incompleta a la terapia, o en quienes la enfermedad se ha tornado previamente refractaria a varios DMARD. Diferentes estudios clínicos han mostrado resultados alentadores con un claro incremento de la eficacia y un aceptable perfil de toxicidad, cuando se utilizan combinaciones como la de hidroxicloroquina, metotrexate y sulfasalazina.

Por lo anterior es recomendable considerar también el inicio de la terapia combinada en forma temprana en los pacientes con marcadores de mal pronóstico desde la evaluación inicial (Nivel de evidencia II, recomendación B).

En pacientes con actividad persistente, la forma de hacer las combinaciones de manera secuencial o aditiva sigue generando controversia y se realizan según el criterio y preferencia del reumatólogo tratante, ya que aún se requieren estudios para demostrar cuál es la combinación de DMARD más efectiva. Los esquemas más utilizados se han evaluado en diversos estudios clínicos como se presenta a continuación.

Escala descendente o cascada, en la cual se comienza con dos o más medicamentos y a medida que se controla la actividad inflamatoria, estos pueden ser retirados gradualmente.

Escala ascendente o escalera, consistente en adicionar gradualmente uno o más medicamentos, después de obtener pocos beneficios con el anterior y persistiendo un control inadecuado de la inflamación. Se ha utilizado esta estrategia en pacientes con respuesta inadecuada al MTX, para la administración de medicamentos recientemente disponibles como la terapia biológica dirigida contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ).

En la terapia paralela se administran varios medicamentos simultáneamente; con este esquema se informó mayor efectividad. La combinación de MTX, sulfasalazina e hidroxicloroquina, mostró mayor eficacia que la utilización del MTX de manera individual o que la combinación de hidroxicloroquina más sulfasalazina.

La estrategia de la sierra, consiste en iniciar tempranamente y a largo plazo diversas combinaciones de DMARD, las cuales se modifican cuando el efecto de la anterior disminuye. Esta estrategia ha sido evaluada en cohortes prospectivas de pacientes con AR de reciente comienzo, encontrándose beneficios hasta por seis años, con buena tolerancia y remisión de la enfermedad en 32% de los pacientes, aunque en una cuarta parte hubo una falla terapéutica, presentando progresión de la enfermedad.

En general se han establecido algunos beneficios de la terapia combinada para la AR que vale la pena tener en cuenta:

- La terapia combinada no necesariamente implica toxicidad aditiva
- El MTX es la base de la terapia, sobre la cual se pueden adicionar antimaláricos, SSZ o ciclosporina a dosis ascendentes con el propósito de alcanzar un mejor efecto terapéutico, sin que necesariamente implique un mayor costo en el monitoreo de la toxicidad acumulada.
- La combinación de MTX con antimaláricos parece disminuir la toxicidad hepática del primero.
- El uso del MTX y la SSZ reduce la inflamación, lo que se traduce en una disminución de los efectos secundarios gastrointestinales (úlceras, perforación o hemorragia) asociados al consumo de AINE.
- La adición de glucocorticoides al inicio de la terapia con sales de oro podría disminuir algunas de las reacciones alérgicas asociadas a dicha terapia.
- La combinación de MTX y azatioprina parecería aumentar la posibilidad de generar reacciones febriles y vasculitis.<sup>20</sup>

#### **5.9.4. Tratamiento farmacológico**

La artritis reumatoidea como enfermedad sistémica, afecta al paciente en su aspecto biológico, psicológico y social, razón por la cual el tratamiento debe ser “integral” con el fin de ofrecerle una mejor calidad de vida.

Para lograr un resultado satisfactorio se deben tener en cuenta los siguientes aspectos:

1. Educación del paciente.
2. Planear y exponer al paciente el tratamiento que va a seguir.
3. Valoración de su estado general con el fin de definir la necesidad de drogas diferentes a aquellas para su artritis reumatoidea.

---

<sup>20</sup> CABALLERO URIBE, Carlo Vinicio et al. Op cit., p.11.

4. Evaluación laboral y psicológica.
5. Establecer una dieta bien balanceada.
6. Programa de terapia física y ocupacional.
7. Evaluación quirúrgica.
8. Tratamiento a base de medicamentos.

Después de los estudios de los doctores Pincus y Callahan ha quedado claramente demostrado que la AR es una enfermedad con una alta morbilidad y con una mortalidad aumentada al comparar los pacientes de AR con la población general; y por esto el enfoque terapéutico de la AR tiene una concepción más dinámica, cuyo objetivo fundamental es tratar de interrumpir el curso de la enfermedad en los primeros 24 meses de su evolución.

El tratamiento farmacológico constituye el eje del programa básico, para lo cual contamos con los siguientes grupos de medicamentos:

1. Analgésicos.
2. Antiinflamatorios no esteroideos (ácidos y no ácidos).
3. Glucocorticoides (prednisona, prednisolona, betametasona, metilprednisolona, otros).
4. Drogas inductoras de remisión (sales de oro, cloroquina, hidroxiclороquina, metotrexate, sulfasalazina, azatioprina, penicilamina).<sup>21</sup>

#### **5.9.4.1. Antiinflamatorios no esteroideos:**

Los antiinflamatorios no esteroideos siguen siendo la base del tratamiento contra la artritis; este grupo incluye gran número de productos con subgrupos bioquímicamente diferentes.

Actúan al inhibir la ciclooxigenasa, enzima que transforma el ácido araquidónico en prostaglandinas. Otros mecanismos contra la inflamación incluyen la inhibición de la generación de radicales de oxígeno libre, la agregación de neutrófilos y de la fosfolipasa C.

En un ensayo de Cush y colaboradores, los adultos con artritis reumatoide que mostraron mejoría clínica con los antiinflamatorios no esteroideos también tuvieron una disminución concomitante en el número de linfocitos T y B activados.

Los antiinflamatorios de esta categoría por lo común se absorben de manera adecuada en vías gastrointestinales y se ligan ávidamente a proteínas del suero.

El metabolismo y la excreción se realizan más bien por los riñones.

---

<sup>21</sup> GUTIÉRREZ Dávila, Juan Martín et al. Op cit., p.21.

Los antiinflamatorios no esteroideos no alteran el curso natural de artritis reumatoidea juvenil, pero aplacan la rigidez y el dolor y mejoran el arco de movimiento, lo cual facilita la participación del paciente en programas de fisioterapia.

El efecto analgésico que poseen es rápido y corresponde a su farmacocinética.

La acción antiinflamatoria tarda más tiempo en surgir y necesita dosis incluso del doble de las que se requieren para analgesia.

El lapso promedio para obtener la respuesta terapéutica es de un mes, y casi todos los pacientes que reaccionan favorablemente a un producto particular lo hacen a los 90 días.<sup>22</sup>

En el manejo inicial del paciente con artritis reumatoidea se debe controlar en dolor con AINES, una vez comprobado el diagnóstico, se inicia un medicamento inductor de remisión, con la mínima dosis hasta llegar a la máxima; si la respuesta es parcial, se consideraría cambiar o asociar otro medicamento, esta prescripción y supervisión debe ser realizada por reumatólogo, o en su ausencia por internista. A continuación se presentan algunos datos de interés de cada uno de los medicamentos mencionados.<sup>23</sup>

Recientemente se ha dilucidado el mecanismo de acción de los AINE a través de la inhibición de las dos isoformas de la enzima ciclooxigenasa (COX): COX -1 y COX -2.

En este sistema, la COX-1 es una enzima constitutiva o estructural, distribuida en los diferentes tejidos (estómago, riñón, etc.), sobre la cual no tienen efecto los glucocorticoides.

Esta enzima regula varias funciones fisiológicas mediadas por prostaglandinas, dentro de las cuales se incluyen la modulación de la resistencia vascular periférica y del flujo renal, la excreción renal de sodio y la producción de renina.

La COX-2 es inducida por interleuquinas y mitógenos (interleuquina -1, factor de crecimiento transformante beta, factor de necrosis tumoral alfa, endotoxinas y factores de crecimiento de fibroblastos). Los glucocorticoides ejercen un efecto inhibitorio sobre esta enzima, localizada principalmente en los monocitos, los macrófagos activados, las células sinoviales y los fibroblastos, y cuya función sería primordialmente la de responder a ciertos procesos inflamatorios.

---

<sup>22</sup> AVILAR OSME, Federico. Farmacoterapia de la artritis reumatoidea juvenil. En: [www.geocities.com/HotSprings/villa/1333/ARJtto/avilar.htm](http://www.geocities.com/HotSprings/villa/1333/ARJtto/avilar.htm)

<sup>23</sup> MOLINA, J. y cols. Artritis Reumatoidea. En Vélez H. y cols: Fundamentos de Medicina. 4ª ed. Medellín. Corporación para investigaciones biológicas. 1995: 133-151.

La inhibición selectiva de la COX-2 ocasiona una importante disminución del proceso inflamatorio, sin algunas de las consecuencias asociadas a la inhibición de las funciones fisiológicas de la COX-1. La repercusión clínica de este fenómeno es la inhibición del dolor y la inflamación con menor toxicidad en ciertos órganos o sistemas en los que las prostaglandinas tienen una importante actividad, principalmente a nivel gástrico.

Actualmente se sabe que la COX-2 se puede expresar de manera constitutiva en algunos tejidos, como el riñón.

Se han postulado dos requisitos básicos para definir la selectividad de un AINE sobre la isoenzima COX-2:

- A concentraciones terapéuticas, el medicamento no debe inhibir la actividad de la COX-1 en los sitios más representativos: mucosa gástrica y agregación plaquetaria.
- La expresión clínica de lo anterior es una disminución de los eventos adversos más comunes producto de la inhibición de la COX-1, principalmente a nivel gastrointestinal: úlceras, obstrucción, perforación o hemorragia.

La aparición reciente de productos con efecto predominante sobre la isoforma COX-2 o con una alta relación: inhibición COX-2/inhibición COX-1, ha llevado a algunos autores a proponer una nueva clasificación para los AINE dependiendo de su selectividad sobre la isoenzima COX-2:

I. AINE convencionales: ver tabla 4

II. AINE selectivos COX-2: meloxicam, diclofenac, nimesulide, nabumetona, acetaminicina.

III. AINE específicos COX-2: celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, etoricoxib.

#### **5.9.4.1.1. AINE convencionales**

Se dispone en el mercado de un número importante de AINE con diferentes características en su estructura, aunque todos actúan a través de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas mediante el bloqueo de la enzima ciclooxigenasa (COX). La frecuencia de administración de los AINE dependerá en gran parte de la vida media. En la Tabla 4 se mencionan las dosis, la vida media y el nivel de evidencia de los principales AINE.

Se han identificado algunos factores de riesgo para desarrollar hemorragia gastrointestinal en pacientes que consumen AINE:

- Edad mayor de 65 años
- Problemas médicos coexistentes
- Uso de glucocorticoides orales
- Historia de úlcera péptica



- Historia de hemorragia gastrointestinal
- Uso de anticoagulantes
- Uso combinado de AINE
- Presencia de *Helicobacter pylori*.

#### **5.9.4.1.2 AINE selectivos COX-2**

##### **Meloxicam**

Se han informado los resultados de varios ensayos clínicos controlados por sorteo (Nivel de evidencia I, recomendación A) que han establecido la seguridad y la eficacia terapéutica del meloxicam en pacientes con AR activa.

Estos estudios evaluaron 830 pacientes que recibieron dosis de 7.5 y 15 mg al día.

Se consideraron como puntos primarios la incidencia de eventos gastrointestinales y el estado de actividad global de la enfermedad evaluado por el paciente y por el médico, así como el número de articulaciones sensibles o dolorosas. Se utilizó como comparador activo el naproxeno a dosis de 500 y 750 mg al día por vía oral.

El promedio de seguimiento fue de seis meses. Los eventos gastrointestinales en general se presentaron en 30% de los pacientes que recibieron meloxicam y en 44% de los que recibieron naproxeno.

Los retiros por eventos adversos gastrointestinales graves fueron de 0.8% y de 3.9%, respectivamente. En cuanto a la eficacia terapéutica no se encontraron diferencias significativas en los parámetros evaluados.

Los resultados de estos estudios sustentan que la eficacia terapéutica del meloxicam es comparable a la del naproxeno, con un mejor perfil de seguridad gastrointestinal.

**TABLA 4 AINES convencionales, selectivos y específicos**

<b>Indometacina</b>	150 mg	Indocid cap x 25, 50 y 75 mg, sup x 100 mg, amp x 50 mg Indometacina cap x 25 mg.	2,4 hr +/- 0,4	N.D.
<i>Derivados del ácido propiónico</i>				
<b>Ibuprofeno</b>	2,4 g	Motrin, Diantal, Advil grag x 200, 400, 600, 800 mg.	2 hr +/- 0,5	Evidencia I, recomendación A
<b>Naproxeno</b>	1 g	Naprosyn cap x 250 mg, tab x 500 mg, Naprosyn Retard tab x 750 y 1.000 mg, amp x 500 mg. Apronax tab x 275 y 100 mg, susp x 125mg/5ml. Duk tab x 300 mg	14 hr +/- 1	Evidencia I, recomendación A
<b>Ketoprofeno</b>	225 mg	Profenid cap x 100 mg, tab x 100 y 200 mg, amp x 100 mg, sup x 100 mg.	1,8 hr +/- 0,3	N.D.
<i>Derivados del oxicam</i>				
<b>Piroxicam</b>	40 mg	Feldene cap x 10 y 20 mg, amp x 20 y 40 mg. Feldene-D tab solubles x 20 mg, cap x 10 y 20 mg. Stopen cap x 20 mg. Monidem cap x 20 mg. Proxi-gel cap x 10 y 20 mg. Medop-til tab x 20 mg.	48 hr +/- 8	N.D
<b>Tenoxicam</b>	20 mg	Tilcotil, Drugxicam, Mitrotilk, Zolimin tab x 20 mg		N.D
<i>Inhibidores selectivos de la COX-2</i>				
<b>Meloxicam</b>	15 mg	Mobic tab x 7,5 mg y 15 mg, amp x 15 mg		Evidencia I, recomendación A
<b>Nimesulide</b>	200 mg	Ainex, Suprein, Nimesulid tab x 100 mg		N.D
<b>Nabumetona</b>	1-2 g	Naburen, Ainetone, Nadorex, Visadol tab x 500 y 1.000 mg	23 hr +/- 4	N.D
<i>Inhibidores específicos de la COX-2</i>				
<b>Celecoxib</b>	400 mg	Celebrex cap x 100 y 200 mg		Evidencia I, recomendación A
<b>Rofecoxib</b>	25 mg	Vioxx tab x 12,5 y 25 mg		Evidencia I, recomendación A
N.D. Sin información disponible; tab = tabletas; grag = grageas; sup = supositorios; amp = ampollas; cap = cápsulas.				

## **Nimesulide**

No existen en la literatura estudios publicados con un nivel de evidencia importante como el que respalda los resultados de la eficacia y seguridad terapéutica de otros AINE. Sin embargo, estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que el nimesulide tiene una selectividad 5 a 20 veces superior sobre la COX-2 que sobre la COX-1.

Los resultados de un estudio clínico controlado, multicéntrico, de brazos cruzados (Nivel de evidencia II, recomendación B), comparó la seguridad gastrointestinal y el efecto sobre la actividad de la COX-1 y la COX-2, de 100 mg de nimesulide dos al veces día con 500 mg de naproxeno dos veces al día, en 36 voluntarios sanos por un período de dos semanas. La endoscopia al final del estudio demostró la presencia de úlceras en uno de los individuos durante el régimen con nimesulide comparado con 16 en el de naproxeno ( $p < 0.001$ ). Cuando se determinó la caída de la producción de prostaglandinas (actividad COX-1) en una biopsia de la mucosa gástrica, fue mucho mayor en el grupo de naproxeno ( $p < 0.01$ ). La producción sérica de tromboxano A1 (actividad COX-1) fue inhibida en 98% en el grupo de naproxeno contra 29% en el de nimesulide ( $p < 0.001$ ).

La actividad sobre la COX-2 fue establecida mediante el bloqueo de la producción sérica de prostaglandina (PG)E2 secundaria a la inducción con lipopolisacárido, la cual disminuyó en 93% en el grupo del nimesulide en comparación con 64% en el grupo de Naproxeno ( $p < 0.05$ ). Estos resultados parecen respaldar la selectividad COX-2 del nimesulide, basados en la presencia de menos eventos gastrointestinales y una relación favorable: inhibición COX-2/inhibición COX-1, en los marcadores séricos.

### **5.9.4.1.3. AINE específicos COX- 2**

#### **Celecoxib**

Para evaluar la seguridad gastrointestinal del celecoxib se realizaron estudios clínicos controlados que contemplaron un total de 4469 pacientes con diagnóstico de AR y osteoartritis (OA), quienes recibieron 400 mg al día de celecoxib por vía oral, durante un período promedio de seis meses. Se utilizó como comparador activo el ibuprofeno (2400 mg al día) o el diclofenac (150 mg al día), y se permitió el consumo de aspirina (ASA) a dosis menores de 325 mg día. Los resultados mostraron una disminución significativa en el total de úlceras gastrointestinales sintomáticas y en la incidencia de úlceras Complicadas

(perforación, hemorragia, obstrucción) en el grupo de pacientes que recibieron celecoxib (2.8% vs 3.54%, $p=0.04$  y 0.76% vs 1.45%,  $p= 0.02$ ). Esta diferencia se mantuvo al estratificar a los pacientes que no recibieron ASA. Con los resultados obtenidos se puede establecer que el celecoxib mostró una menor incidencia de eventos gastrointestinales, para un nivel de eficacia terapéutica similar al de los AINE.

## **Rofecoxib**

La experiencia con el rofecoxib fue informada recientemente con la publicación del estudio VIGOR (Nivel de evidencia I, recomendación A). Se trata de un estudio clínico controlado adelantado en 8076 pacientes, con un seguimiento promedio de nueve meses durante los cuales se evaluó la incidencia de eventos gastrointestinales con 50mg/día de rofecoxib comparado con 1gr /día de naproxeno. Aun cuando se trata de un estudio de seguridad, se evaluó la eficacia terapéutica utilizando el grado de actividad global de la enfermedad medida por el médico y por el paciente, así como el estado global de salud; los resultados de estas evaluaciones fueron similares para los dos grupos durante el seguimiento. La incidencia de tales eventos fue de 2.1/100 pacientes-año en el grupo de rofecoxib, en comparación con 4.5/100 pacientes al año de seguimiento en el grupo de naproxeno. Los eventos gastrointestinales mayores como hemorragia, perforación y obstrucción, fueron de 0.6/100 pacientes-año para el rofecoxib en comparación con 1.4/100 pacientes-año para el naproxeno. La incidencia de infarto agudo del miocardio en quienes recibieron naproxeno fue de 0.1%, en comparación con 0.4% de los que recibieron rofecoxib; este hallazgo no tuvo sin embargo impacto en la mortalidad general o cardiovascular.

En este estudio no se permitió el uso de ácido acetil salicílico a bajas dosis como profilaxis para eventos cardiovasculares. Los resultados sustentan que la eficacia del rofecoxib fue similar a la del naproxeno para el tratamiento de pacientes con AR, y se asoció de forma significativa a una baja frecuencia de eventos gastrointestinales en el grupo que recibió el primer medicamento.

La eficacia y la seguridad terapéutica del rofecoxib han sido establecidas en varios estudios que lo comparan con el ibuprofeno, el diclofenac y el placebo. En general los resultados han sido similares en cuanto al control del dolor y de la actividad general de la enfermedad informada por el paciente y el médico, al grado de rigidez, al número de articulaciones sensibles, y la incidencia de eventos gastrointestinales ha sido similar a la obtenida en los pacientes que recibieron placebo (Nivel de evidencia II, recomendación B).

Dado que los datos con los cuales se establecieron los resultados del metaanálisis son producto de estudios cuyo objetivo primario no fue determinar el número de eventos cardiovasculares, deben interpretarse con precaución. Mientras no existan otras evidencias, se recomienda:

- Que el uso de los coxib obedezca a un juicio racional; deben indicarse en aquellos pacientes que realmente tengan una mayor posibilidad de presentar una complicación gastrointestinal.
- Asociar siempre cardioprotección con ASA u otros antiagregantes plaquetarios, en las personas en que esté indicada.
- Elegir la terapia antiinflamatoria más adecuada para cada paciente, evaluando siempre los riesgos cardiovasculares y el estado clínico.
- Deben utilizarse con precaución en los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, falla renal o hipovolemia.<sup>24</sup>

Es claro que los AINE selectivos para la COX-2 constituyen un avance en el tratamiento de la AR y que su mayor beneficio es la mejor seguridad gastrointestinal, producto de su mecanismo de acción. En los pacientes que requieren una terapia antiagregante concomitante por riesgo cardiovascular, se podría perder este efecto. El costo de estos medicamentos limita su utilización indiscriminada en nuestra población, por lo que deben reservarse básicamente para los individuos con factores de riesgo para toxicidad gastrointestinal o con intolerancia a los AINE tradicionales.

#### **Efectos adversos:**

Gastrointestinales: Erosiones, úlcera, hemorragia vía digestiva alta (20%).

Hepáticas: hepatotoxicidad, colestasis (< 5%).

Renales: elevación transitoria de creatinina, falla renal aguda, nefritis intersticial, hipercalcemia.

Hematológicas: trombocitopenia, neutropenia, aplasia, anemia hemolítica.

Cutáneas: fotosensibilidad, eritema multiforme, necrosis tóxica epidérmica.

Respiratorias: broncoespasmo.

SNC: cefalea, vértigo, cambios de personalidad.

(Nivel de Evidencia III.3 ) (Recomendación Grado C).

#### **5.9.4.2. Antimaláricos**

-Difosfato de cloroquina. Dosis: 4mg/k o 250 mg/día.

-Hidroxicloroquina. Dosis: 6 mg/k o 400 mg/día.

---

<sup>24</sup> CABALLERO URIBE, Carlo Vinicio et al. Op cit.,p.20.

Los antimaláricos han sido drogas utilizadas durante décadas en el tratamiento de la AR; sin embargo el entusiasmo inicial alcanzado en la década de los 60 fue frenado por la aparición de la toxicidad oftalmológica.

Los dos compuestos más comúnmente utilizados son la cloroquina y la hidroxicloroquina, En Colombia los antimaláricos permanecen como un recurso terapéutico valioso, generalmente usado en combinación con otros DMARD. Su acción antirreumática, aunque leve, parece potenciar la del MTX y disminuir su toxicidad a nivel hepático.

La cloroquina parece ser más efectiva en el control del compromiso articular pero es más tóxica desde el punto de vista oftalmológico que la hidroxicloroquina.

El bajo costo y la disponibilidad hacen que la cloroquina sea en términos generales el medicamento más utilizado para el tratamiento de la artritis reumatoidea en Colombia, aunque la toxicidad oftalmológica obliga a un control estricto de las reacciones adversas. La necesidad de estudios complementarios en estos pacientes puede justificar el uso de la hidroxicloroquina, teniendo en cuenta la relación costo/beneficio.

En general, se ha establecido un mejor perfil de seguridad oftalmológica con el uso de la hidroxicloroquina.<sup>25</sup>

En estudios abiertos se ha demostrado una eficacia de los antimaláricos del 60 al 70%, al igual que una capacidad de inducir remisión completa o mejoría mayor del 75% en 28% de pacientes con AR. Peña M, evaluó la CQ o HCQ en 76 pacientes con AR por un periodo de dos años . Los parámetros utilizados para evaluar la respuesta fueron la clínica, el factor reumatoideo, la radiología y los efectos colaterales. La respuesta clínica fue buena en 39 (51%), regular en 28 (36%) y nula en 9 (13%). También se observó en el mismo periodo detención de las lesiones radiológicas en 12 pacientes (15%) Los efectos colaterales que se presentaron fueron náuseas, vómitos y diarrea en pocos pacientes. Sin embargo, un análisis de ocho estudios aleatorizados y controlados acerca del efecto de la CQ y la HCQ sobre la progresión de las lesiones radiológicas en la AR, demostró que estas dos drogas tienen mínimo efecto, si es que tienen alguno, sobre la progresión de las erosiones o la destrucción articular ocasionada por la AR.<sup>26</sup>

### **Efectos adversos:**

---

<sup>25</sup> HARRIS Edward. Second Line Treatment. In: Rheumatoid Arthritis. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1997:373-375.

<sup>26</sup> SANDERS M. A review of controlled clinical trial examining the effects of antimalarial compounds and gold compounds on radiographic progression in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2000; 27: 523-529.

Gastrointestinales: anorexia, dolor abdominal, diarrea, náusea, vómito, acedías, pérdida de peso.

Oculares: depósitos corneales, retinopatía (pérdida de visión, alteraciones pigmentarias, escotomas, alteraciones en la agudeza visual), diplopia, defectos en la acomodación y convergencia, pérdida del reflejo corneal.

Piel : alopecia, pérdida o incremento de la pigmentación en piel y cabello , xerodermia, exacerbación de psoriasis, prurito y “rash”.

Neuromuscular: convulsiones, cefalea, insomnio, movimientos involuntarios, reacción miasténica, confusión mental, irritabilidad, neuromiopatía, ototoxicidad (sordera, tinitus), polineuropatía, psicosis tóxica, disfunción vestibular, debilidad.

Hematológicos: leucopenia, agranulocitosis, anemia aplásica, leucemia, desencadenamiento de porfiria.

Cardiológicos: cambios electrocardiográficos, cardiomiopatía.

Sobredosis: muerte.<sup>27</sup>

#### **5.9.4.3. D-penicilamina**

Dosis: 10 mg /k/día. Se inicia en dosis ascendentes desde 250 mg/día hasta 1.000 mg/día.

Actualmente se considera que está limitado a los pacientes en los cuales han fallado otros medicamentos como la hidroxiclороquina, el MTX o las sales de oro, o que no los han tolerado.

Al realizar un análisis sistemático de la literatura (Nivel evidencia II, grado de recomendación B), se pueden identificar seis estudios (95-100) en los cuales se incluyen 425 pacientes comparando la D-penicilamina y el placebo para el tratamiento de la AR. La D-penicilamina resultó ser efectiva a dosis de 250 a 500mg/día, tal como se constató en la disminución del número de articulaciones dolorosas, la evaluación global del médico y la velocidad de sedimentación globular (VSG).

La mayor diferencia se estableció en este último parámetro. Los retiros por efectos adversos fueron significativos en el grupo de la D-penicilamina (OR=4.95), siendo las reacciones renales y hematológicas las más frecuentes. Los beneficios de la D-penicilamina en el tratamiento de la AR parecen ser comparables con aquéllos obtenidos con otras drogas modificadoras del curso de la artritis reumatoidea, aunque su toxicidad es significativamente más alta.

---

<sup>27</sup> GUTIÉRREZ Dávila, Juan Martín et al. Op cit., p. 25.

En Colombia, la D-penicilamina es un medicamento incluido en el POS. Su uso se restringe a pacientes con enfermedad refractaria a otras drogas modificadoras de la artritis reumatoidea, solos o en combinación. Puede tener algún valor en los procesos vasculíticos asociados a la artritis reumatoidea, aunque su toxicidad es la principal barrera para un uso más frecuente.<sup>28</sup>

Efectos adversos:

Hematológicos: leucopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia.

Renales: proteinuria, síndrome nefrótico.

Disgeusia.

Dermatológicos: rash, lesiones en mucosas.

Autoinmunes: pénfigo, lupus “like”, miastenia gravis.

(Nivel de Evidencia II ) (Recomendación Grado B).

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

Aurotiomalato de Sodio.

Aurotioglucosa

Dosis: Inicial 12.5 mg, y dosis ascendentes de 25 mg hasta llegar a 50 mg. Vía intramuscular, aplicación semanal. Al alcanzar dosis acumulada de 1g, el reumatólogo decide si continúa la administración, semanal, quincenal o mensual.

Las sales de oro como medida terapéutica para el tratamiento de la artritis reumatoidea se remonta a varias décadas atrás, sin que su uso regular haya producido beneficios convincentes por largos períodos de tiempo. Se acepta que aproximadamente 60% de los pacientes presentan una mejoría después de un período relativamente largo de administración parenteral, entre dos y seis meses.

La toxicidad de las sales de oro es frecuente y seria. Las manifestaciones mucocutáneas en particular son muy comunes.

En nuestro medio la terapia con sales de oro sigue siendo una alternativa de tratamiento aunque su costo, la incomodidad de su administración, la necesidad del monitoreo estricto y la frecuencia de las reacciones adversas lo ponen en desventaja frente al metotrexate y otras drogas modificadoras de la artritis reumatoidea.

La adición de sales de oro en la terapia de algunos pacientes en los cuales el metotrexate no ha logrado el control de la enfermedad resulta ser una herramienta efectiva, pero la

---

<sup>28</sup> CABALLERO URIBE, Carlo Vinicio et al. Op cit., p.32.



toxicidad de esta combinación aumenta en forma significativa y hace necesario que su seguimiento esté a cargo de personas expertas. Su disponibilidad dentro del grupo de medicamentos incluidos en el Formulario Nacional de Medicamentos, hace que este antirreumático sea una opción real de tratamiento en los pacientes con AR en nuestro medio.

Deben tenerse en cuenta las siguientes recomendaciones y observaciones:

- Están indicadas en pacientes con sinovitis activa que no toleran el metotrexate o en quienes existe contraindicación.
- Se recomienda la administración de terapia puente con bajas dosis de esteroides por varias semanas o meses, hasta que aparezca el efecto de las sales de oro.
- Pueden ser usadas en el síndrome de Felty o en los casos de eosinofilia asociada a la actividad de la enfermedad.
- El antecedente de dermatitis o proteinuria contraindican su uso.
- Una reacción nitritoide puede ser observarse con el uso. de los compuestos parenterales.
- La aparición del síndrome nefrótico obliga a suspender el medicamento.
- Su administración obliga al monitoreo continuo con biometría hemática, uroanálisis, pruebas de función hepática y de función renal.
- Algunas reacciones graves aunque poco comunes pueden llegar a ser fatales, en particular aquellas que comprometen el pulmón, el intestino y el sistema nervioso central y periférico.<sup>29</sup>

### **Efectos adversos:**

Hematológicos: leucopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia.

Renales: proteinuria, hematuria, síndrome nefrótico, glomerulonefritis membranosa.

Dermatológicos: rash, estomatitis, prurito, alopecia, urticaria, pigmentación de la piel.

Pulmonares: infiltrados difusos.

Hepáticos: ictericia colestasica.

Sistema nervioso: neuropatía periférica o de pares craneanos.

Ocular: pigmentación de córnea y/o cristalino, conjuntivitis.

(Nivel de Evidencia II) (Recomendación Grado B).<sup>30</sup>

---

<sup>29</sup> HARRIS Edward. Op cit., p. 374.

<sup>30</sup> GUTIÉRREZ Dávila, Juan Martín et al. Op cit., p.25.

#### **5.9.4.5. Sulfasalazina**

Dosis: En forma ascendente comenzando con 500mg/día, por una semana, aumentando cada semana 500mg, hasta llegar a la dosis de 2 / día.

La SSZ parece ejercer un efecto benéfico en el tratamiento de la artritis con un comienzo de acción más rápido que los antimaláricos, las sales de oro y la D-penicilamina, pero no que el MTX. Su eficacia ha llegado a ser comparada con las sales de oro y el MTX, produciendo una mejoría significativa en el conteo de las articulaciones inflamadas y dolorosas, en la fuerza de prensión, la rigidez matutina y el dolor articular.

La combinación con otros DMARD como el MTX y los antimaláricos ha mostrado un beneficio significativo, ya que el control de la enfermedad durante el primer año de seguimiento se obtuvo en aproximadamente 60% de los pacientes, aunque la tasa de abandono por efectos adversos es considerable.<sup>31</sup>

#### **Efectos adversos:**

Gastrointestinal: náuseas, vómito, epigastralgia, anorexia, diarrea, glositosis, disgeusia.

Mucocútaneo: eritema, urticaria, prurito, aftas, alopecia. Sistema nervioso: cefalea, depresión, insomnio, ataxia, confusión, parestesias.

Hepáticos: elevación de transaminasas, elevación de fosfatasa alcalina, hepatitis crónica.

Hematológicos: neutropenia, leucopenia, agranulocitosis, pancitopenia, anemia, trombocitopenia, macrocitosis. Cardiovascular: palpitaciones, taquicardia.

Genitourinario: litiasis, oligospermia, azoospermia.

Inmunológico: déficit selectivo de IgA, lupus inducido, hipogamaglobulinemia. (Nivel de Evidencia II ) (Recomendación Grado B).<sup>32</sup>

#### **5.9.4.6. Metotrexate**

Dosis: 7.5 a 15 mg/semana, vía oral.

El methotrexato ha devenido la terapia por excelencia en la artritis reumatoidea, es el agente de acción lenta contra el que son medidos todos los otros agentes de este tipo.

---

<sup>31</sup> O'DELL, James R et al. **Op cit., p. 1287.**

<sup>32</sup> PINCUS, T, et al. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five reumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis & Rheumatism*, 1984; 27: 864-872

El methotrexato inhibe la dihidrofolato reductasa previniendo la conversión del dihidrofolato a tetrahidrofolato. El tetrahidrofolato es crucial en la formación de timidilato y para sintetizar las purinas, por lo que al inhibir la producción de tetrahidrofolato, disminuye la síntesis del DNA. Además, al bloquear la conversión de glicina a serina y de homocisteína a metionina, inhibe la síntesis de proteínas.

El resultado de este efecto farmacológico es el deterioro de las células inflamatorias que median en el proceso reumatoideo.

Además de ser eficaz, el methotrexato es sorprendentemente bien tolerado. Es relativamente poco caro, un factor importante en estos tiempos de conciencia de costos, sin embargo, sus efectos tóxicos potencialmente son preocupantes.<sup>33</sup>

Es el esquema fundamental en el tratamiento de la AR activa, existiendo un número importante de razones de peso que así lo sustentan:

- Los pacientes lo continúan tomando, más que cualquier otro medicamento antirreumático, después de dos a cinco años de su inicio, hecho justificado por su eficacia terapéutica y su toxicidad relativamente baja.
- El inicio de acción es generalmente evidente después de las primeras semanas
- La posología es cómoda y es un medicamento bien tolerado
- La mayoría de los médicos que lo usan para el tratamiento de la AR conocen bien este medicamento, lo que facilita su monitoreo y genera confianza en el médico y en el paciente que lo recibe.
- El bajo costo frente a otros medicamentos antirreumáticos es fundamental en los países en los que los recursos para la salud son limitados, como en Colombia.
- La facilidad de consecución en el medio garantiza la continuidad del tratamiento por la mayoría de los pacientes.

Los estudios metodológicamente bien estructurados (Niveles de evidencia I, grado de recomendación A), han sido adelantados desde la década de los 70.

Algunas de las desventajas del MTX incluyen:

- La necesidad de efectuar controles de laboratorio frecuentes al inicio de la terapia, aunque la periodicidad de los mismos disminuye en el tiempo, aceptándose entre seis y nueve durante el año. Estos controles deben comprender las pruebas de funcionamiento hepático, renal y la biometría hemática completa.

---

<sup>33</sup> KENNETH H, Fye. Nuevos tratamientos de la artritis reumatoidea, drogas antirreumáticas de acción lenta disponibles y prometedoras. Rev. Cubana Med 2000;39(3):180-9.

- La aparición de efectos gastrointestinales como estomatitis, náusea, vómito, diarrea y en algunos pacientes caída del cabello.
- Algunas reacciones adversas severas a nivel hepático, pulmonar, renal y hematológico, afortunadamente poco frecuentes.
- La contraindicación de su uso en pacientes con estados congestivos, función renal empobrecida, antecedentes de alcoholismo y diabetes mellitus.
- La posibilidad de la toxicidad de este medicamento exige que su seguimiento y monitorización estén a cargo de una persona experta en su administración.<sup>34</sup>

En los últimos años se ha tratado de disminuir la frecuencia y la intensidad de algunas de las reacciones adversas más comunes del MTX especialmente las gastrointestinales y hematológicas, mediante la administración de dosis pequeñas por vía oral de ácido fólico (5mg) y folínico (1mg). Una reciente revisión de la Biblioteca Cochrane (Evidencia I, recomendación A), sustenta claramente el efecto protector de dicha suplementación sobre las mucosas y los efectos gastrointestinales, mas no así para las reacciones hematológicas.<sup>35</sup>

<sup>36</sup>

Es importante anotar que se ha establecido por el Colegio Americano de Reumatología una serie de recomendaciones para el seguimiento y la evaluación de la toxicidad hepática producida por el MTX, ampliamente aceptadas por la comunidad médica universal y que hacen necesario el control estricto de este medicamento por médicos expertos.<sup>37</sup>

### **Efectos adversos:**

Nausea y vómito: 40%.

Hepatotoxicidad: elevación transitoria y reversible de enzimas en las primeras dosis, que regresan a valores normales en cuatro a ocho semanas; se presenta en 30%.

Hematológicos: macrocitosis, se presenta hasta en 30%, puede preceder a la neutropenia y a la pancitopenia que se presenta entre 1% a 3% de los pacientes.

Estomatitis en el 30% de los casos, es transitoria y revierte con la suspensión de la droga, Dolor abdominal: 20%, alopecia leve difusa, en el 15%, reversible, diarrea 9%, proteinuria 4%, neumonitis 1%, incremento a la susceptibilidad a infecciones tipo herpes zoster <1%.

<sup>34</sup> HASSAN W. Methotrexate and Liver Toxicity: Role of Surveillance Liver Biopsy. Conflict Between Guidelines for Rheumatologist and Dermatologist. *Ann Rheum Dis* 1996;55: 273 - 275.

<sup>35</sup> Ibid, p. 274.

<sup>36</sup> BLACKBURN WD, Prupas Jr, Silverfield J, et al. Tenidap in Rheumatoid Arthritis. A 24-week Double Blind Comparison with Hydroxichloroquine-plus-piroxicam alone. *Arthritis Rheum* 1995;38: 1447-1456.

<sup>37</sup> Hassan W. Op cit., p. 274.

Su toxicidad aumenta dependiendo de la dosis, edad, otras drogas concomitantes, función renal y deficiencia de folatos.

Contraindicaciones:

Infecciones concomitantes, diabetes mellitas, enfermedad hepática, insuficiencia renal, obesidad. (Nivel de Evidencia II) (Recomendación Grado B).<sup>38</sup>

#### **5.9.4.7. Azatioprina**

Dosis: 2 mg/k/día.

**Efectos adversos:**

Gastrointestinales: náusea 15%, vómito 10%, dolor abdominal 8%, diarrea 5%, úlceras orales 5%; son transitorios, desaparecen al disminuir la dosis.

Lesiones en piel tipo rash, 2%, desaparecen disminuyendo dosis.

Hematológicos: neutropenia, trombocitopenia y aplasia en menos del 1%.

Reacciones de hipersensibilidad aguda con fiebre, rash y hepatotoxicidad son indicación de suspensión de la medicación. Aumenta riesgo de presentar malignidad. (Nivel de Evidencia II) (Recomendación Grado B).<sup>39</sup>

#### **5.9.4.8. Otros agentes inmunosupresores**

Otros agentes alquilantes como la ciclofosfamida y el clorambucil han demostrado utilidad en casos refractarios a tratamiento, presentando como limitante el incremento en la incidencia de leucemias y linfomas.

La ciclosporina es un inmunosupresor anticélulas T, que en los Estados Unidos ha sido usado ampliamente en la medicina de trasplante. Sin embargo en Europa ha sido usado por más de una década para tratar la artritis reumatoidea. La droga ejerce sus efectos antiinflamatorios e inhiben la producción de interferón gamma por las células CD4 + y disminuye el factor alfa de necrosis tumoral (TNF-alfa) en las células T colaboradoras tipo 1 en las articulaciones artríticas.

---

<sup>38</sup> HARRIS, JR. The Clinical Features of Rheumatoid Arthritis. Kelly, Harris, Ruddy, Sledge. Textbook of Rheumatology. 3<sup>a</sup> ed. Philadelphia. WB. Saunders Company. 1989: 943-981.

<sup>39</sup> AKIL, M; AMOS, RS. Rheumatoid Arthritis. Clinical Features and Diagnosis. ABC of Rheumatology, 1995; 310: 587-590.

Ocasionalmente la ciclosporina asociada a metotrexate ha demostrado utilidad ) (Nivel de Evidencia II) (Recomendación Grado B).

La ciclofosfamida es un agente alquilante que inhibe la síntesis del ADN y afecta a las células en crecimiento por interrupción del ciclo celular. La dosis administrada es de 1-2 mg/kg/día por vía oral o de 500 mg a 1 g por m<sup>2</sup> de superficie corporal en pulsos intravenosos. Su uso en el tratamiento de la AR es limitado y hay pocos estudios estructurados que lo sustenten, debido a la frecuencia y severidad de los efectos adversos. La eficacia parece ser similar a la de la mayoría de los DMARD, pero su utilización debe restringirse a los pacientes en quienes han fallado todas las opciones terapéuticas.<sup>40 41</sup>

## **5.10. CONTROL Y MONITOREO DEL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE**

El control y monitoreo del tratamiento de A.R. debe enfocarse:

1. Al monitoreo de la actividad de la enfermedad.
2. Al tratamiento medicamentoso.
3. A la evaluación de los criterios de remisión.
4. A la evaluación psicológica del paciente.
5. A la prevención de las deformidades.
6. A la evaluación y control de los problemas quirúrgicos y
7. Al control de la reactivación de la enfermedad.

La evaluación de la toxicidad de los medicamentos debe ser una de las primeras estrategias que debe tener el reumatólogo cuando inicia el tratamiento. Se debe considerar que los medicamentos constituyen un arma de doble filo y por lo tanto cada tratamiento debe individualizarse, para ello es necesario conocer los factores de riesgo, analizar las estrategias para prevenir la toxicidad y utilizar las combinaciones de medicamentos más adecuados.

La toxicidad de éstos está relacionada con algunos factores ontogénicos, genéticos y ambientales y la toxicidad puede ser leve o seria, reversible o irreversible; es rara cuando ocurre en menos del 1% de los pacientes que utilizan un medicamento, no común entre 1 y 10% y común cuando se presenta en más del 10%; por esta razón se necesita un monitoreo

---

<sup>40</sup> COOPERATING CLINICS COMMITTEE OF AMERICAN RHEUMATISM ASSOCIATION. A Controlled trial of Cyclophosphamide in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 1970;283:883-889.

<sup>41</sup> TOWNES A, SOWA J, SHULMAN L. Controlled Trial of Cyclophosphamide in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1976;19:563-567.

riguroso por la posibilidad de gastritis, úlcera péptica, sangrado, hepatotoxicidad, hipertensión, hiperglicemia, daño macular, compromiso renal y mielosupresión (**tabla 5**).

### 5.10.1. Guía para el monitoreo de los medicamentos

1. Analizar el problema de la toxicidad del medicamento.
2. Frecuencia de la evaluación del laboratorio.
3. Monitoreo clínico.

Comprometer al paciente en el proceso del monitoreo de los medicamentos (**tablas 6, 7**)

**TABLA 5**

<b>MONITOREO DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD</b>
<p><b>I. Evaluar en cada visita:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>a. Estado anímico del paciente.</li><li>b. Síntomas y signos de actividad de la enfermedad.</li><li>c. Grado de dolor articular.</li><li>d. Rigidez matinal (en tiempo).</li><li>e. Grado de fatiga.</li><li>f. Número de articulaciones inflamadas (al examen).</li><li>g. Limitación de la función.</li></ol>
<p><b>II. Periódicamente evaluar la actividad o progresión de la enfermedad:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>a. Evidencia de progresión de la enfermedad con base en el examen físico: disminución o pérdida de la movilidad, inestabilidad, mal alineamiento, deformidades.</li><li>b. Velocidad de sedimentación globular.</li><li>c. Elevación de la PCR.</li><li>d. Progresión del daño radiológico de las articulaciones comprometidas.</li></ol>
<p><b>III. Analizar la respuesta al tratamiento:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>a. Estado global de la actividad de la enfermedad evaluado por el paciente.</li><li>b. Estado global de la actividad de la enfermedad evaluado por el médico.</li><li>c. Grado de sensibilidad e inflamación de las articulaciones.</li><li>d. Grado de dolor.</li><li>e. Estado funcional.</li></ol>

Monitoreo de la actividad de la enfermedad (*GUTIÉRREZ DÁVILA, Juan Martín et al. Proyecto iss – ascofame, Guías de practica clínica basadas en la evidencia. Bogotá. 38p. 1998.*

Toxicidad macular, visión borrosa, dificultad para la acomodación. Pacientes con función renal o hepática alterada, revisión oftalmológica c/3 meses, prueba de Ishihara. Si no existe ningún síntoma c/4 - 6 meses.

El riesgo de la toxicidad retiniana se puede presentar cuando la dosis acumulada es mayor de 800g y la edad > 70 años. En pacientes con alteración hepático o renal, si la dosis es mayor de 6.0-6.5 mg/Kg. puede existir un incremento de la toxicidad retiniana.



**TABLA 6 Monitoreo de Medicamentos**

<b>MONITOREO DEL TRATAMIENTO FARMACOLOGICO</b>				
<b>MEDICAMENTOS</b>	<b>TOXICIDAD</b>	<b>EVALUACION PREVIA</b>	<b>MONITOREO CLINICO</b>	<b>LABORATORIO</b>
Salicilatos, AINES	Gastrointestinal Renal	C. hemático, AST-ALT Depuración de Creatinina	Melenas, dispepsia, náuseas vómito, dolor abdominal edema.	C. hemático , Creatinina, P.F.H. cada 6 meses, depuración de creatinina anual.
Hidroxicloroquina	Daño Macular	Evaluación oftalmológica	Cambios visuales, evaluación oftalmológica c/6-12 meses.	
Sulfazalazina	Mielosupresión hepática	C. hemático: P.F.H	Síntomas de mielosupresión, fotosensibilidad, Rash.	C. hemático AST-ALT. c/2 semanas los primeros 3 meses, después c/3 meses.
Metotrexate	Mielosupresión, fibrosis hepática, cirrosis, alveolitis ó fibrosis pulmonar	C. hemático, Rx. Tórax, P.F.H., Serología para Hepatitis A, B y C Albumina, Fos. alcalina.	Síntomas de mielosupresión disnea, tos, náuseas, vómito, linfadenopatías.	C. hemático, plaquetas, AST, ALT, albumina, creatinina cada 4-8 semanas.
Sales de Oro Intramusculares	Mielosupresión, proteinuria	C. hemático, plaquetas, creatinina, P.de O, depuración de creatinina, proteinuria.	Síntomas de mielosupresión, edema, Rash, úlceras orales, diarrea.	C. hemático, plaquetas, proteinuria. P.deO., cada 1-2 semanas por los primeros 5 meses, después previa a la dosis c/4-12 semanas.
Oral	Mielosupresión, proteinuria	C. hemático, plaquetas, creatinina, P.de O, depuración de creatinina, proteinuria.	Síntomas de mielosupresión edema Rash, úlceras orales, diarrea.	C. hemático, plaquetas, proteinuria, P.de O. cada 1-2 semanas por los primeros 5 meses, después previa a la dosis cada 4-12 semanas.
D-Penicilamina	Mielosupresión, proteinuria	C. hemático, Plaquetas, Creatinina, Proteinuria, Depuración de Creatinina	Síntomas de mielosupresión, edema, Reash.	C. hemático, proteínas en orina, c/e semanas, hasta estabilización, después c/3 meses.
Azatioprina	Mielosupresión, hepatotoxicidad, desordenes linfoproliferativos	C. hemático Plaquetas, Creatinina AST y ALT.	Síntomas de mielosupresión	C. hemático, plaquetas c/1-2 semanas con cambios de dosis y después c/1-3 meses.
Corticoides (oral más o menos 10mg. de Prednisona).	Hipertensión, hiperglicemia.	Presión arterial Química sanguínea Densitometría ósea.	Presión arterial, poliuria, polidipsia, edema, cambios visuales, aumento de peso.	Uroanálisis, glucosa, colesterol, triglicéridos.

Monitoreo de Tratamiento Farmacológico. GUTIÉRREZ DAVILA, Juan Martín et al. Proyecto *iss – ascofame*, *Guías de practica clínica basadas en la evidencia*. Bogotá. 38p. 1998.

**TABLA 7 Monitoreo de Antimaláricos**

<b>ANTIMALARICOS : CLOROQUINA, HIDROXICLOROQUINA Y ATEBRINA.</b>	
<b>1. Monitoreo de la toxicidad del medicamento</b>	Toxicidad macular, visión borrosa, dificultad para la acomodación.
<b>2. Monitoreo del laboratorio</b>	Pacientes con función renal o hepática alterada, revisión oftalmológica c/3 meses, prueba de Ishihara. Si no existe ningún síntoma c/4 - 6 meses.
<b>3. Monitoreo clínico.</b>	El riesgo de la toxicidad retiniana se puede presentar cuando la dosis acumulada es mayor de 800g y la edad > 70 años. En pacientes con alteración hepático o renal, si la dosis es mayor de 6.0-6.5 mg/Kg. puede existir un incremento de la toxicidad retiniana. Puede asociarse a trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos), miopatía, hiperpigmentación, neuropatía periférica, vértigo.
<b>4. Compromiso del paciente en el monitoreo de los antimaláricos.</b>	Observar si hay disminución de la visión nocturnas, pérdida de la visión periférica, visión vidriosa. Suspender la medicación, consultar al oftalmólogo e informar al reumatólogo.

Antimalaricos: Cloroquina, Hidroxicloroquina. *GUTIÉRREZ DÁVILA, Juan Martín et al. Proyecto iss – ascofame, Guías de practica clínica basadas en la evidencia. Bogotá. 38p. 1998.*

Puede asociarse a trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos), miopatía, hiperpigmentación, neuropatía periférica, vértigo.

Observar si hay disminución de la visión nocturnas, pérdida de la visión periférica, visión vidriosa. Suspender la medicación, consultar al oftalmólogo e informar al reumatólogo.

### **5.11. CRITERIOS DE REMISION DE LA ARTRITIS REUMATOIDEA (Pinals)**

1. Rigidez matinal menor de 15 minutos.
2. Ausencia de síntomas o signos de dolor.
3. No fatiga.
4. Ausencia de sensibilidad articular o dolor con los movimientos.
5. No inflamación a nivel de tejidos blandos a nivel articular o las cubiertas tendinosas.
6. Velocidad de sedimentación globular (Westergren) menor de 30 mm/ hora en las mujeres o 20 mm en los hombres.

### **5.12. MONITOREO QUIRURGICO**

El objetivo fundamental del tratamiento de la artritis reumatoidea es evitar la incapacidad funcional y deformación; sin embargo, a pesar de un tratamiento óptimo, un paciente puede tener alteraciones del aparato articular y desarrollar dolor o limitación de la función y finalmente presentar un daño estructural articular.

Los procedimientos quirúrgicos más corrientes en la AR son, la resección de las cabezas de los metatarsianos o reemplazo total de rodillas y caderas y cirugías de hombros y manos, resección de estiloides, tenorrafia, etcétera.

Este tipo de cirugía requiere un equipo médico quirúrgico bien entrenado y para ello, es importante conocer la institución, la experiencia de los cirujanos, el manejo pre y posoperatorio del paciente y la rehabilitación, ya que se necesitan personas expertas en terapia física y ocupacional para restaurar y optimizar la función.<sup>42</sup>

---

<sup>42</sup> GUTIÉRREZ Dávila, Juan Martín et al. Op cit., p. 32.

## **6. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN**

En los pacientes que asisten a la consulta en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva a los cuales se les establece el diagnóstico de Artritis Reumatoide y que son tratados con ARMES, el inicio de la mejoría clínica se calcula a un promedio de tiempo de tres meses posteriores a la administración de los mismos.

En los pacientes que asisten a la consulta en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva a los cuales se les establece el diagnóstico de Artritis Reumatoide y que son tratados con ARMES, debido a la gama de efectos Adversos tales como Hepatotoxicidad, Nefrotoxicidad Aplasia medular, náuseas, Vómito, Toxicidad retiniana, etc.. Aunado a las condiciones socioeconómicas de los Pacientes, la adherencia al tratamiento es limitada, lo que prolonga por un espacio mayor de tiempo el inicio de la mejoría clínica.

## 7. VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION	SUBVARIABLES	CATEGORIAS	NIVEL DE MEDICION	INDICADORES
CARACTERÍSTICAS DEMOGRAFICAS	Características sociales de la población y de su desarrollo a través del tiempo	EDAD	16 – 20 años 21 – 30 años 31 – 40 años 41 – 50 años 51 – 61 años > 61 años	Numérico	Porcentaje
		SEXO	Femenino Masculino	Nominal	Porcentaje
NIVEL SOCIOECONÓMICO	Se refiere a la sociedad considerada en términos económicos	Estrato	1 2 3 4 5 6	Ordinal	Porcentaje
TRATAMIENTO	Método para combatir, mejorar o prevenir una enfermedad, trastorno o lesión.	Farmacológico	- Drogas inductoras de remisión sales de oro, cloroquina, hidroxicloroquina, metotrexate, sulfasalazina, azatioprina, penicilamina).	Nominal	Porcentaje

<p>REACCIONES ADVERSAS</p>	<p>Efectos deletéreos a nivel físico y fisiológico debido a la administración de determinado fármaco</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Metotrexate:</b> Estomatitis, alopecia, náusea, vómito, infecciones, teratogenicidad, mielosupresión, fibrosis hepática, cirrosis, infiltrados pulmonares o fibrosis pulmonar, proteinuria,</li> <li>• <b>Antimaláricos:</b> Toxicidad macular, visión borrosa, dificultad para la acomodación.</li> <li>• <b>Sulfazalazina:</b> Mielosupresión hepática</li> <li>• <b>Sales de Oro:</b> Mielosupresión, proteinuria</li> <li>• <b>D-Penicilamina:</b> Mielosupresión, proteinuria</li> <li>• <b>Azatioprina:</b> Mielosupresión, hepatotoxicidad, desórdenes linfoproliferativos</li> </ul>	<p>Si o NO</p>	<p>Nominal</p>	<p>Porcentaje</p>
----------------------------	--	--	----------------	----------------	-------------------

RESPUESTA TERAPEUTICA	Gado de mejoría observada con la administración de terapia farmacológica	a. Rigidez matinal. b. Presencia de dolor. c. Dolor articular con el movimiento. d. Presencia de inflamación a nivel de tejidos blandos, articular o de cubiertas tendinosas. e. Velocidad de sedimentación globular: Hombre < 20 Mujer < 30	Si o No	Nominal	Porcentaje
		- Grado de dolor articular	1/5 2/5 3/5 4/5 5/5	Ordinal	
		a. Estado de ánimo.	Excelente Bueno	Ordinal	
		b. Estado funcional.	Regular Malo		
		Tiempo de aparición de respuesta Terapéutica	En meses: 1-3 4-6 7-9 10-12	Numérico	

## **8. DISEÑO METODOLÓGICO**

### **8.1 TIPO DE ESTUDIO**

Se realizó un estudio descriptivo transversal y retrospectivo, en el cual se identificó la respuesta terapéutica y los efectos adversos en aquellos pacientes que cursaban con artritis reumatoidea durante el periodo 2002 – 2004, que estaban siendo manejados terapéuticamente para el control y remisión de su enfermedad con distintos esquemas de tratamiento en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

### **8.2 ÁREA DE ESTUDIO**

Este estudio será realizado en la E.S.E Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo; entidad que se encuentra ubicada en la calle 9 con carrera 15 en la ciudad de Neiva-Huila. Es una institución estatal de tercer nivel de atención en salud, la cual atiende los casos remitidos de los diferentes hospitales regionales del sur de Colombia y de las distintas EPS del departamento del Huila.

El estudio se llevara a cabo específicamente en el servicio de medicina interna de dicha institución, la cual cuenta con el personal capacitado, constituido por médicos internistas, jefes de enfermería, auxiliares de enfermería, residentes de medicina interna y estudiantes internos.

Los casos de artritis reumatoidea se tomaran analizando las historias clínicas reportadas en el periodo comprendido entre el 2002 al 2004, documentos que se encuentran reposando en el archivo de gestión ubicado en el sótano de dicha institución.

### **8.3 POBLACIÓN Y MUESTRA**

Para la realización del estudio se tomará como universo a la población adulta que ingreso a la E.S.E Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo con el diagnostico artritis



reumatoidea. La muestra para la elaboración del estudio serán todos los casos con diagnóstico de artritis reumatoidea reportadas en el periodo comprendido entre el 2002 al 2004. Estos casos provienen de todos los municipios del Huila y demás municipios aledaños que tiene como Hospital de referencia a esta entidad.

#### **8.4 TECNICA DE RECOLECCION DE DATOS E INSTRUMENTO**

La técnica utilizada para la recolección de datos será la revisión documental, la cual consiste en examinar y analizar la información registrada en las historias clínicas que se encuentran en el archivo de la ESE Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo; para llevar a cabo el procedimiento antes mencionado, diligenciamos un permiso para acceder a las historias clínicas y obtener de esta manera los datos pertinentes para el presente estudio.

Una vez aprobado el permiso, nos dirigimos al departamento de sistemas sitio en el cual nos fue proporcionado los números de las historias clínicas de aquellos pacientes que previamente habían sido diagnosticados de padecer Artritis Reumatoidea.

Para la recolección de datos se escogió como método un cuestionario o instrumento de recolección de datos (ver anexo 3), el cual es de fácil manejo y nos permite codificar, tabular y de esta manera agilizar el análisis de datos con la mayor objetividad posible, dicho instrumento fue diligenciado única y exclusivamente por parte de los investigadores a cargo del trabajo. El formulario consta de los siguientes ítems:

- Datos sociodemográficos
- Tratamiento farmacológico
- Estado de respuesta terapéutica
- Tiempo de respuesta terapéutica
- Tiempo de respuesta terapéutica
- Reacciones adversas con la terapia antirreumática
- Hallazgos positivos al examen físico

#### **8.5 PRUEBA PILOTO**

Mediante la asesoría del doctor Alberto Alarcón se logró la consecución del instrumento de aplicación; discutiendo las variables de la prueba, se dejó lo que al concepto del docente, fuera pertinente para el estudio, teniendo en cuenta que los ítems estuvieran dentro del marco de los objetivos propuestos.

Previa autorización se procedió a la aplicación del instrumento en 5 historias clínicas, encontrando que el instrumento cumplía con los requisitos de aplicabilidad, al ser manejable y de fácil ejecución.

Se observó que el instrumento era adecuado para la realización del estudio de investigación.

## **8.6 CODIFICACION Y TABULACION**

La tabulación es la clasificación, organización y codificación de la información cuantitativa recogida, que implica determinar en que se presentaran los datos obtenidos para las diferentes variables incluidas en el estudio.

La información obtenida en la recolección de datos se recopiló en el instrumento desarrollado para tal efecto y se tabuló en Epi-info versión 3.2 – 2004.

## **8.7 FUENTES DE INFORMACION**

La fuente de información es indirecta, ya que fue tomada de las historias clínicas que tuvieron como diagnóstico definitivo Artritis Reumatoidea, durante los años 2002 – 2004.

## **8.8 PLAN DE ANALISIS DE RESULTADOS**

Una vez fueron recolectados y tabulados los datos, el análisis de los mismos se realizó mediante el programa estadístico Epi- info versión 3.2 – 2004, que fue creado por el Center Disease Control (CDC) de Atlanta, con el objetivo de que sea usado por los profesionales del área de la salud para la creación y manejo de bases de datos y aplicaciones estadísticas. Dicho software permite y facilita la elaboración de tablas, gráficos de frecuencia y análisis estadístico de los datos introducidos mediante la elaboración de un cuestionario para dicho fin.

## 9. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Para llevar a cabo el presente estudio se tomaron los datos de las historias clínicas de aquellos pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoidea que consultaron entre los años 2002 a 2004; el proceso de recolección de datos se realizó durante el periodo comprendido entre febrero y abril de 2005, se tomaron 70 historias clínicas, pero de estas se tomaron 66, teniendo en cuenta que 4 de ellas se excluyeron por que habían sido mal clasificadas según la Clasificación Internacional de Enfermedades, y sus diagnósticos no se correspondían con el de nuestro interés.

### 9.1 CARACTERISTICAS SOCIODEMOGRAFICAS




**Tabla 8. Rangos de edad de los pacientes con Artritis Reumatoidea en el H.U.M.P 2002-2004**

Edad:	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado	
> 61 Años	4	6,1%	6,1%	
16 - 20 Años	2	3,0%	9,1%	
21 - 30 Años	3	4,5%	13,6%	
31 - 40 Años	14	21,2%	34,8%	
41 - 50 Años	23	34,8%	69,7%	
51 - 60 Años	20	30,3%	100,0%	
<b>Total</b>	66	100,0%	100,0%	

La mayoría de pacientes se encontraban en el rango de edad de 41-50 años; el 65.1 % se encontraba en el rango de edad de 41- 60 años y eran la mayoría de la población; es de vital importancia observar en la tabla cómo a medida que aumenta la edad, la cantidad de población con artritis reumatoidea aumenta de manera proporcional, con un pico máximo en el rango de edad de 41 a 50 años de edad, y al llegar a la edad mayor a 60 años, se presenta una relación inversa entre la mayor edad con la frecuencia de presentación de la





artritis reumatoidea, al disminuir la frecuencia de presentación de la enfermedad en las personas mayores de 61 años.

**Tabla 9. Género de los pacientes con Artritis Reumatoidea en el H.U.M.P 2002-2004**

<b>Género</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>	
<b>Femenino</b>	51	77,3%	77,3%	
<b>Masculino</b>	15	22,7%	100,0%	
<b>Total</b>	66	100,0%	100,0%	


















Según el género se pudo determinar que en el hospital general de Neiva, se presenta una mayor incidencia de Artritis reumatoide en pacientes de sexo femenino, lo cual representaba el 77.3% del total de la población a estudio.

**Tabla 10. Estrato socioeconómico de los pacientes con Artritis Reumatoidea en el H.U.M.P 2002-2004**

<b>Estrato Socioeconómico:</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>	
<b>1</b>	19	28,8%	28,8%	
<b>2</b>	37	56,1%	84,8%	
<b>3</b>	10	15,2%	100,0%	
<b>Total</b>	66	100,0%	100,0%	




El 85 % de pacientes pertenecía a estratos socioeconómicos bajos, representados por los estratos 1 y 2; en el primero se encontraban 19 pacientes y en el segundo 37 pacientes.

**Tabla 11. Procedencia según municipio de los pacientes con Artritis Reumatoidea en el H.U.M.P 2002-2004**

Municipio	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado	
aipe	2	3,0%	3,0%	
Baraya	1	1,5%	4,5%	
Campoalegre	1	1,5%	6,1%	
Garzon	2	3,0%	9,1%	
Gigante	1	1,5%	10,6%	
La plata	1	1,5%	12,1%	
Neiva	40	60,6%	72,7%	
orito	1	1,5%	74,2%	
Palermo	8	12,1%	86,4%	
Paraguany	1	1,5%	87,9%	
Rivera	2	3,0%	90,9%	
Santa Maria	1	1,5%	92,4%	
Tello	2	3,0%	95,5%	
Teruel	1	1,5%	97,0%	
villavieja	1	1,5%	98,5%	
Yaguara	1	1,5%	100,0%	
<b>Total</b>	66	100,0%	100,0%	




**Tabla 12. Procedencia según Departamento de los pacientes con Artritis Reumatoidea en el H.U.M.P 2002-2004**

Departamento	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado	
--------------	------------	------------	----------------------	--

Huila	65	98,5%	98,5%	
Putumayo	1	1,5%	100,0%	
Total	66	100,0%	100,0%	

En los datos analizados según el municipio y departamento de procedencia (Tablas 11 y 12), se encontró que la mayoría de los pacientes que ingresaban al hospital HMP con diagnóstico de artritis reumatoidea en un 98.5 % provenía del departamento del Huila, con mayor prevalencia para el municipio de Neiva (60.6%); solo 1 paciente era proveniente del departamento de Putumayo.






**Tabla 13. Procedencia de los pacientes con Artritis Reumatoidea en el H.U.M.P 2002-2004**

Procedencia:	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado	
Rural	7	10,6%	10,6%	
Urbana	59	89,4%	100,0%	
Total	66	100,0%	100,0%	

Se analizó la procedencia al que pertenecían los pacientes, de acuerdo a los datos observados se pudo determinar que en el hospital general de Neiva, se presentaba una mayor incidencia de Artritis reumatoide en pacientes pertenecientes a la población urbana con el 89%, solamente 7 pacientes pertenecían al área rural.

## 9.2 CARACTERISTICAS CLINICAS

**Tabla 14. Hallazgos Positivos Al Examen Físico en los pacientes con Artritis Reumatoide en el H.U.M.P 2002-2004**

HALLAZGOS POSITIVOS EXAMEN FÍSICO	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado	
Crujido Articular	6	9.1%	9.1%	
Limitación al Movimiento	31	47.0%	56.1%	
Ninguno	28	42.4%	98.5%	
Subluxación	1	1.5%	100.0%	
Total	66	100.0%	100.0%	

Al analizar los datos obtenidos de el examen físico de los pacientes con Artritis reumatoide; se encontró que el 47% (31 pacientes) de los pacientes presentaba como hallazgo

dominante limitación al movimiento; en un menor porcentaje se encontraron otros hallazgos como crujido articular y Subluxación. Además se encontró que el 42% de los pacientes no presento ningún hallazgo en el momento del examen físico.

**Tabla 15. Otros hallazgos al examen físico de los pacientes con Artritis Reumatoidea en el H.U.M.P 2002-2004**

OTROS HALLAZGOS	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado	
coxoartrosis, sinovitis	1	1.5%	1.5%	
Deformidad de los dedos	4	6.1%	7.6%	
Flogosis en rodillas	3	4.5%	12.1%	
Flogosis en tobillos	3	4.5%	16.7%	
Ninguno	48	72.7%	89.4%	
roce en rodillas	6	9.1%	98.5%	
Sinovitis	1	1.5%	100.0%	
Total	66	100.0%	100.0%	




Al analizar los datos se encontraron otros hallazgos clínicos reportados por los pacientes como: roce en rodillas, sinovitis, coxoartrosis, deformidad de los dedos, flogosis en rodillas y tobillos; se pudo determinar que de ellas el roce en rodillas se presentaba en 6 pacientes (9.1%) y constituyó uno de los hallazgos reportados con mayor frecuencia, en segundo lugar se encontraba la deformidad de los dedos con 4 pacientes que la presentaban.

**Tabla 16. Rigidez Matinal en los pacientes con Artritis Reumatoidea en el H.U.M.P 2002-2004**

Rigidez matinal	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado	
No	49	74,2%	74,2%	
Si	17	25,8%	100,0%	
Total	66	100,0%	100,0%	

Se observa que el 74 % de los pacientes no presentaba rigidez matinal.









**Tabla 17. Inflamación tejido Blandos, Articular o Cubiertas Tendinosas en los pacientes con Artritis Reumatoidea en el H.U.M.P 2002-2004**

Inflamación tejido Blandos, Articular o Cubiertas Tendinosas	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado	
No	47	71,2%	71,2%	
Si	19	28,8%	100,0%	
Total	66	100,0%	100,0%	

Se observa que el 71, 2% no presentaba inflamación de tejidos blandos y tan solo un 28,8 % cursaban con inflamación.

### 9.3 RESPUESTA TERAPEUTICA

**Tabla 18. Número de pacientes según medicamento usado para el tratamiento de la Artritis Reumatoidea en el H.U.M.P 2002-2004**

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado	
Aines	4	6,1%	6,1%	
AINES + ARMED	17	25,8%	31,8%	
AINES + CORTICOIDE	2	3,0%	34,8%	
ARMED + CORTICOIDE + AINE	3	4,5%	39,4%	
Cloroquina	5	7,6%	47,0%	
Metrotexate	33	50,0%	97,0%	
Sales de Oro	2	3,0%	100,0%	
Total	66	100,0%	100,0%	

Entre los diferentes esquemas de tratamiento se observa que la mayoría de pacientes venían



recibiendo como tratamiento para su enfermedad Metotrexate (50%), en segundo lugar se presentaba la combinación de AINES más ARMED (26%).

**Tabla 19. Respuesta terapéutica según criterios de remisión de Pinal en pacientes con Artritis Reumatoidea en el H.U.M.P 2002-2004**

	a.	b.	c.	d.	e.	f.	g.
■ AINES	4	0	1	4	2	2	4
□ AINES + ARMED	13	6	0	11	0	7	5
▣ AINES + CORTICOIDE	0	0	0	0	0	0	0
▤ ARMED + CORTICOIDE + AINE	1	0	0	0	0	1	0
▥ CLOROQUINA	4	0	0	4	0	0	3
▧ METOTREXATE	26	5	13	7	7	3	17
▨ SALES DE ORO	1	0	0	0	0	1	1

*a. Rigidez matinal < 15 minutos o ausente.*

*b. Ausencia de síntomas o signos de dolor.*

*c. Ausencia de sensibilidad o dolor articular con el movimiento.*

*d. No hay inflamación a nivel de tejidos blandos a nivel articular o las cubiertas tendinosas.*

*e. Velocidad de sedimentación globular menor de 20 mm en las mujeres.*

*f. Velocidad de sedimentación globular menor de 30 mm en los hombres.*

*g. No hay Fatiga (estado funcional bueno).*

*Pinals RS, Masi AF, et al. Preliminary criteria for clinical remission in Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum. 1981; 24: 1308.*

Como se observa en la tabla, se destacan los siguientes aspectos: 26 (79%) pacientes de 33 tratados con Metotrexate, el 76% de los que estaban recibiendo AINES mas ARMED y 4 de 5 que eran tratados con Cloroquina no presentaban Rigidez; El 35% de pacientes manejados con aines mas ARMED, el 15 % de los pacientes tratados con Metotrexate no presentaban dolor; el 39 % de los pacientes manejados con Metotrexate y el 6 % de los manejados con AINE no presentaban dolor con el movimiento; de 5 (80%) pacientes manejados con Cloroquina, el 72 % de los manejados con Metotrexate, el 64% de los tratados con aines mas ARMED, y el 100 % de los tratados con AINES solos, no

presentaban inflamación de tejidos blandos, articulaciones o cubiertas tendinosas; 7 hombres tratados con Metotrexate tenían VSG < 20 y 7 mujeres con AINEs más ARMED tenían VSG < 30, el estado funcional era bueno en el 51% de los tratados con Metotrexate al igual que en 5 (29%) con AINEs más ARMED. Teniendo en cuenta los criterios de remisión de Pinals, es notable que entre los diferentes fármacos utilizados aquellos pacientes que estaban siendo tratados con Metotrexate presentaban una respuesta terapéutica sobresaliente, en segundo lugar se encuentra la combinación de AINEs más ARMED.

#### **9.4. TIEMPO DE RESPUESTA TERAPEUTICA**

**Tabla 20. Intervalo de tiempo en cual se presentaba Respuesta Terapéutica en pacientes con Artritis Reumatoide en el H.U.M.P 2002-2004**

	A+C+A	CLOROQUINA	METOTREXATE	SALES DE ORO	AINES + CORTICOIDES	AINES+ARMED	AINES	Total
I(1-6)	0	0	13	2	0	3	2	20
I(7-12)	0	2	11	0	0	3	0	16
I(13-18)	0	1	0	0	0	6	0	7
I(19-24)	0	0	0	0	0	1	1	2
I(25-30)	0	0	0	0	0	0	1	1
I(30-35)	0	0	0	0	0	0	0	0
I> 36	0	0	1	0	1	1	0	3
I No mejoría	3	2	8	0	1	3	0	17
ITotal pacientes	3	5	33	2	2	17	4	66

Como observamos, en aquellos pacientes manejados con Metotrexate, el 39 % presentó una respuesta terapéutica en el término de 1-6 meses, el 33 % presentaron una respuesta terapéutica en 7-12 meses; de esta manera el 72 % presentaron una respuesta terapéutica en el término de 1 año. El 24 % de aquellos que recibieron Metotrexate no presentaban respuesta terapéutica. Con AINES más ARMED el 35 % de pacientes presentaban mejoría en 13 a 18 meses.

## 9.5. REACCIONES ADVERSAS

**Tabla 21. Reacciones Adversas Digestivas en pacientes con Artritis Reumatoidea en el H.U.M.P 2002-2004**

Digestivas	Epigastralgia	%	Nauseas	%	Ninguna	%	Vómito	%	Total
Tratamiento									

Aines	0	0	0	0	4	100	0	0	4
AINES + ARMED	7	41,2%	7	41,2%	2	11,8%	1	5,9%	17
AINE + CORTICOIDE	1	50,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	50,0%	2
ARMED + CORTICOIDE + AINES	1	33,3%	1	33,3%	1	33,3%	0	0,0%	3
Cloroquina	0	0,0%	2	40,0%	3	60,0%	0	0,0%	5
Metotrexate	5	15,2%	3	9,1%	25	75,8%	0	0,0%	33
Sales de Oro	1	50,0%	0	0,0%	1	50,0%	0	0,0%	2

De los pacientes que recibieron AINES, ninguno presentaba reacciones adversas digestivas; al analizar las reacciones adversas digestivas aparecidas con la terapia AINES + ARMED se observó que 7 pacientes presentaron epigastralgia que corresponden al 41,2 % de estos pacientes, 7 pacientes presentaron náuseas, vómito se halló en 1 paciente; de 2 pacientes que recibieron aines más corticoides uno de ellos presentó vómito y otro presentaba epigastralgia; del total de los pacientes estudiados se encontró que tres de ellos estaban siendo manejados con una terapia múltiple para controlar la enfermedad, en la que se incluía ARMED + CORTICOIDE + AINE, uno de estos pacientes presentó epigastralgia, también 1 paciente presentó náuseas que corresponde al 33%, un paciente no presentó ninguna reacción adversa; de 5 que recibieron Cloroquina, el 40 % presentaba náuseas. Al analizar las reacciones adversas digestivas aparecidas con el Metotrexate se observó que el 24,2 % de los pacientes que corresponde a un total de 8 pacientes desarrollaron reacciones adversas de importancia como náuseas y epigastralgia.

De la totalidad de los pacientes estudiados se encontró que 2 de ellos estaba siendo manejado con Sales de Oro y 1 paciente desarrolló epigastralgia.

**Tabla 22. Reacciones Adversas Hematológicas en pacientes con Artritis Reumatoidea en el H.U.M.P 2002-2004**

<b>Hematológica Tratamiento</b>	<b>Anemia</b>	<b>%</b>	<b>Leucopenia</b>	<b>%</b>	<b>Ninguna</b>	<b>%</b>
Aines	0	0,0%	0	0,0%	4	100,0%
AINES + ARMED	10	58,8%	0	0,0%	7	41,2%
AINE + CORTICOIDE	0	0,0%	0	0,0%	2	100,0%
ARMED + CORTICOIDE + AINES	1	33,3%	0	0,0%	2	66,7%
Cloroquina	3	60,0%	0	0,0%	2	40,0%
Metotrexate	2	6,1%	5	15,2%	26	78,8%
Sales de Oro	2	100,0%	0	0,0%	0	0,0%

En aquellos pacientes que venían recibiendo AINES y la combinación AINE más Corticoide, no se presentaron reacciones adversas de tipo hematopoyéticas; al analizar las reacciones adversas Hematopoyéticas aparecidas con la combinación Aine + ARMED se observó que el 58.8% de los pacientes (10 pacientes) presentaron Anemia, 7 pacientes no presentaron ningún tipo de efecto adverso.

En los pacientes tratados con ARMED + CORTICOIDE + AINE se observa que uno de estos pacientes presentó Anemia. De aquellos pacientes que recibían Cloroquina, 3 presentaban anemia. Al analizar las reacciones adversas Hematológicas aparecidas con el Metotrexate, se observó que el 21.2 % de los pacientes que corresponde a un total de 7 pacientes desarrollaron reacciones adversas de importancia como Anemia y leucopenia. Al

correlacionar el volumen de pacientes con la frecuencia de reacciones adversas Hemáticas presentadas con Sales de Oro, se pudo ver que 2 pacientes desarrollaron anemia.

**Tabla 23. Reacciones Adversas Oftálmicas en pacientes con Artritis Reumatoidea en el H.U.M.P 2002-2004**

Oftálmicas Tratamiento	Visión Borrosa	%	Ninguna	%
Aines	0	0,0%	4	100,0%
AINES + ARMED	0	0,0%	17	100,0%
AINE + CORTICOIDE	0	0,0%	2	100,0%
ARMED + CORTICOIDE + AINES	0	0,0%	3	100,0%
Cloroquina	0	0,0%	5	100,0%
Metotrexate	4	12,1%	29	87,9%
Sales de Oro	0	0,0%	2	100,0%

No se encontraron reacciones adversas oftálmicas con ninguna de las modalidades de tratamiento a excepción de aquellos pacientes en quienes el medicamento de elección fue el Metotrexate, en los cuales se observó que un total de 4 pacientes desarrollaron reacciones adversas de importancia como visión borrosa.

**Tabla 24. Otras Reacciones Adversas en pacientes con Artritis Reumatoidea en el H.U.M.P 2002-2004**

Otras      Ce    %    Ed    %    Exa    %    Fie    %    Nin    %    Taq    %    Vé    %

Tratamiento	fal ea	em a	nte ma	bre	gun a	uica rdia	rti go							
Aines	0	0	0	0	0	0,0 %	0	0,0 %	4	100,0 %	0	0,0 %	0,0 %	
AINES + ARMED	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	7	41,1 %	8	47%	1	5,8 %	1	5,8 %
AINE + CORTICOIDE	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	2	100,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
AINE + CORTICOIDE + ARMED	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	2	66,7 %	1	33,3 %	0	0,0 %	0	0,0 %
Cloroquina	0	0,0 %	1	20,0 %	2	40,0 %	0	0,0 %	2	40,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
Metotrexate	4	12,1 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	29	87,9 %	0	0,0 %	0	0,0 %
Sales de Oro	0	0,0 %	0	0,0 %	1	50,0 %	0	0,0 %	1	50,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %

Al analizar las reacciones adversas de tipo general en pacientes tratados con AINEs mas ARMED, se observó que el 41.1 % de los pacientes (7 pacientes) presentaron Fiebre, taquicardia se observó en 1 paciente; en aquellos pacientes tratados con AINEs no se observaron reacciones adversas. Al analizar las reacciones adversas con AINE + CORTICOIDE + ARMED, se observo que 2 pacientes presentaron Fiebre. Se observó la aparición de Exantema en 2 pacientes y edema en uno de los pacientes que venían recibiendo Cloroquina; 4 pacientes tratados con Metotrexate presentaron cefalea; el 87.9 % restante de los tratados con Metotrexate no presentó otro tipo de reacción adversa adicional. Con sales de oro se observaron reacciones adicionales tales como exantema, en 1 paciente.

**Tabla 25. Reacciones Adversas Renales en pacientes con Artritis Reumatoidea en el H.U.M.P 2002-2004**

<b>Renales Tratamiento</b>	<b>Leucocituria</b>	<b>%</b>	<b>Ninguna</b>	<b>%</b>
Aines	0	0,0%	4	100,0%
AINES + ARMED	1	5,9%	16	94,1%
AINE + CORTICOIDE	0	0,0%	2	100,0%
AINE + CORTICOIDE + AINES	0	0,0%	3	100,0%
Cloroquina	0	0,0%	5	100,0%
Metotrexate	3	9,1%	30	90,9%
Sales de Oro	0	0,0%	2	100,0%

De los pacientes que venían recibiendo AINEs, AINE + CORTICOIDE, AINE + CORTICOIDE, Cloroquina y Sales de Oro no se encontraron reacciones adversas renales.

De los pacientes que estaban siendo tratados con AINEs mas ARMED sólo 1 presentó leucocituria. El 3 % de los pacientes en tratamiento con Metotrexate presentaban leucocituria.

**Tabla 26. Reacciones Adversas Pulmonares en pacientes con Artritis Reumatoidea en el H.U.M.P 2002-2004**



<b>Pulmonares</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>	
<b>Ninguna</b>	66	100,0%	100,0%	
<b>Total</b>	66	100,0%	100,0%	

Con ninguna de las estrategias de tratamiento de la Artritis Reumatoidea se presentaron reacciones adversas de tipo pulmonares.

## 10. DISCUSIÓN

La Artritis Reumatoide en el Hospital Universitario de Neiva, es una enfermedad relativamente frecuente, correlacionándose con la prevalencia y distribución mundial<sup>43-44</sup>; afecta principalmente a la población económicamente activa y genera grandes costos para el tratamiento de esta enfermedad y sus complicaciones al año por paciente<sup>45</sup>; se ha observado en el 60% de quienes eran menores de 65 años al inicio de la AR y tenían un trabajo estable, una reducción de los ingresos laborales del 50% en los hombres y del 25% en las mujeres, lo cual constituye un impacto económico y social de grandes proporciones por el grupo etáreo afectado, el cual es el de mayor productividad<sup>46</sup>, además genera gran morbilidad por sus manifestaciones clínicas y la severidad de las secuelas físicas tardías<sup>47</sup>, que afectan de manera significativa, la producción laboral de las personas afectadas por esta patología, por las deformidades incapacitantes las cuales tienen carácter permanente.

El estudio incluyó a 66 pacientes que tuvieron un diagnóstico definitivo de Artritis reumatoide, atendidos en el Hospital Universitario de Neiva en el periodo comprendido entre el 2002 al 2004; se observó que el 67 % de los pacientes se encontraban en el rango de edad de 21 a 50 años, esto no se correlaciona con las estadísticas mundiales actuales presentadas por algunos estudios que indican que su comienzo es entre los 20 y 45 años de edad<sup>48</sup>, en el presente estudio se observó una presentación de la enfermedad mayor en el grupo de edad de 41 a 60 años (69.7 % ), lo que se correlaciona con el rango de edad de mayor presentación de la enfermedad según estudios realizados con anterioridad, esta diferencia aunque no marcada comparada con los rangos de presentación a nivel mundial podría explicarse por las diferencias topográficas y climáticas que pueden modificar su presentación<sup>49</sup>, al comparar los resultados de este estudio con los estudios en los cuales se observan tendencias similares de presentación, vemos que el sitio de realización de estos estudios comparten características similares tanto topográficas como climáticas. Por otro lado, se menciona que hay un pico de presentación después de los 60-65 años de edad y en el presente estudio sólo un 6.1 % de pacientes presentó la enfermedad después de los 60.

En un estudio realizado sobre 2.000 pacientes con A.R se encontró que su comienzo fue más frecuente en la cuarta década (33.80%) seguida por la quinta con un 25.89%; 80% de

---

<sup>43</sup> CABALLERO URIBE, Carlo Vinicio et al. Op cit. 6. p.243

<sup>44</sup> ABELLO BANFI, Mauricio. Op cit. 12. p.1

<sup>45</sup> PUGNER KM, Scott Di y HOLMES JW, Hieke K. Op cit 7, p. 305

<sup>46</sup> SCOTT D L ,Smith C, Kingsley G. Joint damage and disability in rheumatoid arthritis: an updated systematic review. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(supp31):S20-S28.

<sup>47</sup> DM, Mitchell; PW, Spitz. Young D. Op cit 15, p 706-714

<sup>48</sup> ABELLO BANFI, Mauricio. Op cit. 12. p.1

<sup>49</sup> MASI A, MEDSGER T. Epidemiology of the Rheumatic Diseases. Rheumatoid. Arthritis. En McCarty DJ.: Arthritis and Allied Conditions. 11ª ed.. Philadelphia. Lea and Febiger. 1989: 16-54.

los pacientes pertenecía al sexo femenino y 20% al masculino<sup>50</sup>, lo cual se correlaciona con los hallazgos de nuestro estudio, ya que de los 41 a los 50 años se presentó el 34.8% de casos, mientras que en la quinta década (51-60) se presentó el 30.3 % de casos; por otro lado el sexo femenino se presentó en el 77.3 % (51) de casos y el sexo masculino en el 22.7 % (15), es decir 3.4 mujeres por cada hombre, lo cual una vez mas se correlaciona con las estadísticas mundiales las cuales indican que hay una proporción de 3.2 a 1 (M : H)<sup>51</sup>.

En los datos analizados según el departamento y municipio de procedencia se encontró, que la mayoría de los pacientes que ingresaban al hospital HMP con diagnóstico de artritis reumatoidea en un 98.5 % procedían del departamento del Huila, con un mayor número de casos para el municipio de Neiva; solo el 1.5% de los pacientes era proveniente del departamento Putumayo; como era de esperarse, debido a que el Hospital Universitario es centro de referencia del departamento del Huila y del sur Colombiano. De los municipios que presentaban mayor número de casos Neiva presentó la mayoría con el 66.6 % de casos, estos hallazgos se correlacionan probablemente con la mayor densidad poblacional que maneja Neiva con respecto a los otros municipios.

Se encontró que la mayoría pertenecía a la población del área urbana (89.4; esto podría explicarse por la facilidad para el acceso a los servicios de salud de la población del área urbana, sumado al hecho de la mayor concentración de la población en las áreas urbanas con respecto a la población rural.

Se analizó el estrato socioeconómico al que pertenecían los pacientes, de acuerdo a los datos observados se pudo determinar que en el hospital general de Neiva, se presentaba una mayor incidencia de Artritis reumatoide en pacientes pertenecientes a los estratos socioeconómicos 1 y 2 (84.8%), podríamos decir que nuestros hallazgos se correlacionan con las estadísticas mundiales que indican que la prevalencia de esta enfermedad es mayor en estratos socioeconómicos bajos y de un nivel educativo precario<sup>52</sup>, pero es importante tener en cuenta que el hospital universitario por ser centro de referencia de pacientes vinculados y subsidiados y teniendo en cuenta que es un hospital público, la mayoría de sus usuarios son de estratos socioeconómicos bajos por lo cual no podríamos afirmar que la Artritis Reumatoidea se presente con mayor frecuencia en los estratos bajos; se hace necesario la realización de estudios que incluyan tanto a las instituciones públicas como privadas del departamento con el fin de tener una aproximación mas fidedigna al respecto.

Tradicionalmente se han utilizado para la evaluación y seguimiento de los pacientes los signos y síntomas de mayor impacto de la enfermedad<sup>53</sup>; al analizar nuestros pacientes encontramos que un gran número estaba presentando la forma activa de esta enfermedad

---

<sup>50</sup> PEÑA M. Artritis Reumatoidea. 30 años de experiencia. 1ª. Edición. Bogotá. Editorial Servioffset 1997.

<sup>51</sup> CABALLERO URIBE, Carlo Vinicio et al. Op cit 6. p. 243

<sup>52</sup> GUTIÉRREZ DÁVILA, Juan Martín et al. Proyecto iss – ascofame, Guías de practica clínica basadas en la evidencia. Bogotá. 38p. 1998)

<sup>53</sup> CABALLERO URIBE, Carlo Vinicio et al. Op ci.t 7. p. 39

con las secuelas típicas de la progresión de ésta patología; se encontró que casi el 50% presentaba como hallazgo dominante limitación al movimiento, en un menor porcentaje se encontraron otros hallazgos como crujido articular y subluxación; un número no despreciable presentaba roce en rodillas (9.1%) y otro tanto 6.1 % deformidad en dedos, sumado a esto el 74% presentaba rigidez matinal y un 29 % cursaban con inflamación de tejidos blandos, articular o de cubiertas Tendinosas.

Entre los diferentes esquemas de tratamiento, se encontró que la mayoría de pacientes estaba recibiendo como tratamiento para su enfermedad Metotrexate (50%), en segundo lugar se presentaba la combinación de AINEs mas ARMED (26%); en esta terapia combinada el ARMED usado fue el Metotrexate; Así tenemos que en nuestro estudio el 76% estaba recibiendo para su enfermedad tratamiento con Metotrexate, estas estrategias de manejo se corresponden con la mejor respuesta terapéutica que se obtuvo con estos esquemas, tomando como parámetro para evaluar su eficacia, los criterios de Pinals<sup>54</sup> (rigidez matinal < 15 minutos o ausente, ausencia de síntomas o signos de dolor, ausencia de sensibilidad o dolor articular con el movimiento, no hay inflamación a nivel de tejidos blandos a nivel articular o las cubiertas tendinosas, velocidad de sedimentación globular menor de 20 mm en las mujeres, velocidad de sedimentación globular menor de 30 mm en los hombres, no hay Fatiga); esto a su vez se correlaciona con la literatura donde se describe el mejor potencial de los ARMED y en especial el Metotrexate para cumplir las metas terapéuticas y se asocia con reducción de la morbilidad y la mortalidad en la AR, además se recomienda su uso en el paciente con diagnóstico establecido, lo más temprano posible, antes de la aparición de cambios erosivos. El MTX es considerado por la mayoría de reumatólogos como el ARMED de elección inicial, solo o combinado, debido a su perfil favorable de eficacia y toxicidad, además de ofrecer el beneficio más predecible, al demostrarse en una amplia experiencia que más de 50% de los pacientes continúan recibiendo este tratamiento después de tres años, a diferencia de los otros ARMED.<sup>5556</sup>

Según la literatura los ARMED se caracterizan por el inicio de acción gradual (entre uno y seis meses)<sup>57</sup>, en nuestro estudio se observó que aquellos pacientes manejados con Metotrexate, el 39 % presentó una respuesta terapéutica en el término de 1-6 meses, el 33 % presentaba una respuesta terapéutica en 7-12 meses; de esta manera el 72 % exhibieron una respuesta terapéutica en el termino de 1 año. El 24 % de aquellos que recibieron Metotrexate no presentaba respuesta terapéutica. Con AINES más ARMED el 35 % de pacientes mostraban mejoría en 13 a 18 meses; el hecho de que se empiece a observar

---

<sup>54</sup> PINALS RS, Masi AF, et al. Preliminary criteria for clinical remission in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 1981; 24: 1308.

<sup>55</sup> FRIES J. F., Williams C. A., Morfeld D., Singh G., Sibley J. Reduction in Long-term Disability in Patients with Rheumatoid Arthritis by Disease-modifying Antirheumatic Drug-based Treatment strategies. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 616-622.

<sup>56</sup> WEINBLANTT M. E., Kaplan H., Germain B. F. Methotrexate in Rheumatoid Arthritis a Five Year Prospective Multicenter Study. *Arthritis Rheum.* 1994; 34: 1492-1498.

<sup>57</sup> CABALLERO URIBE, Carlo Vinicio et al. Op cit 5, p 244.

mejoría de manera mas tardía comparada con las estadísticas mundiales podría explicarse por la poca adherencia que algunos pacientes mostraban al tratamiento, problemas de índole económica, así como también las posibilidades de desplazamiento de algunos de ellos que limitaban en cierta medida su acceso a la institución hospitalaria, además se detectó que las reacciones adversas que con estas modalidades terapéuticas se presentaban, eran por sí solas un importante factor para no continuar con la terapia prescrita, o para suspenderla a intervalos entre una u otra consulta.

Con relación a los hallazgos que se obtuvieron en la aparición de efectos adversos, nombrando algunos de los puntos más significativos podríamos enunciar lo siguiente, en la implantación de terapia antirreumática en la que el medicamento de elección fue el Metotrexate, al analizar las reacciones adversas digestivas aparecidas se observó que el 24.2 % de los pacientes que corresponde a un total de 8 pacientes desarrollaron reacciones adversas de importancia como nauseas y epigastralgia, estos hallazgos se correlacionan fuertemente con la literatura medica<sup>5859</sup>, si analizamos que en la Artritis reumatoidea se utilizan dosis relativamente pequeñas para su manejo, comparadas con mega dosis administradas cuando el metotrexate se utiliza como fármaco antineoplásico y en la que sus reacciones adversas son mucho mas frecuentes y severas; se podría inferir que la aparición de reacciones adversas de tipo digestivo, se desarrollan no solo por las propiedades farmacológicas del medicamento, sino que además es dosis dependiente.

Del total de los pacientes estudiados se pudo ver que tres de ellos estaban siendo manejados con una terapia múltiple para controlar la enfermedad, en la que se incluía ARMED + CORTICOIDE + AINE, esto muy seguramente por su estado avanzado de la enfermedad y el poco control de la enfermedad con terapia convencional, lo importante se da al observar que uno de estos pacientes presento epigastralgia que corresponde al 33% , también el paciente presento nauseas que corresponde al 33%, un paciente no presento ninguna reacción adversa, a pesar que aunque los datos obtenidos en estos tres pacientes son importantes, faltaría estudiar de manera mas amplia y profunda con mayor numero de pacientes en nuestro medio, para poder extrapolar los datos obtenidos a la población general o para correlacionar con la literatura medica existente acerca de la combinación de este tipo de medicamentos.

En aquellos pacientes que estaban recibiendo AINEs mas ARMED, se encontró que un 82, 4 % de ellos presentaban reacciones adversas tipo digestivas, dadas principalmente por Epigastralgia y Nauseas con un 41% para cada una de ellas, de esta manera podemos correlacionar los datos hallados con la literatura, la cual menciona que con los AINEs se potencia la capacidad gastrolesiva de los ARMED.

---

<sup>58</sup> BEJIA,I et al. op cit. .3

<sup>59</sup> KENNETH H, Fye. Op cit 33

En pacientes cuyo fármaco de elección era las Sales de Oro, al correlacionar el volumen de pacientes con la frecuencia de reacciones adversas digestivas, se pudo ver que el 50 % (10 pacientes) desarrolló epigastralgia, este hallazgo resulta interesante si lo correlacionamos con la literatura médica en la cual se menciona que las Sales de Oro en su forma Oral es la forma mejor tolerada por los pacientes<sup>60</sup>, y no se documenta la epigastralgia como reacción adversa, este resultado podría ser un hallazgo incidental, explicándose que este paciente estuviera cursando con una enfermedad ácido péptica, o que realmente fuera una reacción debido al fármaco, lo cual sería interesante estudiar a mayor profundidad para analizar si realmente se debe a este tipo de terapia.

Cuando se evaluaron las reacciones adversas hematológicas con el uso AINES + ARMED, se observó que el 58.8% de los pacientes (10 pacientes) presentaba anemia a la revisión de la historia clínica tomando como parámetro principal de este diagnóstico el cuadro Hemático, el restante 41,2% que corresponden a 7 pacientes no presentaron ningún tipo de efecto adverso, estos hallazgos se correlacionan de manera significativa con la literatura médica, en la cual se documenta datos similares a los encontrados en nuestro estudio, se podría inferir que se demuestran las propiedades de disfunción Hemática que por se poseen los ARMEDs, donde la Anemia Hipo o Aplásica se documenta con una frecuencia significativa y le confieren a este tipo de reacciones gran importancia no solo por su valor patológico sino por su frecuencia, si analizamos que se estaba adicionado fármacos tipo AINES a los cuales se le menciona la anemia como posible efecto, podría producirse un posible factor potenciador para que aumente la frecuencia de alteraciones hematológicas.

Cuando se evaluaron las reacciones adversas Hematológicas con el uso de Metotrexate se observó que el 22.6 % de los pacientes que corresponde a un total de 8 pacientes desarrollaron reacciones adversas de importancia como Anemia y leucopenia, estos hallazgos se correlacionan fuertemente con la literatura médica<sup>61,62</sup>, en la cual se documenta datos similares a los encontrados en nuestro estudio, se podría inferir que se demuestran las propiedades de disfunción Hemática que por se poseen los ARMEs y en este caso especial el Metotrexate ya que interviene en la vía del ácido fólico, al inhibir la dihidrofolato reductasa, y este efecto aumenta la posibilidad de presentarse anemia del tipo megaloblástica, leucopenia y/o pancitopenia y hace que este tipo de reacciones se documenten con una frecuencia significativa y le confieran a este tipo de alteraciones gran importancia no solo por su valor patológico sino por su frecuencia, cabe recordar como se había mencionado en un análisis anterior que sus efectos son más marcados con la administración de dosis altas.

---

<sup>60</sup> ORTIZ AGUILERA, Eduardo et al. Op cit 4.

<sup>61</sup> HASSAN W. op cit. 34

<sup>62</sup> BLACKBURN WD, Prupas Jr, Silverfield J, et al. Op cit. 34

Al analizar las reacciones adversas oftalmológicas con el uso de AINES + ARMED, se observó que el 100% de los pacientes estudiados no presentó ninguna reacción adversa de este tipo, podría inferirse que el resultado es significativo si miramos que la asociación mas frecuente es un AINEs mas Metotrexate y este tipo de ARMED no tiene propiedades farmacológicas, ni se ha documentado estos efectos que hagan indicar que es toxico a nivel ocular, por tal motivo se podría inferir que esta combinación no confiere mayor riesgo a nivel oftálmico que el de la población general.

Al analizar la frecuencia de efectos adversos a nivel oftálmico con el uso de Cloroquina, se observo que ningún paciente ha desarrollado hasta el momento toxicidad ocular, de todas formas es necesario tener en cuenta a estos 5 pacientes ya que en múltiples estudios y en general en la literatura medica se han informado efectos como visión borrosa, toxicidad macular y retiniana que hacen que su uso se haga de manera restringida o con mucho control, sopesando riesgo beneficio<sup>63</sup>, seria interesante realizar un seguimiento en el tiempo a estos pacientes para documentar la aparición o no de este tipo de reacciones, o profundizar con mayor numero de pacientes que tengan esta terapia implantada y mirar cual es la frecuencia real de las alteraciones oftalmológicas.

Con respecto al uso de Metotrexate al analizar las reacciones adversas oftalmológicas aparecidas se observo que el 12.1 % de los pacientes que corresponde a un total de 4 pacientes desarrollaron reacciones adversas de importancia como visión borrosa, es de interés estos resultados ya que dentro de los posibles efectos adversos documentados en la literatura medica, con la utilización de este fármaco no se documentan reacciones oftálmicas, se podría analizar de varias formas, primero que realmente con estos hallazgos se comprueba que con la utilización a largo plazo de Metotrexate se afecta de alguna manera la visión , y que por tanto valdría la pena estudiar a estos pacientes para confirmar la relación de las alteraciones con el fármaco, o ampliar mas la población a estudio para observar la aparición o no de reacciones de este tipo, segundo dado que nuestra población a estudio eran pacientes por encima de los 16 años de edad, y aun mas, que el 86.3% del total de los estudiados estaban por encima de los 30 años, edades donde son relativamente frecuentes por proceso de envejecimiento natural, la aparición de defectos de la refracción , lo que podría explicar el 12.9% de alteraciones oftalmológicas encontradas.

En la implantación de terapia antirreumática adicionando (AINES+ARMED+CORTICOIDE), al analizar las reacciones adversas a nivel general, aparecidas se observo que el 41.1 % de los pacientes (7 pacientes) presentaba Fiebre, taquicardia 5.8 % que corresponde a 1 paciente, son de interés estos resultados ya que estas reacciones son especificas de las utilización de Sulfazalacina, y de todos los pacientes estudiados ningún paciente recibió este fármaco, y tampoco se explicaría por la utilización de los AINEs, este resultado se podría analizar de dos maneras la primera que realmente con otros ARMEDs de uso mas frecuente como el Metotrexate, también se presentan estos efectos, los cuales no

---

<sup>63</sup> ORTIZ AGUILERA, Eduardo et al. Op cit 4.

habían sido descritos anteriormente en la literatura, o segundo que son hallazgos incidentales a la hora de la revisión de las historias clínicas pudiendo explicarse por la presencia de un proceso infeccioso que originara que se obtuvieran estos resultados.

Es común que con la utilización de Cloroquina a largo plazo como en el tratamiento de la Artritis Reumatoidea se produzcan reacciones o efectos adversos a nivel general, dentro de estos se mencionan con una frecuencia comparable a los resultados de nuestro estudio la aparición de Exantema o rash cutáneo y de edema<sup>64</sup>, que corresponden al 50% de los pacientes que tenían este tipo de terapia; sin embargo resulta muy difícil extrapolar los resultados por el volumen de pacientes en nuestro estudio; de todas formas estos resultados podrían compararse con los que se informan en la literatura y podrían ser un buen punto de partida para quien quisiese profundizar en lo referente a este tema.

Analizando la frecuencia de aparición de reacciones adversas a nivel del sistema renal, se puede concluir observando los datos obtenidos, que es significativa la relación que existe entre los resultados obtenidos con la administración de AINES + ARMEDs (el ARMED usado fue Metotrexate), ya que el 5.9 % de los pacientes presento algún tipo de alteración renal, en este caso Leucocituria, un 9.1 % de los pacientes de los que solo recibieron Metotrexate como terapia de elección, presentó resultados similares; estos hallazgos se correlaciona con lo divulgado hasta el momento en la literatura medica con respecto de la utilización del Metotrexate, en donde se recomienda antes de su implantación la vigilancia de la función renal y seguimientos periódicos a partir de su utilización y un seguimiento estricto por una persona experta<sup>65</sup>, con respecto a los demás esquemas de tratamiento no se presentaron alteraciones en el sistema renal, de todas formas el volumen de pacientes con los otros esquemas es reducido lo que impide una real certeza de estos resultados y mas aun, si se mira que con estos fármacos también se documentan aunque de manera poco frecuente alteraciones renales.

Con ningún tipo de terapia se presentaron reacciones adversas de índole respiratorio.

## 11. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

---

<sup>64</sup> SANDERS M. op cit 26

<sup>65</sup> ORTIZ AGUILERA, Eduardo et al. Op cit 4



- La Artritis Reumatoidea genera un gran impacto económico en la población laboralmente activa.
- La Artritis Reumatoidea es una enfermedad de relativa frecuencia en el Huila y la población más afectada es la del área urbana.
- Un buen número de pacientes están cursando con la forma activa de la enfermedad.
- El fármaco de mayor uso fue el Metotrexate administrado solo o combinado con AINEs.
- Se obtuvo una mejor respuesta terapéutica con el uso de Metotrexate administrado como monoterapia; el segundo lugar se presentaba con la combinación ARMED (Metotrexate) más Aines.
- La mayoría de pacientes presentaba una respuesta terapéutica en el término de 1 año.
- Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia en los pacientes con Artritis Reumatoidea fueron de tipo Digestivo, presentándose principalmente en pacientes que recibían tratamiento combinado de ARMED+AINEs.
- Un buen número de pacientes presentó reacciones adversas de tipo hematológicas (Anemia) recibiendo como terapia el Metotrexate.
- En una cantidad no despreciable de pacientes tratados con Metotrexate se presentan alteraciones renales.
- Por todo lo anterior merece un gran interés el hecho de entender que desde la aparición de los Armes, la historia natural de la Artritis reumatoide ha cambiado notablemente hasta el punto de lograr muchas veces la remisión de la enfermedad y un buen control de los síntomas, de todas formas no hay que dejar de lado la aparición de múltiples reacciones no deseables con este tipo de terapia, y es allí donde el clínico entra a jugar y a tener gran importancia, teniendo rigurosa vigilancia tanto de los hallazgos del examen físico cuando el paciente asiste a control, así como también de los resultados en los paraclínicos seriados para seguir de cerca la función de los múltiples sistemas donde pueden presentarse efectos adversos, y no se puede olvidar el enfoque multidisciplinario o el apoyo que se debe tener con otras especialidades.

- Se pudo ver que muchos datos son significativos y se correlacionan con la literatura descrita y otros datos son hallazgos no descritos anteriormente, los cuales serían un buen punto de partida para investigar la real frecuencia de estos hallazgos; teniendo en cuenta el volumen utilizado de pacientes, dado que algunos fármacos no son de uso tan frecuente, sus hallazgos difícilmente se podrían extrapolar a la población general, sin embargo con un estudio mas amplio con mayor numero de pacientes se podría ampliar el real alcance de este estudio.

## **BIBLIOGRAFIA GENERAL**

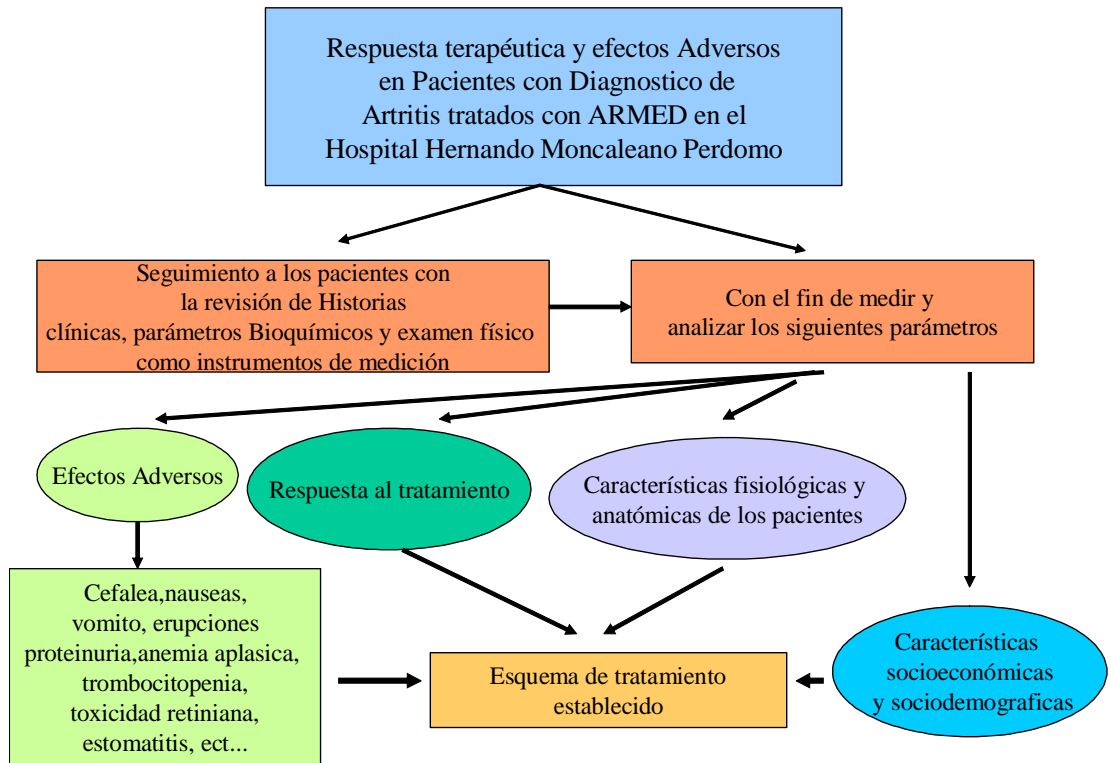
1. ABELLO BANFI, Mauricio. Epidemiología e impacto de la artritis reumatoidea. En [www.encolombia.com/reuma722000-epidemiologia.htm](http://www.encolombia.com/reuma722000-epidemiologia.htm). Actualización mayo 2003.
2. AKIL, M; AMOS, RS. Rheumatoid Arthritis. Clinical Features and Diagnosis. ABC of Rheumatology,1995; 310: 587-590.
3. AVILAR OSME, Federico. Farmacoterapia de la artritis reumatoidea juvenil. En: [www.geocities.com/HotSprings/villa/1333/ARJtto/avilar.htm](http://www.geocities.com/HotSprings/villa/1333/ARJtto/avilar.htm)
4. BEJIA,I et al. Methotrexate survival in the treatment of rheumatoid arthritis among Tunisian patients. (artículo de internet) [http://rheumatology.oupjournals.org/cgi/reprint/42/suppl\\_1/93.pdf](http://rheumatology.oupjournals.org/cgi/reprint/42/suppl_1/93.pdf) (consulta: 14 noviembre de 2003.)
5. BLACKBURN WD, Prupas Jr, Silverfield J, et al. Tenidap in Rheumatoid Arthritis. A 24-week Double Blind Comparison with Hydroxichloroquine-plus-piroxicam alone. *Arthritis Rheum* 1995;38: 1447-1456.
6. CABALLERO URIBE, Carlo Vinicio et al. Asociación colombiana de reumatología, Guías para el tratamiento de la artritis reumatoide 2002. Bogotá: Exlibris Editores S.A, 2002. 68 p.
7. CABALLERO URIBE, Carlo Vinicio et al. Tratamiento de la artritis reumatoide en Colombia aplicación práctica de los conceptos teóricos por parte de los reumatólogos. En: Revista Colombiana De Reumatología Vol. 9 No. 4, 2002, p 242-250.
8. CARLSON, James. La arthritis foundation, folleto Artritis Reumatoidea. Atlanta (EEUU). 2004.
9. CASH, Joseph M. Y KLIPPEL, John H. Second-line drug therapy for rheumatoid arthritis. En: The New England Journal of Medicine. Vol. 330 No. 19, 1994; p 1368 -1375.
10. COOPERATING CLINICS COMMITTEE OF AMERICAN RHEUMATISM ASSOCIATION. A Controlled trial of Cyclophosphamide in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 1970;283:883-889.
11. CROWSON, Gabriel et al. Mortality in rheumatoid arthritis: have we made an impact in 4 decades? *J Rheumatol* 1999; 26: 2529-2533.
12. DM, Mitchell; PW, Spitz. Young D. Survival, prognosis and causes of death in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 706-714.
13. FRIES J. F., Williams C. A., Morfeld D., Singh G., Sibley J. Reduction in Long\_term Disability in Patients with Rheumatoid Arthritis by Disease- modifying Antirheumatic Drug-based Treatment strategies. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 616-622.
14. GUTIÉRREZ Dávila Juan Martín et al. Proyecto iss – ascofame, Guías de práctica clínica basadas en la evidencia. Bogotá. 38p. 1998.
15. HARRIS Edward. Second Line Treatment. In: Rheumatoid Arthritis. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1997:373-375.

16. HASSAN W. Methotrexate and Liver Toxicity: Role of Surveillance Liver Biopsy. Conflict Between Guidelines for Rheumatologist and Dermatologist. *Ann Rheum Dis* 1996;55: 273 - 275.
17. HARRIS, JR. The Clinical Features of Rheumatoid Arthritis. Kelly, Harris, Ruddy, Sledge. *Textbook of Rheumatology*. 3ª ed. Philadelphia. WB. Saunders Company. 1989: 943-981.
18. JACOBSON LTH, Knowlwer; WC, Pillemer S, et al. Rheumatoid arthritis and mortality- a longitudinal study in Pima indians. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1045-1053.
19. JARAMILLO, Natalia. Formas de artritis reumatoidea. Cartagena de indias, Colombia. Intellihealth – Iladiba. 2000.
20. KENNETH H, Fye. Nuevos tratamientos de la artritis reumatoidea, drogas antirreumáticas de acción lenta disponibles y prometedoras. *Rev. Cubana Med* 2000;39(3):180-9.
21. MAILLEFERT, Jf et al. Long-term structural effects of combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis. En: *Ann Rheum Dis*. Vol. 62, 2003; p 764–766.
22. MASI A, MEDSGER T. Epidemiology of the Rheumatic Diseases. Rheumatoid. Arthritis. En McCarty DJ.: *Arthritis and Allied Conditions*. 11ª ed.. Philadelphia. Lea and Febiger. 1989: 16-54.
23. MINISTERIO DE SALUD. Dirección de estudios económicos e inversión pública de minsalud. Bogotá. 1998.
24. MOLINA, J. y cols. Artritis Reumatoidea. En Vélez H. y cols: *Fundamentos de Medicina*. 4ª ed. Medellín. Corporación para investigaciones biológicas. 1995: 133-151.
25. O'DELL, James R et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. En: *The New England Journal of Medicine*. Vol. 334 No. 20, 1996; p 1287 - 1291.
26. PEÑA M. Artritis Reumatoidea. 30 años de experiencia. 1ª. Edición. Bogotá. Editorial Servioffset 1997.
27. PINALS RS, Masi AF, et al. Preliminary criteria for clinical remission in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*. 1981; 24: 1308.
28. PINCUS, T, et al. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis & Rheumatism*, 1984; 27: 864-872
29. PUGNER KM, Scott Di y HOLMES JW, Hieke K. The cost of rheumatoid arthritis: an international long-term view. En *Semin Arthritis Rheum* 2000 No 29, p. 305-320.
30. SANDERS M. A review of controlled clinical trial examining the effects of antimalarial compounds and gold compounds on radiographic progression in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 523-529.
31. SCOTT D L, Smith C, Kingsley G. Joint damage and disability in rheumatoid arthritis: an updated systematic review. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(supp31):S20-S28.

32. TOWNES A, SOWA J, SHULMAN L. Controlled Trial of Cyclophosphamide in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1976;19:563-567.
33. VALENCIA PENA, Bertha. Ptr y artritis reumatoidea. En: [www.traumaweb.net/ptreuma.htm](http://www.traumaweb.net/ptreuma.htm).
34. WEINBLANTT M. E., Kaplan H., Germain B. F. Methotrexate in Rheumatoid Arthritis a Five Year Prospective Multicenter Study. *Arthritis Rheum*. 1994; 34: 1492-1498.

## **ANEXOS**

**ANEXO 1**  
**MAPA CONCEPTUAL**



## ANEXO 2

### FORMULARIO PRESUPUESTO ESTIMADO

#### PRESUPUESTO SEGÚN GASTOS ESTIPULADOS PARA LA INVESTIGACIÓN REALIZADA ENTRE AGOSTO DEL 2003 A JUNIO DEL 2005.

<b>Rubro</b>	<b>Vr. Unitario (\$)</b>	<b>Vr. Total (\$)</b>
Investigadores (3)	1.200.000,00	3.600.000,00
Asesoría especializada	500.000,00	500.000,00
<b>Materiales</b>		
Resma de papel (10)	12.000,00	120.000,00
Lapiceros (30)	800,00	24.000,00
Fotocopias (2000)	50,00	100.000,00
Cartucho Para Impresión Negro (6)	90.000,00	540.000,00
Cartucho Para Impresión Color (2)	120.000,00	240.000,00
Caja de Disquete (2)	8.000,00	16.000,00
Caja de CD (2)	25.000,00	50.000,00
Cuaderno de Notas (6)	5.000,00	30.000,00
Bibliografía	70.000,00	70.000,00
<b>Equipo</b>		
Uso de Computador (Vr. Kw / h) (2000 Horas)	261,17	522.340,00
Internet (400 Horas)	2000,00	800.000,00
Computador Pentium 4 1.8 GHZ, 256 MG RAM, fax moden 56. kbps	2.500.000,00	2500.000,00
Escáner (10 hojas)	2000,00	20.000,00
Mantenimiento del Equipo (2)	30.000,00	60.000,00
Transporte – Pasaje Colectivo (1.000)	700	800.000,00
Imprevistos y Varios	250.000,00	250.000,00
<b>Refrigerios</b>	100.000,00	100.000,00
<b>TOTAL</b>		<b>10.342.340,00</b>



## ANEXO 3

### INSTRUMENTO

**Respuesta terapéutica y efectos adversos en pacientes con artritis reumatoidea sometidos a tratamiento con antirreumáticos en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, durante el periodo comprendido entre 2002-2004.**

Este instrumento tiene como objetivo determinar cuál es la respuesta terapéutica, los criterios de administración y los posibles efectos adversos en los pacientes que padecen artritis reumatoide y que están siendo tratados con antirreumáticos; la información obtenida de las historias clínicas será manipulada exclusivamente por los integrantes de la investigación, con fines estrictamente investigativos sin que esta afecte al paciente o a la institución en la cual se realiza.

Fecha de realización: \_\_\_\_\_ Historia clínica No \_\_\_\_\_

1- Datos sociodemográficos:

1.1. Edad:        16-20 años ( )                      21-30 años ( )                      31-40 años ( )  
                    41-50 años ( )                      51-61 años ( )                      > 61 años ( )

1.2. Sexo:        Masculino ( )                      Femenino ( )

1.3. Procedencia: Rural ( )                      Urbana ( )

Municipio \_\_\_\_\_ Departamento \_\_\_\_\_

1.4. Estrato socioeconómico:        1 ( )    2 ( )    3 ( )    4 ( )    5 ( )    6 ( )

2- Tratamiento farmacológico:

Según el tratamiento farmacológico que se esta administrando, señale el antirreumático administrado.

Metotrexate ( )    Cloroquina ( )    Hidrocloroquina ( )                      Sales de oro ( )  
Sulfasalazina ( )    Azatropina ( )                      Penicilamina ( )

3- Estado de respuesta terapéutica:

Posterior al tratamiento administrado señale:

3.1. Rigidez matinal:                      Si ( )                      No ( )  
3.2. Presencia de dolor:                      Si ( )                      No ( )  
3.3. Dolor articular con el movimiento:                      Si ( )                      No ( )

**Si la respuesta anterior fue Si, responda:**

- 3.3.1. Grado de dolor articular: 1/5 ( )    2/5 ( )    3/5 ( )    4/5 ( )    5/5 ( )

3.4. Presencia de inflamación a nivel de tejidos blandos, articular o de cubiertas tendinosas:

Si ( ) No ( )

3.5 Estado funcional: Excelente ( ) Bueno ( ) Regular ( ) Malo ( )

3.6. Velocidad de sedimentación globular posterior al tratamiento:

Mujer < 30mm/h Si ( ) No ( ) Cuanto: \_\_\_\_\_  
 Hombre < 20mm/h Si ( ) No ( ) Cuanto: \_\_\_\_\_

4- Tiempo de respuesta terapéutica:

Una vez iniciada la terapia antirreumática, ¿En cuanto tiempo obtuvo mejoría de los síntomas?

1 mes ( ) 2 meses ( ) 3 meses ( ) 4 meses ( ) 5 meses ( ) 6 meses ( )  
 7 meses ( ) 8 meses ( ) 9 meses ( ) 10 meses ( ) 11 meses ( ) 12 meses ( )

5. Reacciones adversas con la terapia antirreumática:

<b>DIGESTIVAS</b>	
Nauseas	
Anorexia	
Vómito	
Epigastralgia	

<b>ÓPTICOS</b>	
Toxicidad macular	
Visión borrosa	
Disminución de la visión nocturna	
Fotosensibilidad	

<b>RENALES</b>	
Proteinuria	
Hematuria	
Leucocituria	

<b>HEMATOPOYETICAS</b>	
Leucopenia	
Anemia	
Trombocitopenia	
Vasculítis	
Hemorragias	

<b>PULMONARES</b>	
Infiltrados pulmonares	
Fibrosis pulmonar	

Taquipnea	
<b>GENERALES</b>	
Estomatitis	
Alopecia	
Fiebre	
Cefalea	
Edema	
Rash	
Exantema	

6- Hallazgos positivos al examen físico

<b>HALLAZGOS</b>	
Derrame articular	
Subluxación	
Limitación al movimiento	
Crujido articular	

## **ANEXO 4**

### **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Ese trabajo se realiza con fines estrictamente investigativos. La información que se obtenga de las historias clínicas será manipulada exclusivamente por los integrantes de la investigación, sin que esta afecte al paciente o a la institución en la cual se realiza.

Los datos conseguidos serán confidenciales, utilizando el número de la historia clínica como fuente de referencia, manteniendo de esta manera el anonimato y la privacidad del paciente.

## ANEXO 5

### CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

**RESPUESTA TERAPEUTICA Y EFECTOS ADVERSOS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE SOMETIDOS A TRATAMIENTO CON FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DEL CURSO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE (ARMES) EN EL SERVICIO DE CONSULTA EXTERNA DE REUMATOLOGÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO EN UN PERIODO COMPRENDIDO ENTRE EL MES DE MARZO 2004 A MARZO DE 2005.**

ACTIVIDADES	2003					2004											2005						
	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	
1. Revisión preliminar literatura																							
2. Planteamiento problema																							
3. Revisión literatura																							
4. Enunciación problema - Justificación - Propósitos - Objetivos																							
5. Primer borrador propuesta - Introducción - Problema - Revisión literatura / Marco teórico - Preguntas e hipótesis																							
6. Selección método y diseño																							
7. Plan de tabulación de datos																							
8. Aplicación prueba piloto																							
9. Contactos Administrativos																							
10. Recolección de información																							
11. Procesamiento de Datos																							
12. Análisis e interpretación de los resultados																							
13. Conclusiones																							
14. Presentación del Informe Final																							