

DESCRIPCIÓN SOCIODEMOGRAFICA, EVALUACION FUNCIONAL Y  
EFECTOS ADVERSOS DE LA TERAPIA BIOLÓGICA EN LOS PACIENTES CON  
ARTRITIS REUMATOIDE ATENDIDOS DURANTE EL PERIODO DE DICIEMBRE  
DE 2010 A DICIEMBRE DE 2011 EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO  
HERNANDO MONCALEANO PERDOMO DE NEIVA

LEYDY PATRICIA ALVAREZ MOSQUERA  
PAULA LORENA TORRENTE BARREIRO  
SILVIA DEL PILAR MANRIQUE ROSERO

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
PROGRAMA DE MEDICINA  
NEIVA - HUILA  
2012

DESCRIPCIÓN SOCIODEMOGRAFICA, EVALUACION FUNCIONAL Y  
EFECTOS ADVERSOS DE LA TERAPIA BIOLÓGICA EN LOS PACIENTES CON  
ARTRITIS REUMATOIDE ATENDIDOS DURANTE EL PERIODO DE DICIEMBRE  
DE 2010 A DICIEMBRE DE 2011 EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO  
HERNANDO MONCALEANO PERDOMO DE NEIVA

LEYDY PATRICIA ALVAREZ MOSQUERA  
PAULA LORENA TORRENTE BARREIRO  
SILVIA DEL PILAR MANRIQUE ROSERO

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Médico.

Asesor  
GILBERTO MAURICIO ASTAIZA ARIAS, MD  
PhD(c) Salud Pública  
Especialización en Epidemiología, Maestría en educación y Desarrollo comunitario

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
PROGRAMA DE MEDICINA  
NEIVA - HUILA  
2012

**Nota de aceptación:**

-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----

-----  
Firma del presidente del jurado

-----  
Firma del jurado

-----  
Firma del jurado

Neiva, Julio del 2012

## **DEDICATORIA**

A Dios por brindarnos la oportunidad y la dicha de vivir, por proporcionarnos los medios necesarios para continuar nuestra formación como profesionales y la culminación del proyecto, ya que sin él no hubiera sido posible.

A nuestros padres por ser el pilar fundamental en todo lo que somos, en toda nuestra educación, tanto académica, como de la vida y por su incondicional apoyo.

Igualmente a nuestro maestro y asesor el Profesor GILBERTO MAURICIO ASTAIZA ARIAS quien nos ha acompañado a lo largo de la carrera, guiándonos en la adquisición de conocimientos y en la realización de este proyecto, brindándonos siempre su orientación.

LEYDY PATRICIA  
PAULA LORENA  
SILVIA DEL PILAR

## **AGRADECIMIENTOS**

Las autoras expresan sus agradecimientos:

A todas aquellas personas que nos han acompañado, compartiendo conocimientos, brindándonos su apoyo, colaboración y orientación a lo largo de la elaboración de este proyecto, ya que gracias a ellos es posible la conclusión de este trabajo de investigación.

A Dios, por habernos permitido la realización de este proyecto.

Al Medico GILBERTO MAURICIO ASTAIZA ARIAS, maestro y asesor, por ser nuestro guía en la culminación de este proyecto, puesto que gracias a su esfuerzo, dedicación, a sus conocimientos brindados, sus orientaciones, su persistencia y paciencia ha sido posible la realización de este proyecto, su apoyo fue fundamental en nuestra formación como investigador.

Al personal que labora en al área de archivo y sistemas del HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO.

Y por último pero no menos importante, a todos pacientes que aceptaron participar en este proyecto, pues son el motor de nuestra investigación.

## CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	14
1. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA	15
2. FORMULACION DEL PROBLEMA	18
3. JUSTIFICACIÓN	23
4. OBJETIVOS	24
4.1 OBJETIVO GENERAL	24
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
5. MARCO TEÓRICO	25
5.1 LA ARTRITIS REUMATOIDE	25
5.1.1 Primera fase	25
5.1.2 Segunda fase	25
5.1.3 Tercera fase	26
5.2 CLASIFICACIÓN DE LA ARTRITIS REUMATOIDE	26
5.2.1 Artritis Reumatoide de inicio (ARI)	26
5.2.2 Artritis Reumatoide Grave/Leve	26
5.2.3 Artritis Reumatoide tardía	26
5.2.4 Artritis Reumatoide Pseudo-polimiálgica	26
5.3 PATOGÉNESIS DE LA ARTRITIS REUMATOIDE	27
5.3.1 Eventos Iniciales	27
5.3.2 Citoquinas - Factores de Crecimiento	28
5.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	29
5.5 DIAGNOSTICO	29
5.5.1 Criterios Diagnósticos	29
5.5.2 Exámenes Complementarios	30
5.6 FACTORES PRONÓSTICOS	30

		Pág.
5.7	TRATAMIENTO	30
5.7.1	No Farmacológico	30
5.7.2	Farmacológico	31
5.7.2.1	Inductores de la Remisión	31
5.7.2.2	Paliativos	32
5.7.2.3	Quirúrgico	32
5.7.2.4	Terapias Biológicas	33
5.8	EFFECTOS ADVERSOS	37
5.8.1	Infecciones	37
5.8.2	Neoplasias	38
5.8.3	Respuesta autoinmune e inmune	38
6.	HIPÓTESIS	39
7.	OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	40
8.	DISEÑO METODOLÓGICO	42
8.1	TIPO DE ESTUDIO	42
8.2	UBICACIÓN DEL ESTUDIO	42
8.3	POBLACIÓN, MUESTRA Y MUESTREO	42
8.3.1	Criterios de inclusión	43
8.3.2	Criterios de exclusión	43
8.4	TÉCNICAS DE INVESTIGACIÓN	43
8.5	PROCEDIMIENTO DE RECOLECCION DE DATOS	44
8.6	PRUEBA PILOTO	44
8.7	INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS CUESTIONARIO	44
8.8	PLAN DE TABULACION Y ANALISIS DE DATOS	45
9.	CONSIDERACIONES ETICAS	46
10.	RESULTADOS	47
11.	DISCUSIÓN	54

		Pág.
12.	CONCLUSION	57
13.	RECOMENDACIONES	58
	BIBLIOGRAFIA	59
	ANEXOS	71

## LISTA DE TABLAS

	Pág.
<b>Tabla 1</b> Funcionalidad pre y post tratamiento con terapia biológica	52

## LISTA DE FIGURAS

		Pág.
<b>Figura 1</b>	Distribución por género	47
<b>Figura 2</b>	Grupos etáreos	48
<b>Figura 3</b>	Lugar de procedencia	48
<b>Figura 4</b>	Indicaciones para instaurar terapia biológica	49
<b>Figura 5</b>	Reacciones adversas presentadas en pacientes con uso de terapia biológica	50
<b>Figura 6</b>	Reacciones adversas al medicamento	51
<b>Figura 7</b>	Relación funcionalidad - antes y después de intauracion de la terapia biológica	53

## LISTA DE ANEXOS

		Pág.
<b>Anexo A</b>	Cuestionario 1	72
<b>Anexo B</b>	Cuestionario 2	74

## RESUMEN

**Objetivo:** Describir las características sociodemográficas, funcionales y de los efectos adversos de la terapia biológica utilizada por los pacientes con artritis reumatoide en el periodo de diciembre de 2010 a diciembre de 2011 en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo De Neiva. **Pacientes y métodos:** se revisaron 385 historias clínicas de pacientes con AR atendidos en el lapso correspondiente, de estas 116 recibían terapia biológica, solo 81 pacientes cumplían los criterios de inclusión. Se analizaron las características sociodemográficas, la respuesta al tratamiento, efectos adversos, y el estado funcional para pacientes con AR. **Resultados:** se describieron 81 pacientes, de los cuales el 90% corresponde a población femenina, el rango de edad fue de 40 a 65 años, con un promedio de 49,3 años ( $\pm 7,4$ ), el tiempo promedio de evolución de la patología fue de 11,8 años ( $\pm 5,8$ ).

Los fármacos biológicos utilizados para el manejo de la artritis reumatoide son los anti-TNF. El 85,2% de los pacientes refirieron presentar mejoría de los síntomas, 35 pacientes presentaron reacciones adversas (43,2%), consistían principalmente en eventos de tipo infeccioso. Al investigar los grados de la escala de funcionalidad para artritis reumatoidea, se halló que con la instauración de este tipo de terapia los pacientes presentaban mejoría en su clase funcional. **Conclusiones:** Los pacientes presentan mejoría con el uso de la terapia biológica, evidenciado en la mejoría en la escala de funcionalidad respecto al estado previo al inicio del tratamiento, se documentaron efectos adversos en el 43% de los pacientes.

**Palabras claves.** Artritis reumatoidea, terapia biológica, reacciones adversas, funcionalidad, calidad de vida.

## ABSTRACT

Goal: To describe the sociodemographic characteristics, functional and adverse effects of biological therapy used for rheumatoid arthritis patients in the period December 2010 to December 2011 at the University Hospital of Neiva Hernando Moncaleano Perdomo. Patients and methods: we reviewed 385 medical records of patients with RA treated at the appropriate time, of these 116 received biological therapy, only 81 patients met the inclusion criteria. We analyzed the demographic characteristics, treatment response, adverse effects, and functional capacity of patients with RA. Results: 81 patients were described, of which 90% were female, the age range was 40 to 65, with an average of 49.3 years ( $\pm 7.4$ ), the median time to progression of the disease was 11.8 years ( $\pm 5.8$ ).

Biological drugs used to manage rheumatoid arthritis are the anti-TNF. The 85.2% of patients reported improvement of symptoms present, 35 patients experienced adverse reactions (43.2%), consisting mainly of infectious events. When investigating the scale degrees of functionality for rheumatoid arthritis, found that with the introduction of this therapy the patients had improved functional class. Conclusions: Patients have improved with the use of biological therapy, as evidenced by the improvement in the level of functionality compared to the state prior to initiation of treatment; adverse effects were documented in 43% of patients.

Keywords. Rheumatoid arthritis, biological therapy, adverse reactions, functionality, quality of life.

## INTRODUCCIÓN

La Artritis Reumatoide es una enfermedad inflamatoria sistémica que se caracteriza por el compromiso de las articulaciones, causando deformidad y destrucción progresiva de las mismas, al igual que disminución en la perspectiva de vida y la calidad de la misma.

Como enfermedad sistémica es muy variable en su presentación y en su evolución por lo que el reconocimiento en sus fases iniciales puede ser difícil debido sobre todo a sus diferentes formas de comienzo. Ataca a ambos sexos, pero es más frecuente en la mujer en la proporción de 3-4 a 1; pero con los 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. 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.

Los tratamientos instaurados han cambiado desde sus orígenes, han pasado por varios procesos hasta llegar hoy en día a la terapia biológica dirigida a las reacciones inmunológicas para controlar su progreso. Sus efectos en relación a la funcionalidad son ampliamente descritos, se observa gran limitación para la realización de las actividades diarias con el transcurrir de los años, haciendo que las personas que padecen de esta patología se sientan inútiles ante la sociedad; además sumado a esto el dolor que presentan es de intensidades altas y no solo se ve afectada una articulación; por lo que los diferentes tratamientos están dirigidos a disminuir el dolor y mejorar la funcionalidad de los pacientes al igual que a tratar de retrasar la evolución de la enfermedad.

## 1. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

En la actualidad es controversial el tema de los efectos adversos producidos por el uso de fármacos de la terapia biológica, y más aun de su uso como tratamiento en una patología tan común como lo es la artritis reumatoide (AR).

Las publicaciones relacionadas con el uso de la terapia biológica y sus efectos adversos en pacientes con AR, revisadas fueron realizadas entre los años 2003 a 2010, estas son en su mayoría estudios observacionales siendo un 64.7% de los estudios analizados, de ellos el 54.5% son de tipo analítico, teniendo una mayor proporción los estudios de cohorte, seguido de casos y controles, el 45.5 % restante son de tipo descriptivo mayormente reporte de casos, seguido de serie de casos; y en menor proporción en cuanto a los estudios, están las revisiones sistemáticas de artículos y los meta análisis.

En cuanto a la problemática planteada por cada uno de los artículos, es decir la temática en torno a lo que gira su estudio, la mayoría se centraron en investigar la presentación de patologías dérmicas como efecto adverso de esta terapia biológica en pacientes con AR<sup>1,2,3,4</sup>, la Eficacia y seguridad de nuevos fármacos de la terapia biológica<sup>5,6</sup> fue otra problemática planteada en igual proporción a otras temáticas tales como la presentación infecciones oportunistas<sup>7</sup>, infecciones que planteen un riesgo para la vida del paciente<sup>8,9</sup>, la hepatotoxicidad<sup>10,11</sup>, afección pulmonar<sup>12</sup>, en menor medida, insuficiencia cardíaca<sup>13</sup>, trastornos neurológicos<sup>14</sup>, cáncer<sup>15</sup> todos como efecto o reacción adversa presentada como reacción adversa frente a esta terapia, y por último determinar diferencias en cuanto a la presentación de RAM entre diferentes fármacos de la terapia biológica<sup>16</sup>.

En cuanto a los fármacos investigados, la mayoría de los estudios se centraron en los efectos adversos relacionados con los fármacos antagonistas del Factor de necrosis tumoral (anit TNF) tales como etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab, si bien no en todos, algunos articulos se centran en unos en particular, (cuales articulos): en otros articulos estudiaron el metotrexate solo (cuales art) o comporandolo con los anti TNF (cuales art) o con la leflunomida (cuales art); dos articulos hicieron una revision mucho más completa, abarcando tanto los bloqueadores de factor de necrosis tumoral como el antagonista de interleuquina (IL) -1 (anakinra), antagonista de la IL-6 (tocilizumab), anti-CD28 (abatacept), y anti-células B (rituximab) uno de ellos de un meta analisis (cuales art) y el otro una revision sistematica de articulos(cuales art); otro comparo las RAM de un representante de cada tipo de farmaco un anti tnf (rituximab), anti CD28 y anti IL1; y por último, tan solo un artículo se centró en estudiar los fármacos mas nuevos de esta terapia biológica.

En general los artículos sobre los efectos adversos de los antagonistas del TNF en el tratamiento de la artritis reumatoide han arrojado varias conclusiones, pero a su vez hacen énfasis en la necesidad de profundizar en los estudios respecto a este tema. La terapia anti TNF se relaciona con una mayor incidencia de presentación de enfermedad intersticial pulmonar, el uso de esta clase de medicamentos representan un riesgo de desarrollar una variedad de efectos adversos pulmonares incluyendo las infecciones (infecciones de tuberculosis, bacterias y hongos), nódulos pulmonares, neumonitis crónica y la fibrosis, las reacciones LES, vasculitis y las exacerbaciones de las enfermedades pulmonares<sup>12</sup>, que pueden aumentar la mortalidad del paciente. Sin embargo, la terapia con antagonistas del TNF en comparación con los DMARD pese al riesgo de presentar enfermedades pulmonares que presentan, no se relaciona con un incremento significativo en la mortalidad de estos pacientes (mortalidad: 68 por cada 1000 personas en el grupo de anti-TNF y de 92 por cada mil para el grupo DMARD), sin embargo si se evidencia un aumento de la presentación de patologías pulmonares en pacientes que recibieron la terapia biológica y una mayor proporción de muertes atribuibles a estas patologías<sup>8</sup>. No existen diferencias significativas en la incidencia global de neoplasias en los pacientes expuestos y no expuestos a anti-TNF o tratamiento anakinra, ni con el riesgo de malignidades recurrentes<sup>15</sup>.

Un estudio de serie de casos muestra en una fracción de los pacientes, los antagonistas del TNF puede inducir insuficiencia cardíaca de nueva aparición o agravar enfermedades existentes<sup>13</sup>. Esta terapia trae consigo el riesgo de presentación de afecciones cutáneas tales como trastornos cutáneos inflamatorios, eczema, psoriasis y erupciones liquenoides, inducidas por el uso de infliximab y el etanercept<sup>1</sup>, a su vez el tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-TNF- $\alpha$  puede estar asociada con un mayor riesgo de herpes zóster, sin embargo se requieren más estudios para comprobar este hallazgo<sup>3</sup>, y aumenta el riesgo de padecer infecciones fungicas<sup>4</sup>. Se ha reportado un caso de afecciones neurológicas asociadas a etanercept, lo cual requiere mayores estudios.

Respecto al metotrexate, este se asocia a un aumento en los niveles de las transaminasas, dado que se hallaron niveles elevados niveles de ALT / AST en pacientes con AR que reciben MTX, LEF, y MTX mas LEF, respectivamente, estos resultados pueden informar el seguimiento de la hepatotoxicidad potencial en estas poblaciones de pacientes<sup>10</sup>, no obstante otro estudio muestra los resultados de biopsias hepáticas realizadas a pacientes con esta terapia, y los cuales presentaron niveles de transaminasas elevadas, estas demuestran que aunque presentaban lesiones hepáticas, las lesiones que se debían al empleo del MTX se hallaron en una proporción muy baja, lo que hace pensar que posiblemente se presentan rara vez en estos pacientes<sup>11</sup>. El MTX, solo o en asociación con el anti TNF, y corticoides muestran un notorio mayor riesgo frente a la presentación de infecciones en general<sup>7</sup>.

Frente al fracaso terapéutico con MTX o con otros DMARD los agentes de la terapia biológica muestran beneficios frente a estos, el RTX, ABT, TCZ y GLM, han demostrado eficacia en casos en los que falla la terapia con inhibidor del TNF, los resultados son claros en demostrar que la combinación entre el MTX y la terapia Biológica es más eficaz que la terapia biológica sola, respecto a los efectos adversos, no se halló incremento en cuanto al riesgo de desarrollo de Ca en comparación con DMARDs, pero si se confirma un incremento en el riesgo de infecciones bacterianas y de TBC con TNFi comparados con la terapia convencional con DMARDs<sup>6</sup>. Los productos biológicos a corto plazo se asocian con tasas significativamente más altas de eventos adversos, suspensión del tratamiento debido a eventos adversos y reactivación de tuberculosis, existe una necesidad urgente de realizar más investigaciones sobre la seguridad a largo plazo de los productos biológicos y la relativa seguridad de los diferentes productos biológicos, los registros nacionales e internacionales y otros tipos de grandes bases de datos son fuentes importantes para aportar pruebas complementarias en relación con la seguridad a corto y largo plazo de los productos biológicos<sup>16</sup>.

Respecto a los productos biológicos de fabricación más reciente, en cuanto a eficacia tanto el abatacept, golimumab y tocilizumab han mostrado aceptable seguridad, tolerabilidad, y eficacia, siendo efectivos tanto en pacientes que no han sido tratados con MTX, como en los que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia previa con DMARD o con inhibidores de TNF- $\alpha$ . Dentro de los aspectos de efectos adversos se ha encontrado que los pacientes que recibieron dichos fármacos están sujetos a más efectos adversos que los controles generales, dentro de los efectos adversos de hallaron casos de tuberculosis, eventos cardiovasculares, hemorragias gastrointestinales, carcinoma de células basales, erupciones cutáneas y neumonía, aumento de lípidos, anomalías en función hepática y neutropenia. Sin embargo al estudio es claro en concluir que pesar de estos alentadores resultados, faltan estudios relacionados con la implementación de estos, especialmente estudios que se realicen a largo plazo<sup>5</sup>.

## 2. FORMULACION DEL PROBLEMA

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica, de causa desconocida, que afecta de modo principal las membranas de múltiples articulaciones. Esta enfermedad tiene gran cantidad de manifestaciones tanto articulares como extra articulares. Es una artropatía de mal pronóstico, inflamatoria y destructiva; acorta la expectativa de vida de quien la padece en 3 a 18 años y genera altos costos en salud y familiares. Suele iniciarse entre los 20 y 40 años, aunque puede comenzar a cualquier edad, la susceptibilidad a esta patología está determinada por la genética. Las mujeres se afectan aproximadamente con más frecuencia en relación 3:1 con respecto a los hombres.

Esta enfermedad está ampliamente distribuida en el mundo. La prevalencia de la AR comunicada en el mundo oscila entre el 0,3 y el 1,2%. La más alta prevalencia de AR ha sido observada en tribus de Estados Unidos tales como los Yakima 6%<sup>(17)</sup>, Chippewa 5.3%<sup>(18)</sup> y Pima 5.3%<sup>(19)</sup>. Las más bajas prevalencias han sido observadas en poblaciones de raza negra, tanto de África como de otras regiones, con un rango entre el 0 y el 0.1%<sup>(20)</sup>. Los estudios epidemiológicos realizados en Europa han proporcionado cifras intermedias, más altas en países nórdicos y más bajas en el entorno mediterráneo. No obstante, es difícil establecer comparaciones entre algunos estudios dada la heterogeneidad metodológica existente<sup>(21)</sup>.

Un estudio comunitario realizado en 1986 en Bogotá, encontró en la población femenina una prevalencia de 0.13%<sup>(22)</sup>. Este parece ser el único trabajo de prevalencia de la AR en población mestiza colombiana<sup>(23)</sup>. La incidencia de la AR ha sido reportada entre el 0.12 y 0.7 por 1000 personas año<sup>10</sup>. La prevalencia aumenta con la edad, manifestándose una incidencia en las mujeres de 60 a 64 años es más de 6 veces mayor que en las de 18 a 29.

Su curso generalmente es progresivo, deformante, después de 12 años de evolución el 80% de los pacientes se encuentran parcialmente limitados y el 16% totalmente limitados funcionalmente. Habitualmente se calcula y expresa por la tasa de mortalidad estandarizada (TME), que corresponde a la relación entre muertes observadas y muertes esperadas. La revisión de los estudios de mortalidad en AR, mostró un aumento de ésta en pacientes con AR comparados con la población general, con un TME entre 1.2 y 2.3.

Aunque las causas de muerte en AR son similares a las de la población general, aquellas debidas a infecciones, enfermedad renal y gastrointestinal son mayores<sup>(24)</sup>. Los factores de riesgo de mortalidad prematura en AR son la edad avanzada,

sexo masculino, mayor clase funcional, factor reumatoideo, índice articular y bajo nivel de educación. En Colombia, un estudio retrospectivo llevado a cabo en el hospital San Juan de Dios (Bogotá) mostró que el 15% de las muertes de pacientes con AR se debió a la enfermedad <sup>(25)</sup>.

En poblaciones caucásicas, la susceptibilidad a la enfermedad está asociada a genes HLA-DRB1 que codifican residuos de aminoácidos similares de la tercera región hipervariable de la cadena b, en las posiciones 70-74 <sup>(26-27)</sup>, los cuales son denominados "epítpe reumatoideo" (ER). El ER está conformado por las secuencias QRRAA, QKRAA o RRRAA (Q: Glutamina, R: Arginina, A: Alanina, K: Lisina). En Colombia algunos estudios han examinado la relación entre HLA y AR <sup>(28)</sup>. Mostraron que la frecuencia tanto del HLA-DR4 como del DR1 fue de 23% en 69 pacientes; este estudio no incluyó población control <sup>(29)</sup> en un análisis de 60 pacientes y 60 controles apareados por sexo, reportó un aumento de la frecuencia del HLA-DR4 en los pacientes (42% vs. 7%, riesgo relativo: 7.7,  $p < 0.001$ ) <sup>(30)</sup>. Estudiaron 8 pacientes de la tribu guambiana y 24 controles apareados por raza.

La presencia del HLA-DR4 se observó en 7 pacientes (87.5%) y en 15 controles (62.5%). Seis pacientes (75%) fueron HLA-DRB1\*0404 mientras que este alelo fue observado en 8 de 15 controles (53.3%). Aunque la diferencia entre pacientes y controles no fue significativa, el hallazgo de genes caucásicos, tales como el DRB1\*0404, en la población guambiana sugirió un efecto de fusión, que apoya la hipótesis que considera el origen de la AR en el antiguo continente, dada la asociación entre éstos genes y la enfermedad. Ninguno de los anteriores estudios examinó otros genes que pueden tener el ER, tales como el DR1, DR10 y DR14.

La Organización Mundial de la Salud clasifica las consecuencias de una patología en tres niveles impedimento, discapacidad y minusvalía. En un paciente con AR, el impedimento puede corresponder a la disminución en los arcos de movimiento de las articulaciones, dolor y depresión. La discapacidad puede corresponder a la dificultad en comer, vestirse, caminar o ir a la peluquería. Cuando estas dificultades son múltiples y severas, afectan el desempeño social del paciente generándole desventajas y limitaciones (minusvalía) <sup>(31)</sup>.

El curso de la AR es variable. Cerca del 15% de los pacientes pueden presentar remisión tempranamente. Otros pacientes pueden tener un curso moderado con intervalos de remisión y actividad, y la mayoría de los pacientes presentan un curso continuo con alto riesgo de severidad <sup>(32)</sup>. Las medidas de actividad de la AR, tales como el índice articular (número de articulaciones con sinovitis), estado de la enfermedad visto tanto por el paciente como por el médico, la intensidad del dolor y los parámetros biológicos [(hemoglobina, velocidad de sedimentación

globular (VSG)] permiten evaluar el estado de la AR en un momento determinado. Estas medidas varían con el curso de la enfermedad. Por el contrario, las medidas de severidad (o de daño), tales como la fuerza de agarre, el tiempo de marcha de 10 metros y el estado radiológico, permiten evaluar el impacto de la enfermedad con respecto al tiempo de evolución<sup>(33)</sup>.

El mejor parámetro para evaluar la discapacidad es el cuestionario de salud, cuya versión colombiana fue validada y reportada<sup>(34)</sup>. Tanto para pronosticar el progreso radiológico como la discapacidad, el estudio genético ha mostrado ser útil. El estado socio-económico y el nivel de educación formal se han señalado como factores de mal pronóstico en algunos estudios<sup>(35)</sup>.

El tratamiento moderno de la artritis reumatoide (AR), es iniciado en 1900 con el uso de la aspirina, desde entonces, se han producido avances cíclicos en la investigación e introducción de nuevos medicamentos al arsenal terapéutico reumatológico. Hasta llegar a una tercera generación desarrollada al conocer los mecanismos de acción, con el uso de anticuerpos contra citocinas, como el Factor de Necrosis Tumoral (anti-FNT) y la Interleucina 1 (anti-IL1). Que son los de última elección en artritis complicadas<sup>(36,37)</sup>.

La aparición del metotrexato, y en especial de la terapia biológica, indica la importancia del tratamiento precoz, ya que se ha demostrado la posibilidad de enlentecimiento de la enfermedad y/o parada de la progresión radiológica. La evolución habitual, sin tratamiento, es hacia la cronicidad con una progresiva destrucción estructural articular, deterioro funcional, de calidad de vida, y un aumento de la morbi-mortalidad<sup>(38)</sup>.

El tratamiento de la AR ha ido evolucionando a lo largo de los años. Persigue varios objetivos como la disminución de la actividad inflamatoria (dolor y tumefacción articular), mejorar la capacidad funcional y calidad de vida, el evitar la progresión de la lesión estructural articular y prevenir las posibles complicaciones<sup>(39)</sup>. Los AINE son fármacos muy utilizados para mejorar los síntomas, sin embargo no modifican la evolución de la enfermedad. Los fármacos que sí han demostrado ser capaces de modificarla o bien enlentecerla, se denominan fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME). Son las sales de oro, la cloroquina-hidroxicloroquina, la sulfasalacina, la leflunomida y el metotrexato (MTX)<sup>(40)</sup>. La terapia biológica también ha demostrado modificar la evolución de la AR, mejorar el perfil de eficacia de los FAME y ser útiles en pacientes refractarios a ellos. El tratamiento precoz de la AR condiciona un mejor pronóstico y la tendencia actual es a administrar el tratamiento con FAME al diagnosticar la AR, contrariamente a la tradicional pirámide terapéutica que se usaba hace años,

según la cual los fármacos más potentes no se indicaban hasta que la enfermedad ya estaba bien establecida <sup>(41)</sup>. La tendencia actual es a iniciar la terapia biológica al fracasar el FAME y existe evidencia, en el caso de los antagonistas del factor de necrosis tumoral (anti-TNF), de su eficacia desde el inicio de la enfermedad <sup>(42)</sup>. Si ésta no es posible se debe controlar la actividad de la enfermedad lo mejor posible, buscando los objetivos de alivio sintomático, preservación de la capacidad funcional, tanto para las actividades cotidianas como las laborales, mantener la calidad de vida. Se debe pretender enlentecer o detener la lesión estructural articular y prevenir la comorbilidad y la mortalidad relacionadas con la AR <sup>(43)</sup>.

El número de pacientes tratados con terapia biológica cada vez es mayor, debido al mejor conocimiento sobre su perfil de seguridad y su introducción precoz con el objetivo de controlar adecuadamente la enfermedad. Una vez iniciado el tratamiento con anti-TNF, debe valorarse el paciente de forma estrecha para detectar posibles efectos secundarios y evaluarse la respuesta terapéutica a los 4 meses <sup>(44)</sup>. En el momento actual no se dispone de información para poder avalar una retirada de la terapia biológica una vez ésta sea efectiva, debe continuarse de forma indefinida y realizarse monitorizaciones cada 3-6 meses <sup>(45)</sup>.

En el contexto de América Latina y el Caribe solo encontramos un estudio realizado en Buenos Aires, el objetivo era determinar la proporción de pacientes que presentan indicación de tratamiento con terapia biológica y comparar las características demográficas y clínicas de los pacientes con y sin indicación y entre aquellos que reciben o no dicho tratamiento; el cual concluyo que El 44% tiene indicación de terapia biológica, pero sólo el 11% la recibe; las 2 principales causas son la falta de indicación por el médico y que se encuentra tramitando el mismo <sup>(46)</sup>. En lo países en vías de desarrollo, como en la gran mayoría de los países de América Latina y el Caribe y en especial Colombia, la AR es una enfermedad que no recibe prioridad en las políticas de salud de los gobiernos frente a otras enfermedades con menos tasas de limitación funcional de la población.

Por lo anterior de los pocos estudios hecho tanto en América Latina y Caribe, como en Colombia por lo que se quiere realizar un estudio que muestre la eficacia de los medicamentos de última generación comparándolos entre sí respecto a la capacidad funcional que han tenido los pacientes con el uso de estos, y además evaluar los efectos adversos que puedan desarrollar los paciente que lo están utilizando. Igualmente en la literatura regional no hay publicaciones claramente definidas que nos den pautas de las características de nuestro pacientes respecto a su funcionalidad y condiciones socio demográficas que nos sirvan para describir nuestros pacientes según las condiciones referentes a cada individuo y así brindar una atención integral y especializada.

Es por estas razones que previamente se formula

¿Cuáles son las características sociodemográficas, funcionales y de los efectos adversos de la terapia biológica utilizada por los pacientes con artritis reumatoide en el periodo de diciembre de 2010 a diciembre de 2011 en el hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva?

### 3. JUSTIFICACIÓN

El presente trabajo parte de la importancia de la repercusión que tienen las enfermedades reumatológicas en la capacidad funcional de quienes la padecen, y por lo tanto se reconoce como vital el papel que desempeña en este punto el empleo de la terapia biológica, pese a que se sabe que esta no es inocua. El tratamiento en este tipo de enfermedades ha ido evolucionando, buscando evitar la discapacidad tanto en actividades personales como laborales pasando de simplemente calmar el dolor a buscar retrasar la progresión de la enfermedad en la actualidad, es aquí donde aparece la terapia biológica o medicamentos que modifican la respuesta biológica, cuya estrategia es modular o intervenir en el sistema inmunológico actuando en blancos específicos para lograr la remisión del dolor, desaparecer la actividad inflamatoria y evitar la progresión de la lesión estructural y sus consecuencias; es decir, modificar la enfermedad.

Por esta razón, es crucial identificar a cabalidad cuales son las ventajas y mejoras en cuanto a funcionalidad, que trae consigo el uso de la terapia biológica en estos pacientes, y también los efectos adversos que acarrea, para crear así una pauta regional, con el fin de brindar un enfoque integral para la atención médica de los pacientes. Para lograr este cometido identificaremos las características sociodemográficas, funcionales y de los efectos adversos a esta terapia en los pacientes con artritis reumatoide que es una de las patologías reumatológicas mas prevalente de nuestra localidad para poder determinar qué tanta población se ve afectada por alguna consecuencia secundaria y a qué población es totalmente benéfico el uso de este tratamiento.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GENERAL**

Describir las características sociodemográficas, funcionales y de los efectos adversos de la terapia biológica utilizada por los pacientes con artritis reumatoide en el periodo de diciembre de 2010 a diciembre de 2011 en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo De Neiva; para crear una pauta regional respecto a nuestros pacientes sus características y las complicaciones derivadas de la terapia biológica y la clase funcional obtenida tras el uso de este tratamiento; y con ello poder brindar un enfoque integral para la atención medica de los pacientes.

### **4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Determinar las características sociodemográficas de los pacientes con Artritis Reumatoide incluidos en el estudio.

Identificar las características de funcionalidad de los pacientes con artritis reumatoide aplicando la escala de funcionalidad.

Identificar los efectos adversos presentados en los pacientes del estudio tras el uso de la terapia biológica en la Artritis Reumatoide.

## 5. MARCO TEÓRICO

En los últimos años, con el avance en el campo de la Inmunología, de la Biología celular, de la inmunogenética y de la Biología molecular, se han dado paso de gigantes en el entendimiento de la artritis reumatoide. La revolución en el tratamiento de las enfermedades reumáticas en el siglo veintiuno está dada por la terapia biológica. En relación con Artritis Reumatoide ha superado la eficacia de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad y en especial al metotrexate.

### 5.1 LA ARTRITIS REUMATOIDE

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica de tipo inflamatorio, de causa desconocida, que afecta primariamente las articulaciones <sup>(46)</sup>. Sus manifestaciones son variadas y produce grados diversos de molestias y limitaciones <sup>(47)</sup>. La artritis en general es simetría y a veces remitente. Sin embargo, si no se logra controlar produce destrucción progresiva de las articulaciones afectadas, con deformaciones asociadas. En quienes no logran un buen resultado terapéutico, provoca incapacidad músculo esquelética progresiva importante <sup>(48)</sup>. La AR afecta la muñeca y muchas de las articulaciones de la mano pero, por lo general, no afecta las articulaciones que están más próximas a las uñas. Por el contrario, la osteoartritis, un tipo de artritis más común, afecta más a menudo a las articulaciones más próximas a las uñas que otras áreas de la mano <sup>(49)</sup>. Otras articulaciones que pueden verse afectadas por la AR incluyen: Los codos, los hombros, el cuello, la mandíbula, las caderas, las rodillas, los tobillos <sup>(50-51)</sup>. La espina dorsal no suele ser afectada directamente por la AR, a excepción del cuello. Otra característica esencial de la AR es que las articulaciones en ambos lados del cuerpo tienden a verse afectadas <sup>(52)</sup>.

En el desarrollo de la inflamación de la artritis reumatoidea se distinguen tres fases:

**5.1.1 Primera fase.** Inflamación sinovial y perisinovial. Caracterizada por Edema del estroma sinovial, proliferación de células sinoviales, gran infiltración de células redondas, exudado fibrinoso en la superficie sinovial y daño de pequeños vasos Microfocos de necrosis <sup>(53)</sup>.

**5.1.2 Segunda fase.** Proliferación o desarrollo de pannus. Si la inflamación persiste se desarrolla tejido granulador, exuberante, llamado pannus. El daño del

cartílago y de los tejidos vecinos (cápsula, tendones, ligamentos y hueso) se produce por dos mecanismos: desarrollo de tejido granulatorio <sup>(54)</sup>, con destrucción directa del cartílago articular y liberación de enzimas lisosomales de sinoviocitos, polimorfonucleares y macrófagos.

**5.1.3 Tercera fase.** Fibrosis y anquilosis. En ella se produce deformación e inmovilidad articular. El tejido granulatorio se convierte en tejido fibroso. La desaparición del cartílago articular y fibrosis del espacio articular conducen a la inmovilización articular (anquilosis). Son características las deformaciones en ráfaga de los dedos de las manos en esta etapa <sup>(55)</sup>.

El patrón general de las articulaciones afectadas, junto con ciertos resultados en pruebas de laboratorio o rayos X, hacen posible que un médico pueda distinguir la AR de otras afecciones.

## **5.2 CLASIFICACIÓN DE LA ARTRITIS REUMATOIDE**

**5.2.1 Artritis Reumatoide de inicio (ARI).** No hay consenso sobre el tiempo de evolución que define la AR "de inicio", "temprana", "precoz", etc. Podemos considerar "AR de inicio" aquella que se encuentra dentro de los 2 primeros años de evolución <sup>(56)</sup>.

**5.2.2 Artritis Reumatoide Grave/Leve.** Las dos características que más influyen en la categorización inicial entre enfermedad grave y enfermedad leve, y por tanto en la decisión terapéutica, son la presencia o no de erosiones y el número de articulaciones tumefactas <sup>(56)</sup>.

**5.2.3 Artritis Reumatoide tardía.** Se entiende aquella AR que no tiene actividad inflamatoria y presenta una destrucción completa de las articulaciones. Clínicamente se caracteriza por dolor articular ante mínimos esfuerzos o en reposo, deformidades articulares, atrofia muscular importante, gran incapacidad funcional y demostración radiográfica de importante destrucción articular (erosiones, subluxaciones y anquilosis) <sup>(56)</sup>.

**5.2.4 Artritis Reumatoide Pseudo-polimiálgica.** Se entiende por AR pseudopolimiálgica a la enfermedad que aparece en pacientes mayores de 60 años y que se caracteriza por el comienzo brusco de los síntomas, que afectan fundamentalmente a articulaciones proximales (hombros y caderas), así como a

rodillas y carpos. Se acompaña de importante rigidez matinal, FR negativo y un aumento marcado de los reactantes de fase aguda. No suele desarrollar erosiones y en general el pronóstico es bueno, pudiendo remitir espontáneamente en 6-24 meses <sup>(56)</sup>.

### 5.3 PATOGÉNESIS DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

**5.3.1 Eventos Iniciales.** En los últimos años, con el avance en el campo de la Inmunología, de la Biología celular, de la Inmunogenética y de la Biología molecular, se han dado paso de gigantes en el entendimiento de la enfermedad <sup>(57)</sup>. El avance en el conocimiento de la etiopatogenia de la AR, los protagonistas celulares y tisulares que participan en su génesis, ha permitido identificar probables nuevos puntos de tratamiento al conocer los eventos celulares que acontecen en los tejidos. Aún se considera que en un huésped genéticamente susceptible se desarrolla la enfermedad al presentarse un estímulo antigénico que dispara una cascada inmunológica mediada por células y sus productos que conllevan al daño articular <sup>(58)</sup>.

Las células presentadoras de antígeno, ya sean macrófagos o células dendríticas, quienes inician la respuesta inmune, reconociendo al antígeno, fagocitándolo y luego lo presentan al linfocito T, el cual inicia la respuesta inmune celular estimulando la diferenciación de células B a plasmocitos y generando la producción de anticuerpos <sup>(59)</sup>. Esta respuesta llega a organizarse en áreas perivasculares de la membrana sinovial y se forman nuevos vasos y proliferación excesiva de sinoviocitos.

Las moléculas de adhesión vascular celular 1, (VCAM- 1, CD 106) son importantes en esta situación y se constituyen en los pasos iniciales de la migración celular hacia el sinovium reumatoide, probablemente median la respuesta inflamatoria, favorecen la angiogénesis, formación e invasión del pannus, activa linfocitos B y T y los perpetua en el compartimento sinovial <sup>(60)</sup>. El fenómeno de angiogénesis es definitivo para la evolución de la sinovitis reumatoide y es mediada por la producción de factores locales, citoquinas, y enzimas proteolíticas como las metaloproteinasas que facilitan la invasión del tejido conectivo. Existe acumulación de linfocitos T especialmente en el sinovium del tipo CD4 inductores de ayuda que se adhieren al endotelio de vénulas postcapilares. La producción de IL-2 por los linfocitos activa las células B. Este fenómeno de angiogénesis va estrictamente ligado a las quemoquinas y se sabe que la IL-8, la proteína activadora epitelial del neutrófilo 78, (ENA 78) y el producto del gen relacionado de crecimiento, (gro) y la proteína III activadora del tejido conectivo (CTAP-III) se encuentran elevadas en el sinovium reumatoide, al igual que abundantes cantidades de la proteína 1

quimioattractante del monocito (MCP-1), la proteína inflamatoria alfa del macrófago, (MIP-1  $\alpha$ ) y del RANTES. (Activación normal regulada de las células T expresadas y secretadas) <sup>(61)</sup>. El alto recambio de formación de capilares perpetúa la extravasación de leucocitos y así favorece la progresión de la AR. En el fenómeno de la angiogénesis participan activamente factores de crecimiento como factor de crecimiento del fibroblasto, básico y ácido, el factor de crecimiento del endotelio vascular y el factor del crecimiento del hepatocito que se unen a la heparina y al heparan-sulfato de la matriz extracelular. Otros que también participan incluyen el factor de crecimiento derivado de plaquetas, el de células endoteliales derivado de plaquetas, el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento Insulina like y el TGF, (factor transformante de crecimiento) al igual que múltiples citoquinas. Existen componentes de la matriz extracelular que tienen un rol activo en la angiogénesis e incluyen al colágeno tipo I, la fibronectina, la heparina, la laminina, la tenascina y la angiogenina entre otra <sup>(62)</sup>.

**5.3.2 Citoquinas - Factores de Crecimiento.** Las citoquinas son liberadas con la activación de células, especialmente de la serie monocito-macrófago, estas actúan sobre células blanco a través de receptores de alta afinidad. Las células T y sus respuestas son categorizadas como Th1, (Interferon  $\gamma$ ) o Th2, (IL-4, IL-13), las primeras son implicadas en enfermedades autoinmunes inflamatorias crónicas. La producción de estas en AR es variable y se correlaciona con el tipo de inflamación, en casos de sinovitis con agregados linfoides hay exceso de producción de INF  $\gamma$  e IL-10, y al desarrollar granuloma se aumenta también el INF  $\gamma$  y la IL-4. En la artritis reumatoide se destaca de manera preponderante la acción patogenética del Factor de necrosis tumoral alfa, (TNF) y de la Interleukina 1. (IL-1), participando en el proceso inflamatorio articular, destructivo cartilaginoso y desmineralizante óseo, amén de sus manifestaciones sistémicas. Se puede considerar a la artritis reumatoide como una enfermedad eminentemente mediada por las células de Th1, que poseen el receptor específico de Chemoquina CCR5, donde la IL-15 participa como una importante molécula en los fenómenos de quimiotaxis <sup>(63)</sup>. El reclutamiento de las células endoteliales, de los macrófagos y de los sinoviocitos en la zona de inflamación, se ha denominado reacción mesenquimal y es cardinal en la génesis de la enfermedad.

La célula T se activa de dos maneras en la AR, una dependiente de antígeno y otra totalmente independiente mediada por moléculas coestimuladoras. La IL-1 induce la producción de metaloproteasas de matriz, (MMP) por los sinoviocitos y condrocitos contribuyendo al fenómeno resortivo óseo. El TNF  $\alpha$  es el responsable de la inflamación articular y la IL-1 ocasiona la destrucción del cartílago y los fenómenos osteopénicos yuxta articulares con la generación de prostaglandinas E. Las citoquinas perpetúan y amplifican la inflamación en las articulaciones <sup>(64)</sup>. La IL-1, IL-2, IL-3, IL-4 e Interferon, son producidas por el linfocito T, activan y amplifican la respuesta inmune celular y humoral. La IL-1, la IL-6, CSF-1, TNF  $\alpha$

producidos especialmente por los macrófagos y fibroblastos, inician la respuesta inmune, conllevan a proliferación celular, actividad enzimática degradativa de la matriz mediadas por PGs, fiebre y resorción ósea. El TGF, actúa contrarrestando los efectos de la IL-1, 6 y TNF  $\alpha$ , suprime la producción de colagenasas por los sinoviocitos, tiene efectos reparativos a nivel articular, aumenta la biosíntesis de proteínas de matriz y tiene acciones inmunosupresivas. La IL-4 actúa preferencialmente sobre las células B y tiene efecto inhibitorio en la producción de otras citoquinas por los monocitos, acción similar tiene la IL-10 y la IL-13; estas también producen al receptor soluble del IL-1, (IL-1R $\alpha$ ), e inhiben la producción de metaloproteinasas <sup>(65,66-67)</sup>. La IL-17, se produce por células activadas de memoria CD4, tiene grandes efectos proinflamatorios e induce la producción de IL-1 y TNF  $\alpha$ , estimula la producción MMP-1, aumenta la producción de óxido nítrico por el cartílago y estimula la diferenciación osteoclástica. La inhibición de esta citoquina es un potencial blanco para el tratamiento de la AR.

## 5.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Comienzo habitualmente gradual; síntomas prodrómicos frecuentes de debilidad, astenia y anorexia. Presentación inicial: afectación simétrica de múltiples articulaciones, la mayoría de las veces en manos y pies. Son frecuentes los derrames articulares, la hipersensibilidad y la limitación del movimiento desde las primeras fases de la evolución. Deformidades características eventuales: subluxaciones y contracturas articulares. Manifestaciones extraarticulares. Nódulo reumatoideo sobre prominencias óseas, como el codo, y la diáfisis del cúbito, alveolitis fibrosante, angeítis de pequeños vasos, síndrome de Felty, esplenomegalia, pericarditis y endocarditis, compromiso renal, amiloidosis secundaria, síndrome de Sjögren <sup>(68)</sup>.

## 5.5 DIAGNOSTICO

**5.5.1 Criterios Diagnósticos.** De acuerdo al Colegio Americano de Reumatología, se diagnostica de AR cuando existe al menos 4 de los 7 criterios, y los criterios 1 al 4 están presentes durante al menos 6 semanas: Rigidez matinal mayor a 1 hora, artritis en tres o más articulaciones (Tumefacción articular, en las siguientes áreas: IFP, MCF, muñeca, codo, rodilla, tobillo, MTF, artritis de manos (Tumefacción articular de muñeca, MCF o IFP), artritis simétrica (Afectación simultánea bilateral de las articulaciones mencionadas en el punto 2), nódulos reumatoideos (Nódulos sub-cutáneos), factor reumatoide positivo, cambios radiológicos (erosiones óseas u osteopenia de muñeca y manos) <sup>(69)</sup>.

**5.5.2 Exámenes Complementarios.** Marcadores inmunológicos. Factor reumatoide: En el 80% de los casos se detecta el factor reumatoideo. Su presencia multiplica por 40 el riesgo de aparición futura de una AR en individuos sin artritis. Anticuerpos anticitrulina: especificidad entre 90 y 96% <sup>(70)</sup>.

Reactantes de fase aguda: VSG o PCR. Estudios de diagnóstico por imagen: Radiografía simple de manos y pies, se observan erosiones en un 15-30% al inicio de la enfermedad, incrementándose progresivamente con el paso de los años. Por lo general muestra tumefacción de tejidos blandos y osteoporosis precoces <sup>(71)</sup>. Resonancia magnética: técnica más sensible que la radiografía para detectar las erosiones. Ultrasonografía, Mide grado de inflamación y el volumen del tejido inflamado.

## 5.6 FACTORES PRONÓSTICOS

La elección de la opción de tratamiento para el paciente individual requiere de una evaluación del pronóstico. Los siguientes son índices de mal pronóstico: Edad de inicio (< 20 años y >75 años), mala capacidad funcional inicial, nódulos reumatoídeos, títulos de FR elevados, VHS y/o PCR persistentemente elevados, inflamación de más de 20 articulaciones, compromiso extraarticular, como síndrome de Sjogren, epiescleritis o escleritis, enfermedad pulmonar intersticial, compromiso pericárdico, vasculítis sistémica, síndrome de Felty, resencia de erosiones (radiografías de manos y/o pies dentro de los dos primeros años de enfermedad). Marcadores genéticos. Alelos HLADRB1 (DRB1\*04, DRB1\*01), bajo nivel de instrucción y bajo nivel socioeconómico, mala respuesta a metotrexato, ausencia de red de apoyo social <sup>(72-73)</sup>.

## 5.7 TRATAMIENTO

Los fines del tratamiento de la AR son disminuir la actividad de la enfermedad, para minimizar la posibilidad de lesión articular, aliviar el dolor, mantener el mejor grado funcional y de calidad de vida posibles y, finalmente, conseguir una remisión completa. Desgraciadamente, este último objetivo raramente se consigue, ya que, actualmente, la AR no tiene tratamiento curativo <sup>(74)</sup>.

**5.7.1 No Farmacológico.** El tratamiento adecuado requiere estrecha colaboración entre el médico familiar, el reumatólogo, fisioterapeuta y el ortopedista. El paciente y su familia deben tener conocimiento sobre la AR, y lo más importante es entender que no tiene cura. Deben ser informados además de las posibles

ventajas y efectos secundarios de las medicaciones que vamos a indicar, así como de la necesidad de introducir cambios en su estilo de vida y medidas de protección articular, con el fin de mantener una razonable calidad de vida. La comprensión de estos hechos le ayudará a desarrollar estrategias para adaptarse a las limitaciones que van a con llevar su enfermedad <sup>(75)</sup>. Es importante la valoración por fisioterapia, puesto que ayudan a disminuir en lo posible, el grado de incapacidad física y se hacen más necesarios con el paso de los años, a medida que se acentúa el daño articular. La finalidad de la terapia física es mejorar la fuerza, resistencia y el arco de movimiento articular, facilitando con ello las actividades cotidianas, de la vida. Disminuir la restricción articular con masajes, modificar la postura o la termoterapia <sup>(75)</sup>. Mantener una dieta apropiada y controlar la obesidad.

**5.7.2 Farmacológico.** El pilar central en el tratamiento de la AR es la utilización de los “Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad” (FAME), están indicados en la forma más temprana de la enfermedad, para llegar a una remisión de la enfermedad más rápidamente, caso contrario pueden desarrollar un daño estructural. En el tiempo en que los FAME logren la remisión de la enfermedad, es necesario combinar un tratamiento complementario con AINEs y glucocorticoides. Hasta hace 20 años con estos últimos se iniciaba el tratamiento de la AR, como no modificaban la evolución de la enfermedad, en segunda línea estaban indicadas los FAME cuando ya había daño articular y era más difícil la remisión <sup>(76,77,78)</sup>.

**5.7.2.1 Inductores de la Remisión.** El objetivo principal de estos fármacos en el tratamiento de la AR, es intentar eliminar por completo la inflamación, para esto se obtiene mediante la administración de los FAME, son:

- **Metotrexato.** Antagonista de ácido fólico, es de rápida acción a 3-4 semanas de iniciado el tratamiento, con una máxima respuesta a los 2-4 meses. Dosis (7,5-25 mg) semanales por vía oral o parenteral <sup>(79)</sup>. Se deben realizar controles frecuentes clínicos y analíticos (Hemograma, plaquetas y pruebas de función hepática) para descartar posibles efectos secundarios. Efectos secundarios son: intolerancia digestiva, fiebre, astenia, exacerbación breve de la sintomatología articular, cirrosis hepática. La toxicidad pulmonar (tos seca, distrés respiratorio agudo y fiebre). Se suspende ante la presencia de estos efectos.
- **Leflunomida.** Dosis 10-20 mg/24hrs VO. Se indica cuando no toleran al metotrexato. Los efectos secundarios (en menos del 10 a 20%): diarrea, náuseas, alopecia reversible, hipertensión rash cutáneo, aumento de transaminasas <sup>(79)</sup>.

- **Cloroquina E Hidroxicloroquina.** Se indica como monoterapia o combinado a otro FAME, para disminuir la actividad de la enfermedad o para estabilizar la inactividad de la enfermedad. Dosis: cloroquina: 250 mg/día, hidroxicloroquina: 200-400 mg/día <sup>(80)</sup>. Los efectos secundarios son poco frecuentes y el principal es la toxicidad retiniana, obligando a controles oftalmológicos frecuentes.

- **Azatioprina.** El efecto secundario adverso más importante es la aplasia medular, fundamentalmente de linfocitos y monocitos.

- **Ciclofosfamida.** Dosis: 2mg/Kg./día. Se indica en la AR refractaria, Hemograma de control cada 2 semanas y con los cambios de dosis, luego cada 3 meses por el riesgo de sus efectos secundarios <sup>(80)</sup>. Los efectos secundarios son muy importantes razón porque está limitado su uso. Neutropenia y cistitis hemorrágica y ocasionalmente, degeneración maligna.

- **Sales de oro.** Por los efectos secundarios que son muy frecuentes (casi en un 50% de los tratados) es muy restringido su indicación.

**5.7.2.2 Paliativos.** Son fármacos que proporcionan un alivio sintomático, pero no tienen capacidad de alterar el curso de la enfermedad. Son:

- **AINES.** Son útiles cuando la medicación de fondo con los FAME no han conseguido aún la remisión de la enfermedad, o en aquellos casos en que exista ya daño estructural <sup>(81)</sup>.

- **Glucocorticoides. Prednisona:** Dosis bajas de 5-10mg, en una sola toma matinal. Llamados también como "fármacos puente". Útiles en las primeras fases de la enfermedad, bien solos o asociados a AINE, hasta que los efectos de los FAME sean evidentes o en las reagudizaciones de la sintomatología articular. La inyección de corticosteroides intraarticulares o en las partes blandas puede estar indicada ocasionalmente <sup>(81,82)</sup>.

**5.7.2.3 Quirúrgico.** Se debe plantear un posible tratamiento quirúrgico, ante las situaciones de: Una sinovitis persistente que puede llegar a producir una pérdida irreversible del cartílago articular, deformidades articulares y roturas tendinosas que provocan limitaciones funcionales importantes, dolor que no siempre se controla con medicaciones analgésicas. Mediante sinovectomía, liberación de compresiones neurológicas, cirugía correctora de deformidades o sustituciones

protésicas. Si bien la cirugía en la AR es un proceso electivo, que podemos planear generalmente con tiempo <sup>(82)</sup>.

**5.7.2.4 Terapias Biológicas.** Los biológicos en el campo de la reumatología se estudian desde el año 1953. Watson y Crick descubrieron la estructura del ADN, desde entonces se sentaron las bases de la biotecnología, y en 1986 mediante ingeniería genética se produjeron los primeros interferones que se utilizaron al principio para el tratamiento de la leucemia. En el año 1997, la ingeniería genética desarrollo los anticuerpos monoclonales <sup>(83)</sup> que son los productos biológicos que se usan en reumatología. Cada anticuerpo monoclonal es específico de un antígeno concreto: Los anticuerpos que se han obtenido completamente en ratones se denominan con el sufijo "-momab". Si son quiméricos ratón-humano con el sufijo "-ximab". Si son humanizados con el sufijo "-zumab". Si son humanos con el sufijo "-mumab". Si son proteínas de fusión con el sufijo "-cept" como en el caso de etanercept. Estos son Anti-receptor de los linfocitos, anti-citoquinas, anti-receptores de citoquinas, anti-quimioquinas <sup>(84)</sup>.

- **Depleción E Inhibición De Células T.** Existen diferentes evidencias que apoyan la importancia de las células T CD4 en la patogénesis de la AR:La prevalencia de linfocitos CD4 en las lesiones sinoviales en fases tempranas de la enfermedad, la inducción de artritis experimental en animales mediante la transferencia de células T, la mejoría de ciertos pacientes que recibieron intervenciones deplecionantes de células T, como el drenaje del conducto torácico, la irradiación total de ganglios linfáticos y la linfoplasmaferesis. Respuestas favorables al tratamiento con ciclosporina A, que bloquea la función de las células T <sup>(85)</sup>.

- **ANTI- CD4.** La utilización de diversos anticuerpos contra la molécula CD4 se ha basado en los siguientes posibles mecanismos de acción: 1) depleción de células T, 2) bloqueo del efecto coestimulador de esta molécula durante la presentación antigénica o 3) transmisión de un efecto inhibitorio a los linfocitos T CD4. Se han realizado estudios controlados y no controlados con anticuerpos monoclonales (aM) en pacientes con AR en diferentes regímenes y dosificaciones, pero la mayor parte de estos no han mostrado diferencias en eficacia en comparación con placebo <sup>(86)</sup>.

- **ANTI-CD5.** El tratamiento con aM anti-CD5 fue propuesto como una alternativa en el tratamiento de la AR, buscando atacar a subpoblaciones linfocitarias de tipo T y B. Se utilizó un anticuerpo monoclonal de origen murino conjugado con la cadena A de la ricina (toxina de origen vegetal). Este inmunocombinado al unirse al receptor CD5 se internaliza en la célula, inhibiendo a la función ribosómica y, por

ende, la síntesis proteica. Los estudios abiertos realizados inicialmente mostraron resultados positivos, aunque la respuesta clínica disminuía con el tiempo y a la administración posterior se producían anticuerpos anti-ratón. Con posterioridad estudios multicéntricos doble ciego frente a placebo no demostraron beneficio <sup>(86)</sup>.

- **ANTI-CD7.** El CD7 es una proteína de membrana presente en un 70% de las células T. Se han utilizado anticuerpos murinos y quiméricos contra CD7 en pacientes con AR, sin que se haya logrado resultados significativos. A pesar de que logra una depleción importante, esta no se correlaciona con una mejoría clínica. Debido a su pobre respuesta y los efectos secundarios que produce, esta línea de investigación no ha avanzado <sup>(86)</sup>.

- **Inhibición de la activación y proliferación de Células T.** Los avances en la comprensión de los mecanismos moleculares implicados en la activación de los linfocitos T, así como de la estructura de las moléculas que participan en este proceso, han permitido desarrollar líneas de investigación dirigidas a modificar la respuesta mediada por células T. Se están ensayando varias clases de anticuerpos monoclonales dirigidos a diferentes tipos de moléculas que participan en la coestimulación linfocitaria en modelos experimentales. Al parecer, son eficaces en la etapa de inducción de la enfermedad, siendo más discutible su provecho en la enfermedad establecida, que es donde tendrían su aplicación en la especie humana. La tecnología del ADN recombinante (molécula de ADN en donde se ha insertado un ADN exógeno) ha hecho posible la clonación de citocinas y sus receptores, permitiendo así la identificación de la expresión de estas, en los pacientes con AR y, en consecuencia, el desarrollo de anticuerpos monoclonales. Debido al gran número de citocinas expresadas en los pacientes ha sido necesario el estudio de la regulación de dichas moléculas con el objeto de desarrollar dianas específicas para el tratamiento <sup>(87)</sup>.

- **Tratamiento con el Antagonista del Receptor**

- **ANTI-IL-1 (IL-1ra).** La IL-1 es una citocina importante en la patogénesis de la AR debido a que algunas de sus propiedades biológicas resultan del incremento de la expresión de genes proinflamatorios. Además induce la proliferación y síntesis de metaloproteasas por los sinoviocitos, acelera la angiogénesis, incrementa la expresión de moléculas de adhesión, como la ICAM-1, sobre el endotelio promoviendo la infiltración de células inmunocompetentes al espacio extravascular. La IL-1 ejerce un efecto artritogénico en modelos experimentales y se ha sugerido, en base de estos modelos, que la IL-1 podría tener un papel incluso más importante que el TNF- $\alpha$  en la erosión del cartílago articular en pacientes con AR <sup>(88)</sup>.

Se han realizado estudios doble ciegos contra placebo en paciente con el objeto de determinar el beneficio de la terapia con IL-1ra. Los resultados han demostrado que el IL-1ra es superior al placebo en el control de la actividad clínica de la AR, pero en forma moderada, siendo mayor el efecto en lo que respecta a la progresión radiológica de la enfermedad. Las radiografías evaluadas mediante el método de Larsen en 472 pacientes demostraron un incremento de 6,4% en el grupo placebo, en comparación con 3,8% en los pacientes tratados con IL-1ra <sup>(88)</sup>. Actualmente se encuentra en fase de aprobación por la FDA un antagonista del receptor de IL-1 (anakinra, Amgen Inc.). Se espera que esta se dé a finales de este año. De ser así, anakinra será el segundo tipo de terapia biológica aprobada, después de los bloqueadores de TNF en la terapia de AR.

○ **Anti-TNF.** El factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) es una citocina que juega un papel importante en la patogenia de la AR. Una producción elevada de TNF- $\alpha$  se ha encontrado en la sinovial de estos pacientes. *In vitro*, se ha demostrado que es capaz de inducir la producción de metaloproteasas, proliferación de sinoviocitos, angiogénesis y manifestaciones sistémicas, como astenia, fiebre, leucocitosis y síntesis de proteínas de fase aguda. Por su capacidad de inducir la producción de otras citocinas, como IL-6, IL-17, GM-CSF, M-CSF, e incluso IL-1 y TNF- $\alpha$  (función autócrina), parecería que el TNF- $\alpha$  ejerce una acción “jerárquica” dentro de la llamada red de citocinas y una inhibición de su acción daría, como resultado, un beneficio terapéutico en los pacientes con AR. En modelos experimentales de artritis se ha demostrado la importancia patogénica del TNF- $\alpha$  y la eficacia terapéutica de su inhibición <sup>(89)</sup>. La Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (Food and Drug Administration, FDA) ha aprobado, hasta la fecha, dos agentes biológicos para el tratamiento de la artritis reumatoide: etanercept e infliximab. Etanercept es una proteína de fusión de la porción soluble del receptor p75 del TNF, y el infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico frente al TNF- $\alpha$ .

○ **Infliximab.** Inicialmente conocido como cA2, el infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico frente al TNF- $\alpha$ . La molécula posee un 75 % de origen humano y un 25% murino, con lo que disminuye su inmunogenicidad en comparación con los anticuerpos monoclonales enteramente murinos. Se une con gran afinidad y especificidad al TNF- $\alpha$ , tanto en su forma soluble, como en la que se encuentra unida a la membrana celular <sup>(90)</sup>.

La reacción adversa más frecuente en los diferentes estudios fue la infección de vías respiratorias altas (20-33% frente al 16% en el grupo placebo) y la cefalea (20–25% frente al 10% en el grupo placebo). Las reacciones infecciosas fueron leves y transitorias consistiendo en cefalea, náuseas, hipotensión o erupción cutánea. El número de eventos adversos serios fue similar en ambos grupos, así como la

frecuencia de infecciones serias (que requirieran hospitalización o comprometieran la vida del paciente) fue también similar. Un paciente presentó manifestaciones clínicas compatibles con lupus inducido por fármacos <sup>(90)</sup>.

Estudios demuestran que el infliximab es un agente biológico efectivo en el control de los síntomas de la AR y, además, su posible efecto protector en la evolución radiológica de la enfermedad abre nuevas perspectivas en el manejo de estos pacientes <sup>(91,92)</sup>.

- **Etanercept.** Existen dos receptores para el TNF- $\alpha$  con pesos moleculares de 55kD (p55) y de 75kD (p75). Los receptores poseen tres porciones: extracelular, transmembrana y citoplasmática. La porción extracelular de los receptores, liberada en forma soluble (sTNF-R), actúa como antagonista funcional del TNF. El etanercept es una proteína de fusión que contiene dos cadenas idénticas monoméricas recombinantes humanas de la porción soluble del receptor p75 del TNF, unidas con dominios del fragmento Fc de la IgG1 humana. Cada molécula de etanercept puede unirse a dos de TNF- $\alpha$ . El etanercept, al unirse al TNF- $\alpha$ , lo inactiva biológicamente, lo cual conlleva a un beneficio terapéutico en los pacientes con AR. En dos estudios contra placebo con 168 y 234 pacientes con AR la administración subcutánea dos veces por semana demostró un efecto clínico positivo. El número de articulaciones inflamadas disminuyó en un 50%, luego de seis meses de tratamiento. En general, el etanercept ha sido bien tolerado, siendo las reacciones en el sitio de inyección las más frecuentes. Sin embargo, hace poco, los médicos de Estados Unidos y Europa fueron informados sobre casos de pancitopenia, anemia aplásica fatal y síndromes demielinizantes en un número pequeño de pacientes tratados con etanercept <sup>(93)</sup>.

#### • Terapia con Citocinas Antiinflamatorias

- **IL-10.** La IL-10 es una citocina antiinflamatoria, que inhibe la producción de monocitos y macrófagos. *In vitro* disminuye la producción de citocinas como la IL-1, IL-6, IL-8 y TNF- $\alpha$ . Esto le otorgaría propiedad inmunoreguladora que podrían ser utilizadas en el tratamiento de la AR. En un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado a doble ciego, IL-10 recombinante fue administrada diariamente por vía subcutánea a pacientes con AR activa. Se demostró que el tratamiento es seguro y bien tolerado, aunque sin beneficios aparentes frente al placebo <sup>(94)</sup>.

- **Anti-moléculas de adhesión:** La acción de las moléculas de adhesión sobre el endotelio permite la migración de leucocitos activados hacia el torrente sanguíneo al sitio de inflamación. Se ha realizado un estudio clínico abierto en 32 pacientes

con AR utilizando un anticuerpo monoclonal murino anti-ICAM-1, cuya expresión se encuentra elevada en tejido y líquido sinovial de estos pacientes. Si bien, se observó una mejoría del 50%, los efectos secundarios impidieron continuar con el tratamiento. Hacen falta más estudios para determinar el verdadero valor terapéutico de este tipo de tratamiento <sup>(94)</sup>.

○ **Terapia anti-CD20 (Rituximab):** La contribución precisa de las células B en la inmunopatogénesis de la AR no está bien caracterizada, aunque los investigadores han sugerido varios mecanismos: a) las células B pueden funcionar como células presentadoras de antígeno y dar importantes señales coestimuladoras requeridas para la expansión clonal y las funciones efectoras de las células T; b) Las células B en la membrana sinovial reumatoide puede secretar citocinas tal como el FNT; c) la membrana sinovial reumatoide contiene abundantes células B que producen factor reumatoide y d) la activación de la célula T es dependiente de la célula B; así pues las células B son blanco (que expresa el marcador CD 20) apropiado para intervención terapéutica <sup>(95)</sup>.

## 5.8 EFECTOS ADVERSOS

**5.8.1 Infecciones.** Se han reportado varias infecciones relacionados al bloqueo TNF, tales como infecciones bacterianas, tuberculosis, infección micobacteriana atípica, aspergilosis, histoplasmosis, neumonía por *P. carinii*, cytomegalovirus, siendo al parecer tales infecciones más comunes entre los pacientes mayores de 65 años, pero debe de recordarse que el riesgo para desarrollar infecciones en los pacientes con AR es aproximadamente 2 veces mayor cuando se comparan con controles no AR y particularmente cuando la enfermedad es severa y refractaria; a pesar de esto se ha reconocido que el riesgo de presentar tuberculosis está incrementado particularmente dentro de los primeros 2 a 6 meses de tratamiento con un patrón de presentación de TBC mayormente extrapulmonar lo que posiblemente sugiera reactivación de TBC latente .

Por otro lado, nuestro grupo ha documentado algunos hechos importantes en la posible interacción entre la AR y tuberculosis, como es el hallazgo de la atenuación en la respuesta al test de la tuberculosis en los pacientes con AR; una semejante densidad de incidencia de enfermedad tuberculosa en pacientes con AR y controles, teniendo ambos un patrón de compromiso de predominio pulmonar, a diferencia de lo que sucede en otras enfermedades autoinmunes quienes tienen una notoria mayor incidencia de tuberculosis respecto a la población en general, siendo extrapulmonar el mayor patrón de compromiso de la enfermedad tuberculosa <sup>(96,97,98,99,100)</sup>.

**5.8.2 Neoplasias.** El linfoma ha sido asociado a los tres antagonistas del FNT, pero si esto representa una relación causal es tema de debate y la razón de esta incertidumbre es que los pacientes con AR tienen una incidencia mayor para desarrollar esta condición, además, que la tasa se puede incrementar con la severidad de la AR y el tratamiento inmunosupresor. La incidencia de otras neoplasias no pareciera estar incrementada <sup>(99,100)</sup>.

**5.8.3 Respuesta autoinmune e inmune.** En pacientes con AR en terapia anti-TNF se ha documentado el desarrollo de anticuerpos contra etanercept, adalimumab y infliximab; en los dos últimos, la frecuencia disminuyó con la administración concomitante de metotrexate. Se han descrito la presencia de anticuerpos antinucleares y de anticuerpos anti DNA de doble cadena, aunque el lupus inducido por drogas es raro, sin embargo cuando llegó a desarrollarse, los signos y síntomas cesaron rápidamente con la interrupción del medicamento <sup>(100)</sup>.

Otros eventos: Más raros aún se han descrito exacerbación y aparición de síndromes neurológicos desmielinizantes (esclerosis múltiple, neuritis óptica), así como empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva <sup>(101)</sup>.

## **6. HIPÓTESIS**

Los pacientes con artritis reumatoide que se encuentran en tratamiento con terapia biológica por más de 6 meses presentan mejoría en un 80% de su capacidad funcional llegando a un nivel en la escala funcional de artritis reumatoide clase II.

Más de la mitad de los pacientes con artritis reumatoide han presentado efectos adversos a la terapia biología posterior a los 6 meses de tratamiento, con incidencia principal de las infecciones en un 60%.

## 7. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN	DIMENSIÓN SUBVARIABLE	INDICADOR	NIVEL DE MEDICION
Características sociodemográficas	Son las que condicionan la conducta de los individuos y sus actividades diarias	Edad	Núm. De años	Ordinal
		Sexo	Femenino	Nominal
			Masculino	
Estrato socioeconómico	1 - 2 - 3 - 4- 5 -6	Ordinal		
Características funcionales	Determinan el grado de funcionalidad de los pacientes, en condiciones de realización de sus labores diarias.	Escala de funcionalidad	<p><b>Clase I:</b> Ninguna limitación de la capacidad para realizar actividades normales.</p> <p><b>-Clase II:</b> Restricción moderada, aunque todavía suficiente para permitir actividades normales.</p> <p><b>-Clase III:</b> Restricción considerable, incapacidad de realizar la mayoría parte de las tareas de la profesión o del auto desempeño del paciente.</p> <p><b>-Clase IV:</b> paciente incapacitado o confinado a la cama o a la silla de ruedas.</p>	Ordinal
Efectos adversos de la terapia	Son los signos y síntomas, referidos por el paciente al igual que los encontrados en el examen físico	Infecciones respiratorias	Si ___ No ___	Nominal
		Infecciones urinarias	Si ___ No ___	
		Otras infecciones graves	Si ___ No ___	
		Malignidades Linfomas	Si ___ No ___	

	posterior a la toma del tratamiento biológico	Hypotension	Si ___	No ___
		Rash cutaneo	Si ___	No ___
		Fiebre	Si ___	No ___
		Autoanticuerpos	Si ___	No ___
		Lupus sistemico	Si ___	No ___
		Cefalea	Si ___	No ___
		Sinusitis	Si ___	No ___
		Dolor y edema en sitio de inyección	Si ___	No ___
		Nauseas	Si ___	No ___
		Leucopenia	Si ___	No ___
		Escalofrios	Si ___	No ___
		Angioedema	Si ___	No ___
		Deplecion de linfocitos B	Si ___	No ___
		Anorexia	Si ___	No ___
		Dolor abdominal	Si ___	No ___
		Diarrea	Si ___	No ___
		Gastritis	Si ___	No ___
Gastroenteritis	Si ___	No ___		

## **8. DISEÑO METODOLÓGICO**

### **8.1 TIPO DE ESTUDIO**

La investigación a realizar es un estudio observacional descriptivo de serie de casos de tipo retrospectivo transversal

Será observacional descriptivo debido a que no hay ningún tipo de intervención, solo se limitara a estudiar las características sociodemograficas, funcionales y de los efectos adversos de la terapia biológica en los pacientes con artritis reumatoide.

Es un estudio *retrospectivo* puesto que se realizara basado en los datos obtenidos de historias clínicas de pacientes atendidos durante el año 2011.

El fenómeno se observara de manera transversal, ya que se realizara en un tiempo determinado, el cual será de 1 año, empezando desde el 1 de diciembre de 2010 para terminar el 1 de diciembre de 2011.

### **8.2 UBICACIÓN DEL ESTUDIO**

Este estudio tendrá lugar en la ciudad de Neiva, en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. Institución de 3 nivel que cuenta con la infraestructura, especialistas y demás personal de salud idóneo para garantizar un excelente préstamo en los servicios, además de ser el centro de referencia de I y II niveles del sur del país.

### **8.3 POBLACIÓN, MUESTRA Y MUESTREO**

La población corresponde al total de los pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide que estén recibiendo tratamiento con terapia biológica para su patología y necesariamente que cumplan con los criterios de inclusión. Se realizara el estudio entre los periodos comprendidos desde el mes de diciembre del 2010 hasta el mes de diciembre del 2011.

### **8.3.1 Criterios de inclusión**

- Ser mayor de 18 años de edad.
- Tener diagnóstico de artritis reumatoide
- Recibir tratamiento con terapia biológica desde mínimo hace 6 meses.
- Ser tratado en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo.
- Ser atendido entre 1 de diciembre de 2010 y 31 de diciembre de 2011.
- Aceptar participar en la investigación.

### **8.3.2 Criterios de exclusión**

- Ser menor de 18 años de edad.
- No tener diagnóstico de artritis reumatoide.
- No recibir terapia biológica para el tratamiento de la artritis reumatoide.
- Estar en tratamiento con terapia biológica menor a 6 meses.
- No aceptar ser incluido en la investigación.

## **8.4 TÉCNICAS DE INVESTIGACIÓN**

En la investigación se llevara a cabo una revisión documental de las historias clínicas que cumplan los criterios de inclusión, datos que se consignaran en un cuestionario numero 1. Se empleara una encuesta previamente elaborada como medio para la recolección de los datos, que se aplicara vía telefónica, este será diligenciado por los estudiantes a cargo del proyecto de investigación, previo consentimiento del paciente.

## **8.5 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCION DE DATOS**

Se solicitara un listado con el numero de historias clínicas y datos personales de los pacientes (numero de historia clínica, lugar de residencia, teléfono) con diagnostico artritis reumatoide seropositiva, sin otra especificación (CIE-10:M059) y artritis reumatoide, no especificada (CIE-10:M069) que asistieron a consulta en el servicio de reumatología en el periodo de 1 de diciembre de 2010 a 31 de diciembre de 2011, se verificará que cumplan con los criterios de inclusión. Las historias clínicas se revisaran durante las horas que estén libres de asignaturas por parte de los elaboradores del proyecto, de lunes a viernes en el horario de 2:00 a 5:00pm, las variables encontradas serán consignadas en el cuestionario numero 1 elaborado en medio físico. Se procederá llamar a los pacientes empleando los números telefónicos consignados en la base de datos, al contactar los pacientes se les informara el propósito del proyecto y se les preguntará si desean participar en el mismo, dándonos así el consentimiento informado verbalmente. El cuestionario a aplicar valorará su estado funcional previo a la instauración de la terapia biológica y los cambios que ha tenido posterior a su aplicación.

## **8.6 PRUEBA PILOTO**

Con el propósito de validar la funcionalidad y la factibilidad de la obtención de los datos tanto del cuestionario de las historias clínicas como de las encuestas de los pacientes, se realizara una prueba piloto, la cual consiste en revisar 10 historias clínicas del listado de pacientes con diagnostico artritis reumatoide seropositiva, sin otra especificación (cie-10:M059), y artritis reumatoide, no especificada (cie-10:M069) que asistan durante el periodo previamente estipulado, y que cumplan con los criterios de inclusión; estos serán contactados y previo consentimiento se encuestaran.

## **8.7 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS CUESTIONARIO**

Para la recolección de los datos se empleará un cuestionario de preguntas abiertas y preguntas cerradas de tipo excluyentes, con el cual se obtendrá la información sobre las características sociodemográficas, efectos adversos presentados durante la administración de la terapia biológica, y fármacos administrados para esta terapia que se realizara estudiando las historias clínicas de los pacientes que fueron atendidos durante el periodo de diciembre de 2010 a diciembre de 2011. Posteriormente se procederá a contactar a estos mismos pacientes para aplicarles una encuesta de preguntas cerradas la cual será llenada

por el estudiante, y con el que se pretende obtener información sobre el estado de funcionalidad. Ver. Anexo 1 y 2

## **8.8 PLAN DE TABULACION Y ANALISIS DE DATOS**

Una vez obtenidos los datos en la encuesta y el cuestionario, se realizará la transcripción de los mismos en una hoja de cálculo de Microsoft office Excel del paquete de Microsoft office; cada variable se registrará en una columna con la identificación y la codificación de la misma, estos datos registrados representarán la base de datos del estudio y será la referencia de información a evaluar en la investigación. Para el análisis estadístico de los datos se utilizará un tipo de estadística descriptiva, donde se realizarán frecuencias individuales para cada una de las variables, las variables continuas se estudiarán con manejo de medidas de tendencia central y dispersión (media, mediana, moda, desviación estándar). Las variables categóricas serán examinadas en cuanto a frecuencias absolutas y relativas. Adicional a esto se realizarán graficas ilustrativas de las diferentes variables.

## 9. CONSIDERACIONES ETICAS

Este proyecto de investigación es un estudio *observacional descriptivo* de serie de casos de tipo retrospectivo transversal, cuya población estará comprendida por los pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de Artritis Reumatoide que estén recibiendo tratamiento con terapia biológica desde hace seis meses o mas, y que sean atendidos en el servicio de consulta externa o sean hospitalizados durante el periodo comprendido entre 1 diciembre de 2010 a 31 de diciembre de 2011.

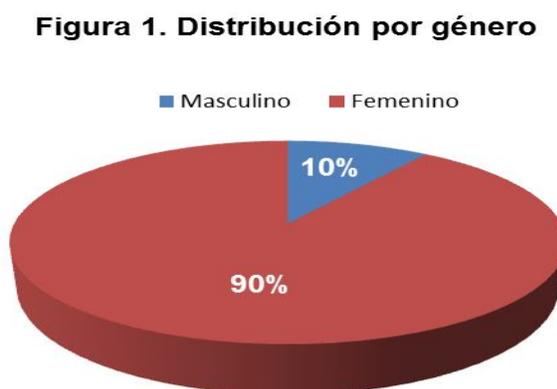
Se clasifica en la categoría de Investigación sin riesgo debido a que no se realizara ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio; puesto que se hará la revisión de historias clínicas y cuestionarios ; lo anterior de conformidad con el artículo 11 contemplado en la resolución 8430 de 1993 .Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud en la república Colombiana.

Teniendo en cuenta que el consentimiento informado es un requisito ético-jurídico esencial para que un paciente participe en una investigación científica según la normatividad de la declaración de Helsinski (art.22);a todos los participantes de este estudio se les realizara la explicación y aclaración de dudas respecto a todo lo concerniente al proyecto de investigación y su participación en el, para con esto tener la aprobación y firma voluntaria de este consentimiento para la participación en este estudio (anexo N°3 formulario para el consentimiento informado).

## 10. RESULTADOS

Durante en el periodo de 1 de diciembre de 2010 a 31 de diciembre de 2011 asistieron 385 pacientes a consulta en el servicio de reumatología bajo el diagnóstico artritis reumatoide seropositiva, sin otra especificación (CIE-10:M059), y artritis reumatoide, no especificada (CIE-10:M069), de estos pacientes el 30,12% (116 pacientes) recibían actualmente manejo con terapia biológica. De los 116 se excluyen 35 pacientes debido a que tenían menos de 6 meses de haber recibido terapia biológica.

**Figura 1.** Distribución por género.



Son analizadas 81 historias clínicas. La distribución por género nos muestra que el 90% corresponde a población femenina. El rango de edad fue de 40 a 65 años, con un promedio (media aritmética) de 49,3 años, mediana de 46 años y desviación estándar de 7,4 (ver Figura 1 y 2). El 69,3% corresponden a pacientes del estrato socioeconómico 1, le siguen en frecuencia el estrato 2 con un 22,2%. Dentro de las ocupaciones desempeñadas por estos pacientes, están ama de casa (66%), pensionados (14%), trabajador independiente (12%) y empleados (8%). El 91,4% de los pacientes residen en el departamento del Huila, de estos la mayoría proceden de la capital, el municipio de Neiva (51,9%), y siguen en menor frecuencia Garzón, Rivera, Pitalito, entre otros, se hallan pacientes de los departamentos de Caquetá, Tolima, y Putumayo (ver figura 3).

Figura 2. Grupos etáreos.

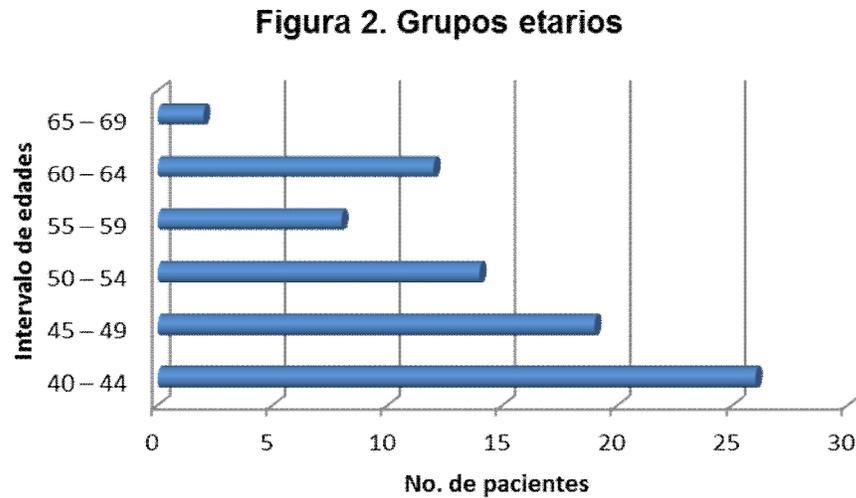
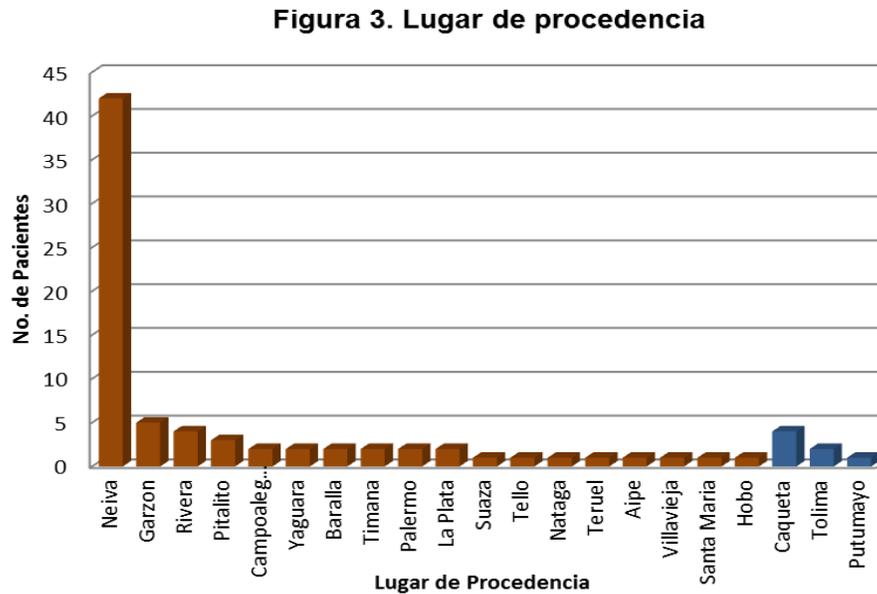


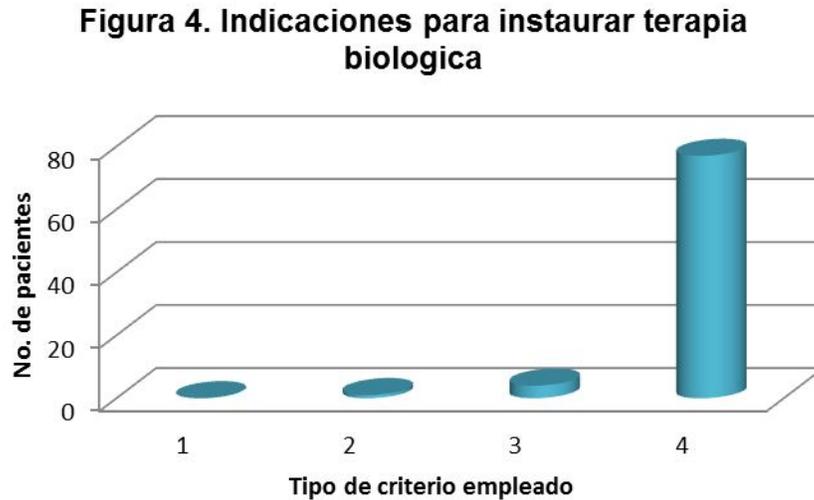
Figura 3. Lugar de procedencia.



El tiempo promedio de evolución de la patología fue de 11,8 años ( $\pm 5,8$ ). El principal criterio empleado para instaurar la terapia biológica fue el fallo del tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FARME) no biológicos

en un 95% (ver figura 4). Los fármacos biológicos utilizados para el manejo de la artritis reumatoide son los anti-TNF, con la siguiente distribución: etanercept 49.4% de los tratamientos, infliximab en el 26% y adalimumab en el 24,6%.

**Figura 4.** Indicaciones para instaurar terapia biológica.



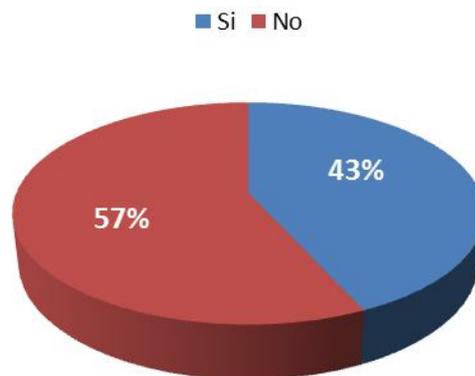
1. Criterios de AR según el ACR 1987.
2. AR activa que incluya DAS 28 > 5.1, PCR alta, VSG acelerada, 5 o más articulaciones inflamadas o dolorosas.
3. Clase funcional II a IV.
4. Falla a terapia estándar con FARME no biológicos, utilizando dos medicamentos o esquemas de terapia combinada.

Respecto al tiempo de empleo de la terapia biológica, el tiempo mínimo fue de 6 meses y el máximo de 96 semanas, la mayoría llevaban de 24 a 30 semanas de tratamiento (48,1%), continúa en frecuencia 44 a 41 semanas (14,8%), media de 42,5 ( $\pm 21,5$ ). El 85,2% de los pacientes con artritis reumatoide que reciben tratamiento con terapia biológica refirieron presentar mejoría de los síntomas, principalmente disminución del dolor, del edema e inflamación de las articulaciones, disminución de la rigidez matutina, y mejora en la movilidad de las extremidades.

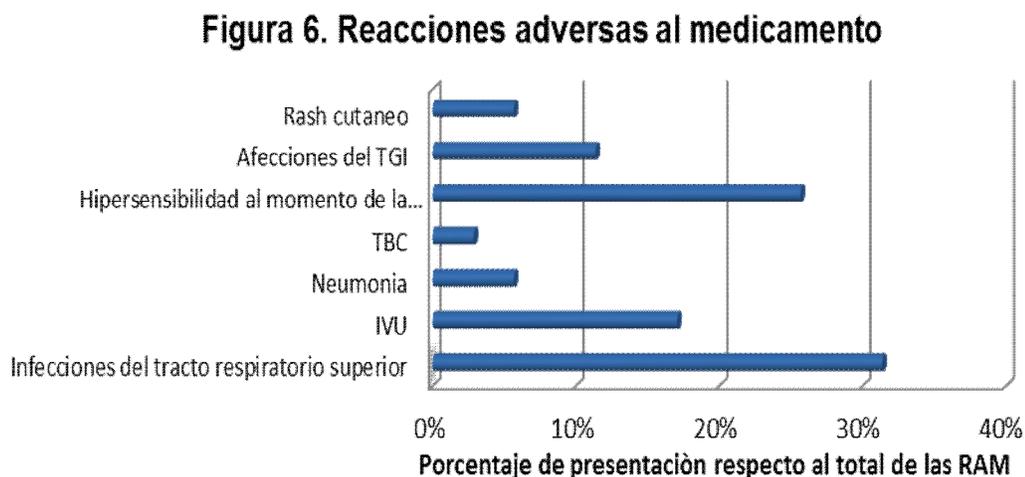
Durante el estudio se registro un total de 35 reacciones adversas (43,2%) dentro de los 81 pacientes que recibieron tratamiento con la terapia biológica por un periodo igual o mayor a 6 meses (ver figura 5 y 6). Los principales eventos adversos fueron del tipo infeccioso, con un porcentaje de presentación respecto a los eventos adversos del 57,14%, las infecciones del tracto respiratorio superior abarcan el 31%, las infecciones de vías urinarias el 17%, neumonía 6%, y tuberculosis en 3% de los pacientes. Les siguen en frecuencia la hipersensibilidad presentadas al momento de infusión (26% respecto a la totalidad de las complicaciones), manifestaciones gastrointestinales en el 11% (diarrea, vomito, nauseas, epigastralgias), y finalmente rash cutáneo en 6%.

**Figura 5.** Reacciones adversas presentadas en pacientes con uso de terapia biológica.

**Figura 5. Reacciones adversas presentadas en pacientes con uso de terapia biológica**



**Figura 6.** Reacciones adversas al medicamento.



Se incluyen en el análisis 385 pacientes con artritis reumatoide atendidos durante el año 2011 (116 recibieron tratamiento con terapia biológica vs. 269 controles a quienes se les administro otro esquema terapéutico) para calcular la tasa de incidencia y el riesgo relativo de eventos adversos. La tasa para cualquier evento adverso fue de 413/1.000 pacientes-año en el grupo de los pacientes que recibieron tratamiento con terapia biológica vs. 320/1.000 pacientes-año en el grupo control. La exposición a cualquier tratamiento biológico se asoció a un incremento en el riesgo de presentar eventos adversos de cualquier índole (RR 2,95 [Chi-cuadrado 34.6998,  $p < 0.0001$ ]). Se analizaron los eventos adversos presentados en pacientes que recibieron terapia biológica por un periodo mayor o igual a seis meses vs pacientes con menos de 6 meses de tratamiento, hallando un riesgo relativo de 1.16 (Chi-cuadrado 0.3709,  $p 0.5425$ ).

La capacidad funcional en pacientes con artritis reumatoidea, se valoró mediante la implementación de una encuesta, interrogando al paciente sobre en cual estadio se ubicaban antes y después del iniciado el tratamiento con terapia biológica, la mayoría de los pacientes refieren que con la instauración de este tipo de terapia presentaban claramente una mejoría en su clase funcional (ver tabla 3). De los pacientes que manifestaban tener una capacidad funcional 2 al inicio del tratamiento, es decir “presenta usted restricción moderada, aunque todavía tiene capacidad suficiente para permitir actividades normales” el 90% presentaron mejoría de su clase funcional, de los pacientes en grado 3 (Presenta usted restricción considerable, incapacidad de realizar la mayoría parte de las tareas de la profesión o del auto desempeño del paciente) el 85,7% presento mejoría de su

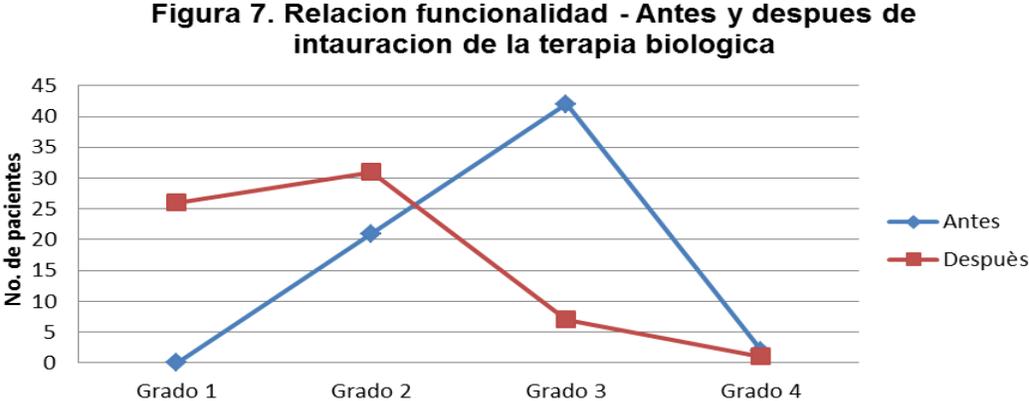
capacidad funcional, y de la clase funcional 4 (Se encuentra incapacitado o confinado a la cama o a la silla de ruedas) el 50% presentó mejoría. Cabe aclarar que los pacientes presentan una recuperación gradual de la clase funcional, sin llegar a una mejoría total.

En cuanto a la relación del tiempo de empleo de la terapia biológica y el estadio de capacidad funcional, en los 65 pacientes analizados, se observó que 16 pacientes han recibido tratamiento por más de 12 meses, de estos 14 pacientes se encuentran en estadio grado 2, y dos pacientes en grado 1; el 75,3% es decir 49 pacientes han recibido tratamiento por un periodo de 6 a 12 meses, de estos 24 pacientes están en estadio 2, 17 en grado 2, 4 en grado 3 y 1 paciente en grado 4. En la figura 7, se evidencia que la mayoría de los pacientes antes de recibir la terapia biológica se situaban en grados altos que indican alto nivel de discapacidad funcional, tras recibir la terapia biológica muestran mejoría de su capacidad funcional, de manera gradual, ubicándose en niveles menores respecto al inicio del tratamiento.

**Tabla 1.** Funcionalidad pre y post tratamiento con terapia biológica.

		Después del tratamiento				Total
		Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	
Antes del tratamiento	Grado 1	0	0	0	0	0
	Grado 2	19	2	0	0	21
	Grado 3	7	29	6	0	42
	Grado 4	0	0	1	1	2
Total		26	31	7	1	65

**Figura 7.** Relación funcionalidad- antes y después de intauracion de la terapia biológica.



## 11. DISCUSIÒN

El presente estudio muestra la descripción sociodemográfica, la evaluación funcional antes y después del tratamiento y los efectos adversos de la terapia biológica en los pacientes con artritis reumatoide. Los resultados mostraron respecto a las características sociodemográficas que la población mayormente afectada es el género femenino con una frecuencia de 9-10: 1 mujeres: hombres; encontrando que los datos no se relacionan con la literatura mundial debido a que esta hace referencia a una frecuencia de 3 mujeres por cada hombre afectado. <sup>(2, 3, 4, 6, 10)</sup>

Respecto a las demás variables se encontró que el rango de edad comprende de 40 a 65 años, con un promedio de 49,3 años; el estrato mostró un 69,3% en nivel I y respecto a las ocupaciones están con un porcentaje respectivo de mayor a menor las ama de casa con un 66%, los pensionados con un 14%, los trabajadores independientes con el 12% y la población empleada con un 8%. Evidenciando todo lo anterior que tanto la edad, como el estrato económico y ocupación concuerdan con lo descrito en la literatura revisada, donde la artritis reumatoide es de mayor presentación en las décadas de los 40 a los 60 con una incidencia mayor en la población de más bajos recursos y como lo muestra la incidencia del sexo femenino la ocupación principal es la de amas de casa. <sup>(12, 13, 15, 17, 19, 22)</sup>

Se valoraron los criterios por los cuales se decide instaurar la terapia biológica como medida terapéutica en los pacientes con artritis reumatoide, se encontró que el principal criterio empleado fue el fallo del tratamiento con Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FARME) en un 95% y el porcentaje restante debido a la clase funcional a la que pertenecían. Esto se observa debido que existen consensos entre asociaciones de reumatología británicas y americanas que dictan unas guías de tratamiento claras y específicas que establecen las indicaciones para iniciar este tratamiento de manera escalonada, desde tratamientos convencionales con AINES asociados a FARME, hasta terapias agresivas que han demostrado modificar el curso de la enfermedad como la terapia biológica en un tiempo menor mejorando la capacidad funcional de los pacientes. <sup>(36, 37, 38, 42, 44)</sup> Posiblemente el criterio numero 2 no se emplea con mayor frecuencia para instaurar esta terapia debido a que requieren mayor tiempo de consulta, puesto que se deben valorar más variables, el DAS (Disease Activity Score) incluye los siguientes parámetros: índice de Ritchie (IR), número de articulaciones tumefactas sobre 44 articulaciones (NAT44), velocidad de sedimentación globular y evaluación global de la salud efectuada por el paciente (EGP) sobre una escala analógica visual (0 muy bien - 100 mm muy mal), no siempre se cuenta con los parámetros para realizarlos, o los paraclínicos

necesarios. <sup>(45)</sup> Se asume que ya todos los pacientes cuentan con el criterio numero 1, por eso a la hora de decidir el cambio del manejo no es tomado en cuenta como justificación.

El 85,2% de los pacientes con artritis reumatoide que reciben tratamiento con terapia biológica refirieron presentar mejoría de los síntomas, principalmente disminución del dolor, del edema e inflamación de las articulaciones, disminución de la rigidez matutina y mejora en la movilidad de las extremidades. Esto concuerda con la literatura encontrada debido a que se describe que alrededor del 20% de los pacientes no presentan mejoría tras el tratamiento <sup>( 47, 48, 50 , 55)</sup>, otros estudios referentes al tratamiento mencionan una mejoría entre el 70% y el 85% de los pacientes tras el uso en un tiempo no mayor de 6 meses. <sup>( 59, 60, 68, 73, 75, 80)</sup> Adicionalmente está en concordancia con la literatura en el hecho de que el dolor es el síntoma principal que disminuye con el tratamiento, <sup>( 85, 89)</sup> pero en el estudio no se pudo establecer con un porcentaje definido a cada uno de los síntomas según el tiempo y la progresión de mejoría de cada uno por falta de información.

Según lo descrito en varios estudios se evidencia que de las reacciones adversas más frecuentes tras el uso de terapia biológica en artritis reumatoide se encuentra las infecciones de diversas etiologías, debido al uso de la terapia anti TNF lo cual facilita la progresión de las mismas, <sup>(90, 91, 93, 94)</sup> en el presente estudio se encontró una frecuencia de presentación de las reacciones adversas, del 43,2% es decir un total de 35 pacientes, donde el principal evento fue de tipo infeccioso con el 58,8%, entre las cuales se describen respiratorias, neumonías, tuberculosis (TCB) e infecciones urinarias. Esta frecuencia es baja en comparación con lo reportado en otros estudios, en los cuales se reportan incluso superiores al 50%. En este estudio no se documentaron efectos adversos graves tales como neoplasias hematológicas, enfermedades desmielinizantes, neuropatía, empeoramiento de insuficiencia cardiaca congestiva, aparición de autoanticuerpos o autoinmunidad <sup>(96, 98, 99)</sup>. No obstante, esto puede ocurrir debido al corto tiempo de seguimiento de estos pacientes en este estudio.

La mayor presencia de reacciones adversas del tipo infeccioso se explican por la acción que tienen este tipo de fármacos al bloquear la respuesta inmune humoral, ya que el TNF es una de las principales citoquinas pro inflamatorias que estimula la fase aguda de la reacción inflamatoria, actuando en los diferentes procesos de agresión celular, como los de tipo infeccioso, además epidemiológicamente la región cuenta con alta incidencia de patologías infecciosas. Uno de los pacientes incluidos en este estudio presento TBC por lo cual fue suspendido el tratamiento con esta terapia, se desconoce si este caso fue debido a una reactivación de la patología tuberculosa.

Al analizar el riesgo relativo de los eventos adversos, comparando a los pacientes que tomaban la terapia biológica vs pacientes que recibían otro tipo de tratamiento, se halló que existe una asociación positiva, es decir la presencia del factor del riesgo en este caso la terapia con anti TNF se asocia a mayor frecuencia de presentación de reacciones adversas. Esto concuerda con la literatura mundial puesto que es una terapia agresiva que interviene en la respuesta normal del sistema inmune, se conoce que estos pacientes presentan mayor riesgo frente a la población general de susceptibilidad para estas patologías <sup>(90, 91, 93, 94, 96)</sup>. Con respecto a la relación entre eventos adversos presentados en pacientes que recibieron terapia biológica por un periodo mayor o igual a seis meses vs pacientes con menos de 6 meses de tratamiento no se halla una diferencia significativamente estadística, por lo tanto en este estudio no se llegó a inferir que a mayor tiempo de aplicación mayor riesgo de eventos adversos.

En cuanto a la capacidad funcional de los pacientes se concuerda lo descrito por la literatura, en cuanto a la capacidad de la terapia biológica para modificar el curso de la enfermedad, disminuyendo así las limitaciones funcionales en los pacientes. Demostrando que la terapia biológica constituye un esquema de tratamiento que podría mejorar la calidad de vida de los pacientes, ya que al analizar el antes y el después del estadio funcional respecto al tratamiento se observa una mejoría gradual en sus capacidades. Se desconoce estado psicológico de los pacientes, puesto que diversos estudios mundiales han reportado que la depresión se presenta más frecuente en los pacientes con AR que en la población general, oscilando del 15 al 42% con artritis reumatoide. <sup>(102)</sup> Por tal razón en este estudio no se puede correlacionar si en realidad mejora la calidad del vida del paciente, puesto que estos aspectos psicológicos no fueron valorados en el estudio.

## 12. CONCLUSION

La artritis reumatoide es una patología que se presenta con mayor frecuencia en el sexo femenino, se presenta en pacientes en entre la cuarta y sexta década de la vida, con mayor incidencia en los estratos socioeconómicos bajos, la ocupación que desempeñan con mayor frecuencia es ama de casa, esto se explica debido a que la mayoría de la población son mujeres.

Se identificaron que los efectos adversos atribuidos a esta terapia presentados en el 43,2% son principalmente del tipo infeccioso, asociado a las vías respiratorias, seguido de las reacciones de hipersensibilidad presentadas al momento de la aplicación del fármaco, se halló que la exposición a cualquier fármaco del tratamiento biológico se asocia a un incremento en el riesgo de presentar eventos adversos de cualquier índole.

Los resultados muestran remisión de la sintomatología en el 85%, lo que indica la efectividad de la terapia biológica, y el potencial que tienen para modificar el curso de la enfermedad, mejorando la capacidad funcional de los pacientes y por consiguiente influyendo en mejorar la calidad de vida. Nuestro estudio se correlaciono con lo descrito en la literatura mundial y nacional. Esta investigación servirá como pauta para próximos estudios referentes al tema en la región Sur Colombiana.

La capacidad funcional de los pacientes se ve afectada, y constituye una de las razones que ha hecho que se decida emplear esta terapia, pues estos fármacos han demostrado mejorar la funcionalidad en los pacientes a diferencia de los otros tratamientos empleados. Se constato que con esta terapia además de disminuir la sintomatología de los pacientes, también reduce las limitaciones funcionales de manera gradual, haciendo que pese a tener una patología crónica con deterioro irreversible esta no sea una limitante para llevar una vida productiva y sostenible, y no les impida desempeñar un papel en la sociedad. Además les posibilita el autocuidado, al mejorar la funcionalidad, evitando que sus cuidados dependan de terceros.

### 13. RECOMENDACIONES

Dentro de las sugerencias o recomendaciones a mencionar, se han identificado las siguientes, en primer lugar la necesidad de ampliar la muestra de pacientes en estudio, para contar más representatividad en el estudio; en este caso se podría tomar más años de estudio. El tener una muestra representativa servirá para identificar con mejor precisión el riesgo de reacciones adversas. Otro factor, es realizar el seguimiento de los pacientes, dado que en este estudio no se realizó, es importante fomentar la cultura de fármaco vigilancia en la práctica clínica rutinaria. Además, es preciso brindar un apoyo multidisciplinario a los pacientes, no solo para administrar manejo farmacológico, sino psicológico a la hora de afrontar esta patología, monitoreo de su salud, así como mediciones de productividad laboral, con las que se pueda evaluar la verdadera costo - efectividad de la terapia biológica, y el verdadero impacto en su estilo de vida.

Se recomienda que para estudios futuros se garantice un adecuado registro de datos clínicos y personales en las historias clínicas de los pacientes, puesto que así se puede proporcionar una información más completa que permita caracterizar de manera adecuada a los pacientes que reciben terapia biológica. Se sugiere realizar estudios futuros en los cuales se efectúe un seguimiento juicioso de los pacientes con artritis reumatoide, a fin de obtener resultados fidedignos y mas confiables sobre los efectos adversos, margen de seguridad, impacto en la funcionalidad de los pacientes, productividad laboral, ámbitos psicológicos, a fin de medir el verdadero impacto en la calidad de vida.

## BIBLIOGRAFIA

1. Garcovich S, Burlando M, Rongioletti F, Garcovich A, Parodi A, y Amerio P. Cutaneous drug eruption with an interface dermatitis pattern due to anti-tumour necrosis factor-alpha agents: a relevant class-effect. *Acta dermato-venereologia* 2010 May;90(3):311-2.
2. Alexandra M.G. Brunasso, Martin Laimer and Cesare Massone. Paradoxical Reactions to Targeted Biological Treatments: A Way to Treat and Trigger?. *Acta Dermato-Venereologica*, 2010 Mar;90(2):183-5
3. Strangfeld A, Listing J, Herzer P, Liebhaber A, Rockwitz K, Richter C, y Zink A. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA (The Journal of American Medical Association)*, 2009 Feb 18;301(7):737-44.
4. Tsiodras S, Samonis G, Boumpas DT, y Kontoyiannis DP. Fungal infections complicating tumor necrosis factor alpha blockade therapy. *Mayo Clinic Proceeding*, 2008 Feb;83(2):181-94.
5. S. S. Storage, H. Agrawal, and D. E. Furst. Description of the efficacy and safety of three new biologics in the treatment of rheumatoid arthritis. *The Korean Journal of Internal Medicine*, Marzo 2010; 25(1): 1-17.
6. J L Nam, K L Winthrop, R F van Vollenhoven, K Pavelka, G Valesini, E M A Hensor, G Worthy, R Landewé, J S Smolen, P Emery, M H Buch. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2010, vol. 69 no. 6976-986.
7. Greenberg JD, Reed G, Kremer JM, Tindall E, Kavanaugh A, Zheng C, Bishai W, Hochberg MC. Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2010 February; 69(2): 380–386.

8. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M; BSRBR Control Centre Consortium, Symmons DP, yBritish Society for Rheumatology Biologics Register. Influence of anti TNF therapy on mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Annals of the Rheumatic Diseases*, Junio 1 2010; 69(6): 1086–1091.
9. C Salliot, M Dougados, and L Gossec. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Annals of the Rheumatic Diseases*, Junio 2009; 68(1) :25-32
10. Curtis JR, Beukelman T, Onofrei A, Cassell S, Greenberg JD, Kavanaugh A, Reed G, Strand V, Kremer JM. Elevated liver enzyme tests among patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis treated with methotrexate and/or leflunomide. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2010 Jan;69(1):43-7.
11. Emilie Quintin, Jean-Yves Scoazec, Hubert Marotte, and Pierre Miossec. Rare incidence of methotrexate-specific lesions in liver biopsy of patients with arthritis and elevated liver enzymes. *Arthritis Research y Therapy*, 2010; 12(4): R143
12. Krishna Thavarajah, Peggy Wu, Elisa J. Rhew, Anjana K Yeldandi, and David W. Kamp. Pulmonary complications of tumor necrosis factor targeted therapy. *Respiratory Medicine*, 2009 May; 103(5): 661–669.
13. Hyon J. Kwon, Timothy R. Coté, Michael S. Cuffe, Judith M. Kramer, and M Miles Braun. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Annals of Internal Medicine*, Mayo 2003;138 (10):807-11.
14. Kur-Zalewska J, Swarowska-Knap J, Tłustochowicz W. Neurological disorders with demyelinating brain white matter lesions in a patient with rheumatoid arthritis treated with etanercept. *POLSKIE ARCHIWUM MEDYCYNY WEWNĘTRZNEJ*, 2008 Apr;118 (4):234-7.
15. Strangfeld A, Hierse F, Rau R, Burmester GR, Krummel-Lorenz B, Demary W, Listing J, Zink A. Risk of incident or recurrent malignancies among patients with rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German biologics register RABBIT. *Arthritis Research & Therapy*, 2010, 12:R5

16. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, MacDonald JK, Filippini G, Skoetz N, Francis D, Lopes LC, Guyatt GH, Schmitt J, La Mantia L, Weberschock T, Roos JF, Siebert H, Hershan S, Lunn MPT, Tugwell P, Buchbinder R. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 2 . Art. No.: CD008794. DOI: 10.1002/14651858.CD008794.pub2.
17. Rheumatoid arthritis. En: Silman AJ, Horchberg MC, editors. *Epidemiology of the rheumatic diseases*. Oxford: Medical Publications, 1993.
18. Harvey J, Arnett FC, Bias WB et al. Heterogeneity of HLA-DR4 in the rheumatoid arthritis of a Chippewa band. *J Rheumatol* 1981; 8: 797-803.
19. Del Puente A, Knowler WC, Pettitt DJ, et al. High incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Pima Indians. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 1170-1178.
20. Silman AJ, Ollier W, Holligan S, et al. Absence of rheumatoid arthritis in a rural Nigerian populations. *J Rheumatol* 1993; 20: 618-622.
21. Otero, GEO. Estudio epidemiológico: prevalencia de tres enfermedades en el barrio Minuto de Dios de Bogotá. Bogotá: Fundación Instituto de Reumatología e Inmunología, 1986.
22. Anaya JM. ¿Participar, publicar o aportar? El modelo de la investigación en artritis reumatoidea (resumen). *Rev Colomb Reumatol*. 1997; 4: 111.
23. Rasker JJ, Cosh JA. Cause and age at death in a prospective study of 100 patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1981; 40: 115-120.
24. McDaniel DO, Alarcón GS, Pratt PW, Reveille JD. Most African-American patients with rheumatoid arthritis do not have the rheumatoid antigenic determinant (epitope). *Ann Intern Med* 1995; 123: 181-187
25. Yunis JJ, Salazar M, Deulofeut R, et al. DRB1\*0404 allele and rheumatoid arthritis in the Guambiano amerindian tribe of Colombia (resumen). *Arthritis Rheum* 1994; 38(suppl): 4

26. Oldstone MBA. Molecular mimicry and immune-mediated diseases. *FASEB J* 1998 12: 1255-1265.
27. Gorga JC, Monos D. HLA and disease: molecular basis. En: Urban RG, Chicz RM, eds. *MHC Molecules. Expression, Assembly and Function*. New York: Chapman & Hall; 1996: 135-162.
28. Cantagrel A, Navaux F, Loubet-Lescoulie P, et al. Interleukin-1beta, interleukin-1 receptor antagonist, interleukin-4, and interleukin-10 gene polymorphisms: relationship to occurrence and severity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1999; 42: 1093-1100.
29. Carson DA, Haneji N. Fighting arthritis with a senescence gene [news; comment]. *Nat Med*. 1999; 5: 731-732.
30. De Vries N, van Elderen C, Tijssen H, van Riel PL, van de Putte LB. No support for HLA-DQ S-transferase loci with susceptibility and outcome in rheumatoid arthritis: comparison with the shared epitope. *Ann Rheum Dis*. 1999; 58: 164-168.
31. World Health Organization. *International classification of impairments, disabilities and handicaps*. Ginebra: World Health Organization; 1980.
32. Pincus T, Callahan LF. How many types of patients meet classification criteria for rheumatoid arthritis?. *J Rheumatol* 1994; 21: 1385-1389.
33. Rodríguez DA, Plata CA, Gutiérrez JM. Validación de la versión colombiana del cuestionario de salud de Stanford. *Acta Med Colomb* 1998; 23:62-68.
34. Pincus T. Assessment of long-term outcomes of rheumatoid arthritis. How choices of measures and study designs may lead to apparently different conclusions. *Rheum Dis Clin NA* 1995; 21: 619-654
35. Ali-Gombe A, Adebajo A, Silman A. Methodological problems in comparing the severity of rheumatoid arthritis between populations. *Br J Rheumatol* 1995;34:781-4.
36. Gamo R, López-Estebanz JL. Terapia biológica y psoriasis. *Actas*

Dermosifiliogr 2006;97(1):1-17.

37. Johnston SL. Biologic therapies: what and when? J Clin Pathol.2007 Jan;60(1):8-17.

38. Sibia J. Biological therapies: evolution or revolution?. Presse Med. 2006 Apr;35(4 Pt 2):637-40.

39. Accorinti M, Pirraglia MP, Paroli MP, Priori R, Conti F, Pivetti-Pezzi P. Infliximab treatment for ocular and extraocular manifestations of Behcet's disease. Jpn J Ophthalmol 2007; 51:191-6.

40. Bartolucci P, Ramanoelina J, Cohen P, Mahr A, Godmer P, Le Hello C, Guillevin L. Efficacy of the anti-TNF-alpha antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients. Rheumatology (Oxford). 2002 Oct;41(10):1126-32.

41. Brihaye B, Aouba A, Pagnoux C, Cohen P, Lacassin F, Guillevin L. Adjunction of rituximab to steroids and immunosuppressants for refractory/relapsing Wegener's granulomatosis: a study on 8 patients. Clin Exp Rheumatol 2007; 25:S23-7.

42. Cavagna L, Caporali R, Epis O, Bobbio-Pallavicini F, Montecucco C. Infliximab in the treatment of adult Still's disease refractory to conventional therapy. Clin Exp Rheumatol. 2001 May-Jun;19(3):329-32.

43. Chiappetta N, Steier J, Gruber B. Rituximab in the treatment of refractory dermatomyositis. J Clin Rheumatol 2005; 11:264-6.

44. Connolly M, Armstrong JS, Buckley DA. Infliximab treatment for severe orogenital ulceration in Behcet's disease. Br J Dermatol 2005; 153:1073-5.

45. Asociación Colombiana de Reumatología, Guías para el tratamiento de la Artritis, Colombia, Segunda Edición 2007

46. Dra. Roxana Burgos Portillo.; Dr. Jaime Aríspe Céspedes; Dr. Arturo Arias Ledesma. Rev Paceaña Med Fam 2006; 3(4): 62-66.

47. Harris E.D., Jr. Rheumatoid Arthritis. Pathophysiology and implication for therapy. N Engl J Med 1990; 322: 1277-1289.

48. College of Rheumatology Ad Hoc. Committee on Clinical Guideline. Guideline for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1996; 39 (5):723-31.

49. Fox DA. Etiology and pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. In Koopman WJ. In Arthritis and allied condition, 14th Ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001; 1085-1102.

50. Guipcar. Guía de práctica clínica para el manejo de la Artritis Reumatoide en España. Sociedad Española de Reumatología. Madrid, 2001.

51. American College of Rheumatology. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis 2002 Update. Arthritis Rheum. 2002; 46:328-346.

52. Hakkinen A; Sokka T; Kotaniemi A; Hannonen P: A randomized two-year study of the effects of dynamic strength training on muscle strength, disease activity, functional capacity, and bone mineral density in early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2001; 44:515-22

53. O, Dell JR. Rheumatoid Arthritis. The clinical picture. In Koopman WJ. Arthritis and allied condition. 14th Ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2001; 1153- 1186.

54. Arend WP. Mediators of Inflammation. Growth factor and cytokines. In Klippel JH., Crofford LH., Stone JH., Weyand CM. In Primer on the Rheumatic diseases. Arthritis Foundation, 12th Ed. Atlanta. 2001; 51-57.

55. Krane SM. Genetic control of bone remodeling.- insight from a rare disease. N Engl J Med 2002; 347: 210-212.

56. Genovese MC, Bathon JM, Fleischmann RM *et al.* Longterm safety, efficacy, and radiographic outcome with etanercept treatment in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1232–42.

57. Visser H., Le Cessie S., Vos K., *et al.* How to diagnose Rheumatoid Arthritis early: The development of diagnostic criteria. *Arthritis Rheum* 2000; 43; (Suppl 9): s154.

58. Guías de Tratamiento de la Artritis Reumatoide. Sociedad Chilena de Reumatología. *Reumatología* 2004; 20:112-124.

59. Mc Gonagle D., Conaghan PJ., O, Connors P., *et al.* The relationship between synovitis and bone changes in early untreated rheumatoid arthritis: a controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1706- 1711.

60. Lovell DJ., Giannini EH., Reiff A., *et al.* Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticularcourse Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 218-226.

61. Firestein GS., Zvaifler NJ. Anticytokine therapy in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 1997; 337: 195-196.

62. Weimblatt ME., Keyston

63. e EC., Furst DE., *et al.* Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody for the treatment of Rheumatoid Arthritis in patients taking concomitant methotrexate, The ARMADA study. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 35-45.

64. Cunnane G., Madigan A., Murphy E., *et al.* The effects of treatment with interleukin-1 receptor antagonist on the inflamed synovil membrane in rheumatoid Arthritis. *Rheumatology* 2001; 40: 62-69.

65. Genovese MC., Bathon JM., Martin RW., *et al.* Etanercept versus methotrexate in patients with early Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1443-1450.

66. Cohen S., Hurd E., Cush J., *et al.* Treatment of Rheumatoid Arthritis with Anakinra, a recombinant human Interleukin- receptor antagonist, in combination with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 614-624.

67. Ziolkowska M., Kurowska M., Radzikowska A., *et al.* High levels of osteoprotegerin and soluble receptor activator of nuclear factor kB ligand in serum of Rheumatoid Arthritis patients and their normalization after anti-tumor necrosis factor treatment. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1744-1753.

68. Firestein GS., Zvaifler NJ. Anticytokine therapy in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 1997; 337: 195-196.

69. Choi HK., Seeger JD., Kuntz KM. A Cost effectiveness of treatment options for patients with methotrexate-resistant Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2316-2327

70. Breedveld F, Weisman M, Kavanaugh A, *et al.* The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis and Rheumatism*. 2006;54(1):26–37.-2.

71. Chan G, Goh F, Hodgson T, Hsu S *et al.* Outpatient follow-up for patients with rheumatoid arthritis in relation to New Zealand Rheumatology Association guidelines at Dunedin Hospital. *Journal of new Zealand Medical Association*, May 2008, vol 121, no. 1274 titlu.

72. Fernandez I, Varela C, Layola M, Ruiz MD, Navarro F. Using HAQ to estimate HUI3 and EQ-5D Utility values in Spanish Rheumatoid Arthritis Patients, 2008: ISPOR 11<sup>th</sup> Annual European Congress, 8-11 Nov, Athens, Greece – 7.

73. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol* 1998; 27 (suppl 1): S18-S24. – 8.

74. Luqmani R, Hennell S, Estrach C, *et al.* British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Guideline for the Management of Rheumatoid Arthritis (The first 2 years). *Rheumatology*. 2006;45(9):1167–9. -1.

75. Walsh D, Kelly C, Bosworth A, et al. Provisional guidelines for applying the Department of Health (England) 18-week-patient pathways to specialist rheumatology care. *Rheumatology*. 2007;46:1200–06.

76. Pisetsky DS., William St.Clair E. Progress in the treatment of Rheumatoid Arthritis. *JAMA* 2001; 286: 2787-2790.

77. Firth J, Hale C, Helliwell P, Hill J, Nelson EA. The prevalence of foot ulceration in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 59: 200-205, 2008.

78. Itoh Y, Takeshita Y, Ozawa Y, Tohma S, Umemura S. A case report of leukocytapheresis for refractory leg ulcers complicated with rheumatoid arthritis. *Ther Apher Dial* 10: 419-424, 2006.

79. Hidaka T, Suzuki K, Matsuki Y, *et al.* Changes in CD4+ T lymphocyte subsets in circulating blood and synovial fluid following filtration leukocytapheresis therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Ther Apher* 3: 178-185, 1999.

80. Abe, M., Tanaka, Y., Saito, K., Shirakawa, F., Koyama, Y., Goto, S., and Eto, S. (1997). Regulation of interleukin (IL)-1b gene transcription induced by IL-1b in rheumatoid synovial fibroblast-like cells, E11, transformed with simian virus 40 large T antigen. *J. Rheumatol.* 24, 420–429.

81. Arnett, F.C., Edworthy, S.M., Bloch, D.A., McShane, D.J., Fries, J.F., Cooper, N.S., Healey, L.A., Kaplan, S.R., Liang, M.H., Luthra, H.S., Medsger, T.A., Jr., Mitchell, D.M., Neustadt, D.H., Pinals, R.S., Schaller, J.G., Sharp, J.T., Wilder, R.L., and Hunder, G.G. (1988). The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 31, 315–324.

82. Bandara, G., Robbins, P.D., Georgescu, H.I., Mueller, G.M., Glorioso, J.C., and Evans, C.H. (1992). Gene transfer to synoviocytes: Prospects for gene treatment of arthritis. *DNA Cell Biol.* 11, 227–231.

83. Bandara, G., Mueller, G.M., Galea-Lauri, J., Tindal, M.H. Georgescu, H.I., Suchanek, M.K., Hung, G.L., Glorioso, J.C., Robbins, P.D., and Evans, C.H. (1993). Intraarticular expression of biologically active interleukin 1-receptor-antagonist

protein by ex vivo gene transfer. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90, 10764–10768.

84. Del Vecchio, M.A., Georgescu, H.I., McCormack, J.E., Robbins, P.D., and Evans, C.H. (2001). Approaches to enhancing the retroviral transduction of human synoviocytes. Arthritis Res. 3, 259–263.

85. Kempe K, Tsuda H, Yang K, Yamaji K, Kanai Y, Hashimoto H. Filtration leukocytapheresis therapy in the treatment of rheumatoid arthritis patients resistant to or failed with methotrexate. Ther Apher Dial 8: 197-205, 2004.

86. Hidaka T, Suzuki K, Kawakami M, *et al.* Dynamic changes in cytokine levels in serum and synovial fluid following filtration leukocytapheresis therapy in patients with rheumatoid arthritis. J Clin Apher 16: 74-81, 2001

87. Felson, D.T., Anderson, J.J., Boers, M., Bombardier, C., Furst, D., Goldsmith, C., Katz, L.M., Lightfoot, R., Jr., Paulus, H., Strand, V., Tugwell, P., Weinblatt, M., Williams, H.J., Wolfe, F., and Kieszak, S. (1995). American College of Rheumatology: Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 38, 727-735.

88. Frisbie, D.D., Ghivizzani, S.C., Robbins, P.D., Evans, C.H., and McIlwraith, C.W. (2002). Treatment of experimental equine osteoarthritis by in vivo delivery of the equine interleukin-1 receptor antagonist gene. Gene Ther. 9, 12–20

89. Gaston-Johansson, F., and Gustafsson, M. (1990). Rheumatoid arthritis: Determination of pain characteristics and comparison of RAI and VAS in its measurement. Pain 41, 35–40.

90. Ghivizzani, S.C., Lechman, E.R., Kang, R., Tio, C., Kolls, J., Evans, C.H., and Robbins, P.D. (1998). Direct adenovirus-mediated gene transfer of interleukin 1 and tumor necrosis factor soluble receptors to rabbit knees with experimental arthritis has local and distal anti-arthritic effects. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 95, 4613–4618.

91. Gouze, E., Gouze, J.N., Palmer, G.D., Pilapil, C., Evans, C.H., and Ghivizzani, S.C. (2007). Transgene persistence and cell turnover in the diarthrodial joint:

Implications for gene therapy of chronic joint diseases. *Mol. Ther.* 15, 1114–1120.

92. Jeong, J.G., Kim, J.M., Cho, H., Hahn, W., Yu, S.S., and Kim, S. (2004). Effects of IL-1b on gene expression in human rheumatoid synovial fibroblasts. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 324, 3–7.

93. Kohn, D.B., Sadelain, M., and Glorioso, J.C. (2003). Occurrence of leukaemia following gene therapy of X-linked SCID. *Nat. Rev. Cancer* 3, 477–488.

94. Otani, K., Nita, I., Macaulay, W., Georgescu, H.I., Robbins, P.D., and Evans, C.H. (1996). Suppression of antigen-induced arthritis in rabbits by ex vivo gene therapy. *J. Immunol.* 156, 3558–3562.

95. Caballero CV., Ramírez La., Guzmán RA., *et al.* Colombian guidelines for the treatment of Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; Book Abstract; EULAR 2003. ABO218. (scientific Abstract).

96. Aletaha D, Ward MM. Duration of rheumatoid arthritis influences the degree of functional improvement in clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 227-33.

97. Smolen JS, Aletaha D. Patients with rheumatoid arthritis in clinical care. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 221-5.

98. Gorla R, Cavagnola L. Approccio multidisciplinare nel trattamento dell'AR. Da La riabilitazione nelle malattie reumatiche. Percorsi clinici, progetto e programma riabilitativo. Fidenza 2004.

99. Genevay S, Finckh A, Ciurea A, Chamot AM, *et al.* Tolerance and effectiveness of anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapies in elderly patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 679-85.

100. Furst DE., Breedveld FC., Kalden JR., *et al.* Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2002; 61; (suppl II): ii2-ii7.

101. Pelletier, J.P., Caron, J.P., Evans, C., Robbins, P.D., Georgescu, H.I., Jovanovic, D., Fernandes, J.C., and Martel-Pelletier, J. (1997). In vivo suppression of early experimental osteoarthritis by interleukin-1 receptor antagonist using gene therapy. *Arthritis Rheum.* 40, 1012–1019.

102. Smolen, J.S., Aletaha, D., Koeller, M., Weisman, M.H., and Emery, P. (2007). New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 370, 1861–1864.

103. Caballero U. C, Venegas C., Padilla A., depresión, estrés y desesperanza en pacientes con artritis reumatoide del caribe colombiano *REVISTA COLOMBIANA DE REUMATOLOGÍA*, VOL. 11 No. 4, diciembre 2004, pp. 300-305

# ANEXOS

**Anexo A. Cuestionario 1.**

(DILIGENCIADA POR PERSONAL DE ESTUDIO RESPECTO INFORMACION DE LA HISTORIA CLINICA DIRECTAMENTE)

DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRAFICAS, FUNCIONALES Y DE LOS EFECTOS ADVERSOS DE LA TERAPIA BIOLÓGICA UTILIZADA POR LOS PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN EL PERIODO DE AGOSTO DE 2011 A AGOSTO DE 2012 EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO DE NEIVA

NUMERO DE HISTORIA CLINICA: \_\_\_\_\_  
INICIO DE LA PATOLOGIA, (años): \_\_\_\_\_  
INICIO DE TRATAMIENTO BIOLÓGICO: \_\_\_\_\_  
MOTIVO DE INICIO DE ESTA TERAPIA: \_\_\_\_\_  
TIEMPO DE UTILIZAR LA TERAPIA BIOLÓGICA: \_\_\_\_\_  
MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN LA TERAPIA, DOSIS:  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

TIEMPO DE MEJORIA DE LOS SINTOMAS, TRAS EL USO DE LA TERAPIA:  
\_\_\_\_\_

EFECTOS ADVERSOS (SIGNOS Y SINTOMAS) TRAS EL USO DEL TRATAMIENTO:

Infecciones respiratorias: Si \_\_\_ No \_\_\_

Infecciones urinarias: Si \_\_\_ No \_\_\_

Otras infecciones: Si \_\_\_ No \_\_\_

Cuales: \_\_\_\_\_

Hipotension Arterial: Si \_\_\_ No \_\_\_

Rash o alergias cutáneas: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

Fiebre: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

Dolor de cabeza: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

Dolor y inflamación en sitio de inyección: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

Nauseas: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

Escalofrios: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

Perdida de apetito: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

Dolor abdominal: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

Gastritis: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

Cuadros de Diarrea: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

Gastroenteritis: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

Malignidades: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

Linfomas: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

FECHA -----

FIRMA RESPONSABLE -----

**Anexo B. Cuestionario 2.**

(DILIGENCIADA POR PERSONAL DE ESTUDIO RESPECTO INFORMACION SUMINISTRADA VERBALMENTE POR EL PACIENTE)

DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRAFICAS, FUNCIONALES Y DE LOS EFECTOS ADVERSOS DE LA TERAPIA BIOLÓGICA UTILIZADA POR LOS PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN EL PERIODO DE AGOSTO DE 2011 A AGOSTO DE 2012 EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO DE NEIVA

Favor llenar las preguntas de selección marcando con una X en el espacio que mejor crea este acorde con su patología. Respecto a las preguntas abiertas contestar francamente y lo mas específicamente.

GRACIAS

NOMBRE APELLIDO: \_\_\_\_\_

**CARACTERISTICAS SOCIODEMOGRAFICAS**

EDAD: \_\_\_\_\_

SEXO: Femenino: \_\_\_\_\_ Masculino: \_\_\_\_\_

ESTRADO COCIOECONOMICO: 1\_ 2\_ 3\_ 4\_ 5\_ 6\_

**ESCALA DE FUNCIONALIDAD                      ANTES de iniciar tratamiento**

Tenga en cuenta: actividades normales: levantarse de la cama, bañarse, vestirse, caminar, actividades en el hogar, barrer, limpiar, cocinar, actividades cotidianas en el trabajo, subir escalones.

**EN CUAL DE LAS SIGUIENTES CATEGORIAS SE UBICARIA USTED SEGUN EL PODER HACER LAS ACTIVIDADES NORMALES**

1. No tengo Ninguna limitación de la capacidad para realizar actividades normales

\_\_\_\_\_

2. Presenta usted Restricción moderada, aunque todavía tiene capacidad suficiente para permitir actividades normales \_\_\_\_\_

3. Presenta usted Restricción considerable, incapacidad de realizar la mayoría parte de las tareas de la profesión o del auto desempeño del paciente\_\_\_\_\_

4. Se encuentra incapacitado o confinado a la cama o a la silla de ruedas \_\_\_\_\_

ESCALA DE FUNCIONALIDAD      DESPUES de iniciar tratamiento

Tenga en cuenta: actividades normales: levantarse de la cama, bañarse, vestirse, caminar, actividades en el hogar, barrer, limpiar, cocinar, actividades cotidianas en el trabajo, subir escalones.

EN CUAL DE LAS SIGUIENTES CATEGORIAS SE UBICARIA USTED SEGUN EL PODER HACER LAS ACTIVIDADES NORMALES

1. No tengo Ninguna limitación de la capacidad para realizar actividades normales \_\_\_\_\_

2. Presenta usted Restricción moderada, aunque todavía tiene capacidad suficiente para permitir actividades normales \_\_\_\_\_

3. Presenta usted Restricción considerable, incapacidad de realizar la mayoría parte de las tareas de la profesión o del auto desempeño del paciente\_\_\_\_\_

4. Se encuentra incapacitado o confinado a la cama o a la silla de ruedas \_\_\_\_\_

FECHA -----

FIRMA RESPONSABLE -----