

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA
Departamento de Farmacología



TESIS DOCTORAL

**Atención farmacéutica a pacientes con enfermedades reumatológicas:
estudio de utilización de fármacos anti-TNF en artritis reumatoide
según práctica clínica habitual**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Estefanía Alañón Plaza

Directora
Irene Iglesias Peinado

Madrid, 2014

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA



**ATENCIÓN FARMACÉUTICA A PACIENTES CON ENFERMEDADES
REUMATOLÓGICAS.
ESTUDIO DE UTILIZACIÓN DE FÁRMACOS
ANTI-TNF EN ARTRITIS REUMATOIDE SEGÚN PRÁCTICA CLÍNICA
HABITUAL**

TESIS DOCTORAL

Elaboración: **Estefanía Alañón Plaza**

Directora: **Irene Iglesias Peinado**

Madrid 2014



Universidad Complutense de Madrid
Facultad de Farmacia
Departamento de Farmacología

**ATENCIÓN FARMACÉUTICA A PACIENTES CON
ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS.
ESTUDIO DE UTILIZACIÓN DE FÁRMACOS
ANTI-TNF EN ARTRITIS REUMATOIDE SEGÚN PRÁCTICA
CLÍNICA HABITUAL**

Estefanía Alañón Plaza
Madrid 2014



**Facultad de Farmacia
Universidad Complutense de Madrid**

Directora:

Dra. Irene Iglesias Peinado. Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia.
Universidad Complutense de Madrid.

LA DRA. IRENE IGLESIAS PEINADO, VICEDECANA DE LA FACULTAD DE FARMACIA.

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral que presenta al Tribunal que designe la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid, Doña Estefanía Alañón Plaza con título: **“Atención farmacéutica a pacientes con enfermedades reumatológicas. Estudio de utilización de fármacos anti-TNF en artritis reumatoide según práctica clínica habitual”**, ha sido realizada bajo mi dirección.

En Madrid, junio de 2014

Dra. Irene Iglesias Peinado

Agradecimientos

A la Dra. Irene Iglesias Peinado, por aceptar dirigirme sin pedirme nada a cambio, por su paciencia, su actitud de apoyo y su accesibilidad. Gracias.

Al Dr. Alberto Morell Baladrón: agradecerte sinceramente haber contado conmigo para llevar a cabo este trabajo. Gracias por ser tan buen jefe, por haberme guiado durante mis años de residente y por haberme animado a iniciar este camino y darme ánimos para continuar. Gracias por sacar tiempo siempre que te lo he pedido, un tiempo que no siempre tenías. Gracias por enseñarme y darme la oportunidad de aprender tanto. Muchas gracias.

A la Dra. Esther Ramírez Herráiz, por haberme dado todo: disposición, actitud de trabajo, tiempo. Por su trabajo constante el cual me alienta diariamente a mejorar, formarme, seguir avanzando y alcanzar todas las metas que me proponga. Gracias, sobre todo, por ser amiga aparte de compañera y poder haber contado contigo en los buenos y malos momentos y haberme dejado participar en tu vida.

A todos y a cada uno de los adjuntos de Farmacia Hospitalaria del Hospital Universitario de La Princesa: a la Dra. Ainhoa Aranguren Oyarzábal por haber sido mi tutora durante los cuatro años, por haber tenido que aguantar todas mis quejas pero también todas mis alegrías y por haber sido mi punto de referencia ante cualquier inconveniente que me pudiera surgir. A la Dra. Amparo Ibáñez Zurriaga por recibirme con los brazos abiertos en ese momento tan duro que es el primer año de residencia. Al Dr. Tomás Gallego Aranda por ser como es, por los buenos momentos que hemos vivido juntos y por haberme animado en todos aquellos que más he necesitado una mano amiga. A la Dra. Concepción Martínez Nieto por enseñarme a ver la vida desde otras perspectivas. He aprendido mucho de vosotros y siempre formareis una parte importante en mi vida. Por último, a Pilar Canseco y Henar Melero por el cariño que me han dado.

A mis residentes pequeños y amigos: Dra. María Pérez Abánades, Dra. Elisa Debén Tíscar y Dr. José María Serra, los mejores ejemplos de trabajo, honradez y bondad. No tengo palabras para describir lo importantes que sois, el apoyo y el cariño que me habéis dado y lo feliz que me habéis hecho la residencia. Espero haber sido una buena residente mayor que os haya ayudado a guiaros y motivaros ya que yo estoy muy orgullosa de vosotros por como habéis evolucionado como profesionales y como personas. Sólo deciros, muchísimas gracias.

A la Dra. García de Vicuña y a su equipo por la gran aceptación y colaboración con el Servicio de Farmacia.

Al equipo de trabajo del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

A mis abuelos, Virginia, Ángel, Manuela y Manuel por haberme querido tanto y por ver siempre reflejado en vuestros ojos el orgullo que sentís al mirarme.

A mis padres, Antonio y Manuela, porque siempre han estado cuando los he necesitado, me han sabido querer y darme todo sin condiciones, por haber hecho de mí la persona que soy transmitiéndome la importancia del trabajo, la constancia, la perseverancia y el cariño. Esto no sería posible sin vosotros y que haya llegado hasta aquí es un triunfo que he podido alcanzar y sin duda, es uno más vuestro.

A Sergio, por haberme querido tanto, por soportarme en los peores momentos y ayudarme a salir de ellos, lo que hace que día a día estemos más unidos y nada nos pueda separar.

A mis hermanas, Miriam y Virginia, por cuidarme y quererme como nadie con mis defectos y virtudes, por compartir la vida siempre juntas y por protegerme desde que era pequeña haciendo que cada día sea más fuerte.

A mis sobrinos, por la sonrisa que me ofrecen cada vez que me ven y por la sensación tan maravillosa de ser vuestra tía y poder compartir vuestra vida pasito a pasito.

A mis padres

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN.....	13
ABREVIATURAS.....	15
ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS.....	19
I. JUSTIFICACIÓN.....	21
II. INTRODUCCIÓN.....	27
II. A. ARTRITIS REUMATOIDE.....	29
Definición.....	29
Epidemiología.....	29
Etiopatogenia.....	30
Factores genéticos.....	31
Factores medioambientales.....	31
Diagnóstico.....	33
Criterios ACR 1987.....	33
Criterios ACR/EULAR 2010.....	34
Utilidad diagnóstica de las pruebas biológicas.....	36
Factores pronósticos.....	40
Manifestaciones clínicas.....	41
Signos y síntomas articulares.....	41
Manifestaciones extraarticulares.....	42
Evaluación de la enfermedad.....	45
Evaluación del grado de actividad inflamatoria.....	46
Evaluación del grado de discapacidad.....	53
Evaluación del daño estructural.....	56
Tratamiento.....	58
Tratamiento farmacológico.....	58
Tratamiento quirúrgico.....	63
Otros tratamientos.....	64
II.B. ESPONDILITIS ANQUILOSANTE.....	65
Definición.....	65
Epidemiología.....	66
Etiopatogenia.....	66
Factores genéticos.....	66
Factores ambientales.....	67

Diagnóstico.....	67
Criterios de Nueva York modificados.....	67
Factores pronósticos.....	68
Manifestaciones clínicas.....	69
Manifestaciones del aparato locomotor.....	69
Manifestaciones extraarticulares.....	70
Complicaciones.....	71
Evaluación de la enfermedad.....	73
Evaluación de la actividad inflamatoria.....	74
Evaluación de la función física.....	76
Evaluación del daño estructural	78
Evaluación de la calidad de vida.....	78
Tratamiento.....	79
Tratamiento farmacológico.....	79
Medidas no farmacológicas.....	86
II.C. ARTRITIS PSORIÁSICA.....	87
Definición.....	87
Epidemiología.....	87
Etiopatogenia.....	87
Factores genéticos.....	87
Factores ambientales.....	88
Factores inmunológicos.....	88
Diagnóstico.....	88
Criterios diagnósticos de Moll y Wright.....	88
Criterios de Bennet.....	89
Criterios diagnósticos de Vasey y Epinoza.....	90
Criterios diagnósticos de Gladman.....	90
Criterios diagnósticos del Grupo Europeo para el Estudio de las Espondiloartropatías (ESSG).....	90
Criterios diagnósticos de McGonagle.....	91
Criterios diagnósticos de Fournie.....	91
Criterios CASPAR (Clasification criteria for psoriatic arthritis).....	92
Criterios elaborados por el grupo GRAPA.....	93
Otros.....	93
Factores pronósticos.....	94
Manifestaciones clínicas.....	94
Manifestaciones osteoarticulares.....	94
Manifestaciones cutáneas.....	95
Manifestaciones extraarticulares.....	95

Evaluación de la enfermedad.....	96
Evaluación de la actividad inflamatoria.....	97
Evaluación de la función física.....	97
Evaluación de la calidad de vida.....	97
Evaluación del daño estructural.....	98
Tratamiento.....	98
Tratamiento farmacológico.....	99
Otros tratamientos.....	101
II.D. OTRAS PATOLOGÍAS.....	102
Enfermedad de Behçet.....	102
Definición.....	102
Epidemiología.....	102
Etiopatogenia.....	102
Diagnóstico.....	102
Manifestaciones clínicas.....	103
Tratamiento.....	105
Lupus eritematoso sistémico.....	107
Definición.....	107
Epidemiología.....	107
Etiopatogenia.....	107
Diagnóstico.....	108
Manifestaciones clínicas.....	110
Tratamiento.....	114
Arteritis de Takayasu.....	116
Definición.....	116
Epidemiología.....	116
Etiopatogenia.....	116
Diagnóstico.....	116
Manifestaciones clínicas.....	117
Tratamiento.....	118
Enfermedad de Still del adulto.....	119
Definición.....	119
Epidemiología.....	119
Etiopatogenia.....	119
Diagnóstico.....	119
Manifestaciones clínicas.....	120
Tratamiento.....	122

II.E. FÁRMACOS	123
Fármacos modificadores de los síntomas.....	123
Fármacos modificadores de la enfermedad.....	124
FAMEs tradicionales.....	124
FAMEs biológicos.....	131
III. OBJETIVOS	139
IV. MATERIAL Y MÉTODO	143
Materiales.....	145
Método.....	145
ETAPA 1: Atención farmacéutica a pacientes con enfermedades reumatológicas	145
Diseño.....	145
Duración del estudio.....	146
Criterios de inclusión.....	146
Criterios de exclusión.....	146
Metodología.....	146
Definición de variables.....	148
Análisis de los datos.....	149
ETAPA 2: Estudio de utilización de fármacos anti-TNF en artritis reumatoide según práctica clínica habitual	149
Diseño.....	149
Duración del estudio.....	149
Criterios de inclusión.....	149
Criterios de exclusión.....	150
Metodología.....	150
Definición de variables.....	150
Análisis de los datos.....	153
V. RESULTADOS	155
ETAPA 1: Atención farmacéutica a pacientes con enfermedades reumatológicas	157
Características sociodemográficas de la población a estudio.....	157
Resultados obtenidos de la colaboración entre el Servicio de Farmacia y Reumatología.....	159
Atención farmacéutica.....	161

ETAPA 2: Estudio de utilización de fármacos anti-TNF en artritis reumatoide según práctica clínica habitual.....	167
Características sociodemográficas de la población a estudio.....	167
Características clínicas previas al inicio del estudio.....	168
Características clínicas dentro del periodo de estudio.....	169
VI. DISCUSIÓN.....	177
ETAPA 1: Atención farmacéutica a pacientes con enfermedades reumatológicas.....	179
Perfil sociodemográfico básico de los pacientes.....	179
Protocolo de validación.....	179
Prescripción electrónica.....	180
Atención farmacéutica.....	180
ETAPA 2: Estudio de utilización de fármacos anti-TNF en artritis reumatoide según práctica clínica habitual.....	184
Perfil sociodemográfico básico de los pacientes.....	184
Línea de tratamiento.....	184
FAMEs.....	186
Efectividad.....	186
Motivos de suspensión.....	189
Limitación del estudio.....	190
VII. CONCLUSIONES.....	191
VIII. ANEXOS.....	195
ANEXO 1: Hoja de información al paciente en tratamiento con fármacos biológicos subcutáneos.....	197
ANEXO 2: Check list.....	198
ANEXO 3: Hoja de información al paciente en tratamiento con fármacos biológicos intravenosos.....	201
ANEXO 4: Cuaderno de recogida de datos.....	202
IX. BIBLIOGRAFÍA.....	211
X. PUBLICACIONES PRESENTADAS POR EL EQUIPO DE TRABAJO.....	227
XI. ABSTRACT.....	231

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Las artropatías son enfermedades autoinmunes, inflamatorias y de curso crónico que se caracterizan por producir una alta morbilidad y discapacidad que conduce a una disminución de la calidad de vida y a un alto coste social, institucional e individual. Las más frecuentes son la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante y la artritis psoriásica. La atención farmacéutica es una de las funciones principales del farmacéutico cuya finalidad es realizar un seguimiento farmacoterapéutico y una educación sanitaria al paciente correctos. Las opciones terapéuticas disponibles se clasifican en fármacos modificadores de los síntomas (AINE y glucocorticoides) y los fármacos modificadores de la enfermedad (tradicionales y biológicos). El conocimiento del uso real en la práctica clínica de los recursos relacionados con la terapéutica actual, especialmente de los fármacos biológicos, se considera fundamental para poder establecer posteriores prioridades sobre opciones terapéuticas.

OBJETIVO: Implantar un programa de atención farmacéutica en pacientes diagnosticados de artropatías en tratamiento con fármacos biológicos y establecer un circuito de dispensación a través de un protocolo de validación farmacéutica. Estudio de utilización de fármacos anti-TNF (adalimumab, etanercept e infliximab) en artritis reumatoide según práctica clínica habitual para poder evaluar el patrón de uso.

MÉTODO: Se llevó a cabo un estudio en dos etapas. La primera etapa se trató de un estudio observacional y prospectivo. Se incluyeron todos aquellos pacientes con alguna artropatía en tratamiento con fármacos biológicos. El periodo de estudio fue de 5 meses; se realizaron encuestas a cada paciente que retiraba su medicación subcutánea del Servicio de Farmacia y a todos aquellos citados en la Unidad de Medicina Ambulatoria para la administración del fármaco intravenoso. La intervención farmacéutica consistió en el seguimiento de la farmacoterapia y en la educación sanitaria de los pacientes incluidos en el estudio. La segunda etapa consistió en un estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico. Los pacientes incluidos fueron aquellos diagnosticados de artritis reumatoide en tratamiento con adalimumab, etanercept o infliximab. El periodo de análisis considerado comprendió un total de cuatro años. Se evaluó y se comparó el patrón de uso de los tres anti-TNF, correlacionando con el grado de actividad de la enfermedad. Se ha realizado un análisis de la varianza (ANOVA) y un análisis multivariante del patrón de dosis y del grado de actividad de la enfermedad.

RESULTADOS: En la primera etapa del estudio se incluyeron 214 pacientes con un predominio de mujeres. La enfermedad más prevalente fue la artritis reumatoide, seguida de la espondilitis anquilosante y la artritis psoriásica. Los fármacos más utilizados fueron los anti-TNF, fundamentalmente etanercept. El farmacéutico se integró en el equipo asistencial llegando a elaborar un protocolo de validación y dispensación y el inicio de la prescripción electrónica. En cuanto a la atención farmacéutica, los pacientes que iniciaron tratamiento estuvieron conformes con la información proporcionada, los fármacos de administración subcutánea fueron

administrados principalmente por el propio paciente sin la necesidad de recurrir a profesional sanitario obteniendo un 87% de adherencia. Respecto a la seguridad de los fármacos, el tocilizumab fue el fármaco con mayor porcentaje de pacientes con efectos adversos (63,6%). Los efectos adversos más notificados por los pacientes fueron reacciones cutáneas, cefalea y dolor/enrojecimiento en el punto de inyección. En la población de estudio se llevaron a cabo 9 intervenciones, de las cuales 4 dieron como resultado el reajuste posológico.

En la segunda etapa del estudio se incluyeron 198 pacientes (80,2% mujeres) constituyendo un total de 215 casos: 73 casos con adalimumab, 81 con etanercept y 61 con infliximab. En el 76,6% de los pacientes se diagnosticó la artritis reumatoide de inicio reciente. Previo al periodo considerado, un 98% de pacientes estaba en tratamiento con FAMEs tradicionales y un 69% con biológicos, ya fuera en monoterapia o en combinación. Los FAMEs tradicionales más utilizados fueron metotrexato y leflunomida e infliximab como biológico. En el periodo de estudio, etanercept fue utilizado en un número mayor de pacientes en primera línea y como tratamiento de rescate. El metotrexato fue el FAME tradicional más empleado. El 65% de los pacientes alcanzaron el objetivo terapéutico ($DAS28 < 3,2$). Adalimumab y etanercept consiguieron disminuir sus dosis (pauta desescalada) con respecto a la recogida en ficha técnica un 7 y 19%, respectivamente pero infliximab aumentó (pauta incrementada) un 36%. Referido en base al control clínico alcanzado, en comparación con las dosis estándar la dosis media en el grupo "control clínico" fue un 8,30% más baja (dosis desescalada) para adalimumab y un 22,60% menor para etanercept, pero un 34,50% mayor (dosis incrementada) para infliximab. La causa de suspensión de tratamiento fue similar siendo el fallo secundario el principal motivo.

CONCLUSIÓN: La Atención Farmacéutica aporta valor añadido a los procesos de validación y dispensación obteniendo una gran aceptación por parte del paciente y del médico. La seguridad de los fármacos biológicos percibida por el paciente es similar habiéndose notificado reacciones adversas leves o moderadas para todos ellos. Los anti-TNF son fármacos ampliamente utilizados en combinación con FAMEs tradicionales, presentan una efectividad y un perfil de seguridad similar para todos ellos. La reducción de dosis de los anti-TNF en pacientes con artritis reumatoide es posible una vez que se haya alcanzado la remisión o una baja actividad de la enfermedad en la práctica clínica habitual. Etanercept fue el fármaco capaz de alcanzar el objetivo terapéutico con una dosis significativamente menor que la recogida en ficha técnica en comparación con adalimumab y, especialmente con infliximab. En cambio, el incremento de dosis de los anti-TNF con la finalidad de alcanzar la remisión o una baja actividad de la enfermedad en la práctica clínica habitual parece que no es una práctica ni eficiente ni efectiva. En los pacientes en los que se inició el tratamiento con el fármaco biológico de forma precoz se alcanzaron mejores respuestas según los valores finales de DAS28. La tasa de discontinuación fue similar sin diferencias significativas entre los fármacos.

ABREVIATURAS

- ACR: American College of Rheumatology.
- ADA: Adalimumab.
- AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.
- AIMS: Arthritis Impact Measurements Scales.
- AINE: Antiinflamatorios no esteroideos.
- ANA: Anticuerpos antinucleares.
- Anti-CCP: Anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados.
- Anti-TNF: Fármaco contra el factor de necrosis tumoral.
- APso: Artritis psoriásica.
- AR: Artritis reumatoide.
- ASAS: Ankylosing Spondylitis Assessment Study.
- ASQoL: Ankylosing Spondylitis Quality of Life questionnaire.
- ATK: Arteritis de Takayasu.
- Au: Sales de oro.
- AZA: Azatioprina.
- BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.
- BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index.
- BASMI: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index.
- BASRI: Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index.
- BIOBADASER: Base de datos de productos biológicos de la Sociedad Española de Reumatología.
- CASPAR: Clasification criteria for Psoriatic Arthritis.
- Ccr: Aclaramiento de creatinina.
- CEMA: Comisión de Evaluación del Medicamento de los Hospitales del Sistema Sanitario Público de Aragón.
- CMH: Complejo Mayor de Histocompatibilidad.
- COX: Ciclooxygenasa.
- CsA: Ciclosporina A.
- DAS: Disease Activity Index.
- DRESS: Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms.
- EA: Espondilitis anquilosante.
- ECG: Electrocardiograma.
- EDASMI: Edmonton Ankylosing Spondylitis Metrology Index.
- EKG: Ecocardiograma.
- EMA: European Medicine Agency.
- ESSG: European Spondyloarthritis Study Group.
- ETN: Etanercept.
- EULAR: European League Against Rheumatism.
- EVA: Escala visual analógica.

EVN: Escala visual numérica.
FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy.
FAME: Fármaco antirreumático modificador de la enfermedad.
FR: Factor reumatoide.
FSS: The Fatigue Severity Scale.
GC: Glucocorticoides.
GOT: Glutamato-oxalacetato transaminasa.
GRAPPA: Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis.
GUIPCAR: Guía de práctica clínica para el manejo de la Artritis Reumatoide en España.
G-6-PDH: Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.
HAQ: Health Assessment Questionnaire.
HCQ: Hidroxicloroquina.
HLA: Antígeno leucocitario humano.
HTA: Hipertensión arterial.
IFD: Índice funcional de Dougados.
IFX: Infliximab.
Ig: Inmunoglobulina.
IL: Interleucina.
IM: Intramuscular.
IMC: Índice de masa corporal.
IV: Intravenoso.
LES: Lupus eritematoso sistémico.
LFL: Leflunomida.
MAF: Multidimensional Assessment of Fatigue.
MASES: Maastrich Ankylosing Spondylitis Enthesis Score.
MFI: Multidimensional Fatigue Inventory.
MHAQ: Modified Health Assessment Questionnaire.
MTX: Metotrexato.
NAD: Número de articulaciones dolorosas.
NAT: Número de articulaciones tumefactas.
NYHA: New York Heart Association.
PAQ: Psoriasis and Arthritis Questionnaire.
PASE: Psoriatic Arthritis Screening Evaluation.
PCR: Proteína C reactiva.
PPD: Prueba de la tuberculina.
PsAQoL: Psoriatic Arthritis Quality of Life Instrument.
PsARC: Psoriatic Arthritis Response Criteria.
PUVA: Radiación ultravioleta A.
RFA: Reactantes de fase aguda.
SASS: Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score.
SC: Subcutánea.

SDAI: Simplified Disease Activity Index.

SER: Sociedad Española de Reumatología.

SF-36: 36-Item Short Form Health Survey.

SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics Group.

SNC: Sistema nervioso central.

SSZ: Sulfasalazina.

TNF: Factor de Necrosis Tumoral.

TNFR: receptor del Factor de Necrosis Tumoral.

ToPAS: Toronto Psoriatic Arthritis Screen.

VGM: Valoración global del médico.

VGP: Valoración global del paciente.

VSG: Velocidad de sedimentación globular.

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

- Figura 1:** Componentes de la articulación.
- Figura 2:** Homúnculo.
- Figura 3:** Escala visual analógica con descriptores numéricos y gráficos.
- Figura 4:** Esquema general del manejo de la artritis reumatoide.
- Figura 5:** Afectación del esqueleto axial.
- Figura 6:** Componentes de la columna vertebral.
- Figura 7:** Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI).
- Figura 8:** Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI).
- Figura 9:** Cuestionario de calidad de vida ASQoL.
- Figura 10:** Cambio de tratamiento formas axiales.
- Figura 11:** Cambio de tratamiento formas periféricas.
- Figura 12:** Evaluación de la respuesta al tratamiento.
- Figura 13:** Prevalencia de las artropatías en la población de estudio.
- Figura 14:** Frecuencia de uso de fármacos biológicos.
- Figura 15:** Comparación por sexos de la prevalencia de las artropatías.
- Figura 16:** Protocolo de validación.
- Figura 17:** Persona responsable de la administración del fármaco subcutáneo.
- Figura 18:** Porcentaje de pacientes con efectos adversos en función del fármaco biológico.
- Figura 19:** Frecuencia de efectos adversos de rituximab.
- Figura 20:** Frecuencia de efectos adversos de infliximab.
- Figura 21:** Frecuencia de efectos adversos de tocilizumab.
- Figura 22:** Frecuencia de efectos adversos de etanercept.
- Figura 23:** Frecuencia de efectos adversos de adalimumab.
- Figura 24:** Porcentaje de pacientes a los que se les ha realizado placa de tórax y PPD.
- Figura 25:** Tipo de tratamiento.
- Figura 26:** Comparación de uso de anti-TNF antes y después del periodo de estudio.
- Figura 27:** Comparación de pacientes en tratamiento con anti-TNF y metotrexato antes y después del periodo de estudio.
- Figura 28:** Análisis de supervivencia.
- Tabla 1:** Criterios de clasificación de la artritis reumatoide de la ACR (1987).
- Tabla 2:** Criterios de clasificación de la artritis reumatoide de la ACR/EULAR (2010).
- Tabla 3:** Clasificación del líquido sinovial.
- Tabla 4:** Valores de la PCR.
- Tabla 5:** Valores de la VSG.
- Tabla 6:** Factores de mal pronóstico de la artritis reumatoide.
- Tabla 7:** Nivel del dolor.
- Tabla 8:** Criterios ACR de remisión clínica.
- Tabla 9:** Puntos de corte para las categorías de actividad según DAS, DAS28 y SDAI.

Tabla 10: Versión española del Health Assessment Questionnaire (HAQ) traducida y adaptada por J. Esteve-Vives, E. Batle-Gualda, A. Reig y Grupo para la adaptación del HAQ a la población española.

Tabla 11: Agentes biológicos disponibles para la artritis reumatoide.

Tabla 12: Criterios de mejoría de EULAR.

Tabla 13: Tratamientos no quirúrgicos y no farmacológicos de la artritis reumatoide.

Tabla 14: Criterios de Nueva York modificados para el diagnóstico de la espondilitis anquilosante.

Tabla 15: Factores de mal pronóstico de la espondilitis anquilosante.

Tabla 16: Agentes biológicos disponibles para la espondilitis anquilosante.

Tabla 17: Criterios del Grupo ASAS.

Tabla 18: Criterios de Bennet.

Tabla 19: Criterios de Vasey y Epinoza.

Tabla 20: Criterios de McGonagle.

Tabla 21: Criterios de Fournie.

Tabla 22: Criterios CASPAR.

Tabla 23: Criterios del grupo GRAPPA.

Tabla 24: Factores de mal pronóstico de la artritis psoriásica.

Tabla 25: Agentes biológicos disponibles para la artritis psoriásica.

Tabla 26: Índice PsARC.

Tabla 27: Criterios ACR modificados para APso.

Tabla 28: Criterios del Grupo Internacional de 1990.

Tabla 29: Fármacos empleados para la Enfermedad de Behçet.

Tabla 30: Criterios ACR para el diagnóstico de LES.

Tabla 31: Criterios SLICC.

Tabla 32: Fármacos empleados para LES.

Tabla 33: Criterios ACR para Arteritis de Takayasu.

Tabla 34: Criterios de Yamaguchi et al para enfermedad de Still del adulto.

Tabla 35: Resumen de las características principales de los fármacos biológicos.

Tabla 36: Características sociodemográficas.

Tabla 37: Fármacos usados antes del periodo de estudio.

Tabla 38: Motivos de suspensión o cambio.

Tabla 39: Líneas de tratamiento.

Tabla 40: FAMEs tradicionales.

Tabla 41: Dosis empleadas.

Tabla 42: Persistencia de la dosis (FT o menor) durante los 4 años de seguimiento.

Tabla 43: Grado de actividad al finalizar el estudio según criterios EULAR.

Tabla 44: Efectividad.

Tabla 45: Análisis de dosis y efectividad para cada grupo de estudio.

Tabla 46: Motivos de interrupción de tratamiento.

Tabla 47: Motivos de suspensión de tratamiento.

JUSTIFICACIÓN

I. JUSTIFICACIÓN

Se define como enfermedad inflamatoria crónica aquella afección que compromete las funciones del sistema inmunológico y musculoesquelético (articulaciones, huesos, músculos, tendones y ligamentos) y que no es consecuencia directa de traumatismos¹.

Se caracterizan por¹:

- Dolor e inflamación articular como síntomas más comunes.
- Producir una alta morbilidad y discapacidad.
- Disminuir la calidad de vida del paciente.
- Producir un alto coste social, institucional e individual.

Estas enfermedades afectan a dos millones de españoles, ocasionando una morbilidad muy importante y una gran carga económica. Dentro de las enfermedades reumatológicas, las más frecuentes son la artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica (APso) y espondilitis anquilosante (EA). Aunque cada una de ellas se manifiesta de una manera particular y afecta a órganos distintos, todas ellas comparten mecanismos moleculares comunes.

La **artritis reumatoide** es una enfermedad sistémica, autoinmune, progresiva y destructiva caracterizada por la inflamación de la membrana sinovial de las articulaciones. Los pacientes con AR sufren dolor articular, rigidez, pérdida de movimiento, inflamación, erosiones óseas yuxta-articulares que pueden alcanzar finalmente la destrucción completa de la articulación. La deformidad es frecuente y puede afectar a varias regiones articulares, especialmente las manos y los pies^{2,3,4}.

Se ha demostrado que limita la productividad laboral de los pacientes, afectando su calidad de vida y la de su familia. La prevalencia se estima entre 0,5% y 1% de la población general en todo el mundo y más del 2% en personas mayores de 60 años de edad. Los costes asociados a la enfermedad son mayoritariamente causados por ingresos hospitalarios debidos a los brotes inflamatorios por la propia enfermedad, a las comorbilidades asociadas a los procesos inflamatorios crónicos; o bien, en un elevado número, por la necesidad de una intervención quirúrgica de las secuelas articulares⁵.

En estudios publicados, se ha estimado que el coste asociado a cada paciente es similar al de los pacientes con enfermedades coronarias⁶. En nuestro país, se ha estimado que el coste directo en el año 2001 era de alrededor de 10.419€ anuales por paciente⁷.

La **espondilitis anquilosante** es una enfermedad inflamatoria crónica que origina inflamación de las articulaciones sacroilíacas (sacroileítis), seguida por la inflamación de las articulaciones

vertebrales en ascenso a lo largo de la columna vertebral (espondilitis)⁸. Asimismo, se puede producir una inflamación de las partes blandas y tendones como la inflamación en la entesis (lugar anatómico donde los ligamentos y tendones se adhieren a los huesos), que pueden conducir al desarrollo de hueso nuevo y a la fusión de las articulaciones (anquilosis). La inflamación provoca dolor de espalda, rigidez, pérdida de movilidad de la columna, limitación de la expansión de la caja torácica, daño en las vértebras y, finalmente, la fusión completa de las articulaciones⁹. También pueden verse afectadas otras articulaciones, incluyendo las grandes articulaciones periféricas (caderas, hombros y rodillas). Las mandíbulas y los talones también se encuentran afectados¹⁰.

Hay una amplia variabilidad en la prevalencia en todo el mundo, con tasas más altas en las regiones del norte y tasas más bajas en las regiones de más al sur del hemisferio¹¹. Es una enfermedad que afecta principalmente a varones jóvenes en edad laboral.

Su importancia no deriva de su prevalencia, sino del impacto que produce en el individuo, la sociedad y el sistema socio-sanitario. En cuanto al individuo, destacar que esta enfermedad puede producir un impacto muy negativo en la calidad de vida, así como en el ámbito familiar, laboral y en las relaciones sociales.

El coste total medio anual por paciente en España se ha estimado hasta en 20.328€¹², según bibliografía reciente.

El dolor asociado tiene un impacto similar en la calidad de vida relacionada con salud a la AR y un mayor impacto que las enfermedades cardíacas¹³.

La **artritis psoriásica** es una forma de artritis que se asocia a psoriasis. Se define como una artropatía inflamatoria, debilitante y seronegativa con entidad propia y distinta de la AR, que se manifiesta en pacientes psoriásicos¹⁴.

La prevalencia de esta patología no se conoce con exactitud, pero se estima que varía entre el 0,3 y el 1% de la población^{14,15}. En nuestro país, si se considera que la psoriasis afecta entre un 2% y un 3% de la población y la artritis a un 7% de los pacientes psoriásicos sobre una población de unos 40 millones, habría unas 70.000 personas con APso en España, lo que equivaldría a un 0,2% de la población¹⁴⁻¹⁷.

Es una enfermedad que presenta igual incidencia en hombres y en mujeres^{14,17}. Suele aparecer entre los 30 y 50 años de edad. Se caracteriza por cursar con inflamación articular, dolor, limitación funcional y lesión estructural y deformidad articular variable.

Estos hechos, así como la creciente preocupación por la contención del gasto sanitario, justifican la realización de estudios de utilización de los diferentes tratamientos.

El conocimiento del uso real en la práctica clínica de los recursos relacionados con la terapéutica actual, especialmente de los fármacos biológicos modificadores de la enfermedad, se considera fundamental para poder establecer posteriores prioridades sobre opciones terapéuticas.

INTRODUCCIÓN

II. INTRODUCCIÓN

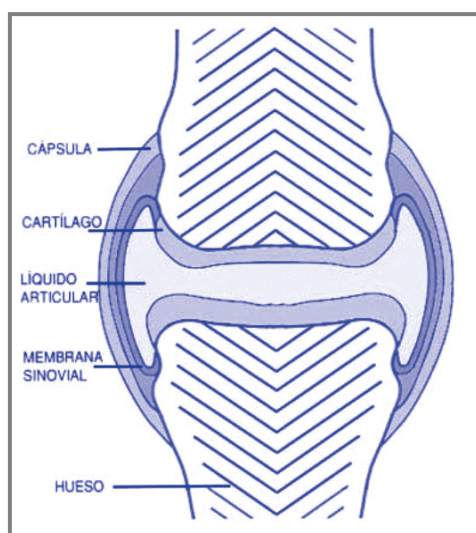
II. A. ARTRITIS REUMATOIDE

DEFINICIÓN

La *artritis reumatoide* (AR) es una enfermedad crónica, sistémica, predominantemente articular, cuyo signo característico es la sinovitis persistente, generalmente en articulaciones periféricas y de forma simétrica, capaz de producir la destrucción del cartílago articular y deformidades óseas, aunque su evolución puede ser muy variable¹⁸.

Las articulaciones son las estructuras que unen huesos y permiten la movilidad del cuerpo humano. Las porciones finales de los huesos tienen unas superficies lisas que son los cartílagos, que permiten un rozamiento suave entre dichos huesos (figura 1)¹⁸.

Figura 1. Componentes de la articulación¹⁸



Con el fin de nutrir y proteger estas terminaciones óseas recubiertas de cartílago, las articulaciones disponen de una membrana (la membrana sinovial) que las recubre en su interior uniendo un hueso con el otro¹⁸.

EPIDEMIOLOGÍA

La artritis reumatoide es una enfermedad frecuente y su prevalencia varía poco entre países, oscilando entre el 0,5% y el 1%. En España afecta al 0,5% de la población¹⁹. Se estima que hay 200.000 personas afectadas de AR en nuestro país^{18,20}.

La incidencia de cualquier enfermedad es mucho más difícil de medir que la prevalencia. En general, oscila entre 0,2 y 0,4 casos por 1.000 habitantes en los distintos países. No existen datos al respecto en nuestro país^{20,21}.

Es más frecuente en mujeres, pero también afecta a varones en una proporción 4:1. No es una enfermedad propia de la edad avanzada y aunque puede aparecer en ancianos, se presenta con mayor frecuencia entre los 45 y los 55 años^{18,19}.

Los pacientes que padecen esta enfermedad tienen una probabilidad de morir incrementada una o dos veces (cuando la medida de mortalidad es razón de mortalidad estandarizada) con respecto a pacientes de la misma edad y sexo de la población general. Las principales causas de muerte en estos pacientes son cardiovasculares e infecciosas, mientras que las renales, gastrointestinales y respiratorias se estiman similares a las de la población general¹⁹.

Los pacientes tienen una mayor incidencia de comorbilidad, destacando la asociada a eventos cardiovasculares (diabetes, síndrome metabólico, hiperlipidemias, etc.) y gastrointestinales, cuando se compara con la población general¹⁹.

ETIOPATOGENIA

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología desconocida pero se ha avanzado mucho en el estudio de los mecanismos que intervienen en su fisiopatología^{19,22,23}. Se aplica el concepto multifactorial ya que se acepta que existe un papel importante de los factores genéticos, que en un ambiente adecuado, llevan a una alteración del sistema inmune, que tras un estímulo desconocido desencadena una respuesta inflamatoria sistémica mediada por citocinas, y su interacción con diversas células efectoras. El inicio es agudo pero por diferentes factores genéticos, ambientales e inmunes se cronifica y lleva a la destrucción articular¹⁹.

El proceso inflamatorio está mediado fundamentalmente por la producción de mediadores solubles, en su mayoría citocinas, pero también factores de crecimiento y quimiocinas, cuyo efecto final es la destrucción del cartílago y el hueso subyacente, así como diversas manifestaciones extraarticulares²².

Las citocinas son proteínas o glucoproteínas de bajo peso molecular (<30 kD) con vida media corta, producidas principalmente por las células del sistema inmunológico, así como también por determinadas células de otros tejidos, y son mediadores fundamentalmente de la transmisión de señales intercelulares²².

Factores genéticos

Desde hace más de 30 años que se sabe que existe un factor de susceptibilidad genética que contribuye en un 50 – 60% al desarrollo de la enfermedad²³.

Probablemente los genes más estudiados son aquellos asociados con el *Complejo Mayor de Histocompatibilidad* (CMH) de clase II, que se encargan del procesamiento antigénico y de la presentación de dichos antígenos por las células presentadoras de antígenos a las diversas células efectoras del sistema inmune, en lo que se denomina inmunidad innata^{19,22,23}.

En estudios de asociación de genes se han identificado muchos otros polimorfismos genéticos que también contribuyen al desarrollo de AR. Entre ellos destaca como segundo mayor gen de susceptibilidad el *PTPN22* (variante funcional de la proteína intracelular de la tirosina fosfatasa N22), que duplica el riesgo de AR seropositiva en heterocigotos y lo cuadriplica en homocigotos^{19,23}.

Otra de las moléculas que desempeña un papel importante en la patogénesis es la citocina proinflamatoria llamada Factor de Necrosis Tumoral (TNF). Esta molécula pertenece a una familia de proteínas involucradas en la regulación del sistema inmune y en la programación de la muerte celular. Las concentraciones de TNF en sujetos con AR están elevadas crónicamente en sangre y más específicamente en las articulaciones²².

Otras citocinas implicadas son la interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), interleucina-10 (IL-10)²² e interleucina-15 (IL-15)²³.

Factores medioambientales

Durante décadas se han intentado identificar diversos factores medioambientales que, en un huésped genéticamente susceptible, disparen o perpetúen la alteración autoinmune que lleva al desarrollo de la enfermedad. Diversos estudios epidemiológicos han mostrado que los principales factores ambientales son tabaquismo, índice de masa corporal, hormonas y consumo de café¹⁹.

A continuación se describen los factores ambientales más destacados:

➤ Hormonal

La mayor prevalencia en mujeres, especialmente durante los años fértiles y la frecuente mejoría de la enfermedad durante el embarazo obligan a considerar el posible papel hormonal en la susceptibilidad a la enfermedad^{19,24}.

No obstante, no se ha conseguido identificar el papel exacto de dichas hormonas en el desarrollo de la artritis¹⁹.

➤ Factores socioeconómicos

El estatus socioeconómico influye en el curso de la enfermedad, pero también podría determinar un aumento en el riesgo de desarrollo de la misma. Se ha observado una asociación inversa entre el nivel de educación formal y el nivel socioeconómico definido por la actividad laboral y el riesgo de desarrollar la patología²⁴.

➤ Factores dietéticos

Se ha sugerido que la dieta mediterránea, rica en pescado, aceite de oliva, verduras cocidas y fruta ha mostrado tener un papel protector, lo que podría deberse al alto contenido de ácidos grasos omega-3 de estos alimentos. El consumo de carnes rojas no tendría ningún efecto sobre el riesgo de desarrollar la enfermedad²⁴.

➤ Vitamina D

La vitamina D ha sido ampliamente estudiada en su implicación en diferentes enfermedades autoinmunes. Parece existir una asociación inversa entre el consumo de vitamina D y el desarrollo de AR, y entre los niveles séricos de vitamina D y la evolución de la enfermedad, observándose mayor actividad de la enfermedad y mayor discapacidad a menores niveles de vitamina D²⁴.

➤ Alcohol

Parece ser que el consumo de alcohol tendría un efecto protector de la AR, siendo dosis dependiente²⁴.

➤ Café

Podría existir un aumento del riesgo de AR en relación al consumo de altas dosis de café (más de 10 tazas al día)²⁴.

➤ Infecciones

Varios agentes infecciosos, desde virus, bacterias, micobacterias, hongos y hasta protozoos, han sido estudiados e implicados en el desarrollo de la artritis basándose en una mayor frecuencia de serologías virales positivas o su presencia en el líquido sinovial de los pacientes, sin embargo, su papel como agente desencadenante de la enfermedad es aún controvertido^{19,24}.

➤ Sílice

La exposición a cristales de sílice es un factor de riesgo bien definido. La sílice está presente en la industria minera, de construcción, cerámicas, vidrio, agricultura y asimismo sectores como la electrónica²⁴.

➤ Tabaco

El tabaco es el factor de riesgo ambiental más ampliamente estudiado y reconocido²⁴. El tabaquismo, su duración e intensidad tienen una relación directa con el desarrollo de AR y con la gravedad de la misma^{19,24}.

➤ Otros factores

Otro factor asociado con susceptibilidad, además del genético es la obesidad, definida como un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 ¹⁹.

DIAGNÓSTICO

Criterios ACR 1987

En 1987, el Colegio Norteamericano de Reumatología (ACR) publicó un conjunto de criterios cuyo objetivo principal era poder distinguir entre pacientes afectados de artritis reumatoide establecida de aquellos que padecían otras artropatías inflamatorias de curso similar (artrosis, lupus eritematoso sistémico, fibromialgia y otras)^{20,24}.

Para su elaboración se estudiaron 262 pacientes con AR establecida con una media de duración de la enfermedad de 8 años y se compararon con 262 pacientes con otras enfermedades reumáticas^{20,24}.

Tabla 1. Criterios de clasificación de la artritis reumatoide de la ACR (1987)²⁰	
1.- Rigidez matutina	Rigidez matutina articular que dura al menos 1 hora.
2.- Artritis de 3 o más grupos articulares	Al menos 3 grupos articulares deben estar inflamados simultáneamente y ser objetivados por un médico. Los 14 grupos articulares son: interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, muñecas, codos, rodillas, tobillos y metatarsofalángicas.
3.- Artritis de articulaciones de las manos	Al menos una articulación de las manos debe estar inflamada (carpo, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales).
4.- Artritis simétrica	Afectación simultánea del mismo grupo articular (definido en el criterio 2) en ambos lados del cuerpo.
5.- Nódulos reumatoides	Nódulos subcutáneos en prominencias óseas, superficies de extensión o en zonas yuxta-articulares observados por un médico.
6.- Factor reumatoide en suero	Presencia de valores elevados de factor reumatoide por cualquier método con un resultado en controles inferior al 5%.
7.- Alteraciones radiológicas	Alteraciones radiológicas típicas de artritis reumatoide en radiografías posteroanteriores de las manos. Debe existir erosión u osteoporosis yuxta-articular clara y definida en articulaciones afectadas.

Estos criterios presentan una sensibilidad en AR establecida entre el 79 y 80%, y una especificidad entre el 90 y el 93%^{20,24}.

Sin embargo, cuando estos mismos criterios se aplican a artritis reumatoide de reciente comienzo, no se modifica su sensibilidad (77 – 88%) pero sí disminuye su especificidad hasta el 33 y el 77%^{20,24}.

Criterios ACR/EULAR 2010

A lo largo de los últimos años se han producido una serie de cambios en el escenario de la patología, destacando los cambios en el arsenal terapéutico disponible como la aparición de la terapia biológica o cambios en los objetivos terapéuticos^{20,24,25}.

Esto implica la necesidad de desarrollar nuevos criterios que se adapten de forma más adecuada junto con la falta de sensibilidad de los criterios ACR 1987 en la enfermedad precoz.

Por ello, la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) y la ACR han desarrollado estos nuevos criterios^{20,24,24}.

Los nuevos criterios se aplican a la población diana que reúna las siguientes características^{20,24}:

- Presentar al menos 1 articulación con sinovitis clínica (al menos una articulación inflamada) y que dicha sinovitis no pueda explicarse por el padecimiento de otra enfermedad.
- Tener una puntuación igual o superior a 6 en el sistema de puntuación (Tabla 2) y que considere la distribución de la afectación articular, serología del factor reumatoide (FR) y/o Anticuerpos anti-péptidos citrulinados (anti-CCP), aumento de los reactantes de fase aguda y la duración igual o superior a 6 semanas.

Estos criterios también permiten hacer el diagnóstico en aquellos pacientes que presenten una artritis reumatoide evolucionada siempre que²⁴:

- Tengan erosiones típicas de la enfermedad.
- Presenten una enfermedad de larga evolución (activa o inactiva) cuyos datos retrospectivos permitan la clasificación con los criterios mencionados.
- En escenarios de artritis de muy reciente comienzo, en individuos que no cumplan en un momento dado los criterios pero que los cumplan con la evolución del tiempo.

Tabla 2. Criterios de clasificación de la artritis reumatoide de la ACR/EULAR (2010)²⁶	
Criterios de clasificación (se requiere una puntuación de 6/10 para que el paciente sea clasificado definitivamente con diagnóstico de AR [†]).	Puntuación
a) Articulaciones comprometidas[§]: 1 articulación grande [€] 2 a 10 articulaciones grandes 1 a 3 articulaciones pequeñas (con o sin compromiso de articulaciones grandes) [#] 4 a 10 articulaciones pequeñas (con o sin compromiso de grandes articulaciones) Más de 10 articulaciones (con al menos 1 articulación pequeña) ^{**}	0 1 2 3 5
b) Serología (se requiere al menos de un resultado para realizar la clasificación) ^{††} : FR – y Ac anti-CCP – FR + a títulos bajos o Ac anti-CCP + a títulos bajos FR + a títulos altos o Ac anti-CCP + a títulos altos	0 2 3
c) Reactantes de fase aguda (se requiere al menos de un resultado para realizar la clasificación) ^{††} : VSG o PCR normal VSG o PCR anormal	0 1
d) Duración de los síntomas^{§§}: Menos de seis semanas Seis semanas o más	0 1

AR: artritis reumatoide. FR: factor reumatoide. Ac anti-CCP: anticuerpos anti-péptidos citrulinados. VSG: velocidad de sedimentación globular, o eritrosedimentación. PCR: proteína C reactiva.

‡ Aun cuando los pacientes con una puntuación menor a 6/10 no califican para AR, su estatus puede ser reevaluado y el criterio podría ser cumplido acumulativamente con el tiempo.

§ El compromiso articular se refiere a tumefacción o sensibilidad, que podría ser confirmada por imágenes. Las articulaciones interfalángicas distales, primera carpometacarpiana, y primera metatarsofalángica deben ser excluidas de la valoración. Las articulaciones afectadas se categorizan de acuerdo a su localización y el número de articulaciones comprometidas.

€ Articulaciones grandes: hace referencia a hombros, codos, rodillas, cadera, tobillos.

Articulaciones pequeñas: hace referencia a articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, segunda a quinta metatarsofalángicas, interfalángicas del pulgar y muñecas.

** En esta categoría, al menos el compromiso articular debe ser de una pequeña articulación. Las otras articulaciones pueden incluir cualquier combinación de articulaciones grandes y articulaciones pequeñas adicionales, así como otras articulaciones no específicamente listadas (ej.: temporomandibular, acromioclavicular, esternoclavicular, etc.).

†† Negativo: se refiere a valores expresados en unidades internacionales menores o iguales al límite normal superior establecidos por el laboratorio y la prueba de referencia.

Positivos bajos: valores que exceden al límite normal superior hasta tres veces el valor del mismo. Positivos altos: valores que superan en tres o más veces el límite normal superior. Cuando el resultado del factor reumatoide sólo esté disponible como positivo o negativo, un valor positivo deberá ser considerado como positivo bajo.

‡‡ Un resultado normal/anormal se determina de acuerdo a los estándares del laboratorio local.

§§ La duración de los síntomas hace referencia a lo que el paciente refiere como síntomas de sinovitis (ej.: dolor, tumefacción, sensibilidad).

Utilidad diagnóstica de pruebas biológicas

El factor reumatoide (FR) y los Ac anti-CCP son los que muestran una mayor utilidad diagnóstica y pronóstica en las artritis reumatoides de reciente comienzo.

➤ Líquido sinovial

El líquido sinovial tiene un valor muy limitado para el diagnóstico y no aparece dentro de los criterios diagnósticos aunque sirve para su confirmación²⁰.

Generalmente, puede aparecer como un líquido turbio de color amarillento, a veces traslúcido, otras amarillo-blanquecino o verdoso con aspecto purulento. Es un líquido sinovial inflamatorio moderado o grave, con recuento de leucocitos entre 2.000 y 15.000 células/ml (media 30.000 células/ml) y un predominio de polimorfonucleares (60 – 70%).

Excepcionalmente puede encontrarse un líquido sinovial con un recuento entre 50.000 y 100.000 células/mL y un porcentaje de polimorfonucleares de hasta un 90%. Se debe tener en cuenta que, a igual grado de inflamación, los líquidos sinoviales de las articulaciones pequeñas son más celulares y con frecuencia tienen más de 50.000 células/mL. En cualquier caso, ante una exacerbación articular aguda, especialmente si es monoarticular, cuando el recuento es superior a 50.000 células/mL o ante la más mínima sospecha clínica de infección deben realizarse cultivos del líquido sinovial.

La glucosa es normal o está disminuida. Muchos pacientes presentan proteínas por encima de 4 g/dL²⁷.

La celularidad y otros parámetros permiten clasificar el líquido sinovial en cinco categorías: normal, no inflamatorio, inflamatorio, purulento y hemorrágico (Tabla 3)²⁰.

Tabla 3. Clasificación del líquido sinovial ²⁰					
	Normal	No inflamatorio	Inflamatorio	Purulento	Hemorrágico
Color	Claro	Amarillo	Amarillo opalescente	Amarillo o verde	Rojo
Leucocitos/mm ³	< 200	200 – 2.000	2.000 – 50.000	> 50.000	200 – 2.000
Proteínas (g/dL)	1 – 2	1 – 3	3 – 5	3 – 5	4 – 6
Glucosa (mg/dL)	Igual a la sangre	Igual a la sangre	25% inferior a la sangre	> 25% inferior a la sangre	Igual a la sangre

➤ Reactantes de fase aguda

Los reactantes de fase aguda (RFA) son un grupo de proteínas de carácter heterogéneo, sintetizadas a nivel hepático, cuya característica fundamental es su liberación a nivel sistémico²⁰. Se liberan en respuesta a las citoquinas producidas por los focos de inflamación, aparecen o varían su concentración en más de un 25% independientemente de la causa^{20,27}. Su medición es de gran utilidad en el seguimiento de los procesos inflamatorios en general y articulares en particular pero tienen escasa utilidad en el diagnóstico^{20,27}.

No son específicos de la artritis reumatoide ya que otras patologías o situaciones clínicas pueden producir el aumento de sus niveles como son las infecciones, la cirugía, los traumatismos, las quemaduras, los infartos tisulares, las inflamaciones de origen inmune y las neoplasias^{20,27}.

Los RFA más utilizados son la **velocidad de sedimentación globular (VSG)** y la **proteína C reactiva (PCR)**^{20,27}, siendo esta última más sensible²⁷.

- **Proteína C reactiva**

La PCR es una proteína hepática capaz de precipitar con el polisacárido C del neumococo en presencia de calcio. Su concentración aumenta rápidamente en los procesos inflamatorios y se normaliza a los pocos días o semanas de cesar la inflamación. Se correlaciona con el aumento sérico de IL-6, proteína amiloide sérica A y otras proteínas de fase aguda. No se altera por los numerosos factores que distorsionan la VSG²⁷.

En la Tabla 4 se describe el rango de valores que puede adoptar y su significado clínico.

Tabla 4. Valores de la PCR²⁷	
Valor normal	La mayoría de los individuos sanos presentan cifras < 0,25 mg/dL por nefelometría.
Valor intermedio	0,25 – 1 mg/dL: se considera una reacción carente de significado clínico. 1 – 10 mg/dl: aumento moderado.
Valor alto	Cuando las cifras > 10 mg/dL, el aumento es importante y obliga a descartar la existencia de infecciones bacterianas, infartos u otros procesos inflamatorios.

En algunos casos puede persistir aumentada a pesar de la remisión clínica, pero en general, las cifras se normalizan y su disminución es un índice objetivo del efecto antiinflamatorio obtenido con el tratamiento. La elevación persistente o repetida de la PCR se asocia con el desarrollo de nuevas erosiones óseas, un mayor grado de daño articular y una mala evolución de la enfermedad²⁷.

- **Velocidad de sedimentación globular**

La determinación consiste en medir la velocidad con la que sedimentan los glóbulos rojos de la sangre en un periodo de tiempo determinado. Sus valores son ampliamente variables por causa de múltiples factores no del todo conocidos aún (Tabla 5).

Tabla 5. Valores de la VSG²⁷	
Valor normal	Inferiores a 25 en la mujer y 15 en el hombre (30 y 20, respectivamente, en mayores de 50 años).
Valor alto	Suele estar aumentada en las fases activas de la AR y se correlaciona con el grado de inflamación, la viscosidad del plasma y la concentración de fibrinógeno y otras proteínas plasmáticas.

AR: artritis reumatoide.

➤ **Factor reumatoide**

El factor reumatoide (FR) es un autoanticuerpo dirigido contra la fracción Fc de la IgG, en la unión de los dominios CH2 y CH3 de la cadena pesada gamma. Suele ser del isotipo IgM, aunque también pueden aparecer isotipos IgG e IgA principalmente^{20,27,28}.

El FR IgM es característico de la artritis reumatoide y se detecta en el 40 – 80% de los casos en el ámbito hospitalario. Su presencia en un paciente con poliartritis hace muy probable el diagnóstico pero su ausencia no lo excluye. El FR puede aparecer antes del inicio de la AR, pero generalmente no se detecta hasta uno o dos años después del inicio de la enfermedad y no es raro que desaparezca con la remisión clínica^{20,27,28}.

También puede aparecer en personas mayores sanas a títulos bajos, y en pacientes con otras patologías como el lupus, síndrome de Sjögren, cirrosis biliar primaria, infecciones crónicas y neoplasias^{20,27}.

Las concentraciones elevadas de FR en pacientes diagnosticados de AR tienen un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad articular erosiva grave y más manifestaciones extraarticulares, en particular nódulos subcutáneos y vasculitis. En general, tienen menor capacidad funcional y peor pronóstico que los pacientes con artritis seronegativa. La correlación entre el factor reumatoide, las erosiones y las manifestaciones extraarticulares se debe al factor reumatoide de clase IgA^{20,27}.

➤ **Anticuerpos anti péptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP)**

La citrulina es una modificación post-translacional de la arginina, producida por la enzima peptidarginil desaminasa y la citrulinización de proteínas se caracteriza por ser un proceso fisiológico relacionado con la apoptosis y la inflamación^{20,28}. En la AR se ha visto que el sistema inmune de los pacientes es capaz de iniciar una respuesta frente a ellos²⁸.

Los anti-CCP tienen una sensibilidad para el diagnóstico de la AR similar a la del FR pero mayor especificidad (95%) y sólo aparecen en el 1 – 3% de las personas sanas. Esta alta especificidad y su baja prevalencia en población sana les permite poseer una mayor capacidad de discriminación con respecto al FR en el diagnóstico diferencial de una AR respecto a otras enfermedades reumatológicas.

Al igual que el FR, los anti-CCP positivos pueden preceder a la aparición de la enfermedad durante varios años y su presencia se relaciona con la gravedad^{20,28}.

Factores pronósticos

La artritis reumatoide es una enfermedad clínicamente muy heterogénea con importantes diferencias no sólo entre pacientes, sino también en el mismo paciente en distintas fases de la evolución. Por eso, resulta difícil describir el curso natural de la enfermedad y poder predecir su evolución a priori. El pronóstico de la enfermedad es, por tanto, muy variable de unos pacientes a otros.

La Guía de práctica clínica para el manejo de la Artritis Reumatoide en España (GUIPCAR) establece que los factores predictivos de enfermedad grave pueden clasificarse en sociodemográficos, dependientes de la propia enfermedad y dependientes del tratamiento (Tabla 6). No existe ningún parámetro que por sí solo permita establecer el pronóstico, por lo que se debe recurrir a la combinación de varios de ellos²⁹.

Tabla 6. Factores de mal pronóstico de la artritis reumatoide^{20,27,28,29}	
Factores sociodemográficos	
Sexo	Las mujeres presentan peor pronóstico que los hombres. Se asocia a presentar incapacidad funcional 4 años después del comienzo de la enfermedad.
Edad	Factor controvertido. Distintos grupos han demostrado peor, mejor o similar pronóstico en pacientes ancianos.
Formación académica	Un bajo nivel de estudios se asocia a un aumento de la mortalidad. No tener estudios secundarios, se asocia a una disminución de más del 50% de la capacidad funcional.
Genotipo HLA	La presencia de HLA-DR y/o epítipo compartido se ha asociado a una mayor lesión estructural en pacientes con AR.
Factores dependientes de la enfermedad	
Factor reumatoide	Las AR seropositivas, especialmente a títulos elevados, suelen tener un curso clínico más desfavorable, con mayor lesión estructural articular y mayor frecuencia de manifestaciones extraarticulares.
Presencia de anti-CCP	La presencia de anti-CCP se considera factor predictivo de presencia de la artritis y de aparición de erosiones. El riesgo es mayor cuando se asocia a FR positivo.
Número de articulaciones tumefactas	Un número mayor de 20 articulaciones tumefactas al inicio de la enfermedad predice la actividad futura, incluso mortalidad. La inflamación acumulativa de articulaciones se asocia a una progresión de la lesión radiológica en un año.
Duración de la artritis	Es una de las variables que más se repite en AR establecida y estaría relacionada, en buena medida, con el retraso en la introducción de la terapia antirreumática.
Actividad inflamatoria (clínica o biológicamente [PCR, VSG])	Los pacientes con mayor actividad de sinovitis, medida por el número de articulaciones inflamadas o índices compuestos de actividad suelen tener un peor pronóstico. La participación de un número importante de articulaciones, así como de articulaciones grandes, se relacionaría con una evolución más grave. Un valor de PCR dos veces por encima de lo normal en la valoración inicial del paciente se asocia con el desarrollo de erosiones en 4 años, y una VSG mayor de 60 mm. en la primera hora, de forma continua, se asocia con la presencia de incapacidad a los 18 años.

Afectación precoz de grandes articulaciones	La afección precoz de grandes articulaciones (≥ 2) se asocia con la aparición de erosiones a un año de evolución de la enfermedad.
Grado de discapacidad	Un grado importante de alteración de la capacidad funcional al inicio de la enfermedad es un factor de mal pronóstico y suele predecir una discapacidad futura, aunque puede revertirse con tratamiento. Así, un HAQ elevado en la visita inicial (≥ 1 sobre 3) se asocia a incapacidad a los 4 años de seguimiento.
Presencia de erosiones radiológicas	La existencia de enfermedad erosiva precoz suele predecir una evolución más grave de la enfermedad, especialmente en cuanto a una mayor progresión de la lesión estructural. La rapidez con que aparecen las erosiones ($\geq 2/\text{año}$) se asocia con un peor pronóstico.
Manifestaciones extraarticulares	La presencia de manifestaciones extraarticulares se asocia, sobre todo, con un aumento de mortalidad.
Factores dependientes de tratamiento	
Inicio del tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad	Los pacientes con un retraso en el inicio del tratamiento tienen un peor pronóstico funcional que los pacientes que inician el tratamiento precozmente. Cuanto mayor es el retraso en el inicio del tratamiento, menor es la probabilidad de alcanzar una respuesta satisfactoria.
Duración del tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad	Existe una asociación entre el mayor tiempo de tratamiento y un mejor pronóstico funcional a largo plazo. Sin embargo, pueden afectar a la continuidad del tratamiento diversos factores como el coste, factores psicológicos, cumplimiento terapéutico adecuado, reacciones adversas.

AR: Artritis reumatoide. Anti-CCP: anticuerpos anti-péptidos citrulinados. PCR: proteína C reactiva. VSG: velocidad de sedimentación globular. HAQ: health assesment questionnaire.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Signos y síntomas articulares

El debut clínico característico de esta enfermedad es una *poliartritis simétrica crónica*; el síntoma específico es la sinovitis poliarticular de inicio en metacarpofalángicas e interfalángicas proximales de carácter simétrico, pudiendo aparecer también en carpos, rodillas y articulaciones de los pies. Aunque puede afectar a cualquier articulación, rara vez se objetiva alteración en interfalángicas distales, y la afectación axial es rara excepto la región cervical superior que puede presentar subluxación atloaxoidea^{18,19,30,31}.

La inflamación sinovial es la responsable del edema, la hipersensibilidad e incapacidad funcional^{18,19,30,31}.

La afectación de las articulaciones produce dolor tipo inflamatorio, tumefacción, rigidez generalizada que aumenta con los periodos de inactividad, y rigidez matutina en articulaciones pequeñas de distribución simétrica de duración variable, y que puede llegar a ser incluso de horas^{18,19,30,31}.

La inflamación persistente puede acabar dañando los huesos, ligamentos y tendones circundantes produciendo deformación progresiva de las articulaciones y reducción, e incluso,

pérdida de movilidad articular. Esto tiene como consecuencia llevar al paciente a un cierto grado de discapacidad para hacer algunas tareas cotidianas, limitando la calidad de vida. Es típico observar en las AR de largo tiempo de evolución desviación radial a nivel de la muñeca, desviación cubital de los dedos, subluxación palmar de las articulaciones interfalángicas proximales, eversión de la mitad posterior del pie o subluxación plantar de la cabeza de los metatarsianos^{18,30}.

Manifestaciones extraarticulares

Otro aspecto importante a destacar es que la artritis reumatoide puede producir manifestaciones extraarticulares, entre las que destacan las siguientes:

➤ **Nódulos reumatoides**

Son estructuras granulomatosas que se expresan como nódulos mejor o peor definidos, con un tamaño que puede variar de milímetros hasta más de 5 centímetros, localizadas en zonas de fricción, alta presión o de roce. Se caracterizan por una zona central con necrosis fibrinoide rodeada por una empalizada de células epiteliales y fibroblastos, y por fuera una corona de células inflamatorias mononucleadas^{20,32}.

Son la manifestación extraarticular más frecuente, pudiendo aparecer hasta en un 25% de los pacientes^{18,30,31,32}.

Aparecen en zonas de roce, como son los codos, el dorso de los dedos de las manos y de los pies, la parte posterior de la cabeza, la zona del talón, etc. También se pueden localizar en el interior del organismo, aunque raramente producen lesiones de relevancia para la salud^{20,32}.

Los nódulos reumatoides suelen coincidir con otras manifestaciones sistémicas, con la presencia del factor reumatoide y no necesariamente con la actividad inflamatoria sinovial, pudiendo incluso preceder a la artritis^{18,30,31,32}.

En número pueden ser únicos o múltiples. El tratamiento con metotrexato (MTX) puede aumentar su número al tiempo que puede coincidir con reducción de sinovitis. Muchas veces desaparecen espontáneamente o con el tratamiento, aunque en ocasiones hay que eliminarlos con cirugía^{18,30,31,32}.

Un nódulo reumatoide no es patognomónico y se debe descartar otras patologías como lipomas u otros nódulos similares de otras enfermedades reumáticas^{18,30,31,32}.

➤ **Vasculitis**

Su amplio espectro viene determinado por la localización y tipo de vaso afectado, y unas veces se trata de formas benignas locales y, otras de una vasculitis necrotizante sistémica grave^{20,32}.

Suele darse en pacientes con AR seropositivas, agresivas, evolucionadas, con manifestaciones sistémicas. El curso es episódico y recidivante con significativa morbilidad^{20,32}.

Los pacientes presentan pérdida de peso, fiebre y leucocitosis y, en raras ocasiones, leucopenia. A nivel dérmico, las lesiones van de placas únicas o varias agrupadas de color marrón; en otras se puede observar hemorragias subungueales, rash o úlceras profundas de aparición brusca que pueden sobreinfectarse^{20,32}.

A nivel sistémico puede haber manifestaciones oculares (escleritis, vasculitis retiniana o queratitis). En el sistema nervioso, los hallazgos más frecuentes son las mononeuritis múltiples, que conllevan peor pronóstico, pero pueden cursar con alteraciones del sistema nervioso central^{20,32}.

En el pulmón y corazón se puede observar alveolitos, serositis, hipertensión arterial pulmonar, infarto de miocardio o arritmias. A nivel renal puede haber vasculitis en uno de cada cinco pacientes, y uno de cada cuatro desarrollar insuficiencia renal y frecuentemente con alteraciones del sedimento. En el tracto digestivo hay uno de cada cinco enfermos con hepatoesplenomegalia y con poca frecuencia abdomen agudo^{20,32}.

➤ Manifestaciones pulmonares

La lesión más frecuente es la *lesión pleural*, sobre todo, derrame pleural habiéndose descrito en al menos el 40 – 70 de los pacientes^{20,32}.

En general, estas manifestaciones predominan en hombres con doble incidencia que en las mujeres, al contrario que la enfermedad sinovítica. Suele aparecer después de los 40 años. Un 10% de las manifestaciones pleuropulmonares preceden a la artritis y en dos tercios aparece después de los 4 a 6 años de evolución^{20,32}.

Se debe sospechar enfermedad pulmonar ante la aparición de dolor pleurítico, disnea tanto progresiva como de reciente comienzo, o hemoptisis^{20,32}.

➤ Manifestaciones cardíacas

Las dos complicaciones cardíacas más frecuentes son la pericarditis y la miocarditis. Se tiene que sospechar afectación cardíaca por artritis reumatoide ante la aparición de dolor de características pericárdicas, insuficiencia cardíaca o alteraciones de la conducción^{20,32}.

La *pericarditis* puede cursar sola o con pleuritis, y su incidencia oscila entre el 1 y el 10%. Suele cursar con dolor torácico y congestión vascular^{20,32}.

La *miocarditis* presenta una prevalencia baja, aproximadamente 15%. Puede haber formas graves como la miocarditis necrotizante, enfermedad miocárdica difusa o la cardiomiopatía hipertrófica^{20,32}.

El 20 – 30% de los pacientes tienen alteraciones valvulares. La lesión más frecuente es la insuficiencia aórtica, siendo rara la estenosis; la mitral y tricúspides se afectan en muy raras ocasiones. Las lesiones detectadas corresponden a engrosamientos valvulares, nódulos en las cúspides de las valvas o fibrosis^{20,32}.

➤ Manifestaciones oculares

Estas alteraciones son más frecuentes en pacientes con artritis reumatoide evolucionadas, seropositivas, erosivantes y con otras manifestaciones extraarticulares. Su presencia empeora el pronóstico de la artritis y pueden alterar la visión. Las más frecuentes y específicas son las alteraciones del polo anterior del ojo y, sobre todo, la escleritis, que es más frecuente en mujeres^{20,32}.

Destaca la *conjuntivitis, queratitis, escleritis y epiescleritis*.

➤ Manifestaciones neuromusculares

La neuropatía más frecuente corresponde al *síndrome del túnel del carpo*, que se debe a la compresión del nervio mediano en el carpo por la sinovitis, o la *tenosinovitis de flexores*^{20,32}.

Aparecen en un 50 – 65% de los pacientes. Cursa con acroparestesias de predominio nocturno con hipoestesia del nervio mediano^{20,32}.

➤ Manifestaciones musculares

Es frecuente destacar *debilidad y atrofia muscular*, lo que da lugar a incapacidad funcional y dolor^{20,32}.

➤ Manifestaciones digestivas

Los pacientes con artritis reumatoide son más propensos a padecer *dispepsias, erosiones, úlceras y perforaciones*^{20,32}.

➤ Manifestaciones hematológicas

La *anemia* es la manifestación hematológica más frecuente; en su mayoría se trata de anemias normocíticas-normocrómicas, menos frecuentemente anemias normocíticas-hipocrómicas o microcíticas, y muy raras veces son megaloblásticas y hemolíticas. Suele ser asintomática, por lo que es necesario realizar periódicamente hemograma^{20,32}.

➤ Manifestaciones óseas

La *osteopenia* y la *pérdida de masa ósea* son las alteraciones más típicas, lo que da lugar a la producción de fracturas, fundamentalmente fracturas óseas vertebrales y a nivel del cuello del fémur. En menor medida fracturas de estrés en huesos de las piernas o pelvis^{20,32}.

➤ Síndrome de Felty

Es una enfermedad sistémica, autoinmune, poco frecuente, definida por la asociación de artritis reumatoide, esplenomegalia y neutropenia^{20,32}.

Se caracteriza por síntomas inespecíficos, malestar general, fatiga, fiebre, pérdida de peso, anorexia, astenia, piel pálida con placas de pigmentación marrón en la piel, estomatitis y aquilia (ausencia en el jugo gástrico de pepsina por falta de ácido clorhídrico)^{20,32}.

También aparecen los síntomas típicos de artritis, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia y discrasias sanguíneas como leucopenia con neutropenia. Además pueden presentar otras manifestaciones oculares como queratitis, úlceras corneales, escleromalacia perforante e hipolacrimación^{20,32}.

➤ Síndrome de Sjögren secundario

Es una enfermedad reumática inflamatoria crónica de etiología desconocida, caracterizada por sequedad de ojos y boca debida a una disminución de la secreción de las glándulas lagrimales y salivales^{20,32}.

Puede llegar a afectar al 3% de la población, en su mayoría mujeres de mediana edad, aunque puede aparecer a cualquier edad^{20,32}.

EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD

Como en cualquier patología, es aconsejable que el médico reúna todos los aspectos básicos que considere necesarios de los pacientes con sospecha o con artritis reumatoide ya diagnosticada en la primera visita.

De forma general, se recomienda que en la **primera evaluación** de un enfermo con artritis reumatoide se deba incluir los siguientes aspectos²⁰:

Historia clínica

Antecedentes familiares y personales: enfermedades, intervenciones quirúrgicas, alergias, tratamiento médico, ingresos hospitalarios previos. Se debe recoger los estilos de vida en cuanto a la práctica de ejercicio, la alimentación, el tabaco y el alcohol.

Datos sociodemográficos: sexo, edad, nivel de estudios, actividad laboral principal y situación laboral. Estos datos son importantes por su valor pronóstico.

Historia previa de la enfermedad actual: inicio de los síntomas, tiempo de evolución, manifestaciones clínicas, pruebas diagnósticas y tratamientos recibidos.

Tratamientos previos y concomitantes: especialmente analgésicos como AINE, corticoides, FAMES y medicamentos biológicos. Se debe recoger la dosis, duración, motivos de suspensión y efectos secundarios.

Exploración física

Además del examen habitual por órganos y aparatos, debe incluir una evaluación detallada del aparato locomotor, con especial atención a la presencia de dolor, tumefacción, movilidad, deformidades, nódulos subcutáneos, alteraciones cutáneas.

Analítica de sangre y orina

Hemograma, VSG, PCR, FR, anti-CCP, bioquímica y serología hepática y función renal. En orina es suficiente con un análisis elemental.

Tanto en la evaluación inicial como en las de seguimiento de la AR se debe evaluar el grado de actividad inflamatoria, de discapacidad y de daño estructural residual.

Evaluación del grado de actividad inflamatoria

Se recomienda realizar²⁰:

1. Recuento de articulaciones dolorosas y tumefactas.
2. Evaluación del dolor.
3. Evaluación global de la enfermedad por el paciente y por el médico.
4. Determinación de reactantes de fase aguda.
5. Determinación de índices de actividad compuestos.
6. Clasificación del grado de actividad inflamatoria.

Síntesis de la información mediante el empleo de índices de actividad compuestos (DAS, SDAI).

➤ Recuento articular

La evaluación del número de articulaciones dolorosas y el número de articulaciones tumefactas se realiza mediante métodos validados basados en el recuento de, como mínimo, 28 articulaciones²⁰.

Existen diversos métodos de recuento:

- **Recuento del ACR (1965):** es el índice más completo. Incluye la evaluación del dolor a la presión en 68 articulaciones y de la tumefacción en 66 (se excluyen ambas caderas por su difícil evaluación)^{20,33}.
- **Índice de Ritchie (1968):** es el índice europeo más utilizado. Incluye la evaluación sólo del dolor en 53 articulaciones y se calcula sobre 26, debido a que algunas articulaciones se consideran como si fueran una sola. Este índice sólo cuantifica el dolor articular a la presión o a la movilidad (en el caso de la columna cervical, caderas, subastragalina y tarso)^{20,33}.

El dolor se evalúa mediante una escala de cuatro niveles (Tabla 7):

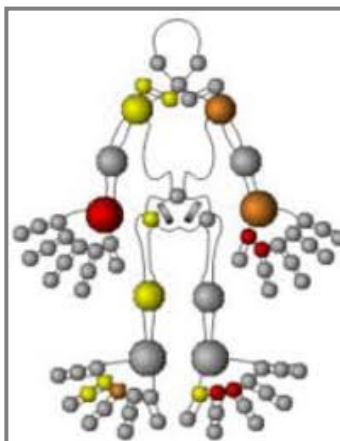
Tabla 7. Nivel de dolor ³³	
Escala	Significado
0	No dolor
1	Dolor
2	Dolor y mueca
3	Dolor, mueca y retirada
Puntuación máxima	78

En el caso de grupos articulares se adjudica a todo el grupo el valor más alto observado en cualquiera de las articulaciones que forman el grupo^{20,33}.

- **Índice de 44 articulaciones:** se evalúa la tumefacción en 44 articulaciones. Por el tipo de articulaciones que se miden se puede considerar complementario al índice de Ritchie²⁰.
- **Índice de 28 articulaciones o de Fuchs (1989):** es una herramienta simple y válida que permite la evaluación del dolor a la presión y de la tumefacción en 28 articulaciones proporcionando la misma sensibilidad que los índices más complejos. Elimina la evaluación de los tobillos por la dificultad en discriminar tumefacción de otros desórdenes como obesidad y edema, y de los pies ya que su evaluación no muestra una buena reproducibilidad. Se puede considerar como un inconveniente ya que estas articulaciones se encuentran afectadas en más del 50% de los enfermos, proporcionando menor información a nivel individual en la práctica clínica diaria^{20,33}.

La utilización de homúnculos (Figura 2) es muy recomendable para llevar a cabo el recuento articular porque se puede señalar las articulaciones dolorosas y tumefactas de forma gráfica, además de poder hacer otro tipo de anotaciones de interés clínico²⁰.

Figura 2. Homúnculo

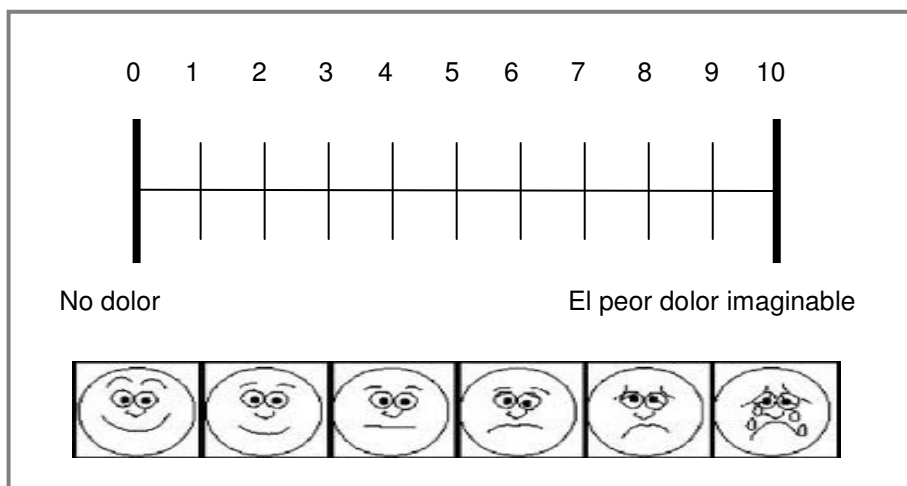


➤ Evaluación del dolor

El dolor es un síntoma subjetivo que debe ser evaluado por el propio enfermo. Para facilitar su medición se aconseja la utilización de una escala visual analógica (EVA) horizontal de 10 cm dividida, mediante marcar verticales, en 10 segmentos iguales de 1 cm²⁰.

La utilización de descriptores numéricos puede mejorar su reproducibilidad puesto que van del 0 al 10 con indicadores que marcan desde ningún dolor (0) hasta máximo dolor (10). Además pueden ir acompañadas de gráficos que permitan al paciente responder con celeridad y seguridad (Figura 3)²⁰.

Figura 3. Escala visual analógica con descriptores numéricos y gráficos



➤ Evaluación global de la enfermedad

Se debe realizar una valoración global de la enfermedad, desde el punto de vista del médico (VGM) y del paciente (VGP). Para su medición se recomienda la utilización de EVA con descriptores que marquen “muy bien” (0) y “muy mal” (10)²⁰.

➤ Reactantes de fase aguda

En la práctica clínica, los más utilizados son la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR), ya explicados anteriormente²⁰.

➤ Índices de actividad compuestos

Existe una amplia variedad de índices como son el Pooled Index, el índice de Maylla and Mace, el índice de Stoke, el índice de Scott, o el DAS, entre otros. Estos índices se diferencian en el número de parámetros incluidos y en el método de cálculo^{20,33}. Los más utilizados son:

▪ **Disease Activity Score (DAS)**

El índice más utilizado es el **Disease Activity Score (DAS)** que incluye^{20,34}:

- Índice de Ritchie (IR).
- Número de articulaciones tumefactas sobre 44 articulaciones (NAT44).
- VSG.
- Valoración global de la salud efectuada por el paciente (VGP).

El cálculo se realiza a partir de la siguiente fórmula²⁰:

$$\text{DAS} = 0,54(\sqrt{\text{IR}}) + 0,065(\text{NAT44}) + 0,33(\ln \text{VSG}) + 0,0072(\text{EGP})$$

Como el DAS original utiliza índices articulares poco usados en la práctica habitual, se empezó a utilizar índices reducidos de 28 articulaciones, lo que dio como resultado el **DAS28**, más útil, porque usa recuentos articulares más fáciles y rápidos, sin perder mucha precisión. Igual que el DAS original, además del número de articulaciones dolorosas (NAD28) y tumefactas (NAT28), incluye la VSG y la valoración de la actividad por el paciente (VGP)^{20,34}:

$$\text{DAS28} = 0,56(\sqrt{\text{NAD28}}) + 0,28(\sqrt{\text{NAT28}}) + 0,70(\ln \text{VSG}) + 0,014(\text{EGP})$$

El DAS28 es el índice recomendado por EULAR.

Los valores de DAS y DAS28 varían entre 0 y 10, y en base a su valor se han establecido los criterios de mejoría de la EULAR. Estos valores no se pueden comparar directamente.

- **Simplified Disease Activity Index**

Otro índice similar es el SDAI (**Simplified Disease Activity Index**), que deriva de un índice desarrollado para la valoración de la actividad de la artritis reactiva. Este índice tiene la ventaja de que se halla mediante suma aritmética del número de articulaciones dolorosas e inflamadas, usando índices reducidos de 28 articulaciones, la valoración de la actividad por parte del paciente y el médico, y la PCR (mg/L). La inclusión de la PCR en vez de la VSG se basa en que la primera es una medida de inflamación más precisa que la segunda, se ha relacionado con el daño estructural de manera más consistente y está menos influida por otras variables como la anemia o el factor reumatoide.

Existen modificaciones del SDAI, en particular una en la que no se incluye la PCR, el **Clinical Disease Activity Index** (CDAI) que se ha desarrollado para su uso en los casos en los que no se puede disponer de los reactantes de fase aguda de forma inmediata o se dan en valores semicuantitativos^{20,34}.

$$\text{SDAI} = \text{NAD28} + \text{NAT28} + \text{EGP} + \text{EGM} + \text{PCR (mg/L)}$$

➤ Clasificación del grado de actividad inflamatoria

Para mejorar la interpretación de los índices y establecer los objetivos terapéuticos, es necesario que éstos establezcan unos límites para identificar a los pacientes con distintos grados de actividad. Esto es muy importante para proponer, iniciar o cambiar un tratamiento (en caso de actividad moderada o severa) y para fijar objetivo terapéutico (actividad baja o remisión)^{20,34}.

La actividad inflamatoria puede variar dependiendo del paciente, del momento evolutivo o de la respuesta al tratamiento. Se diferencian cuatro grados: remisión, actividad baja, moderada o alta²⁰. La remisión se suele definir como aquel estado en el que no existe actividad inflamatoria ni progresión del daño estructural^{35,36,37,38}.

Debido a que es una enfermedad crónica en la que no existe tratamiento curativo, el objetivo terapéutico es obtener el mejor control posible de la enfermedad, siendo deseable lograr la remisión o un bajo grado de actividad clínica^{35,36,37,38}.

En la actualidad los criterios más utilizados para definir la remisión clínica son los criterios del ACR y los criterios basados en índices^{20,34,38}.

▪ **Criterios de remisión clínica del ACR**

Los criterios de la ACR son los más antiguos, establece 6 criterios para evaluar la remisión clínica (Tabla 8)^{20,34}.

Estos criterios establecen que el paciente se encuentra en remisión clínica cuando durante un periodo mínimo de 2 meses se cumplen al menos 5 de los 6 criterios, por lo que, un paciente puede estar en remisión con articulaciones dolorosas o inflamadas, pero no con las 2 a la vez^{20,34}.

Presentan un sensibilidad del 72 – 80% y una especificidad del 96 – 100%²⁰.

Tabla 8. Criterios ACR de remisión clínica²⁰
1. Rigidez matutina ausente o no superior a 15 minutos.
2. Ausencia de cansancio.
3. Ausencia de dolor articular en la anamnesis.
4. Ausencia de dolor articular a la presión.
5. Ausencia de tumefacción sinovial y tenosinovial.
6. Velocidad de sedimentación normal.

Estos criterios presentan las siguientes limitaciones^{20,34}:

- La ausencia de dolor es el criterio que mejor discrimina el estado de remisión, pero es una variable subjetiva que no siempre es real, ya que puede deberse a alteraciones residuales o a enfermedades coincidentes.
- Se incluyen 2 medidas (cansancio y rigidez matutina), las cuales no forman parte de los parámetros recomendados para evaluar pacientes con artritis reumatoide.
- Se requiere una VSG normal, que puede estar alterada por comorbilidades o enfermedades intercurrentes.
- No existen especificaciones sobre cómo llevar a cabo su valoración y medición.
- Valor dicotómico.

La utilidad de estos criterios en la clínica es muy escasa. Lo más recomendable es definir la remisión con las mismas herramientas que se utilizan para medir la actividad de la enfermedad^{20,34}.

▪ **Criterios de remisión clínica basados en índices**

En 1996 se propuso el punto de corte para la remisión mediante el DAS como un DAS < 1,6 usando como patrón de oro una modificación de los criterios ACR. Unos años más tarde se extrapoló el valor para el DAS28 utilizando la fórmula que los relaciona obteniendo un valor de DAS28 < 2,6²⁰.

Con el SDAI, los puntos de corte se definieron en la publicación original, tomando como referencia los valores del DAS28, y fueron, SDAI < 11 para la actividad baja y SDAI > 40 para la actividad alta.

Los puntos de corte tanto del DAS, DAS28, como del SDAI se han modificado según la opinión y consenso de reumatólogos con experiencia. Estos cambios se recogen en la Tabla 9^{20,34,37,38}.

Tabla 9. Puntos de corte para las categorías de actividad según DAS, DAS28 y SDAI^{20,34,37,38}		
	Categoría	Definición
DAS	Remisión	< 1,6
	Actividad baja	< 2,4
	Actividad moderada	2,4 < DAS < 3,7
	Actividad alta	≥ 3,7
DAS28	Remisión	< 2,4
	Actividad baja	< 3,2
	Actividad moderada	3,2 < DAS28 < 5,1
	Actividad alta	≥ 5,1
SDAI	Remisión	< 5
	Actividad baja	< 20
	Actividad moderada	20 < SDAI < 40
	Actividad alta	≥ 40

Deben tenerse en cuenta las siguientes consideraciones prácticas a la hora de aplicar los índices de actividad a pacientes individuales³⁵:

- a) Las mujeres y los pacientes con enfermedad de larga evolución tienden a presentar valores más elevados de DAS28 en relación con niveles más elevados de VSG.
- b) Otras variables como el número de articulaciones dolorosas o la valoración integral de la enfermedad también pueden sesgar el resultado del DAS28 y el SDAI, especialmente en el caso del primero, donde las articulaciones dolorosas están ponderadas muy por encima de las tumefactas.
- c) En el caso del SDAI, el valor de la PCR no está normalizado, y en algunos casos puede dar lugar a valores de SDAI excesivamente elevados.

Evaluación del grado de discapacidad

➤ **Discapacidad física**

Los métodos más extendidos actualmente son los cuestionarios específicos para enfermedades reumáticas como el Health Assessment Questionnaire (HAQ), el Modified Health Assessment Questionnaire (MHAQ) o el Arthritis Impact Measurements Scales (AIMS). Estos cuestionarios se basan en la opinión del propio enfermo sobre su enfermedad y son instrumentos estandarizados, de fiabilidad y validez contrastada, que evalúan aquellas dimensiones de la salud que se ven más afectadas, entre las cuales cabe destacar la discapacidad, sobre todo en relación con la función física y el dolor. En algunos cuestionarios se abordan, además, aspectos psicológicos (ansiedad y depresión) y sociales (interrelación social)^{20,39}.

▪ **Health Assessment Questionnaire (HAQ)**

El HAQ es el instrumento específico para enfermedades reumáticas más conocido por los reumatólogos. Es un cuestionario autoaplicado de 20 ítems que evalúa la discapacidad física autopercebida para realizar diversas actividades básicas de la vida diaria agrupadas en ocho áreas: a) vestirse y asearse; b) levantarse; c) comer; d) caminar y pasear; e) higiene personal; f) alcanzar; g) prensión; y h) otras actividades. Cada ítem se puntúa de [0] a [3] según la siguiente escala: [0] = sin dificultad, [1] = con alguna dificultad, [2] = con mucha dificultad y [3] = incapaz de hacerlo. El cuestionario cuenta, además, con varias cuestiones correctoras que preguntan sobre la necesidad de utilizar algún tipo de utensilio o ayuda de otra persona para realizar las actividades descritas en los 20 ítems.^{20,39}

Existe una versión validada para España (Tabla 10)^{20,39}.

Tabla 10. Versión Española del Health Assessment Questionnaire (HAQ)^{20,39} traducida y adaptada por J. Esteve-Vives, E. Batle-Gualda, A. Reig y Grupo para la adaptación del HAQ a la población Española.

	Durante la última semana, ¿ha sido usted capaz de...	Sin dificultad [0]	Con alguna dificultad [1]	Con mucha dificultad [2]	Incapaz de hacerlo [3]
Vestirse y asearse	1) Vestirse solo, incluyendo abrocharse los botones y atarse los cordones de los zapatos?				
	2) Enjabonarse la cabeza?				
Levantar	3) Levantarse de una silla sin brazos?				
	4) Acostarse y levantarse de la cama?				
Comer	5) Cortar un filete de carne?				
	6) Abrir un cartón de leche nuevo?				
	7) Servirse la bebida?				
Caminar y pasear	8) Caminar fuera de casa por un terreno llano?				
	9) Subir cinco escalones?				
Higiene	10) Lavarse y secarse todo el cuerpo?				
	11) Sentarse y levantarse del retrete?				
	12) Ducharse?				
Alcanzar	13) Coger un paquete de azúcar de 1 kg de una estantería colocada por encima de su cabeza?				
	14) Agacharse y recoger ropa del suelo?				
Prensión	15) Abrir la puerta de un coche?				
	16) Abrir tarros cerrados que ya antes habían sido abiertos?				
	17) Abrir y cerrar los grifos?				
Otras	18) Hacer los recados y la compra?				
	19) Entrar y salir de un coche?				
	20) Hacer tareas de casa como barrer o lavar los platos?				

Señale para qué actividades **necesita la ayuda de otra persona**:

- Vestirse, asearse
 Caminar, pasear
 Abrir y cerrar cosas (prensión)
- Levantarse
 Higiene personal
 Recados y tareas de casa
- Comer
 Alcanzar

Señale si utiliza alguno de estos **utensilios** habitualmente:

- Cubiertos de mango ancho
- Bastón, muletas, andador o silla de ruedas
- Asiento o barra especial para el baño
- Asiento alto para el retrete
- Abridor para tarros previamente abiertos

Puntuación

Primero. En cada una de las 8 áreas del cuestionario se debe escoger la puntuación más alta de los 2 ó 3 ítems que las componen, por lo que se obtienen 8 puntuaciones. Así, los 20 ítems iniciales quedan reducidos a 8.

Segundo. Modificar la puntuación de cada área según las cuestiones correctoras, si fuera necesario. La finalidad de estas preguntas es evitar puntuaciones demasiado bajas que se producen si el enfermo responde que hace sus actividades sin dificultad [0] o con alguna dificultad [1], pero reconoce que precisa ayuda de otra persona o algún tipo de utensilio o ayuda técnica para realizar esas mismas actividades.

En todas las áreas en que se obtenga una puntuación de [2] o [3] no es necesario utilizar las preguntas correctoras. Si se obtiene una puntuación en un área de [0] o [1], se debe corregir la puntuación si el enfermo contestó que precisaba de ayuda de otra persona o de algún utensilio para realizar cualquiera de las actividades incluidas en dicha área – basta con que sólo sea una –. En ese caso la puntuación inicial del área de [0] o [1] se convierte en [2], pero nunca en [3].

Tercero. Calcular la media. Hallar la media de los 8 valores correspondientes a las 8 áreas descritas. Esa será la puntuación final del cuestionario de capacidad funcional HAQ.

La puntuación del HAQ puede oscilar entre 0 (no incapacidad) y 3 (máxima incapacidad). En el caso de no contestar ningún ítem se asigna el valor más alto de los restantes ítems que formen dicha área. Si hubiera una o dos áreas completas sin respuesta, la suma de las 7 ó 6 áreas restantes se dividiría por 7 ó 6, respectivamente, para obtener el valor medio, que estará entre 0 y 3. Un cuestionario con menos de 6 áreas contestadas, carece de validez.

- **Modified Health Assessment Questionnaire (MHAQ)**

El MHAQ es una versión reducida del HAQ, con sólo ocho ítems, cuya principal ventaja es su sencillez, lo que permite su uso rutinario en el seguimiento de pacientes. Sin embargo, esa ventaja constituye su principal inconveniente, pues aporta menos información que el HAQ estándar^{20,39}.

La versión española del MHAQ puede ser autocumplimentada en la mayoría de los pacientes^{20,39}.

- **Arthritis Impact Measurements Scales (AIMS)**

El AIMS es un cuestionario más completo que, además de la capacidad funcional y el dolor, evalúa aspectos psicológicos y sociales. Consta de 45 ítems agrupados en 9 escalas: movilidad, actividad física, destreza, actividades del hogar, actividades de la vida diaria, ansiedad, depresión, interacción social y dolor^{20,39}.

El AIMS puede cumplimentarse de forma autoaplicada como el HAQ, pero precisa de más tiempo y su corrección es más compleja^{20,39}.

➤ **Aspectos psicológicos y sociales**

Las manifestaciones de síntomas de depresión o ansiedad son frecuentes, sobre todo al principio de la enfermedad y no deben infravalorarse, habiéndose observado una mayor mortalidad en los enfermos con depresión²⁰.

Los pacientes que reciben un notable apoyo social de familiares y amigos, en especial de los cónyuges, tienen mejor pronóstico y menor discapacidad²⁰.

Algunas manifestaciones clínicas, como el dolor o el cansancio, son más frecuentes en las personas que no cuentan con apoyo social²⁰.

Evaluación del daño estructural

➤ **Radiología**

Las radiografías constituyen la técnica de imagen tradicionalmente usada para objetivar las consecuencias patológicas de la inflamación articular.

El daño estructural de las articulaciones se inicia tempranamente en el curso de la enfermedad y predomina en las pequeñas articulaciones de las manos y los pies^{20,40}.

Las alteraciones radiográficas habituales son el aumento de la densidad de las partes blandas articulares, osteoporosis yuxtaarticular, erosiones óseas, disminución del espacio articular y deformidades articulares^{20,40}.

Las erosiones y la disminución del espacio articular son las lesiones radiográficas que mejor caracterizan el daño anatómico articular en esta enfermedad^{20,40}.

Las articulaciones más rentables son las de las manos (radiocarpianas, carpianas, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales) y los pies (metatarsofalángicas, primera interfalángica proximal)^{20,40}.

La GUIPCAR²⁰ recomienda realizar radiografías de manos y pies en la evaluación inicial, que se deben repetir con una periodicidad anual durante los tres primeros años de evolución de la enfermedad y posteriormente cada vez que se estime oportuno.

También recomienda realizar radiografía de tórax basal, tanto para conocer el estado inicial como para identificar la aparición de posibles problemas en el curso de su enfermedad y tratamiento²⁰.

Como inconveniente cabe destacar que la radiología no aporta información sobre las estructuras no óseas como la sinovial o los tendones⁴¹. Pese a esto, y otras desventajas como la baja

sensibilidad en la detección precoz del daño articular, la radiografía representa una técnica útil por su bajo coste, fácil disponibilidad y reproducibilidad⁴².

➤ Ecografía

La ecografía permite evaluar sinovitis y detectar erosiones de forma temprana, por lo que es una técnica recomendable en el diagnóstico^{20,41,42}.

Las aplicaciones principales se fundamentan en sus ventajas demostradas sobre la exploración clínica y la radiología convencional. Se usa en la práctica clínica para^{20,41,42}:

1. Detección de sinovitis subclínica (intraarticular y tenosinovial).
2. Valoración subestimada por clínica de la afección reumatoide de articulaciones profundas como los hombros, las caderas, los tobillos y los codos.
3. Detección de daño estructural precoz (erosiones óseas y tendinosas).
4. Diagnóstico diferencial de patrones inflamatorios (artritis, tenosinovitis, bursitis) difíciles de distinguir clínicamente pero que pueden condicionar el tratamiento local.
5. Aspiración-infiltración guiada por ecografía

Las ventajas de la ecografía son su inocuidad, su coste relativamente bajo, su accesibilidad e inmediatez, y la posibilidad de repetición. Las desventajas son su carácter explorador-dependiente, los problemas que plantea la reproducibilidad de los resultados y las limitaciones técnicas de la prueba en la evaluación de articulaciones profundas^{20,41,42}.

➤ Resonancia magnética

La resonancia magnética permite identificar la inflamación de la membrana sinovial articular y de las vainas tendinosas, las erosiones óseas así como la pérdida focal o difusa del cartílago articular, con una precisión y precocidad inalcanzables con la radiología convencional^{20,41,42}.

Es una herramienta que presenta un valor predictivo de las lesiones estructurales, lo que permite iniciar una terapia adecuada en fases precoces de la enfermedad y así mejorar el pronóstico de los pacientes^{20,41,42}.

Las situaciones clínicas en las que podría estar indicada son⁴²:

1. Sospecha clínica de artritis con exploración física y/a analítica no definitivas.
2. Artritis precoz, con una duración inferior a 6 ó 12 meses, no clasificada, para ayudar en el diagnóstico diferencial.
3. Artritis reumatoide de inicio reciente, especialmente sin erosiones en las radiografías, para establecer el pronóstico y el grado basal de destrucción ósea.

Sin embargo, no es factible en todos los pacientes debido a que es una exploración cara, larga y poco disponible para el uso clínico habitual^{20,41,42}.

TRATAMIENTO

Tratamiento farmacológico

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica en la que no existe tratamiento curativo. Debido a esto, el objetivo terapéutico es obtener el mejor control posible de la enfermedad, disminuyendo al mínimo la actividad inflamatoria, evitando la progresión de la lesión estructural articular, disminuyendo el dolor y mejorando la calidad de vida. Por tanto, es deseable lograr la remisión completa de la enfermedad, o alternativamente, conseguir un bajo grado de actividad clínica (DAS28 < 3,2). No se considera alcanzado el objetivo terapéutico si a pesar de un bajo grado de actividad hay inflamación persistente, no resuelta con medidas terapéuticas locales, en articulaciones importantes o progresión significativa de las lesiones radiológicas^{20,35,36,37,38,43}.

Existen estudios que demuestran la mayor efectividad de la intervención terapéutica precoz en el curso de la enfermedad^{20,35,38,44,45}. Por esto, toda artritis de comienzo reciente debe ser considerada como una prioridad diagnóstica⁴⁷ y se debe proporcionar a los pacientes un tratamiento con la mayor brevedad posible, de forma óptima en los tres meses de inicio de los síntomas^{35,47}. También hay evidencia de que cuanto más enérgico sea el tratamiento mejores resultados se obtienen³⁵.

El arsenal terapéutico disponible se puede dividir en:

Fármacos modificadores de los síntomas: se incluyen los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y glucocorticoides (GC). Estos fármacos proporcionan un alivio sintomático de la enfermedad, ofreciendo una opción útil y efectiva. Generalmente, se usan como puente al inicio de cualquier tratamiento con fármacos del siguiente grupo, hasta que empiecen a hacer efecto o de forma puntual para los síntomas agudos en los brotes característicos de esta enfermedad. Se caracterizan por ejercer un efecto rápido pero no modifican el curso de la enfermedad^{47,48}.

Fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs): son los únicos agentes que en estudios controlados han mostrado capacidad para actuar contra las diferentes manifestaciones de la artritis reumatoide. Se clasifican en dos grandes grupos:

- **FAMEs tradicionales:** amplio grupo de fármacos de síntesis química entre los que destacan metotrexato (MTX), leflunomida (LFL), sulfasalazina (SSZ), hidroxicloroquina (HCQ) y sales de oro (Au). Otros menos usados son ciclosporina, azatioprina, D-penicilamina y ciclofosfamida.
- **FAMEs biológicos:** Actualmente existen nueve principios activos para el tratamiento de la AR con diferentes mecanismos de acción (Tabla 11).

Tabla 11. Agentes biológicos disponibles para la artritis reumatoide	
Mecanismo de acción	Fármaco
Bloqueantes del factor de necrosis tumoral (anti-TNF)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Adalimumab (ADA) ▪ Certolizumab pegol ▪ Etanercept (ETN) ▪ Golimumab ▪ Infliximab (IFX)
Inhibidor de la interleukina-1 (IL-1)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anakinra
Proteína de fusión moduladora de la activación de células T	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Abatacept
Anticuerpo monoclonal contra el receptor de la IL-6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tocilizumab
Anticuerpo monoclonal contra linfocitos B	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rituximab

Todos estos fármacos se describen en el apartado II. E.

➤ Terapia no biológica

El abordaje farmacológico de una artritis de inicio incluye el uso de fármacos dirigidos al control de los síntomas a corto plazo (AINE y/o corticoides) y el inicio simultáneo de una estrategia con un FAME^{20,43-48}.

- **AINE**

No existe evidencia de superioridad de unos AINE sobre otros, por lo que se recomienda utilizar el que mejor se adapte a las características del paciente.

- **Glucocorticoides**

No existe evidencia de superioridad de uno sobre otro, con lo que su uso es indistinguible a dosis equivalentes. Siempre que sea posible se debe pautar dosis única diaria a primera hora de la mañana. La dosis se reduce de forma progresiva hasta la suspensión de la medicación. Dada la asociación del uso de glucocorticoides con la pérdida rápida de masa ósea, se recomienda la utilización conjunta de vitamina D y calcio y la evaluación de otros tratamientos preventivos para la osteoporosis en las situaciones en que se prevea un tratamiento superior a 3 meses²⁰.

▪ **FAME tradicionales**

Para poder elegir que FAME usar se debe tener en cuenta una serie de factores como la gravedad de la enfermedad, los potenciales beneficios y efectos adversos de la medicación, el momento evolutivo de la enfermedad, la conveniencia y preferencias del paciente, la experiencia del médico, así como la respuesta previa a otros tratamientos^{20,43-48}.

El tratamiento inicial recomendado en todos los pacientes que no hayan sido tratados anteriormente con ningún FAME es el metotrexato, por su excelente perfil de eficacia y seguridad.

Para la utilización óptima del metotrexato como agente inductor de remisión en la artritis reumatoide de inicio se recomienda una escalada rápida de la dosis, hasta alcanzar los 15 – 25 mg semanales en unas 8 semanas si no hay respuesta clínica. En caso de refractariedad, se debe asegurar la biodisponibilidad del fármaco administrándolo por vía subcutánea^{20,43-48}.

En los pacientes con respuesta insuficiente o intolerancia a metotrexato, la leflunomida es una alternativa. Es igualmente aceptable iniciar el tratamiento con antipalúdicos o sulfasalazina en las formas más leves de la enfermedad, y directamente con tratamiento combinado en las formas más graves (por ejemplo, triple terapia de metotrexato, antipalúdicos y sulfasalazina o tratamiento combinado con metotrexato y sales de oro intramuscular)^{20,43-48}.

En líneas generales, cuando el tratamiento con un FAME tradicional es ineficaz parcial o totalmente, la tendencia es añadir otro FAME. Cuando hay problemas de tolerancia o toxicidad, la tendencia es sustituir un FAME por otro. Cuando ya no se consigue respuesta con ninguna de estas estrategias, se debe considerar la terapia biológica^{20,43-48}.

En el caso de los pacientes en los que la artritis hubiese entrado en remisión con un FAME concreto, se hubiese suspendido éste y la enfermedad se hubiese reactivado, se recomienda un nuevo ciclo de tratamiento con el FAME que indujo la remisión antes de considerar la terapia biológica^{20,43-48}.

➤ Terapia biológica

El agente biológico a administrar debe ser elegido en función de²⁰:

- a) La indicación por Ficha Técnica.
- b) La situación clínica y las condiciones generales del paciente.
- c) La experiencia clínica del médico prescriptor.

Se pueden dar dos situaciones:

Terapia tras fracaso de FAME tradicionales: Se deben considerar candidatos a terapia biológica a los pacientes en los que el tratamiento con al menos un FAME tradicional relevante (preferiblemente metotrexato o leflunomida, en monoterapia o en combinación) no haya conseguido el objetivo terapéutico^{20,43-48}.

Terapia biológica de inicio: Se puede iniciar tratamiento con un biológico en combinación con metotrexato o en monoterapia en caso de contraindicación de éste, en pacientes con artritis reumatoide de menos de 1 año de evolución en quienes se sospeche una evolución especialmente grave^{20,43-48}.

En ambos casos, los biológicos de inicio de elección en la mayoría de los pacientes es el grupo de anti-TNF debido a que el factor de necrosis tumoral como ya se ha comentado, es una citocina proinflamatoria fundamental en la patogénesis de esta enfermedad^{49,50}.

Se debe evaluar la respuesta terapéutica del primer biológico a los 3 – 4 meses de iniciado el tratamiento. Si se ha logrado el objetivo terapéutico, se recomienda seguir con evaluaciones periódicas al menos cada 3 – 6 meses. Si no se ha conseguido el objetivo terapéutico o el paciente deja de responder, se recomienda tomar una nueva decisión terapéutica:^{20,43-48}:

1. Si el anti-TNF está siendo utilizado en monoterapia, antes de cambiar a otro agente biológico se debe considerar la posibilidad de añadir metotrexato con escalada rápida de dosis.
2. Si el anti-TNF está siendo utilizado en combinación con metotrexato y no se consigue respuesta terapéutica, se pueden considerar las siguientes opciones:
 - ✓ Se puede aumentar la dosis o acortar el intervalo de administración en función del agente biológico.
 - ✓ Cambiar a otro anti-TNF, independientemente de que se trate de anticuerpo monoclonal o receptor soluble.
3. Cambiar de diana terapéutica.

➤ **Remisión**

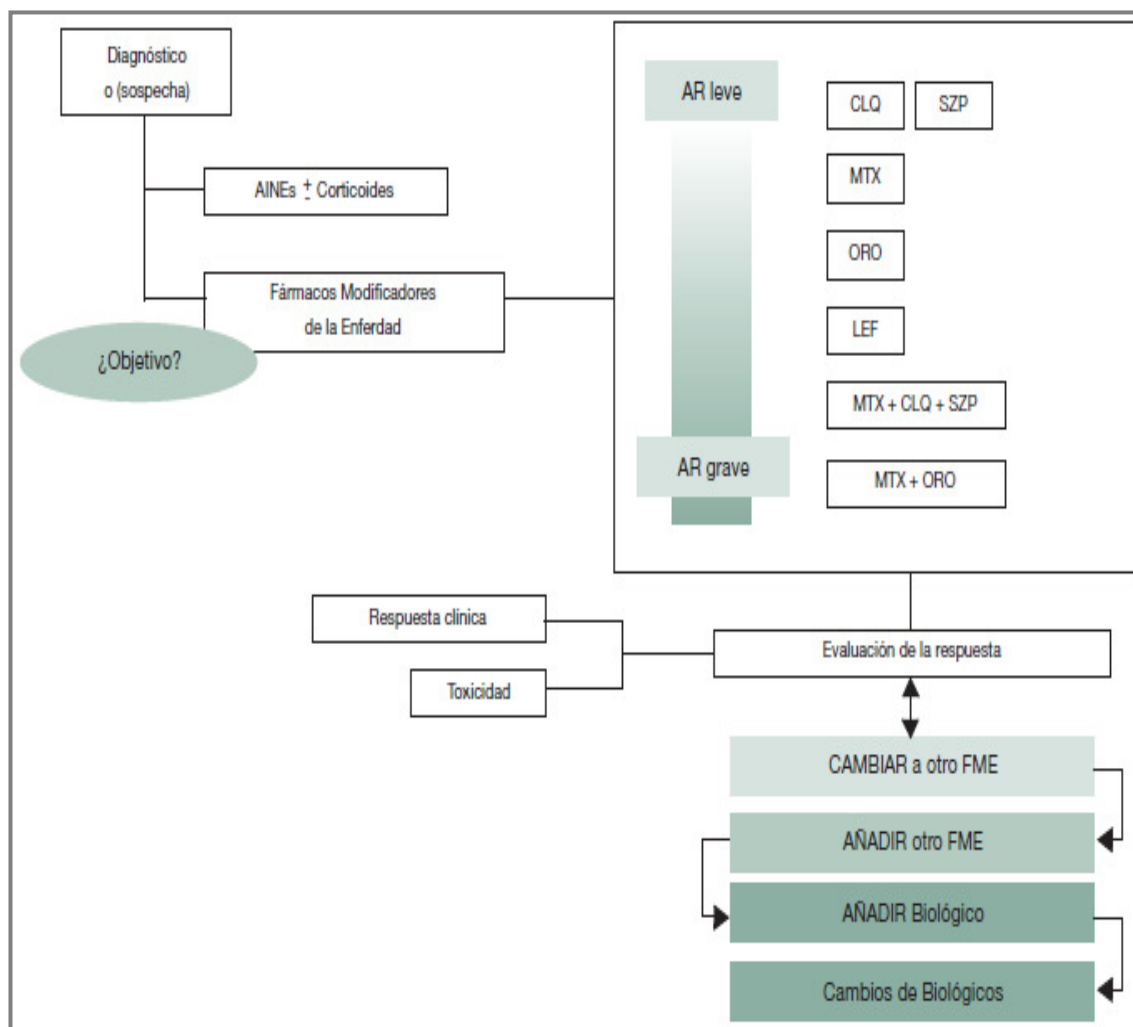
En pacientes que alcanzan la remisión se puede²⁰:

- ✓ Mantener el agente biológico y/o FAME tradicional.
- ✓ Tratar de reducir la dosis, prolongar el intervalo de administración o incluso suspender el agente biológico.

Cualquier modificación de la terapia de un paciente en remisión requiere que esta situación clínica se mantenga. Se recomienda reducir o suspender los corticoides antes de modificar la dosis del agente biológico. No se recomienda reducir la dosis de FAME tradicional concomitante antes de reducir la dosis del agente biológico, salvo toxicidad (Figura 4)²⁰.

Si una vez agotadas las opciones de tratamiento con agentes biológicos no se ha alcanzado el objetivo terapéutico, pero el paciente y el médico observan una mejoría superior al 20% en la evaluación integral de la enfermedad, se debe mantener el tratamiento con el agente biológico que el clínico considere de elección para ese paciente²⁰.

Figura 4. Esquema general del manejo de la AR⁴⁷



AINE: antiinflamatorio no esteroideo. AR: artritis reumatoide. CLQ: cloroquina. SZP: salazopirina. MTX: metotrexato. ORO: sales de oro. LEF: leflunomida. FMA: fármacos modificadores de la enfermedad.

➤ Criterios de respuesta de la ACR

Los criterios ACR definen un resultado dicotómico (respuesta/no respuesta) según los siguientes criterios²⁰:

- ✓ Mejoría igual o superior al 20% en el recuento de articulaciones dolorosas y en el recuento de articulaciones tumefactas.
- ✓ Mejoría igual o superior al 20% en al menos 3 de los siguientes parámetros: VSG o PCR, valoración global del médico, valoración global del paciente, valoración del paciente del grado de dolor, discapacidad física.

Estos criterios reciben el nombre de ACR20, reflejando la necesidad de mejoría del 20% en cada uno de los parámetros, valor considerado como punto de corte clínicamente relevante. Algunos autores han propuesto elevar este requisito al 50% (ACR50) ó 70% (ACR70).

➤ Criterios de respuesta de EULAR

El DAS y su modificación, DAS28, son los índices en que se basan los criterios de mejoría de la EULAR y que clasifican la mejoría en “ninguna”, “moderada” y “buena”. Para su uso se construye una tabla de doble entrada (Tabla 12)²⁰.

Tabla 12. Criterios de mejoría de EULAR			
Valor final de DAS28	Cambio de DAS28 respecto al valor basal		
	> 1,2	> 0,6 ≤ 1,2	≤ 0,6
DAS28 ≤ 3,2	Buena	Moderada	Ninguna
DAS28 > 3,2 y ≤ 5,1	Moderada	Moderada	Ninguna
DAS28 > 5,1	Moderada	Ninguna	Ninguna

A diferencia de los criterios ACR, se tiene en cuenta tanto el grado de mejoría como la situación actual del paciente.

Tratamiento quirúrgico

Se debe pensar en tratamiento quirúrgico cuando no se aprecian mejorías en la función articular o ésta disminuye ostensiblemente, cuando el dolor persiste como síntoma incapacitante, y cuando existen complicaciones neurológicas potencialmente graves o limitantes²⁰.

Antes de realizar un tratamiento quirúrgico deben considerarse una serie de factores²⁰:

- ✓ Calidad del hueso.
- ✓ Grado de motivación y preferencias del paciente.
- ✓ Estimación de la modificación de la evolución de la enfermedad
- ✓ Estimación del grado en que este tipo de intervención puede reconstruir la función articular y mejorar la independencia del paciente.

La prótesis articular es el procedimiento más eficaz para detener la progresiva pérdida de capacidad funcional. La sustitución protésica, sea en la articulación que sea, debe realizarse antes de que se establezcan deformidades irreversibles²⁰.

Otros tratamientos

Se pueden instaurar otros tratamientos que complementen la terapia principal de elección para cada paciente (Tabla 13).

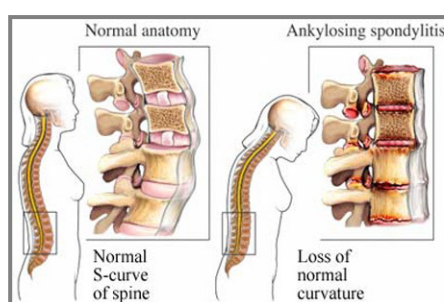
Tratamiento	Características
Tratamiento intraarticular	La utilización intraarticular de glucocorticoides es fundamental en el manejo de las articulaciones persistentemente inflamadas a pesar de una buena respuesta terapéutica al régimen de FAME. El tratamiento recomendado es la infiltración intraarticular con esteroides de liberación lenta (acetónido de triamcinolona).
Rehabilitación	Comprende la evaluación, prevención y tratamiento de la discapacidad, con el objetivo de facilitar, mantener o devolver el mayor grado de capacidad funcional e independencia posible. Su finalidad principal en la AR es tratar las consecuencias de la enfermedad (dolor, debilidad muscular, limitación en las actividades diarias,...) y prevenir el deterioro funcional.
Ejercicio terapéutico	Se recomienda un programa de ejercicio físico aeróbico, combinado con ejercicios de fortalecimiento muscular, de flexibilidad y de mejora de la coordinación y destreza manual.
Terapia ocupacional	Comprende un amplio conjunto de actividades terapéuticas y educativas. Sus objetivos son: <ol style="list-style-type: none"> 1) Valoración y reeducación de las actividades de la vida diaria (aseo personal, comida, vestido, tareas domésticas...). 2) Entrenamiento de habilidades motoras, de destreza y de coordinación manual. 3) Ecuación sobre normas de protección articular y estrategias de conservación de la energía. 4) Selección, consejo e instrucción en la utilización de ayudas técnicas.
Ortesis	Férulas de miembro superior e inferior.

II. B. ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

DEFINICIÓN

La *espondilitis anquilosante* (EA) es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica que afecta principalmente al esqueleto axial (articulaciones sacroiliacas y columna vertebral), y a las entesis (unión de un tendón, cápsula articular, ligamento o fascia muscular a un hueso, Comprende la estructura insertada y el hueso donde se inserta⁵³). Las articulaciones de la columna vertebral tienden a soldarse entre sí, provocando una limitación de movilidad y una pérdida de flexibilidad de la columna, quedándose rígida y fusionada. La lesión más característica es la sacroilitis^{51,52}.

Figura 5. Afectación del esqueleto axial



El proceso inflamatorio puede provocar una osificación condral y anquilosis fibrosa que a su vez conduce, en estadios avanzados, a la anquilosis hasta en un 30% de los pacientes. Menos frecuente es la afectación de articulaciones periféricas, en especial de las articulaciones de miembros inferiores como las caderas, rodillas y pies, pudiendo aparecer manifestaciones extraarticulares como la uveítis^{51,52}.

Columna vertebral

La columna vertebral constituye el eje del tronco y sostiene el cráneo. Está formada, de arriba abajo, por las vértebras cervicales, dorsales, lumbares, el sacro y el coxis. El sacro, a su vez, se une al resto de la pelvis por medio de las articulaciones sacroiliacas^{51,52}.

Figura 6. Componentes de la columna vertebral



EPIDEMIOLOGIA

Se considera la patología más frecuente y característica de las denominadas espondiloartropatías⁵².

Se estima que la prevalencia en poblaciones caucásicas se encuentra entre el 0,05 y el 0,23%. En poblaciones cercanas a los polos está más elevada en relación con una mayor prevalencia del HLA-B27, en torno al 2,5%, y es especialmente elevada entre los indios canadienses, donde se sitúa entre un 6 – 10%. También la frecuencia de EA en negros americanos es aproximadamente un cuarto de la existente entre caucásicos^{51,52,54}.

En Europa, la prevalencia se sitúa en torno a un 0,3 ó 1,8%, lo que equivaldría a la presencia de al menos medio millón de pacientes con EA en España^{51,52,54}.

Por otro lado, la incidencia ajustada por sexo y edad varía desde 0,3 hasta 7,3 caso/100.000 habitantes/año^{51,52}.

Es más frecuente en varones, de 3 a 5 veces más, y suele aparecer en la segunda y tercera décadas de la vida. Se estima una edad media al inicio de 26 años y, excepcionalmente, aparece a partir de los 50 años^{51,52,54,55}.

ETIOPATOGENIA

La espondilitis anquilosante es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica de etiología desconocida y probable patogenia autoinmune. Se acepta que en su patogenia intervienen factores genéticos y ambientales.

Factores genéticos

Entre los genéticos destaca la asociación con el antígeno mayor de histocompatibilidad HLA-B27^{54,55,56}.

En la población general, el 7% de los individuos es portador de HLA-B27 y menos del 5% de este porcentaje desarrollan enfermedad, si bien es cierto que entre los pacientes casi el 90% son B27 positivos. Por la tanto, se deduce que el HLA-B27 es un factor de predisposición genética directamente implicado pero sólo contribuye en alrededor del 16% del riesgo genético^{54,55,56}.

Factores ambientales

➤ Agentes infecciosos

Existen evidencias que relacionan las bacterias con el desarrollo de este tipo de patología. Se ha postulado que la espondilitis anquilosante puede estar mediada por *Klebsiella pneumoniae*, a pesar de que no se ha confirmado.

DIAGNÓSTICO

Criterios de Nueva York Modificados

Los criterios de Nueva York modificados se utilizan para establecer el diagnóstico en la práctica clínica. **Estos criterios tienen una sensibilidad del 83% y una especificidad del 98%** (Tabla 14)^{52,57}.

Tabla 14. Criterios de Nueva York modificados para el diagnóstico de la espondilitis anquilosante ⁵²
Criterios clínicos
a) Dolor lumbar y rigidez > 3 meses de duración que mejora con el ejercicio pero no se alivia con el reposo.
b) Limitación de movimientos de la columna lumbar en el plano sagital y frontal.
c) Limitación de la expansión torácica con respecto a los valores normales corregidos por edad y sexo [†] .
Criterio radiológico
a) Sacroileitis bilateral de al menos grado 2 o unilateral grado 3 – 4.

† < 2,5 centímetros

Se debe cumplir el criterio radiológico y al menos uno de los clínicos para establecer el diagnóstico.

El uso de estos criterios en estadios precoces está muy limitado, debido fundamentalmente por la sacroileitis radiológica. Aunque se ha visto que está presente en muchos casos en estadios precoces puede tardar mucho tiempo en objetivarse en la radiografía simple, que es un criterio de obligado cumplimiento para el diagnóstico^{52,57}.

Se estima que entre el 50-70% de los pacientes que desarrollan la enfermedad, la sacroileitis radiológica tarda en objetivarse entre 5 y 10 años, y en el 15 – 25% de los mismos aún más tiempo. Además, la sacroileitis grado 1 – 2 es a veces difícil de delimitar, por lo que existe una

amplia variabilidad inter e intraobservador, estimándose que hasta el 20% de los casos, la designación de sacroilitis de grados 1 ó 2 puede ser errónea^{52,57}.

Factores pronósticos

El curso de la enfermedad es variable de un paciente a otro. Los factores predictivos de mala evolución o mal pronóstico pueden clasificarse en sociodemográficos, socioeconómicos y laborales, dependientes de la enfermedad, del tratamiento y otros factores como los psicológicos (Tabla 15)⁵².

Tabla 15. Factores de mal pronóstico de la espondilitis anquilosante⁵²	
Factores sociodemográficos, socioeconómicos y laborales	
Sexo	Género masculino.
Edad	Edad al inicio temprana.
Formación académica	Bajo nivel de estudios.
Posición económica	Bajo nivel socioeconómico.
Profesión	Actividad laboral intensa.
Factores dependientes de la enfermedad	
Marcadores genéticos	Presencia de HLA - B27.
Reactantes de fase aguda	Elevación de RFA (VSG y/o PCR).
Número de articulaciones tumefactas	Un número alto de articulaciones tumefactas al inicio de la enfermedad predice la actividad futura, incluso mortalidad.
Afectación precoz de grandes articulaciones	Afectación precoz de grandes articulaciones (caderas, rodillas).
Evaluación del grado de inflamación y de la función física	BASFI y BASDAI elevados.
Manifestaciones extraarticulares	La presencia de manifestaciones extraarticulares se asocia, sobre todo, con un aumento de mortalidad.
Factores dependientes del tratamiento	
Inicio del tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad	Los pacientes con un retraso en el inicio del tratamiento tienen un peor pronóstico funcional que los pacientes que inician el tratamiento precozmente. Cuanto mayor es el retraso en el inicio del tratamiento, menor es la probabilidad de alcanzar una respuesta satisfactoria.
Duración del tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad	Existe una asociación entre el mayor tiempo de tratamiento y un mejor pronóstico funcional a largo plazo. Sin embargo, pueden afectar a la continuidad del tratamiento diversos factores como el coste, factores psicológicos, cumplimiento terapéutico adecuado, reacciones adversas
Otros factores	
Psicológico	Depresión.
Ejercicio físico	Actividad física escasa.
Hábitos perjudiciales	Tabaquismo.
Entorno familiar y/social	Escaso apoyo familiar y/o social.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Manifestaciones del aparato locomotor

➤ Columna lumbar

Se produce por la inflamación de las articulaciones sacroiliacas y vertebrales. Este dolor es de tipo inflamatorio y se manifiesta de forma insidiosa, lenta y paulatina, no pudiendo precisarse con exactitud el instante en el que comienza el síntoma^{51,52}.

El lumbago aparece cuando el paciente se encuentra en reposo, mejorando con la actividad física. De esta forma el dolor suele ser máximo en las últimas horas de la noche y en las primeras de la madrugada, lo que obliga a levantarse y caminar para notar un alivio e incluso la desaparición del dolor^{51,52}. Con el paso del tiempo, el dolor y la rigidez pueden progresar a la columna dorsal y al cuello. Las vértebras se van fusionando, la columna pierde flexibilidad y se vuelve rígida, limitándose los movimientos^{51,52}.

Otro síntoma no siempre bien atribuible a la enfermedad es el cansancio o fatiga, que se estima presente en el 63% de los pacientes. También puede ir acompañada de astenia, anorexia, pérdida de peso y fiebre⁵².

➤ Síndrome sacroiliaco

Cursa con dolor sordo, profundo, alternante, en el cuadrante supero-interno de la nalga, que a veces se irradia a la cara posterior del muslo, la cresta ilíaca o la región trocantérea. Al inicio con frecuencia es unilateral o intermitente, haciéndose bilateral y más permanente con el paso de los meses. Se acompaña de rigidez y de limitación funcional^{52,58,59}.

➤ Columna cervical

La *subluxación atloaxoidea* es una complicación asociada a fases avanzadas de la enfermedad y la presencia de afectación articular periférica. Cursa con dolor a nivel occipital con o sin signos de compresión medular (parestias e incluso, paraplejia en casos extremos). Es característica la afectación de las vértebras C2 y C5^{52,58,59}.

En casos de enfermedad avanzada y anquilosis pueden aparecer fracturas vertebrales^{52,58,59}.

➤ Artritis periférica

Suele desarrollarse durante los primeros años de la enfermedad y, suele ser oligoarticular y asimétrica en extremidades inferiores (puede ser poliarticular en periodos de exacerbación). Las articulaciones que más se afectan son las rodillas, tobillos, caderas, articulaciones tarsianas y metatarsianas. Tiende a resolverse sin deformidad residual y raramente es permanente o erosiva^{51,52}.

➤ Entesitis

Son más frecuentes en las extremidades inferiores, especialmente, las inserciones calcáneas del tendón de Aquiles y la fascia plantar. La talalgia puede ser la primera manifestación de la enfermedad, la cual es persistente y resistente al tratamiento y puede llegar a ser muy invalidante⁵².

➤ Espondilodiscitis

Se trata de una lesión erosiva de la unión discovertebral de patogenia desconocida. Aparece como un dolor agudo bien localizado que se agrava con el ejercicio o son asintomáticas. Afecta, fundamentalmente, al sector dorsal y lumbar, y en ocasiones va acompañado de compresión medular⁵².

Manifestaciones extraarticulares

Se engloban todos aquellos signos y síntomas que se originan en órganos y tejidos diferentes al aparato locomotor.

➤ Manifestaciones oculares

La uveítis es una de las manifestaciones extraarticular más frecuente en los pacientes con esta patología. Entre el 20 y 40% de pacientes desarrollan uno o más episodios de uveítis aguda en el transcurso de la enfermedad^{52,58,59}.

Se caracteriza por ser una uveítis anterior aguda no granulomatosa que suele presentarse de forma unilateral y recurrente pero es frecuente la afectación de ambos ojos a lo largo de la enfermedad. Presenta una buena respuesta al tratamiento tópico con corticoides y midriáticos^{52,58,59}.

➤ Manifestaciones cardiovasculares

Patología valvular: el 2 – 10% de los pacientes acaba sufriendo insuficiencia aórtica. Se presenta como una insuficiencia de curso insidioso que puede evolucionar a insuficiencia cardíaca grave que precise tratamiento quirúrgico. Su aparición parece estar relacionada con el tiempo de evolución de la enfermedad y la presencia de artritis periférica^{52,58,59}.

Ocasionalmente, el cuadro puede presentarse con insuficiencia mitral asociada debida a la extrema dilatación de la raíz aórtica y/o una extensión de las lesiones fibróticas que engloban la valva anterior de la mitral^{52,58,59}.

Trastornos de la conducción cardíaca: son la causa más frecuente de sintomatología con una prevalencia comprendida entre el 10 y el 30% de los casos. Pueden darse bradicardias, conducción sinusal irregular y fibrilación auricular^{52,58,59}.

Disfunciones miocárdicas: se puede desarrollar fibrosis miocárdica que origine como consecuencia miocardiopatías responsables de trastornos de la contractilidad ventricular. Sin embargo, no son responsables de manifestaciones clínicas destacables^{52,58,59}.

Complicaciones

➤ Manifestaciones pulmonares

Trastornos de la función respiratoria: se incluyen problemas ventilatorios de tipo restrictivo que se dan en pacientes muy evolucionados y que se asocian a anquilosis de la caja torácica por afectación de las articulaciones costovertebrales y costotransversas. En raras ocasiones, son causa de manifestaciones clínicas ya que en la mayoría de casos se ve compensada por una mayor actividad ventilatoria diafragmática que normaliza la capacidad de esfuerzo de estos pacientes, aunque sí que puede dar lugar a dificultad respiratoria en algunos pacientes^{51,52,58,59}.

Fibrosis pulmonar: en los pacientes con enfermedad de larga evolución pueden presentar lesiones apicales, generalmente, bilaterales de fibrosis pulmonar. Su prevalencia es de entre un 1 y un 2% de los casos. Se trata de lesiones bullosas con formación de cavidades. Se puede complicar por la presencia de *Aspergillus sp.* Esta colonización de las vías respiratorias no es infrecuente, y entre un 10 y un 30% de los casos acaban desarrollando aspergilosis pulmonar caracterizada por tos, disnea discreta y febrícula^{58,59}.

Lesiones pulmonares y pleurales: en el 60 – 80% de los pacientes se producen alteraciones del parénquima pulmonar y pleural. Se trata de engrosamientos discretos de la pared bronquial y de la pleura, de significado clínico incierto, que se asocian al tiempo de evolución y que no parece precisar de tratamiento^{58,59}.

➤ Manifestaciones neurológicas

Hasta un 10% de pacientes con espondilitis anquilosante pueden presentar diferentes signos y síntomas neurológicos en el curso de la enfermedad, siendo lo más frecuente las radiculopatías^{52,58,59}.

Las radiculopatías se caracterizan por ser lesiones sin causa compresiva demostrada que cursan con dolor y que suelen ser típicamente transitorias^{52,58,59}.

Otro síntoma muy poco frecuente es el denominado “síndrome de la cola de caballo”. Las primeras manifestaciones clínicas suelen ser trastornos sensitivos, sensibilidad táctil y

termoalgésica, en extremidades inferiores y región del periné. Las alteraciones motoras y esfinterianas rectal y urinarias van apareciendo con la progresión de la enfermedad. Es una complicación de curso insidioso pero progresivo a lo largo de los años^{52,58,59}.

➤ Amiloidosis secundaria

Constituye una complicación poco frecuente, su prevalencia oscila entre un 2 y un 8% de casos. Se trata de una amiloidosis de tipo AA. Clínicamente se presenta como una complicación tardía que se relaciona con la actividad inflamatoria y gravedad de la enfermedad^{52,58,59}.

Las alteraciones de la función renal y en menor medida las digestivas constituyen el 90% de los síntomas asociados a la presencia de amiloidosis secundaria.

Alteración función renal: la proteinuria renal, asociada o no a microhematuria, con o sin insuficiencia renal, constituye en un más del 90% de casos la manifestación clínica de la enfermedad^{52,58,59}.

Alteración de la función hepática: la colostasis disociada por depósitos hepáticos de amiloide y, en ocasiones, la presencia de un síndrome diarreico, que incluso puede presentarse en forma de un síndrome malabsortivo grave, son las alteraciones digestivas más frecuentes^{52,58,59}.

Otras alteraciones: cuadros de seudooclusión por grandes masas de amiloide en submucosa intestinal y perforaciones por depósitos vasculares de amiloide responsables de isquemia intestinal, son manifestaciones raras de amiloidosis secundaria en el aparato digestivo^{52,58,59}.

➤ Osteoporosis secundaria

Se ha demostrado una pérdida significativa de masa ósea en cuello femoral y especialmente en columna vertebral en fases precoces de la enfermedad^{51,52,58,59}.

Clínicamente, la presencia de fracturas vertebrales parece aumentada en estos pacientes (10 – 20%), en especial en los varones. La localización de las fracturas sería dorsal baja y lumbar, siendo excepcional su localización cervical. Esto da lugar a mayor dolor, deformidad vertebral y discapacidad física y se relaciona claramente con la edad y, especialmente, con el tiempo de evolución y la severidad de la enfermedad^{51,52,58,59}.

EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD

Como en cualquier patología, es aconsejable que el médico reúna todos los aspectos básicos que considere necesarios de los pacientes con sospecha o con espondilitis anquilosante ya diagnosticada en la primera visita.

De forma general, se recomienda que en la **primera evaluación** de un enfermo se deba incluir los siguientes aspectos⁵²:

Historia clínica

La historia clínica de los pacientes debe incluir⁵²:

Antecedentes familiares y personales: presencia de algún familiar con alguna enfermedad reumática, intervenciones quirúrgicas, alergias, tratamiento médico, ingresos hospitalarios previos. Se debe recoger los estilos de vida en cuanto a la práctica de ejercicio, la alimentación, el tabaco y el alcohol⁵².

Datos sociodemográficos: sexo, edad, nivel de estudios, nivel socioeconómico, actividad laboral principal y situación laboral. Estos datos son importantes por su valor pronóstico⁵².

Historia previa de la enfermedad actual: inicio de los síntomas, tiempo de evolución, manifestaciones clínicas, pruebas diagnósticas y tratamientos recibidos⁵².

Sintomatología actual: momento de inicio, manifestaciones clínicas generales, articulares y/o extraarticulares⁵².

Tratamientos previos y concomitantes: especialmente analgésicos como AINE, corticoides, FAMES y medicamentos biológicos. Se debe recoger la dosis, duración, motivos de suspensión y efectos secundarios⁵².

Exploración física

Se debe prestar mayor importancia a la correcta evaluación del aparato locomotor, aparte de la exploración física básica. Es muy importante detectar la presencia de dolor a la palpación o movilización, tumefacción, movilidad y/o deformidades cuando se lleva a cabo la exploración del esqueleto axial con sus tres segmentos (columna cervical, dorsal y sobre todo, lumbar) y la exploración articular. Por último, se recomienda evaluar la entesis mediante la búsqueda de dolor a la palpación y mediante la ayuda de índices como el **Maastrich Ankylosing Spondylitis Enthesis Score** (MASES). Este índice es el más utilizado, evalúa 13 entesis: 1ª costocondral

derecha e izquierda, 7ª costocondral derecha e izquierda, espina iliaca posterosuperior derecha e izquierda, espina iliaca anterosuperior derecha e izquierda, cresta iliaca derecha e izquierda, proceso espinoso L5, inserción proximal del Aquiles derecho e izquierdo. Sin embargo, no está validado⁵².

Análisis de laboratorio

Se debe realizar un estudio analítico inicial básico que incluye hemograma completo, orina y sedimento, VSG y PCR, y pruebas inmunológicas como HLA-B27⁵².

Estudio radiológico

El examen radiológico básico inicial debe incluir radiografías simples de pelvis (articulaciones sacroiliacas y caderas), columna vertebral en sus tres segmentos, tórax y articulaciones periféricas. Con ellas, el médico puede evidenciar y cuantificar el daño estructural a nivel óseo, articular y de partes blandas⁵².

Se recomienda realizar una evaluación de la actividad, función, daño estructural y calidad de vida tanto en la primera visita como en las sucesivas.

Evaluación de la actividad inflamatoria

➤ Evaluación del dolor espinal

Debe ser evaluado por el propio enfermo mediante una escala numérica (EVN) del 1 al 10 o mediante una escala visual analógica con descriptores gráficos (EVA) (Figura 3)^{52,60,62}.

➤ Valoración global de la enfermedad del paciente y del médico

Al igual que con el dolor espinal, la valoración global del paciente (VGP) y del médico (VGM) se evalúan por EVN o EVA (Figura 3)^{52,60,62}.

➤ Valoración global de la enfermedad del enfermo mediante BASDAI

El cuestionario **BASDAI** (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) es un índice de actividad compuesto que utiliza escalas con descriptores numéricos del 0 al 10. Consta de 6 preguntas referidas a diferentes dominios relacionados con la actividad de la enfermedad: fatiga (A), dolor en el esqueleto axial (B), dolor e inflamación en articulaciones periféricas (C), dolor al

tacto o a la presión (D), la intensidad de la rigidez matutina (E) y la duración de la rigidez matutina (F) (Figura 7). La puntuación total se obtiene a partir de la media contando el aspecto E y F como un único dominio^{52,60,62}.

Figura 7. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)⁵²

Por favor, marque con una **X** el recuadro que representa su respuesta.

Las siguientes preguntas se refieren a cómo se ha sentido usted en la **ÚLTIMA SEMANA**.

Fatiga 1. ¿Cuánta fatiga o cansancio ha tenido usted?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Ninguna Muchísima

Dolor espinal 2. ¿Cuánto dolor ha tenido usted en cuello, espalda o caderas por espondilitis?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Ninguno Muchísimo

Artritis periférica 3. ¿Cuánto dolor o inflamación ha tenido usted en las otras articulaciones (sin contar cuello, espalda y caderas)?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Ninguno Muchísimo

Entesitis 4. ¿Cuánto malestar ha tenido usted en las partes de su cuerpo que le duelen al tocarlas o presionarlas?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Ninguna Muchísima

Intensidad de la rigidez matutina 5. ¿Cuánta rigidez matutina ha tenido usted al despertarse?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Ninguna Muchísima

Duración de la rigidez matutina 6. ¿Cuánto tiempo le dura la rigidez matutina desde que se levanta?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

0 horas media hora 1 hora 1 hora y media 2 horas o más

El BASDAI global puede estar entre 0 y 10. Valores altos indican mayor actividad de la enfermedad^{52,60,62}.

El BASDAI ha demostrado ser un instrumento validado, sensible al cambio y fácil de aplicar^{50,60,62,63}.

➤ Recuento articular y Entesitis

Es aconsejable la utilización de homúnculos (Figura 2). Se recomienda que el contaje sea sobre 44 articulaciones: esternoclaviculares (2), acromioclaviculares (2), hombros (2), codos (2), muñecas (2), rodillas (2), tobillos (2), metacarpofalángicas (10), interfalángicas de las manos (10) y metatarsfalángicas (10). En cuanto a la entesis, el más utilizado es el índice de MASES^{50,52,60,62}.

Evaluación de la función física

➤ Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)

El **BASFI** es un cuestionario que evalúa la discapacidad física autopercebida para realizar diversas actividades de la vida básica diaria. Consta de 10 preguntas que utiliza escalas horizontales con descriptores numéricos de 0 a 10. La puntuación global es el promedio de las puntuaciones de cada una de las 10 preguntas y puede estar comprendida entre 0 (mejor función) y 10 (peor función). Existe una versión traducida y validada en español (Figura 8)^{52,60,62}.

➤ Otros índices

Aparte del BASFI, existen otros índices como son^{52,60,61,62}:

Índice funcional de Dougados (IFD): se evalúan distintas funciones que engloban varias áreas articulares. Consta de 20 preguntas y la puntuación total va de 0 a 40, peor función cuanto más alta sea. Sin embargo, no está traducido ni validado en español.

Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI): es un índice combinado que incluye cinco medidas de movilidad espinal; flexión lateral, distancia trago-pared, rotación cervical, Schöber y distancia intermaleolar. La forma de puntuación preferible es la escala de 11 puntos en la que cada componente se puede puntuar de 0 a 10 para derecha e izquierda dando el resultado la media de los dos. La puntuación final es la media de las 5 puntuaciones y puede estar entre 0 (mejor) y 10 (peor).

Edmonton Ankylosing Spondylitis Metrology Index (EDASMI): incluye cuatro medidas; rotación cervical, flexión lumbar lateral, expansión torácica y rotación interna de las caderas. A cada medida se le asigna una puntuación de 0 a 4. El resultado final es la suma de las cuatro medidas pudiendo obtener valores entre 0 y 16, de mejor a peor movilidad.

Figura 8. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)

Por favor, marque con una **X** el recuadro que representa su respuesta a estas actividades, mientras más a la izquierda quiere decir que le resulta FÁCIL realizar esa actividad y mientras más a la derecha significa que le resulta DIFÍCIL o incluso IMPOSIBLE, realizar dicha actividad. Todas la preguntas se refieren a la **ÚLTIMA SEMANA**.

1. Ponerse los calcetines (o medias) sin ayuda

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fácil					Imposible					

2. Recoger un bolígrafo del suelo sin ayuda, inclinándose hacia delante (doblando la cintura)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fácil					Imposible					

3. Coger de una estantería un objeto situado por encima de su cabeza, sin ayuda

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fácil					Imposible					

4. Levantarse de una silla sin apoyar las manos ni utilizar ninguna otra ayuda

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fácil					Imposible					

5. Estar acostado sobre su espalda y levantarse del suelo sin ayuda

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fácil					Imposible					

6. Estar a pie firme durante 10 minutos, sin apoyarse en nada, y no tener molestias

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fácil					Imposible					

7. Subir 12–15 escalones poniendo un pie en cada escalón, sin agarrarse al pasamanos y sin usar bastón o muletas

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fácil					Imposible					

8. Mirarse un hombro girando solo el cuello (sin girar el cuerpo)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fácil					Imposible					

9. Realizar actividades que supongan esfuerzo: ejercicios, deporte, jardinería

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fácil					Imposible					

10. Realizar actividades que requieran dedicación plena todo el día (en casa o en el trabajo)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fácil					Imposible					

Evaluación del daño estructural

La técnica utilizada es la **radiografía simple**. En este estudio radiológico se decide incluir la columna cervical y lumbar y la pelvis^{52,60,62}.

Se emplean dos índices de puntuación radiológica, BASRI (Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index) y SASS (Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score).

Se ha comprobado que la radiografía simple no es una técnica sensible al cambio en periodos inferiores a 2 años⁶⁰.

La **resonancia magnética** podría representar el mejor método para la documentación objetiva de las modificaciones producidas por la inflamación del esqueleto axial⁶⁰.

Evaluación de la calidad de vida

Existe un cuestionario de calidad de vida específico para espondilitis anquilosante con versión traducida y validada en español que se denomina **ASQoL**. Consta de 18 preguntas, cada una de las cuales tiene 2 posibles respuestas (Sí [1] y No [0]). La puntuación global es la suma de las puntuaciones de cada pregunta y puede estar entre 0 (mejor calidad de vida) y 18 (peor calidad de vida). Se deben contestar todas las preguntas ya que si hay más de 3 en blanco no se puede calcular. En el caso de que haya entre 1 y 3 preguntas sin contestar, se debe calcular en base a ello (Figura 9)^{52,64}.

En situaciones especiales con predominio de artritis periférica puede ser más adecuada la utilización del cuestionario de discapacidad HAQ⁶⁵.

Figura 9. Cuestionario de calidad de vida ASQoL

Las siguientes frases han sido pronunciadas por pacientes con espondilitis anquilosante. Por favor, léalas detenidamente y responda sí o no según la frase se corresponda o no a su situación EN ESTE MOMENTO.

1. Mi estado de salud me impide ir a algunos sitios	SI	NO
2. A veces tengo ganas de llorar	SI	NO
3. Tengo dificultad para vestirme	SI	NO
4. Tengo que hacer un esfuerzo para realizar tareas en casa	SI	NO
5. Me es imposible dormir	SI	NO
6. No puedo realizar actividades con la familia o amigos	SI	NO
7. Siempre me siento cansado/a	SI	NO
8. Tengo que dejar lo que estoy haciendo para descansar	SI	NO
9. Tengo dolor insoportable	SI	NO
10. Me lleva mucho tiempo arrancar por la mañana	SI	NO
11. Soy incapaz de realizar tareas en casa	SI	NO
12. Me canso fácilmente	SI	NO
13. Con frecuencia me siento frustrado/a	SI	NO
14. El dolor siempre está ahí	SI	NO
15. Me siento un/a perdedor/a	SI	NO
16. Me cuesta trabajo lavarme el pelo	SI	NO
17. Mi enfermedad me baja la moral	SI	NO
18. Me preocupa desmoralizar a la gente de mi alrededor	SI	NO

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento de la espondilitis anquilosante es conseguir la remisión de la enfermedad o, en su defecto, reducir al mínimo la actividad inflamatoria para que se produzca una mejoría significativa de los síntomas y signos de la enfermedad y se mantenga una buena calidad de vida^{52,60,62,65}.

En caso de que no fuese posible la remisión de la enfermedad, el objetivo es conseguir la menor actividad posible, que idealmente se corresponde a un BASDAI ≤ 2 y una VGP ≤ 2 , lo que indicaría la práctica ausencia de dolor y rigidez articular. No obstante, se consideran aceptables un BASDAI y una valoración global del paciente y dolor axial nocturno < 4 cm^{52,60,62}.

El tratamiento debe de plantearse en función de las características específicas de la enfermedad y del paciente, tal y como recomienda ASAS(Ankylosing Spondylitis Assessment Study)/EULAR^{52,60,62}:

1. Actividad inflamatoria.
2. Dolor.
3. Función y discapacidad.
4. Forma clínica: axial, periférica, entesítica, extraarticular.
5. Factores de gravedad: afectación de la cadera, daño estructural, deformidades espinales.
6. Factores de riesgo generales: edad avanzada, comorbilidad, medicación concomitante.
7. Deseos y/o expectativas del paciente.

Los pilares básicos del tratamiento son los tratamientos farmacológicos, los programas de ejercicio y de fisioterapia.

Tratamiento farmacológico

➤ Terapia no biológica

▪ AINE

Los AINE deben ser el tratamiento de primera línea a no ser que exista alguna contraindicación. Se caracterizan por producir una rápida mejoría del dolor axial y periférico, función y rigidez. Se recomienda AINE de acción prolongada, preferiblemente al acostarse, a dosis que controlen los síntomas durante las fases de mayor actividad. Una vez controlada la enfermedad, se deben prescribir a la dosis mínima eficaz⁵².

Se estima que hasta un cuarto de los pacientes no responden. Para considerar a un paciente refractario a AINE, deben haberse utilizado al menos 2 AINE diferentes durante un periodo conjunto mínimo de 3 meses a la dosis máxima recomendada o tolerada⁵².

Los AINE más utilizados son la indometacina, diclofenaco y los inhibidores de la COX-2⁵².

En pacientes en los que los AINE son insuficientes, estén contraindicados o mal tolerados, se pueden utilizar analgésicos como paracetamol y opiáceos⁵².

Es importante evaluar los riesgos añadidos, principalmente digestivos y cardiovasculares, siendo frecuente restringir su uso en las fases activas de la enfermedad⁵².

▪ **Glucocorticoides**

El empleo de GC es bastante limitado en la actualidad. Se utilizan como opción complementaria a los AINE, sobre todo en formas de afectación periférica⁵².

La dosis inicial, de bajada y la dosis a largo plazo dependen de la enfermedad, su actividad, factores de riesgo y de la respuesta individual⁵².

Las comorbilidades y factores de riesgo para el desarrollo de reacciones adversas deben ser evaluados y tratados en caso de que sea necesario, incluyendo hipertensión arterial, diabetes mellitus, úlcus péptico, fractura reciente, cataratas, glaucoma, infecciones crónicas, dislipemia⁵².

En caso de que sea necesario un tratamiento prolongado se debe mantener la mínima dosis eficaz y se debe reducir la dosis en cuanto se alcance la remisión o un bajo grado de actividad⁵².

▪ **FAME tradicionales**

Se debe considerar el inicio de la terapia en los pacientes que presentan signos de mal pronóstico o refractariedad a los AINE⁵².

La sulfasalazina es uno de los FAME que más se ha estudiado en esta patología caracterizándose por producir mejoría en parámetros clínicos, de laboratorio y de capacidad funcional, sobre todo en pacientes con artritis periférica y menor duración de la enfermedad sin que exista evidencia clara en los síntomas axiales. La mayoría de los eventos adversos aparecen en los primeros meses de tratamiento y su incidencia desciende con la utilización continuada, revirtiendo tras su suspensión⁵².

En cuanto al metotrexato, leflunomida y ciclosporina A, no existe evidencia suficiente para demostrar su eficacia en espondilitis anquilosante, por lo que, se recomienda valorar individualmente su uso en aquellos pacientes refractarios a todas las terapias disponibles⁵².

Lo mismo ocurre con azatioprina, D-penicilamina, sales de oro y ciclofosfamida. Se recomienda valorar individualmente el uso de estos fármacos siempre que no exista posibilidad de otros tratamientos o exista fracaso al resto de terapias disponibles y el paciente esté clínicamente activo y se considere que el potencial beneficio puede superar a los posibles eventos adversos⁵².

➤ Terapia biológica

Los agentes biológicos disponibles se detallan en la Tabla 16.

Tabla 16. Agentes biológicos disponibles para la espondilitis anquilosante	
Mecanismo de acción	Fármaco
Bloqueantes del factor de necrosis tumoral (anti-TNF)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Adalimumab (ADA) ▪ Certolizumab pegol ▪ Etanercept (ETN) ▪ Golimumab ▪ Infliximab (IFX)

Los fármacos anti-TNF están indicados en pacientes en las afectaciones axiales y periféricas refractarias a terapia convencional (AINE y FAME tradicionales): en las *formas axiales* se considera que un paciente es refractario a terapia convencional cuando ha utilizado al menos 2 AINE con potencia antiinflamatoria demostrada durante un periodo de 4 semanas cada uno, a la dosis máxima recomendada o tolerada, excepto que haya evidencia de toxicidad o contraindicación a los AINE (Figura 10). Cuando la afectación es *periférica*, además del tratamiento con AINE, debe haberse utilizado sulfasalazina a dosis de 2 – 3 g/día durante al menos 3 meses. En caso de entesitis, monoartritis u oligoartritis, se debe haber probado además infiltraciones locales con glucocorticoides (Figura 11)⁵².

También están indicados si a pesar de un tratamiento convencional correcto la enfermedad permanece activa⁵².

Figura 10. Cambio de tratamiento en las formas axiales⁵²

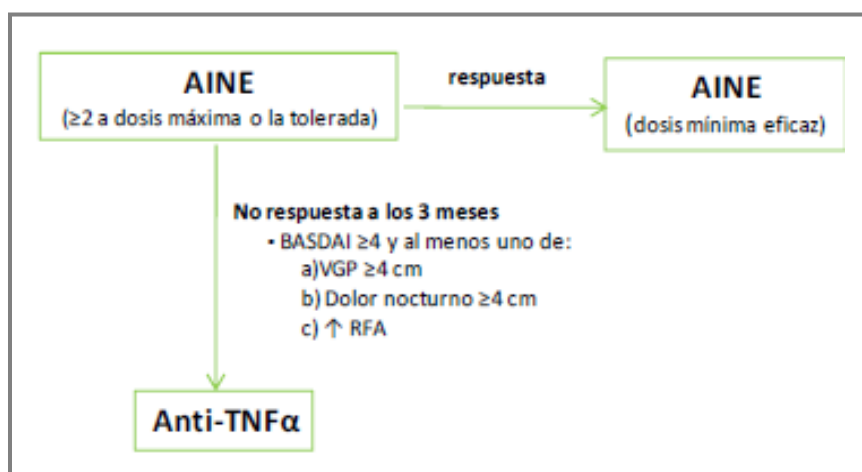
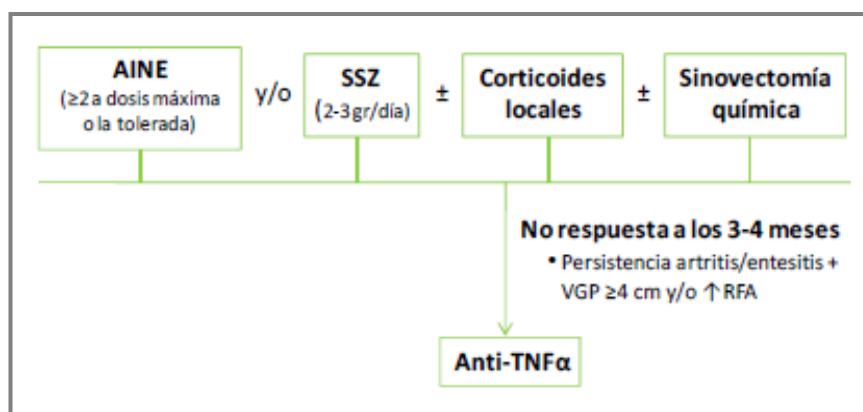


Figura 11. Cambio de tratamiento en las formas periféricas⁵²



La respuesta clínica de los anti-TNF es rápida y mantenida en el tiempo, siendo eficaces en cualquier estadio de la enfermedad pero se ha demostrado una mayor eficacia cuando se administran de forma precoz. Reducen los signos de inflamación vertebral y sacroiliaca aunque no se ha demostrado que modifiquen el daño estructural. Además, son útiles para el tratamiento de las manifestaciones extraarticulares como la uveítis, amiloidosis y/o osteoporosis⁵².

No hay estudios comparativos directos entre ellos, por lo que la elección depende del criterio médico y las circunstancias particulares del enfermo.

En los pacientes previamente tratados, antes de considerar la terapia biológica se debe comprobar si han recibido un tratamiento correcto de acuerdo con las dosis y pautas recomendadas y proceder según la situación en cada caso:

- Si ha sido tratado correctamente y persisten criterios de actividad, se recomienda iniciar terapia con un anti-TNF.
- Si no ha sido tratado correctamente, antes de considerar terapia biológica, se recomienda completar o reiniciar el tratamiento siguiendo las pautas recomendadas.
- En el caso particular de pacientes que hayan respondido con un FAME concreto, éste se haya suspendido y la enfermedad se haya reactivado, se recomienda un nuevo ciclo de tratamiento con el FAME al que respondió previamente antes de considerar el inicio de la terapia con anti-TNF.

➤ Evaluación de la respuesta al tratamiento

En este apartado es importante definir los siguientes parámetros^{52,60,62,65}:

Remisión de la enfermedad: ausencia de síntomas, signos y cualquier otro dato indicativo de actividad.

Actividad de la enfermedad: se considera enfermedad activa si se cumplen los siguientes requisitos durante un periodo $\geq 3 - 4$ meses:

- En las formas axiales:
 - ✓ BASDAI ≥ 4 y Valoración Global del Médico ≥ 4 , junto con al menos uno de los tres siguientes:
 - Valoración Global del Paciente ≥ 4
 - Dolor espinal nocturno ≥ 4
 - Elevación de Reactantes de Fase Aguda (VSG y/o PCR)

- En las formas periféricas:
 - ✓ Artritis y/o entesitis en una o más localizaciones y Valoración Global del Médico ≥ 4 , junto con al menos uno de los siguientes:
 - Valoración Global del Paciente ≥ 4
 - Elevación de Reactantes de Fase Aguda (VSG y/o PCR)

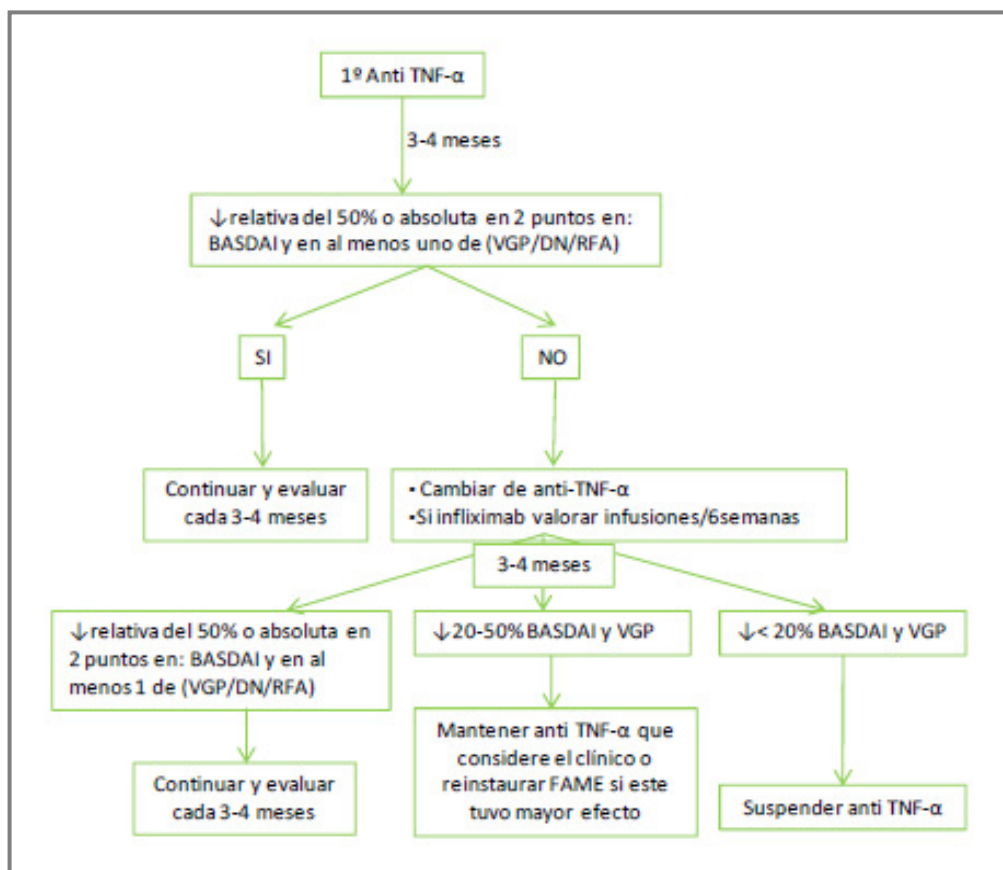
Criterios de respuesta:

- **Criterio general**

Se considera que un paciente con espondilitis anquilosante axial responde a anti-TNF si tras 4 meses de tratamiento se consigue al menos una disminución del BASDAI y de la Valoración Global del Médico del 50% (o una disminución absoluta de más de 2 puntos respecto a los valores previos) y una disminución relativa del 50% (o una disminución absoluta de más de 2 puntos respecto a los valores previos) en al menos uno de los siguientes: Valoración Global del Paciente, dolor axial nocturno (si ambos previos al tratamiento eran > 4) o disminución de VSG y/o PCR, si previamente estaban elevadas (Figura 12).

Si hay respuesta, se continuará el tratamiento de forma indefinida realizando cada 3 – 4 meses una evaluación. Si trascurridos esos meses no hay respuesta o el paciente deja de responder en evaluaciones posteriores, se puede cambiar a otro anti-TNF (Figura 12).

Figura 12. Evaluación de la respuesta al tratamiento⁵²



Se considera que un paciente con espondilitis anquilosante periférica responde si tras 4 meses de tratamiento se consigue al menos una disminución del 50% en el recuento articular y VGM y uno de los siguientes: disminución de al menos del 50% de la VGP, disminución de al menos el 50% de la VSG y/o PCR, si previamente estaban elevadas.

▪ **Criterio BASDAI**

En los últimos años, especialmente con la introducción de los fármacos biológicos se está hablando de BASDAI 50 para poder evaluar la eficacia de los fármacos. Se define como la mejoría $\geq 50\%$ del BASDAI en relación a la medición anterior^{52,60,62}.

▪ **Criterio del grupo ASAS**

Otro criterio es el establecido por el grupo ASAS (Tabla 17)^{52,60,62}.

Tabla 17. Criterios del grupo ASAS ^{52,60,62}	
Medida/Criterio	Definición
ASAS 20	Mejoría de $\geq 20\%$ y mejoría absoluta de ≥ 1 unidad (en una escala de 0 a 10) en al menos 3 de los siguientes 4 dominios sin empeoramiento $\geq 20\%$ y ≥ 1 unidad del dominio restante (si se cumplen 3), en una escala de 0 a 10: <ul style="list-style-type: none"> • VGP (escala horizontal con descriptores numéricos) • Dolor (global y nocturno, escala horizontal con descriptores numéricos) • Función (BASFI) • Inflamación (media de las preguntas 5 y 6 del BASDAI)
ASAS 40	Lo mismo que el ASAS 20 pero con una mejoría del 40% y ≥ 2 unidades y sin empeoramiento ninguno del dominio restante (si se cumplen 3)
Remisión parcial ASAS	Un valor no mayor de 2 unidades en cada dominio (escala de 0 a 10): <ul style="list-style-type: none"> • VGP (escala horizontal con descriptores numéricos) • Dolor (global y nocturno, escala horizontal con descriptores numéricos) • Función (BASFI) • Inflamación (media de las preguntas 5 y 6 del BASDAI)
ASAS 5 de 6	Mejoría $\geq 20\%$ en al menos 5 dominios: <ul style="list-style-type: none"> • VGP (escala horizontal con descriptores numéricos) • Dolor (global y nocturno, escala horizontal con descriptores numéricos) • Función (BASFI) • Inflamación (media de las preguntas 5 y 6 del BASDAI) • PCR • Movilidad espinal (flexión lateral de la columna lumbar)

VGP: valoración global del paciente. BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. PCR: Proteína C Reactiva.

▪ **Criterio según consenso SER**

Los criterios de respuesta al tratamiento según el consenso de la SER son⁶⁰:

<ul style="list-style-type: none"> • Formas axiales: mejoría $\geq 50\%$ del BASDAI y en al menos 1 de los siguientes: VGP, dolor raquídeo o RFA. • Formas periféricas: mejoría $\geq 50\%$ en el número de articulaciones o entesis inflamadas y $\geq 50\%$ en al menos 1 de los siguientes: VGP o RFA, evaluados a las 12 semanas de tratamiento.

➤ **Remisión**

Una vez que se consigue la remisión se considera que^{65,66}:

- La retirada sistemática del tratamiento biológico no es una opción terapéutica aconsejable, ni en pacientes con respuesta clínica buena o aparente remisión parcial, ya que suele acompañarse de rebrote clínico de forma casi constante a corto plazo.
- En pacientes en aparente remisión clínica puede valorarse suspender temporalmente el tratamiento, especialmente teniendo en cuenta que en caso de rebrote la reintroducción del fármaco es segura y eficaz.
- En determinados pacientes que presenten criterios de mínima actividad clínica de forma mantenida en el tiempo (mínimo 2 evaluaciones consecutivas), se puede plantear una disminución de dosis o alargar el intervalo terapéutico.

Medidas no farmacológicas

No hay estudios que avalen la efectividad de medidas no farmacológicas en el tratamiento de la espondilitis anquilosante pero pueden servir de ayuda llevar a cabo cambios en el estilo de vida, rehabilitación, fisioterapia, masaje y/o dispositivos ortopédicos como productos de apoyo^{52,67}.

II. C. ARTRITIS PSORIÁSICA

DEFINICIÓN

La *Artritis Psoriásica* (APso) se define como una artropatía inflamatoria que se manifiesta en pacientes con psoriasis. Cursa con dolor, hinchazón, calor, dificultad de movimiento de la articulación inflamada y a la larga posibilidad de deformación. La gravedad de la artritis no tiene relación con la extensión de la piel afectada. Es una enfermedad crónica, que evoluciona irregularmente a lo largo de la vida, con épocas de inactividad y épocas de inflamación y dolor^{52,68,69}.

La mayoría de los pacientes son seronegativos para el factor reumatoide^{52,68,69}.

En ocasiones, puede afectar a otras partes del cuerpo como puede ser el ojo o el hueso. Las lesiones aparecen principalmente en la inserción de los tendones y de los ligamentos. Es frecuente la inflamación del tendón de Aquiles en el hueso calcáneo⁶⁸.

EPIDEMIOLOGÍA

La frecuencia de artritis en los pacientes con psoriasis es más elevada que en la población general y oscila entre el 10 y 40%, igual que la psoriasis es más frecuente en los pacientes con artritis. La prevalencia de la psoriasis en la población general es del 1 – 2%, frente al 20% en los pacientes con artritis seronegativa. La incidencia en varones y mujeres es prácticamente la misma^{15,17,52,68,69}.

El inicio suele ocurrir entre los 30 y 50 años y, puede afectar a personas de cualquier edad y sexo, incluso a niños^{15,17,52,68,69}.

ETIOPATOGENIA

La causa de la artritis psoriásica es desconocida pero parece ser que es de causa multifactorial participando factores genéticos, ambientales e inmunológicos.

Factores genéticos

Los factores genéticos pueden influir en la aparición de la enfermedad en unos individuos o en otros, pero se desconoce exactamente cuál es el elemento determinante para que unas personas la desarrollen y otras no. Existen diversos estudios que concluyen que determinados

antígenos del HLA están presentes frecuentemente en estos pacientes, por ejemplo, el HLA-DR7. El antígeno de histocompatibilidad B27 está asociado a la forma axial^{68,69,70}.

Factores ambientales

Los factores ambientales desencadenarían la enfermedad en individuos genéticamente predispuestos. En esta enfermedad no se ha encontrado el factor ambiental causante de su aparición pero se han propuesto como posibles disparadores de la enfermedad infecciones virales y bacterianas^{68,69,70}.

No se han descrito otros factores ambientales como el clima, alimentación, o tipo de vida específicos asociados a la aparición de la enfermedad⁶⁸.

Factores inmunológicos

Existen evidencias que demuestran el incremento de la respuesta humoral y celular en pacientes con artritis psoriásica como depósitos de inmunocomplejos, altos niveles séricos de inmunoglobulinas (IgA, IgG) e infiltraciones celulares. También se han visto anticuerpos antinucleares, anticitoqueratinas y antiqueratinas epidérmicas, lo que demuestra el componente inmunológico de la enfermedad. Además su papel es incuestionable ya que cuando hay un déficit inmunológico se produce un empeoramiento de la actividad de la artritis^{68,69,70}.

DIAGNÓSTICO

A lo largo del tiempo se han propuesto varios criterios diagnósticos y de clasificación. Ninguno de estos ha sido unánimemente aceptado, bien por desacuerdo clínico, bien por la dificultad de su aplicación en la práctica clínica^{17,52,71}.

En general, se recomienda seguir el criterio clínico del reumatólogo o los criterios CASPAR para el diagnóstico de la APso (si la afectación es predominantemente periférica) y los criterios del grupo GRAPPA para el diagnóstico de la afectación axial^{17,52,71}.

Criterios diagnósticos de Moll y Wright

Son los primeros criterios utilizados a principios de la década de los setenta. Según estos, un paciente tiene artritis psoriásica si presenta psoriasis cutánea y/o ungueal, artritis y factor reumatoide negativo^{17,52,71}.

Son sencillos y de fácil aplicación pero muy limitados ya que muchos pacientes quedan sin diagnosticar (baja sensibilidad).

Sus limitaciones son las siguientes^{17,52,71}:

- La psoriasis puede preceder, ser concomitante o aparecer después de la artritis.
- La psoriasis puede localizarse en lugares ocultos como cuero cabelludo, surco interglúteo, etc. y pasar inadvertida o restringirse solo a las uñas, con lo que se puede interpretar como lesión infecciosa o traumática.
- La psoriasis es una dermatosis común que afecta al 2% de la población y puede coincidir con la AR.

Criterios de Bennet

En 1979 Bennet propone nuevos criterios basados en los anteriores en los que la presencia de psoriasis y de manifestaciones articulares (dolor, tumefacción y/o limitación de la movilidad) son datos obligatorios para el diagnóstico. Además, se añaden manifestaciones clínicas características de la enfermedad, a las que se unen rasgos radiológicos y estudios citológicos e histológicos de líquido sinovial y membrana sinovial respectivamente (Tabla 18). La dificultad para obtener estos últimos, hizo que cayeran en desuso^{17,52,71}.

Tabla 18. Criterios de Bennet⁵²	
Criterio obligatorio	
A.	Evidencia clínica de psoriasis (piel o uñas).
B.	Dolor e inflamación en tejidos blandos y/o limitación del movimiento en una articulación observada por un médico de al menos 6 semanas de duración.
Criterios complementarios	
1.	Dolor e inflamación en tejidos blandos y/o limitación del movimiento en una o varias articulaciones observado por un médico.
2.	Artritis inflamatoria en articulación interfalángica distal. Exclusión específica: Nódulos de Heberden y Bouchard.
3.	Dactilitis en manos y pies.
4.	Artritis asimétrica en manos y pies.
5.	Ausencia de nódulos subcutáneos.
6.	Factor reumatoide negativo en suero.
7.	Líquido sinovial inflamatorio con valores normales o aumentados de C3 ó C4 y con ausencia de infección y cristales de urato monosódico y pirofosfato.
8.	Biopsia sinovial con hipertrofia, infiltrado de células predominantemente mononucleares y ausencia de tumor o granuloma.
9.	Radiografías periféricas con artritis erosiva de las pequeñas articulaciones y una relativa falta de la osteoporosis. Exclusión: osteoartritis erosiva.
10.	Radiografías axiales con cualquiera de los siguientes hallazgos: sacroileitis, sindesmofitos, osificación paravertebral.

Con estos criterios se considera el diagnóstico de artritis psoriásica definitiva cuando el paciente cumple un criterio obligatorio y más de 6 complementarios; artritis psoriásica probable cuando cumple un criterio obligatorio y más de 4 complementarios; Artritis psoriásica posible cuando cumple criterio obligatorio y más de 2 complementarios^{17,52,71}.

Criterios diagnósticos de Vasey y Epinoza

En 1984 publican estos criterios basándose en datos clínicos (psoriasis y artritis) y radiológicos, así como en la ausencia de factor reumatoide (Tabla 19). Divide la manifestación articular en periférica y axial (sacroileitis uni o bilateral), e incluye rasgos clínicos característicos como la dactilitis. Sin embargo, no han sido validados ni usados de forma rutinaria^{17,52,71}.

Tabla 19. Criterios de Vasey y Epinoza⁵²	
Criterio I	
Psoriasis en piel y uñas.	
Criterio II (Patrón periférico)	
a)	Dolor e inflamación en tejidos blandos con o sin limitación de movimiento en las articulaciones IFD durante 4 semanas.
b)	Dolor e inflamación en tejidos blandos con o sin limitación de movimiento en articulaciones periféricas con un patrón asimétrico al menos durante 4 semanas. Incluye dactilitis.
c)	Artritis periférica simétrica durante 4 semanas, en ausencia de FR o nódulos subcutáneos.
d)	Deformidad en lápiz, con reabsorción en falanges distales, periostitis y anquilosis ósea.
Criterio III	
1.	Dolor vertebral y rigidez con limitación del movimiento durante al menos 4 semanas.
2.	Sacroileitis simétrica grado 2 [†] .
3.	Sacroileitis unilateral grado 3 – 4 [†] .

† Criterios de Nueva York. IFD: interfalángica distal. FR: factor reumatoide.

Un paciente padece artritis psoriásica si se cumple el criterio I más el criterio II ó III.

Criterios diagnósticos de Gladman

Gladman publica unos criterios modificados de Moll y Wright. La diferencia más destacada es la posibilidad de que los pacientes tengan factor reumatoide positivo pero sin nódulos reumatoides. Contienen además otra serie de exclusiones, como la artritis reumatoide, la artritis microcristalina, la artrosis, la artritis reactiva y la enfermedad intestinal inflamatoria crónica. Sin embargo, siguen siendo criterios poco sensibles^{17,52,71}.

Criterios diagnósticos del Grupo Europeo para el Estudio de las Espondiloartritis (ESSG)

En 1991 se publican los criterios de clasificación del ESSG para las espondiloartritis en los que se incluye la artritis psoriásica. El inconveniente que tiene es que no reconoce la entesitis ni la tenosinovitis como formas clínicas, por lo que estos criterios tienen una baja sensibilidad^{17,52,71}.

Criterios diagnósticos de McGonagle

McGonagle propone unos criterios basados en un modelo fisiopatológico, a su vez procedente de estudios donde se evalúa la entesitis con resonancia magnética (Tabla 20). Se basan en la presencia de psoriasis o historia familiar de psoriasis y alguno de los rasgos clínicos y radiológicos distintivos de la enfermedad como la afección interfalángica distal, dactilitis, etc. Su máxima aportación es el hecho de reconocer la entesitis como rasgo característico. El inconveniente es que se basan en estudio de resonancia magnética, lo que dificulta su aplicación en la práctica clínica diaria^{17,52,71}.

Tabla 20. Criterios de McGonagle⁵²	
Psoriasis o historia familiar de psoriasis, y al menos uno de los siguientes:	
a)	Entesitis inflamatoria clínica.
b)	Entesitis radiológica (por resonancia magnética)
c)	Artritis de interfalángicas distales.
d)	Sacroileitis/espondilitis.
e)	Artropatías (SAPHO, espondilocistitis, artritis mutilante, onico-paquidermo, periostitis, osteomielitis crónica multifactorial recurrente)
f)	Dactilitis.
g)	Monoartritis.
h)	Oligoartritis (< de 5 articulaciones inflamadas)

Criterios diagnósticos de Fournie

En el año 1999 Fournie publica sus criterios basados en análisis estadísticos de datos clínicos, analíticos, radiológicos y de histocompatibilidad recogidos de pacientes con artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y artritis reumatoide (Tabla 21)^{17,52,71}.

Tabla 21. Criterios de Fournie⁵²	
Criterio	Puntuación
1. Psoriasis anterior o concomitante con inicio de artritis.	6
2. Historia familiar de psoriasis (si el criterio 1 es negativo), o psoriasis posterior al inicio de la artritis.	3
3. Artritis de IFD.	3
4. Monoartritis asimétrica u oligoartritis.	1
5. Dolor en nalga, talón, pared torácica anterior, tórax o entesitis dolorosa.	2
6. Criterio radiológico:	5
o Erosión de IFD	
o Osteolisis	
o Anquilosis	
o Periostitis yuxtaarticular	
o Reabsorción de falanges	
7. HLA-B16 (38,39) o B17 positivos.	6
8. FR negativo.	4

IFD: interfalángicas. FR: factor reumatoide.

Se requieren 11 puntos para establecer el diagnóstico (sensibilidad de 95% y especificidad de 98%), que se obtienen de 8 puntos característicos de la enfermedad, cada uno con una puntuación diferente. Como punto innovador destaca el poder realizar el diagnóstico en ausencia de psoriasis cutánea y/o artritis^{17,52,71}.

Criterios CASPAR (Classification criteria for psoriatic arthritis)

Estos criterios están basados en estudios prospectivos, multicéntricos de pacientes con artritis psoriásica y controles con artritis inflamatorias (artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, enfermedades de tejido conectivo y artritis indiferenciadas) (Tabla 22). Permite el diagnóstico en ausencia de psoriasis y con factor reumatoide positivo. **Se caracterizan por presentar una sensibilidad de 91,4% y una especificidad de 98,7%**^{17,52,71}.

Tabla 22. Criterios CASPAR⁵²	
Enfermedad inflamatoria articular (periférica, espinal o entesítica) con 3 o más puntos obtenidos de las siguientes categorías:	
Categorías	Puntuación
a) Presencia actual de psoriasis, historia personal o familiar de psoriasis	
o Presencia actual definida como psoriasis en la piel o cuero cabelludo evaluado por un reumatólogo o dermatólogo.	2
o La historia personal es la historia de psoriasis obtenida del paciente, dermatólogo, médico de cabecera, reumatólogo u otro personal sanitario cualificado.	1
o La historia familiar es la historia de psoriasis en un familiar de primer o segundo grado referido por el paciente.	1
b) Distrofia psoriásica ungueal, incluidos onicolisis, pitting e hiperqueratosis, observados en la exploración actual.	1
c) Factor reumatoide negativo, determinado por cualquier método excepto el látex, preferible ELISA o nefelometría. Los valores serán los del laboratorio local de referencia.	1
d) Historia actual de dactilitis, definida como inflamación de todo el dedo o una historia de dactilitis recogida por un reumatólogo.	1
e) Evidencia radiográfica de neoformación ósea yuxtaarticular cerca de los márgenes de la articulación (manos y pies): osificación mal definida (excluidos osteofitos).	1

Para cumplir los criterios CASPAR, un paciente debe tener artropatía (entendiendo como tal la inflamación articular periférica, axial o de las entesis) y tres puntos de alguna de las manifestaciones clínicas, serológicas o radiológicas de la enfermedad.

La aplicación de estos criterios es sencilla, rápida y fácil^{17,52,71}.

Criterios elaborados por el grupo GRAPPA

Permiten el diagnóstico de artritis psoriásica con afectación axial (Tabla 23)^{17,52,71}.

Tabla 23. Criterios del grupo GRAPPA⁵²	
El diagnóstico de afectación axial se debe basar en la presencia de 2 de los siguientes criterios:	
Dolor lumbar inflamatorio	Edad de inicio < 45 años, duración > 3 meses, rigidez matutina > 30 minutos, inicio insidioso, mejoría con el ejercicio, dolor alternante en nalgas.
Limitación funcional	Limitación en la movilidad cervical, dorsal o lumbar en el plano sagital y frontal. Notar las diferencias con la EA, por ejemplo que habitualmente la limitación en el movimiento es menor y más asimétrica.
Radiológico	Sacroileitis unilateral \geq grado 2 en radiografía simple, presencia de sindesmofitos, en RM de sacroiliacas: edema de médula ósea, erosiones o disminución del espacio articular.

Otros

Se han desarrollado tres cuestionarios autoaplicables para poder identificar probables casos de artritis psoriásica en pacientes con psoriasis⁵²:

- PAQ (Psoriasis, and Arthritis Questionnaire): consta de 12 ítems con una sensibilidad del 85% y especificidad del 88% para predecir el desarrollo de una APso en pacientes con psoriasis y puntuaciones >7/12.
- PASE (Psoriatic Arthritis Screening Evaluation): sensibilidad del 82% y especificidad del 73% con puntuaciones \geq 47/63.
- ToPAS (Toronto Psoriatic Arthritis Screen).

Factores pronósticos

Existen pocos datos acerca de los factores pronósticos. En la Tabla 24 se describen los factores de mal pronósticos observados de distintos estudios^{52,72}.

Tabla 24. Factores de mal pronóstico de la artritis psoriásica^{52,72}	
> 5 articulaciones inflamadas en la primera visita	Se asocia a la progresión del daño articular.
Inicio poliarticular	Factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad erosiva.
Número de articulaciones activas	Predice la progresión de la enfermedad, se asocia a la progresión del daño radiológico estructural.
Presencia de actividad clínica articular	Desencadena más fácilmente el daño estructural.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Manifestaciones osteoarticulares

➤ Artritis periférica

Es la forma de presentación más frecuente. El inicio suele ser insidioso y es agudo hasta en un tercio de los pacientes. Generalmente cursa con dolor y rigidez en las articulaciones afectadas. Los síntomas generales como el malestar general, astenia, pérdida de peso y fiebre, están presentes en algunas ocasiones. Existen diversos patrones de afectación (mono, oligo o poliarticular), siendo el más frecuente de inicio el oligoarticular pero con tendencia al poliarticular según la enfermedad progresa en el tiempo. Las articulaciones que se afectan con más frecuencia son: IFD, MCF, MTF, muñecas y rodillas⁵².

➤ Artritis axial

Esta afectación recuerda a la que se produce en la espondilitis anquilosante con la diferencia de que no existe un predominio tan marcado en varones, el dolor y la limitación funcional no es tan llamativa, incluso existen formas asintomáticas, y las lesiones suelen ser simétricas tanto a nivel de sacroiliacas, como de los sindesmoftos en la columna vertebral. Puede aparecer hasta en un 20% de los pacientes⁵².

➤ Dactilitis

La dactilitis o dedo en salchicha es muy frecuente en pacientes con esta enfermedad, entre un 30% y un 50% de los enfermos. Se produce por una tenosinovitis de los tendones flexores y sinovitis. Afecta con mayor frecuencia a los dedos de los pies que a los de las manos, produciendo dolor y limitación funcional⁵².

➤ Entesitis

Es una manifestación típica de la artritis psoriásica, sobre todo se da entesitis aquílea, la de la inserción calcánea de la fascia plantar, entesis de la pelvis y las de la caja torácica⁵².

Manifestaciones cutáneas

Cualquier tipo de psoriasis puede acompañar a la artritis, aunque en un 90% de los casos el tipo más frecuente es la psoriasis vulgar. En general, no existe relación entre la extensión, localización y gravedad del cuadro cutáneo con las manifestaciones articulares⁵².

Manifestaciones extraarticulares

➤ Manifestaciones oculares

Este tipo de manifestaciones son las más frecuentes en el que destacan uveítis, conjuntivitis y síndrome de Sjögren secundario⁵².

➤ Linfedema

Hay casos descritos de linfedema en extremidades de pacientes con poliartritis psoriásica⁵².

➤ Manifestaciones digestivas

Algunos estudios señalan que hasta un 16% de estos enfermos tiene afectación intestinal subclínica, especialmente en las formas oligoarticulares y con espondilitis⁵².

EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD

De forma general, se recomienda que en la **primera evaluación** de un enfermo con APso se deba incluir los siguientes aspectos⁵²:

Historia clínica

Antecedentes familiares y personales: enfermedades, intervenciones quirúrgicas, alergias, tratamiento médico, ingresos hospitalarios previos. Se debe recoger los estilos de vida en cuanto a la práctica de ejercicio, la alimentación, el tabaco y el alcohol.

Datos sociodemográficos: sexo, edad, nivel educativo, nivel socioeconómico, actividad laboral principal y situación laboral. Estos datos son importantes por su valor pronóstico.

Historia previa de la enfermedad actual: inicio de los síntomas, tiempo de evolución, manifestaciones clínicas, pruebas diagnósticas y tratamientos recibidos.

Tratamientos previos y concomitantes: consumo previo y actual de fármacos con especial atención a los relacionados con la artritis psoriásica (analgésicos como AINE, corticoides, FAMES y medicamentos biológicos). Se debe recoger la dosis, duración, motivos de suspensión y efectos secundarios.

Exploración física

Además del examen habitual por órganos y aparatos, debe incluir una evaluación detallada del aparato locomotor, con especial atención a la presencia de dolor, tumefacción, movilidad, deformidades, nódulos subcutáneos, alteraciones cutáneas.

Analítica de sangre y orina

Hemograma, VSG, PCR, factor reumatoide, anti-CCP, bioquímica y serología hepática y función renal. En orina es suficiente con un análisis elemental.

Tanto en la evaluación inicial como en las de seguimiento de la APso se debe evaluar el grado de actividad inflamatoria, de discapacidad y de daño estructural residual.

Evaluación de la actividad inflamatoria

Dado que la manifestación principal es la artritis, la afectación articular es uno de los parámetros más importantes a evaluar debiéndose hacer un recuento de articulaciones dolorosas y tumefactas como se ha descrito para la artritis reumatoide aunque el patrón articular no es el mismo⁵².

También se recomienda evaluar el dolor mediante escalas horizontales con descriptores numéricos y/o EVA. Lo mismo se debe hacer con la valoración global del paciente y del médico⁵².

Evaluación de la función física

La afectación axial en la artritis psoriásica es más variable y heterogénea que en otras espondiloartropatías. Se aceptan las siguientes medidas como apropiadas: EVA para el dolor axial, valoración global del paciente, duración de la rigidez matutina, BASDAI, BASFI, test de Schober modificado, flexión lateral de columna- lumbar, distancia dedo-suelo, expansión torácica, distancia occipucio-pared/trago-pared y la rotación cervical⁵².

En cuanto a la evaluación de la entesitis, no se recomienda ningún índice sobre otro pero parece preferible el índice de MASES aunque no está validado para esta patología⁵².

Siguiendo con la dactilitis, la forma más fácil de cuantificarla es evaluando clínicamente su presencia o ausencia así como su carácter agudo o crónico⁵².

Evaluación de la calidad de vida

La calidad de vida se puede medir con instrumentos genéricos como el SF-36 o específicos como PsAQoL⁵²:

- **SF-36:** es un instrumento genérico que ha sido validado en la artritis psoriásica. Consta de 36 preguntas que tratan sobre la vida diaria y actividades cotidianas. Su inconveniente es que resulta largo de realizar en la práctica clínica, por lo que se prefiere su versión corta, el SF-12.
- **PsAQoL** (Quality of Life Instrument Specific to Psoriatic Arthritis): es el primer instrumento específico para evaluar la calidad de vida en pacientes con artritis psoriásica pero apenas se emplea en la práctica diaria.

En esta enfermedad también se puede aplicar el HAQ.

Otro aspecto con un interés cada vez mayor en evaluar, es la fatiga. Existen varios instrumentos desarrollados para medir los componentes de la fatiga⁵²:

- MFI (Multidimensional Fatigue Inventory).
- FSS (The Fatigue Severity Scale).
- FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy): se ha utilizado en EC ya que se adapta a una gran variedad de enfermedades crónicas. Actualmente es el que recomienda GRAPPA.
- MAF (Multidimensional Assessment of Fatigue).

Sin embargo, no hay un índice validado en la práctica clínica en la APso, por lo que también puede ser utilizado una escala horizontal visual o con descriptores numéricos.

Evaluación del daño estructural

En estos pacientes se recomienda realizar radiografías de las regiones afectas (articulaciones de las manos y muñecas, seguidas por pies, tobillos, rodillas y hombros)⁵².

No se recomienda ningún método concreto de valoración del daño estructural. Aún así, se prefiere el índice de Sharp-van der Heijde modificado para la artritis psoriásica, para la valoración articular periférica y el mSASSS para la afectación axial⁵².

TRATAMIENTO

Como en cualquier patología reumática, el objetivo del tratamiento es conseguir la remisión de la enfermedad o, por lo menos, reducir al mínimo la actividad inflamatoria con la finalidad de mejorar los síntomas y signos, preservar la capacidad funcional y mantener una buena calidad de vida⁵².

La decisión terapéutica debe estar basada en⁵²:

1. Actividad inflamatoria: extensión de la artritis (mono, oligo, poliarticular).
2. Dolor.
3. Función.
4. Factores de gravedad de la artritis psoriásica: afectación de grandes articulaciones, daño estructural, deformidades.

5. Factores de riesgo generales: edad avanzada, comorbilidad, medicamentos concomitantes.
6. Deseos y/o expectativas del paciente.

Tratamiento farmacológico

➤ Terapia no biológica

▪ **AINE**

Se recomienda el uso de AINE para el control de los síntomas en los pacientes con artritis psoriásica y artritis periférica, así como en afectación axial, entesitis y dactilitis⁵².

▪ **Glucocorticoides**

Se recomienda el uso de GC sistémicos en casos muy seleccionados de afectación articular grave, y las infiltraciones con GC en pacientes como mono, oligoartritis o poliartritis con una o dos articulaciones especialmente sintomáticas y en las entesitis⁵².

▪ **FAME tradicionales**

Se debe considerar el inicio de la terapia en los pacientes que presentan signos de mal pronóstico o refractariedad a los AINE⁵².

El uso de sulfasalazina se recomienda para el tratamiento de la artritis y dactilitis, no para la entesitis ni en la afectación axial⁵².

El metotrexato es de elección para la artritis periférica, entesitis refractarias y dactilitis⁵².

La leflunomida se recomienda valorar su uso en artritis periférica y dactilitis, valorar en casos de entesitis refractarias⁵².

En el caso de la ciclosporina A se recomienda valorar su uso para el tratamiento de la artritis y dactilitis y se debe valorar en casos de entesitis refractarias⁵².

Otros como la azatioprina, sales de oro, D-penicilamida y los antipalúdicos deben ser valorados individualmente siempre que no exista posibilidad de otros tratamientos o exista fracaso al resto de terapias disponibles y el paciente esté clínicamente activo y se considere que el potencial beneficio puede superar a los posibles eventos adversos⁵².

➤ Terapia biológica

Los agentes biológicos disponibles se detallan en la Tabla 25.

Tabla 25. Agentes biológicos disponibles para la artritis psoriásica ⁵²	
Mecanismo de acción	Fármaco
Bloqueantes del factor de necrosis tumoral (anti-TNF)	<ul style="list-style-type: none">▪ Adalimumab (ADA)▪ Etanercept (ETN)▪ Golimumab▪ Infliximab (IFX)

La elección de uno u otro dependerá del criterio médico y las manifestaciones y circunstancias particulares de cada paciente. De forma general se recomiendan su uso en pacientes con artritis psoriásica refractarios a AINE, FAME y tratamientos sintomáticos en las formas periféricas, y refractarios a AINE y otros tratamientos sintomáticos en las formas axiales⁵².

➤ Evaluación de la respuesta al tratamiento

Se deben definir los siguientes conceptos⁵²:

Remisión: ausencia de síntomas, signos y cualquier otro dato indicativo de actividad.

Enfermedad activa

- Formas oligoarticulares: persiste la artritis/entesitis y la VGP > 4 o los RFA están elevados.
- Formas poliarticulares: DAS28 ≥ 2.
- Afectación axial: BASDAI > 4 y al menos uno de: VGP > 4, dolor axial nocturno > 4 o los RFA están elevados.

Criterios de respuesta

Se encuentran índices compuestos como DAS28, PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria) o los criterios de la ACR modificados para APso⁵².

- **PsARC**

Clasifica a los pacientes como respondedores o no y se expresa como el porcentaje de pacientes que responden (Tabla 26)⁵².

Tabla 26. Índice PsARC⁵²	
Mejoría en al menos 2 de las siguientes 4 medidas, una de las cuales debe ser el dolor o tumefacción articular, sin empeoramiento en ninguna de las otras 4 medidas.	
1. Valoración global del paciente (escala Likert 1 – 5)	Mejoría = disminución de ≥ 1 punto. Empeoramiento = aumento de ≥ 1 punto.
2. Valoración global del médico (escala Likert 1 – 5)	
3. Tumefacción articular	Mejoría = disminución $\geq 30\%$ (recuento articular de 66) Empeoramiento = aumento $\geq 30\%$ (recuento articular de 66)
4. Dolor articular	Mejoría = disminución $\geq 30\%$ (recuento articular de 68) Empeoramiento = aumento $\geq 30\%$ (recuento articular de 68)

Escala Likert: se evalúa con una escala que contiene 5 categorías de respuesta q comprende desde 0 (muy bien) hasta 5 (insoportable).

▪ **Criterios ACR modificados para artritis psoriásica**

Son los criterios de artritis reumatoide modificados: a los recuentos articulares de 68 articulaciones dolorosas y 66 tumefactas, se han sumado las IFD y las CMC de las manos, para obtener un recuento total de 78 articulaciones dolorosas y 76 tumefactas. El resto de componentes, EVA de dolor, valoración global del paciente y del médico, HAQ y RFA se mantienen igual (Tabla 27)⁵².

Tabla 27. Criterios ACR modificados para APso⁵²
Mejoría se define como mejoría en al menos el 20% en el recuento del número de articulaciones tumefactas (76 posibles) y dolorosas (78 posibles) y al menos 3 de:
1. VSG o PCR.
2. Valoración global de la actividad de la enfermedad del paciente.
3. Valoración global de la actividad de la enfermedad del médico.
4. Valoración global del dolor del paciente.
5. Discapacidad (HAQ).

Otros tratamientos

En este apartado se incluyen: infiltración de GC, sinoviolisis, rehabilitación y cirugía⁵².

II. D. OTRAS PATOLOGÍAS

II. D. 1. ENFERMEDAD DE BEHÇET

Definición

La *enfermedad de Behçet* es una afección multisistémica en la que se suceden brotes inflamatorios recurrentes de los vasos sanguíneos (vasculitis), que puede afectar a casi cualquier parte del organismo. Produce unas lesiones características en la piel y en las mucosas y con frecuencia ocasiona alteraciones en los ojos, músculos y articulaciones^{73,74,75,76}.

Epidemiología

Tiene una incidencia muy baja y un curso crónico. Es más prevalente en los países de la cuenca mediterránea oriental y asiáticos aunque su distribución es universal. En España la prevalencia es baja, estimada en 5 – 10 casos por 100.000 habitantes^{73,74,75,76}.

Afecta a adultos jóvenes entre los veinte y cuarenta años, aunque puede aparecer a cualquier edad. Predomina en la mujer en las áreas menos prevalentes y en el hombre en las de mayor prevalencia^{73,74,75,76}.

Etiopatogenia

Es una enfermedad de etiología desconocida. Hay una predisposición genética que precisa de uno o varios desencadenantes desconocidos, tendiendo a pensar en microorganismos (virus, micobacterias, estreptococos^{73,74,75,76}).

Diagnóstico

El diagnóstico es clínico y se basa en los criterios del Grupo Internacional para el estudio de la enfermedad de Behçet del año 1990 (Tabla 28). Es preciso que haya aftas orales recurrentes y dos o más de los siguientes criterios: úlceras genitales recurrentes, lesiones oculares, lesiones cutáneas o una prueba de patergia positiva^{73,74,75,76}.

El **fenómeno de patergia** se define como una reacción inflamatoria de la piel inducida por traumatismos mínimos que producen disrupción epidérmica, desencadenando la aparición de una pústula o pápula en la zona lesionada. Se desconoce la etiología exacta de esta reacción,

pero se sabe que existe una hiperreactividad inespecífica de la piel producida por una acumulación de polimorfonucleares en las capas más superficiales de la epidermis^{73,74,75,76,77}.

Tabla 28. Criterios del Grupo Internacional de 1990 ⁷⁵	
Criterio	Definición
Úlceras orales recurrentes	Aftas menores, aftas mayores o úlceras herpetiformes, con un mínimo de 3 episodios durante un periodo de 12 meses y en ausencia de otras explicaciones clínicas.
Y 2 de los siguientes:	
Úlceras genitales recurrentes	Úlceras o cicatrizaciones aftosas.
Lesiones oculares	Uveítis anterior o posterior, o presencia de células en vítreo en el examen con lámpara de hendidura o bien vasculitis retiniana diagnosticada por el oftalmólogo.
Lesiones cutáneas	Eritema nudoso, pseudofoliculitis o lesiones papulopustulosas y lesiones acneiformes en pacientes postadolescentes no tratados con corticoides.
Análisis de patergia positivo	El test de patergia o de hiperreactividad cutánea consiste en una serie de pinchazos realizados de forma perpendicular en la piel del antebrazo con una aguja estéril. El resultado se examina en 24-48 h. Se considera positivo si aparece una pústula en el lugar del pinchazo.

La sensibilidad, la especificidad y la precisión de estos criterios son del 96,1, 88,7 y 93,8%, respectivamente^{73,74,75,76}.

Manifestaciones clínicas

➤ Úlceras orales

Pueden aparecer en cualquier parte de la boca, tanto en la lengua como en las encías o el resto de la mucosa oral y faríngea. Se caracterizan por ser recurrentes, tardan días o semanas en curar y suelen ser muy dolorosas y de tamaño variable. Son similares a las aftas y el dolor suele ser quemante. Su aparición suele coincidir con otros síntomas de la enfermedad^{73,74,75,76}.

Se clasifican en aftas menores, mayores y herpetiformes. Las menores son las que se encuentran con más frecuencia constituyendo el 80% de las manifestaciones orales^{73,74,75,76}.

➤ Úlceras genitales

Son similares en apariencia a las úlceras orales. Pueden aparecer en cualquier parte, especialmente en el escroto de los varones, en la región perineal y perianal, y dentro de la vagina y en el cérvix de las mujeres. Suelen curar sin cicatrices aunque las escrotales pueden dejar un área cicatricial^{73,74,75,76}.

➤ Lesiones de los ojos

Las lesiones oculares aparecen en el 50% de los casos y son la principal causa de morbilidad. Afectan con más frecuencia a los varones, y en ellos el curso y el pronóstico son más graves.

La afección ocular puede asentar tanto en la úvea como en la retina. Los episodios de uveítis anterior suelen evolucionar hasta la resolución completa pero los brotes repetidos pueden ocasionar cambios estructurales irreversibles como deformidades en el iris y, por lo tanto, glaucoma. La uveítis posterior ocasiona exudados y hemorragias retinianas, papiledema y alteraciones de la mácula, de forma que los brotes repetidos pueden originar cicatrices retinianas que conducen a una disminución progresiva de la agudeza visual^{73,74,75,76}.

➤ Lesiones de la piel

Las lesiones cutáneas son muy diversas pero suelen aparecer en forma de pústulas similares al acné en torso y raíz de las extremidades, o en forma de placas dolorosas (eritema nudoso) y de color rojo-violáceas en las piernas y antebrazos^{73,74,75,76}.

Otras lesiones cutáneas descritas son vasculitis necrosantes con formación de ampollas, lesiones tipo eritema multiforme, lesiones perniosisiformes, ampollas hemorrágicas, furúnculos y abscesos o pioderma gangrenoso, entre otras^{73,74,75,76}.

➤ Afectación del Sistema Nervioso Central

Esta enfermedad puede causar inflamación en las meninges, dando lugar a fiebre, rigidez en el cuello y dolor de cabeza^{73,74,75,76}.

Las embolias o trombosis cerebrales pueden originarse por la obstrucción inflamatoria de los vasos sanguíneos cerebrales^{73,74,75,76}.

➤ Afectación vascular

La enfermedad arterial, en forma de estenosis, trombosis, aneurismas y hemorragias, aparece en un tercio de los pacientes y las arterias más afectadas son carótida, pulmonar, aorta, ilíacas, femorales y poplíteas.

La enfermedad venosa es más frecuente que la arterial y es aún más frecuente en pacientes con prueba de patergia positiva y/o uveítis. La trombosis venosa es una manifestación temprana. Las venas más afectadas son la cava superior, inferior, venas hepáticas (síndrome de Budd-Chiari), vena porta y seno dural^{73,74,75,76}.

➤ Artritis

La artritis no es erosiva ni deformante; es asimétrica oligoarticular en los 2/3 de los casos, monoarticular en 1/3 de casos y poliarticular en menos del 5%. La sacroilitis es rara. Alrededor

de la mitad de los pacientes desarrollan inflamación en las articulaciones. Existen periodos de tumefacción y dolor, especialmente en las rodillas, tobillos, codos y muñecas. En algunos casos sólo hay dolor pasando a ser una artralgia^{73,74,75,76}.

➤ Afectación gastrointestinal

Menos del 30% de las personas tienen inflamación en el intestino. Puede manifestarse como diarrea, vómitos, estreñimiento o dolor abdominal. Excepcionalmente puede haber sangre en las heces^{73,74,75,76}.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es el control de los síntomas y, sobre todo, la prevención de posibles daños orgánicos irreversibles. El tratamiento se basa en la administración de fármacos que atenúan los síntomas y en fármacos que modifican la enfermedad^{73,74,75,76}.

El tratamiento sintomático se realiza fundamentalmente, con corticoides tópicos para las lesiones orales, cutáneas, uveítis anterior; con antiinflamatorios no esteroideos en caso de eritema nudoso y manifestaciones articulares; y terapia anticoagulante para la prevención y tratamiento de la trombosis venosa profunda.

El tratamiento que influye en el curso de la enfermedad se basa en el empleo de FAME. Los fármacos disponibles se resumen en la Tabla 29^{73,74,75,76}.

Tabla 29. Fármacos empleados para la Enfermedad de Behçet ^{73,74,75,76}		
TRATAMIENTO	TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA	TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS
Corticoides tópicos		
Triamcinolona acetónido (pomada)	Úlceras orales.	
Betametasona (pomada)	Úlceras genitales.	
Betametasona (colirio)	Uveítis anterior, vasculitis retiniana.	
Dexametasona	Vasculitis retiniana.	
Corticoides sistémicos		
Prednisolona	Lesiones gastrointestinales, meningoencefalitis aguda, lesiones crónicas y progresivas del SNC, arteritis.	Eritema nudoso, uveítis anterior, vasculitis retiniana, artritis, trombosis venosa.
Metilprednisolona	Meningoencefalitis aguda, lesiones crónicas y progresivas del SNC, arteritis.	Lesiones gastrointestinales, trombosis venosa.
AINE		
Indometacina	Artritis.	
Ácido acetilsalicílico	Arteritis, trombosis venosa.	Lesiones crónicas y progresivas del SNC.

Midriáticos		
Tropicamida (colirio)	Uveítis anterior.	
Antibióticos		
Tetraciclina		Úlceras orales.
Dapsona		Úlceras orales, úlceras genitales, pseudofoliculitis, eritema nudoso.
Anticoagulantes		
Warfarina ^a	Trombosis venosa.	Arteritis.
Heparina ^a	Trombosis venosa.	Arteritis.
Antiagregantes		
Dipiridamol	Arteritis, trombosis venosa.	Lesiones crónicas y progresivas del SNC.
Otros		
Colchicina	Úlceras orales, úlceras genitales, pseudofoliculitis, eritema nudoso, uveítis anterior, vasculitis retiniana.	Artritis.
Talidomida		Úlceras orales, úlceras genitales, pseudofoliculitis.
Interferon alfa		Vasculitis retiniana, artritis.
FAME tradicionales		
Azatioprina		Vasculitis retiniana, artritis, lesiones crónicas y progresivas del SNC, arteritis, trombosis venosas.
Metotrexato		Vasculitis retiniana, artritis, lesiones crónicas y progresivas del SNC.
Sulfasalazina	Lesiones gastrointestinales.	Artritis.
Ciclofosfamida		Vasculitis retiniana, meningoencefalitis aguda, lesiones crónicas y progresivas del SNC, arteritis, trombosis venosas.
Ciclosporina ^b	Vasculitis retiniana.	
FAME biológicos: Anti-TNF		
Infliximab	Manifestaciones articulares.	
Etanercept		
Adalimumab		
Rituximab		

^aEstos fármacos se han de utilizar con precauciones en pacientes con lesiones vasculares pulmonares

^bLa ciclosporina está indicada en pacientes con meningoencefalitis agudas o con lesiones del SNC.

II. D. 2. LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Definición

El *lupus eritematoso sistémico* (LES) es una enfermedad autoinmune, inflamatoria y crónica. Se caracteriza por ser una enfermedad sistémica, es decir, que puede afectar a muchos órganos como piel, articulaciones, riñones, corazón, pulmones, etc.; pero la mitad de los pacientes con lupus tienen afectación casi exclusiva de la piel y las articulaciones^{78,79}.

Se manifiesta alternando periodos de mayor actividad con otros de inactividad^{78,79}.

Epidemiología

El LES es una enfermedad relativamente frecuente y de distribución universal. Presenta una incidencia variable: en Europa varía entre 2,2 casos cada 100.000 habitantes al año en Asturias y 5,8 en Islandia. La prevalencia también difiere, y se sitúa en Europa entre 17,7 - 27,7 casos por 100.000 habitantes al año^{78,79}.

Es más frecuente en asiáticos, afroamericanos e hispanos, siendo además más graves en estos dos últimos. La relación mujer/hombre es de 10:1, aunque la diferencia es menor en la edad pediátrica y en mayores de 65 años. El desarrollo de esta enfermedad suele iniciarse entre los 16 y 55 años^{78,79}.

Etiopatogenia

La causa exacta no se conoce, aunque parece ser que tiene un origen multifactorial^{78,79}:

➤ Factores genéticos

Se baraja la posibilidad de que sea el resultado de cierto número de genes que actúan de forma aditiva.

➤ Factores hormonales

Los estrógenos desempeñan un papel importante en la etiología de esta patología. Esto se puede concluir por los siguientes motivos:

- Mayor incidencia femenina.
- Disminución de ésta en las épocas en que no existen unos niveles de estrógenos elevados (antes de la menarquia y en la postmenopausia).
- Agudización de los síntomas en el puerperio o con la administración de anticonceptivos orales.

➤ Factores inmunológicos

Intervienen principalmente dos factores inmunológicos:

- Predisposición genética a una estimulación excesiva en linfocitos B.
- Una respuesta excesiva, genéticamente determinada, frente a antígenos linfocitarios o nucleares.

➤ Factores ambientales

De entre los múltiples que se han investigado, destacan:

- **Virus:** los pacientes presentan títulos elevados para el virus de Epstein-Barr. También se han visto implicados diversas vacunas, infecciones bacterianas y fúngicas.
- **Luz ultravioleta.**
- **Fármacos:** más de 80 fármacos han sido relacionados con el desarrollo de LES, entre los que destacan hidralazina, procainamida, isoniazida, metildopa, quinidina, minociclina y clorpromazina.
- **Otros:** tabaco.

Diagnóstico

▪ Criterios ACR

Fueron los primeros criterios que se definieron en 1971 por la ACR. En 1982, éstos se modificaron con un aumento de sensibilidad y especificidad, y posteriormente en 1997. Para la clasificación de un paciente afectado de LES se requiere la presencia simultánea o progresiva de 4 de los 11 criterios enumerados en la Tabla 30^{79,80}.

Tabla 30. Criterios ACR para el diagnóstico de LES ^{79,80}	
Criterio	Definición
Eritema malar	Eritema fijo, plano o elevado, sobre la eminencia malar que respeta los surcos nasolabiales (en alas de mariposa).
Fotosensibilidad	Rash cutáneo resultante de una reacción anormal a la luz solar, según historia clínica o examen físico.
Lupus discoide	Placas eritematosas elevadas con queratosis periférica y taponamiento folicular que dejan cicatrices atróficas.
Úlceras orales o nasofaríngeas	Generalmente indoloras observadas por un médico.
Artritis	No erosiva que afecta a 2 o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor, tumefacción o derrame.
Serositis	Pleuritis: dolor pleurítico, roce pleural o evidencia de derrame pleural. Pericarditis: confirmada por ECG, roce o derrame pericárdico.

Afectación renal	Proteinuria persistente mayor de 0,5 g/24 h o de 3. Cilindros celulares: integrados por hematíes o hemoglobina, o de tipo granular, tubular o mixto.
Afectación neurológica	Convulsiones o psicosis en ausencia de otras causas (fármacos o alteraciones metabólicas).
Alteración hematológica	Anemia hemolítica. Leucopenia < 4.000/mm ³ en al menos 2 determinaciones. Linfopenia < 1.500/mm ³ en al menos 2 determinaciones. Trombocitopenia < 100.000 plaquetas/mm ³ en ausencia de fármacos inductores.
Alteración inmunológica	Anticuerpos anti-ADN positivos a títulos elevados. Anticuerpos anti-Sm positivos. Anticuerpos antifosfolípidos: anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico, VDRL falsamente positivo > 6 meses confirmada por la prueba de inmovilización del <i>T. pallidum</i> o de la absorción del anticuerpo treponémico por inmunofluorescencia.
Anticuerpos antinucleares	Positivos a títulos elevados en cualquier momento de la enfermedad, en ausencia de fármacos que induzcan lupus.

▪ **Criterio SLICC**

El Systemic Lupus International Collaborating Clinics Group (SLICC) ha enunciado unos nuevos criterios que permiten diagnosticar de lupus a los pacientes que no cumplen los criterios del ACR^{79,80}.

Es preciso que se cumplan 4 de 17 criterios, al menos uno clínico y uno inmunológico, o nefritis lúpica diagnosticada con biopsia, en presencia de ANA o anti-ADNd (Tabla 31)^{79,80}.

La ventaja de estos criterios es que permiten mejor clasificación que los previos alcanzando mayor sensibilidad (94% frente a 86% de los criterios anteriores) y especificidad similar (92% vs. 93%).

Tabla 31. Criterios SLICC^{79,80}	
Criterios clínicos	Definición
Lupus cutáneo agudo	Rash malar, lupus bulloso, necrosis epidérmica lúpica, rash maculopapular, rash de fotosensibilidad (en ausencia de fotosensibilidad), lupus subagudo.
Lupus cutáneo crónico	Rash discoide, lupus hipertrófico, paniculitis lúpica, afectación mucosa, lupus tumidus, overlap lupus discoide/liquen plano.
Úlceras orales o nasales	Úlceras nasales, orales, palatinas, en lengua, en ausencia de otras causas.
Alopecia sin cicatriz	Adelgazamiento difuso o fragilidad con evidencia de cabellos quebrados visibles (este criterio se cumple en ausencia de otras causas como alopecia areata, medicamentos, deficiencia de hierro y alopecia androgénica).
Afectación articular	Sinovitis que afecta a 2 o más articulaciones, o dolor en 2 o más articulaciones y al menos 30 minutos de rigidez.
Serositis	Dolor pleurítico, roce pleural o evidencia de derrame pleural o dolor pericárdico típico, derrame pericárdico, roce o pericarditis confirmada por EKG en ausencia de otras causas.
Renal	Proteínas/creatinina (o proteinuria en 24 horas) equivalente a 500 mg/24 h o cilindros hemáticos.

Neurológico	Convulsiones, psicosis, mononeuritis múltiple, mielitis, neuropatía craneal o estado confusional agudo en ausencia de otras causas.
Anemia hemolítica	Anemia hemolítica.
Leucopenia o linfopenia	Leucopenia < 4.000/mm ³ al menos 1 vez. Linfopenia < 1.000/mm ³ al menos 1 vez.
Trombocitopenia	Trombocitopenia < 100.000 en al menos 1 determinación, en ausencia de otras causas conocidas como medicamentos, hipertensión portal y PTI.
Criterios inmunológicos	Definición
ANA	ANA por encima del nivel de referencia.
Anti-ADN de doble cadena	Niveles de anti-ADN por encima del nivel de referencia o > 2 veces el nivel de referencia si la determinación es con ELISA.
Anti-Sm	Presencia de anti-Sm.
Antifosfolípido	Anticoagulante lúpico positivo, test falso positivo para RPR (reaginina plasmática rápida); título medio o alto para anticardiolipina o anti-β2 glucoproteína I.
Complemento bajo	C3, C4 bajos o CH50 bajo.
Coombs directo positivo	Coombs directo positivo en ausencia de anemia hemolítica.

ANA: anticuerpos antinucleares; ECG: electrocardiograma; EKG: ecocardiograma.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones más frecuentes constituyen una combinación de síntomas constitucionales, junto a la afección cutánea, musculoesquelética, hematológica y serológica. No es infrecuente que predomine la afectación de un órgano, especialmente el riñón o el sistema nervioso central⁷⁸⁻⁸².

➤ Síntomas generales

En este apartado se incluye la astenia, la fiebre y la pérdida de peso, entre otros. La astenia es el síntoma más frecuente. En cuanto a la fiebre, también es una de las manifestaciones más frecuentes en el LES activo (80 – 97%) pero hay que tener en cuenta que puede ser debida por la propia enfermedad (hasta en el 50% de los pacientes) o de origen infeccioso o secundaria a fármacos. No existe un patrón de fiebre característico.

También se incluyen por su incidencia y morbimortalidad, las infecciones; la susceptibilidad a las infecciones está relacionada con el grado de actividad de la enfermedad y con la dosis de tratamiento con corticoides. El tratamiento corticoideo a días alternos disminuye el riesgo de infección en comparación con la pauta diaria. Otras alteraciones como los déficit de complemento congénitos o adquiridos aumentan la susceptibilidad. Las localizaciones más frecuentes son el aparato respiratorio, el urinario y la piel. Las infecciones más frecuentes son las causadas por *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.*, *Pseudomonas sp.*, *Herpes*, *Candida spp.*, *Salmonella spp.*, *Cryptococcus ssp.* y *Toxoplasma spp.* El tratamiento antibiótico apropiado no debe sustituir al tratamiento de la enfermedad de base, ya que se debe seguir tratando.

➤ Manifestaciones musculoesqueléticas

Los síntomas articulares aparecen en un 90 – 95% de los pacientes a lo largo de la enfermedad, y son a menudo la manifestación más temprana. La artritis típica tiende a ser migratoria y simétrica. Sólo unas pocas articulaciones se ven afectadas, especialmente las pequeñas articulaciones como las de las manos. Se caracteriza, además, por no ser erosiva y ser raramente deformante. Sin embargo, en un 8 – 10% de los enfermos puede observarse una artritis poliarticular y persistente.

En un 10 – 13% se puede instaurar una artritis deformante conocida como artropatía de Jaccoud, que cursa con subluxación y desviación cubital reductible de articulaciones metacarpofalángicas.

Un pequeño porcentaje de los pacientes presenta una artritis indistinguible de la artritis reumatoide, que ha sido denominada rhupus. Desde la descripción del término (1960), existen dificultades para identificar a esos pacientes debido a la falta de parámetros claros que la definan. En general, estos pacientes se presentan con características de artritis reumatoide, desarrollando posteriormente características de lupus; pocos lo hacen en forma simultánea y menos aún con lupus como manifestación inicial.

La prevalencia de osteoporosis está comprendida entre un 4 y un 23% de los pacientes. Entre los factores de riesgo se encuentran la enfermedad inflamatoria (inflamación articular y muscular) en sí misma, el uso de corticoides, la fotosensibilidad que hace que los pacientes tengan una menor exposición al sol (la mayor fuente de vitamina D), por lo que se disminuye la absorción de calcio, la atrofia muscular secundaria a los esteroides, el dolor y la astenia, la alteración del metabolismo de estrógenos y andrógenos, y además la enfermedad renal puede causar secundariamente un hiperparatiroidismo secundario y aumento de la reabsorción ósea.

El riesgo de pérdida de masa ósea se relaciona con la dosis acumulada de corticoides, una edad por encima de los 50 años y la postmenopausia. A largo plazo, en un 30 – 50% de los pacientes con tratamiento corticoideo se producen fracturas óseas.

Entre un 4 – 16% de los casos aparece osteonecrosis y de estos, en el 80% se ve afectada la cabeza del fémur que frecuentemente aparece de forma bilateral. Otras articulaciones que más frecuentemente se afectan son la rodilla y el hombro.

Por último, otro hallazgo común es la osteomalacia, cuyos factores desencadenantes son la escasa exposición solar y la baja ingesta de vitamina D.

➤ Manifestaciones cutáneas

La mayoría de los pacientes presenta lesiones cutáneas que pueden clasificarse como inespecíficas o específicas del lupus. Dentro de las específicas nos encontramos la siguiente clasificación:

Agudas: la lesión más frecuente y característica es el rash en alas de mariposa. Se define como un eritema sobre el dorso nasal y las mejillas y aparece tras la exposición solar. Otras lesiones incluyen el rash generalizado o lesiones bullosas.

Subagudas: se presenta de forma eruptiva, con brotes desencadenados frecuentemente por la exposición al sol. Las lesiones aparecen en forma de máculas o pápulas eritematosas, discretamente escamosas, con tendencia al crecimiento periférico. Afectan a cara, cuello, escote, espalda, zona de extensión de brazos y antebrazos, así como dorso de manos. Estas lesiones evolucionan a la curación con hipopigmentación transitoria pero no dejan restos cicatriciales. El 10% de los pacientes con LES acaban desarrollando este tipo de lesiones.

Crónicas: se caracteriza por lesiones localizadas preferentemente en cara, de curso crónico y persistente que dejan cicatriz. Estas lesiones son más inflamatorias que las agudas o subagudas y pueden aparecer hasta en un 25% de los pacientes con LES. Muchos pacientes pueden desarrollar aftas orales y/o nasales (hasta 25 – 45%) que habitualmente son indoloras. La pérdida de cabello, como alopecia areata o difusa, también es frecuente.

➤ Manifestaciones hematológicas

La leucopenia es frecuente (50%) aunque no suele ser sintomática si no es intensa (menos de 2.000/mm³). La linfopenia es característica de la enfermedad y aparece en un 20% de los casos aproximadamente. También es habitual que los pacientes presenten anemia moderada, que con frecuencia está relacionada con la actividad inflamatoria crónica. También puede desarrollarse anemia hemolítica. La trombopenia es frecuente, pero, sólo en un porcentaje pequeño de pacientes entraña un riesgo elevado de sangrado (menos de 25.000/mm³).

➤ Manifestaciones neuropsiquiátricas

La incidencia de este tipo de manifestaciones es del 30 – 40% y es la manifestación peor comprendida, a pesar de ser frecuente y causar una importante morbimortalidad en el lupus.

El ACR describió en 1999 unos criterios de clasificación que siguen vigentes. La mayoría de las manifestaciones neuropsiquiátricas aparecen en el primer año del diagnóstico, e incluyen defectos cognitivos (hasta en el 80%), síndromes orgánicos cerebrales, delirium, convulsiones, cefalea, alteraciones del movimiento, neuropatías craneales, mielitis, meningitis y neuropatías periféricas. Las manifestaciones psiquiátricas son también diversas: psicosis, ansiedad, depresión y manía.

El ACR describió en 1999 unos criterios de clasificación que siguen vigentes. La mayoría de las manifestaciones neuropsiquiátricas aparecen en el primer año del diagnóstico, e incluyen defectos cognitivos (hasta en el 80%), síndromes orgánicos cerebrales, delirium, convulsiones, cefalea, alteraciones del movimiento, neuropatías craneales, mielitis, meningitis y neuropatías periféricas. Las manifestaciones psiquiátricas son también diversas: psicosis, ansiedad, depresión y manía.

➤ Manifestaciones renales

La afectación renal es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad. Suele desarrollarse en los primeros años de la enfermedad, en el momento del diagnóstico en el 16% de los casos y es clínicamente aparente en el 50% de los enfermos. La nefropatía lúpica se puede presentar con cualquier síndrome renal y todos los componentes anatómicos del riñón pueden verse afectados, aunque destaca principalmente el daño glomerular.

Es de máxima importancia establecer el diagnóstico y el tratamiento con la finalidad de evitar la progresión a insuficiencia renal terminal.

➤ Manifestaciones cardíacas

La pericarditis es la lesión más frecuente, hasta un 40%. Suele ser de intensidad leve o moderada y puede ser la primera manifestación de la enfermedad, puede ser silente, conducir a insuficiencia valvular o ser un foco embolígeno.

El miocardio también puede verse afectado en forma de miocarditis, caracterizada por taquicardia, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomegalia sin derrame pericárdico o elevación de las enzimas cardíacas.

Entre las afectaciones coronarias posibles, la isquemia miocárdica es la más común en LES. Los mecanismos de esta lesión coronaria incluyen la arterioesclerosis, la arteritis, la trombosis y el embolismo y el espasmo y reserva de flujo coronario anormal. En la patogenia de la arterioesclerosis intervienen los factores de riesgo tradicionales: colesterol elevado, hipertensión, fumar, diabetes y antecedentes familiares. También participan otros dependientes de la enfermedad y de la terapia: edad avanzada al diagnóstico, la propia actividad de la enfermedad y su mayor duración y el uso prolongado de esteroides.

Finalmente, los pacientes presentan un riesgo cardiovascular elevado, en parte por la naturaleza inflamatoria crónica del proceso y en parte por la trombofilia, y también en relación con efectos secundarios de la medicación, especialmente los corticoides. Los pacientes presentan una elevada prevalencia de hipertensión arterial y dislipidemia.

➤ Manifestaciones pulmonares

La manifestación más frecuente son los derrames pleurales como neumonitis, enfermedad intersticial pulmonar (3 – 13%), hipertensión pulmonar y hemorragia alveolar.

El síndrome del pulmón menguante es una forma de afectación grave e infrecuente que debe sospecharse en pacientes con disnea, dolor pleurítico y reducción del volumen pulmonar, y que parece ser debido a una disfunción diafragmática.

➤ Manifestaciones gastrointestinales

El tracto gastrointestinal está afectado con frecuencia (25 – 45%) pero es más habitual que sea debido a los efectos secundarios de la medicación que a la actividad lúpica.

La presencia de úlceras orales es una manifestación común y constituye uno de los criterios diagnósticos. Los síntomas gastrointestinales pueden incluir náuseas, vómitos, disfagia, reflujo gastroesofágico y dolor abdominal.

Por otra parte, la vasculitis lúpica puede producir pancreatitis, peritonitis y colitis. Es frecuente el dolor abdominal inespecífico.

➤ Manifestaciones oftalmológicas

Aproximadamente en un 8% de los casos puede desarrollarse vasculitis de la arteria central de la retina, suele aparecer en fases iniciales de la enfermedad. La enfermedad oclusiva retiniana es una complicación grave que puede conducir a la ceguera transitoria o permanente.

➤ Otras

Un 40% de los pacientes puede presentar linfadenopatías, habitualmente al inicio de la enfermedad o durante brotes, y la esplenomegalia no es infrecuente (10 – 45%).

Tratamiento

El tratamiento farmacológico engloba, como cualquier enfermedad reumatológica, tratamiento de soporte y tratamiento con FAME en función de las manifestaciones clínicas que presente el paciente, tal y como se describe en la Tabla 32⁷⁸⁻⁸³.

Tabla 32. Fármacos empleados para LES⁷⁸⁻⁸³

TRATAMIENTO	TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA
Glucocorticoides	Enfermedad cutáneo-articular activa que no han respondido a AINE y antipalúdicos.
AINE	Manifestaciones articulares (artralgias y artritis).
Otros	
Ciclosporina Tacrolimus	Afectación cutánea.
Talidomida	Lupus discoide.
Danazol	Trombocitopenia.
Inmunoglobulinas	Trombocitopenia.
Micofenolato de mofetilo.	Nefropatía.
FAME tradicionales	
Cloroquina e hidroxicloroquina	Manifestaciones cutáneas y articulares.
Ciclofosfamida	Nefropatía, afectación del SNC, hemorragia pulmonar, citopenias graves. También en pacientes que requieran dosis altas de corticoides (agentes ahorradores de corticoides).
Azatioprina	
Metotrexato	
Leflunomida	
FAME biológicos	
Belimumab	En pacientes con un alto grado de actividad de la enfermedad.
Abatacept Tocilizumab	Manifestaciones articulares.
Rituximab	En pacientes no respondedores a pautas habituales aunque no tiene posición adecuada en el arsenal.

II. D. 3. ARTERITIS DE TAKAYASU

Definición

La *arteritis de Takayasu* (ATK) es una vasculitis granulomatosa que afecta de forma predominante al cayado aórtico y a sus ramas principales. La inflamación provoca estenosis de las arterias, lo que puede dar lugar a la reducción del flujo sanguíneo a muchas partes del cuerpo.

La estenosis se genera lentamente a través del transcurso del tiempo, y los vasos más pequeños pueden crecer y expandirse para mantener el flujo de la sangre alrededor de la obstrucción. Estos vasos nuevos se denominan “vasos colaterales” y pueden ayudar a prevenir daño a los órganos principales⁸⁴⁻⁸⁶.

Epidemiología

Es una enfermedad poco frecuente y su incidencia oscila entre 1,2 y 2,6 casos por millón de habitantes al año. Afecta fundamentalmente a mujeres jóvenes (relación 9/1). La edad media de presentación oscila entre los 10 y 40 años. Aunque es más frecuente en las razas orientales y en ciertos países de Sudamérica, se han descrito casos en todas las razas⁸⁴⁻⁸⁶.

Etiopatogenia

Es una enfermedad de etiología desconocida aunque no se descarta la predisposición genética y la participación de mecanismos autoinmunes⁸⁴⁻⁸⁶.

Diagnóstico

▪ Criterios ACR

El diagnóstico se basa en los criterios de la ACR publicados en 1990 (Tabla 33)⁸⁴⁻⁸⁶

Tabla 33. Criterios ACR para Arteritis de Takayasu ⁸⁴⁻⁸⁶
Edad de inicio menor o igual a 40 años.
Claudicación de una extremidad.
Disminución de pulso en una o ambas arterias braquiales.
Diferencia de al menos 10 mm Hg en la presión arterial sistólica entre ambas extremidades.
Soplo audible sobre arterias subclavias y/o aorta.
Evidencias radiológicas (angiografía) de estenosis u oclusión de la arteria aorta y de sus ramas principales.

Se dice que un paciente tiene ATK si tiene al menos tres de los seis criterios descritos (**sensibilidad 90,5% y especificidad 97,8%**).

Manifestaciones clínicas

➤ Manifestaciones generales

Se caracteriza por manifestaciones generales inespecíficas con una duración de semanas a meses y pasar totalmente desapercibida. Como manifestaciones iniciales, los pacientes suelen referir astenia, anorexia y adelgazamiento. También se puede observar febrícula y fiebre, artralgias y lesiones cutáneas de hipodermatitis. Un pequeño porcentaje de pacientes puede presentar dolor sobre las arterias afectadas⁸⁴⁻⁸⁶.

➤ Manifestaciones arteriovasculares

La afección aórtica se localiza fundamentalmente en el cayado aórtico y aorta torácica, y más raramente en la aorta abdominal, produciéndose aneurismas y, menos frecuentemente, disección aórtica⁸⁴⁻⁸⁶.

En las fases más avanzadas de la enfermedad, los pacientes presentan claudicación de las extremidades, especialmente de las superiores. Con frecuencia se acompaña de disminución o ausencia de pulsos distales en las extremidades o en las carótidas, soplos vasculares sobre las zonas afectadas y asimetría o incapacidad para medir la tensión arterial en los brazos. Los síntomas resultantes son cefalea, mareo o vértigo, isquemia cerebral transitoria, síncope o accidente cerebrovascular⁸⁴⁻⁸⁶.

Un 75% de los pacientes desarrolla hipertensión arterial, en la mayoría de los casos secundaria a estenosis de una o ambas arterias renales⁸⁴⁻⁸⁶.

➤ Manifestaciones oftalmológicas

Alrededor de 1/3 de los pacientes sufre alteraciones visuales como diplopía, visión borrosa, retinopatía o amaurosis⁸⁴⁻⁸⁶.

➤ Manifestaciones pulmonares

También se pueden observar alteraciones arteriales pulmonares hasta en el 70% de los casos, aunque menos de un 25% tiene síntomas de hipertensión pulmonar⁸⁴⁻⁸⁶.

➤ Manifestaciones cardíacas

Alrededor de un 15% de los pacientes puede desarrollar manifestaciones cardíacas, como cardiopatía isquémica, miocardiopatía hipertensiva o miocardiopatía secundaria a lesión valvular⁸⁴⁻⁸⁶.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es lograr y mantener la remisión. En cuanto al tratamiento quirúrgico, debe realizarse sólo cuando la actividad de la enfermedad esté controlada de forma adecuada⁸⁷.

En la mayoría de los casos se inicia el tratamiento con dosis altas de glucocorticoides por 4 semanas y posterior esquema de reducción hasta la suspensión o la presencia de una recaída. En caso de recaída se incrementa la dosis del corticosteroide y se agrega un inmunosupresor como azatioprina o metotrexato. Utilizando solo glucocorticoides se logra la remisión del 20 al 60%, por lo que del 40 al 80% requieren el tratamiento concomitante con inmunosupresores. También se puede administrar ciclofosfamida y mofetil micofenolato⁸⁷.

En caso de pacientes refractarios al tratamiento convencional, el uso de agentes biológicos puede ser beneficioso. En este grupo se encuentran los anti-TNF, infliximab y etanercept⁸⁸.

En estos pacientes puede que sea necesario el uso de dosis bajas de aspirina y agentes antiplaquetarios para evitar la formación de trombos y debido a que más del 70% de los pacientes presentan hipertensión, se recomienda un adecuado control con agentes hipertensivos como calcio antagonistas, beta bloqueantes y diuréticos^{87,88}.

II. D. 4. ENFERMEDAD DE STILL DEL ADULTO

Definición

La *enfermedad de Still del adulto* es un proceso inflamatorio multisistémico poco frecuente. Se caracteriza por episodios diarios de fiebre, rash cutáneo, artralgia/artritis y mialgia⁸⁹⁻⁹⁴.

Epidemiología

La prevalencia de la enfermedad en la población caucasiana es de 1/100.000 adultos. Su distribución es mundial, sin aparente predominio de razas. La incidencia anual, en estudios europeos y japoneses, se sitúa entre 0,4 y 1,6 casos por 100.000 habitantes. Afecta con mayor frecuencia a adultos jóvenes entre 16 y 35 años, aunque se encuentran casos en mayores de 70. La relación hombre/mujer es aproximadamente de 1:1⁸⁹⁻⁹⁴.

Etiopatogenia

La patogenia de la enfermedad es desconocida, parece que existe predisposición genética aunque no se ha encontrado nada concluyente⁸⁹⁻⁹⁴.

El comienzo acompañado de una intensa reacción inflamatoria ha llevado a que algunos autores sugieran la infección como agente desencadenante. Se desconoce el papel que representan los cambios hormonales. También se ha planteado que podría ser una vasculitis por complejos inmunitarios pero esta teoría no está universalmente aceptada⁸⁹⁻⁹⁴.

Diagnóstico

El diagnóstico resulta dificultoso puesto que se hace por exclusión. Se han propuesto numerosos criterios de clasificación para su diagnóstico y los más utilizados son los de Yamaguchi et al (Tabla 34) con una **sensibilidad y especificidad del 96% y 92%**. Se requieren 5 o más criterios, incluyendo al menos 2 mayores y 3 menores. Sin embargo, estos criterios no incluyen la ferritina cuyas cifras elevadas son muy útiles para diferenciarlas de otras enfermedades reumatológicas, ni tampoco especifican si la infección es un criterio de exclusión⁸⁹⁻⁹⁴.

Tabla 34. Criterios de Yamaguchi et al para enfermedad de Still del adulto⁸⁹

Criterios mayores
<ul style="list-style-type: none">▪ Fiebre de ≥ 39 °C que dure una semana o más.▪ Artralgia con duración de dos semanas o más.▪ Erupción cutánea típica: maculopapular, no pruriginosa, eritema rosa-salmón concomitante con el pico febril.▪ Leucocitosis $\geq 10.000/\text{mm}^3$ con recuento de neutrófilos polimorfonucleares $\geq 80\%$.
Criterios menores
<ul style="list-style-type: none">▪ Faringitis o dolor de garganta.▪ Linfadenopatía o esplenomegalia.▪ Anormalidades de las enzimas hepáticas (transaminasas).▪ Factor reumatoide y anticuerpos antinucleares negativos.
Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none">▪ Ausencia de infecciones, especialmente sepsis e infección por virus de Epstein Barr.▪ Ausencia de enfermedades malignas, especialmente linfomas.▪ Ausencia de enfermedades inflamatorias, especialmente poliartritis nodosa.▪ Por lo menos cinco criterios, dos mayores y la ausencia de los criterios de exclusión.

Manifestaciones clínicas

➤ Manifestaciones generales

El inicio de los síntomas es agudo.

- Fiebre: los pacientes presentan de forma característica fiebre en agujas (> 39 °C) en general, con dos picos diarios de predominio vespertino. La temperatura suele normalizarse entre los picos, aunque persiste elevada en un 21% de los casos⁸⁹⁻⁹⁴.

- Exantema de Still: es maculopapular asalmonado y evanescente (desaparece sin dejar rastro), acompaña a la fiebre y presenta fenómeno Koebner positivo. Aparece en un 87% de los casos. En un tercio de los pacientes es pruriginoso y puede confundirse con una alergia medicamentosa. Suele afectar a tronco y extremidades y respeta la cara, las palmas y las plantas. Los lugares de presión favorecen su aparición⁸⁹⁻⁹⁴.

- Alopecia difusa: se presenta en un 8 – 24% de los casos. La anatomía patológica de las lesiones ha evidenciado infiltraciones perivasculares de linfocitos y leucocitos polimorfonucleares sin haber demostrado la presencia de inmunoglobulinas y/o complemento⁸⁹⁻⁹⁴.

- Odinofagia: se presenta en un 70 – 92% de los casos, en la exploración destaca una faringitis no exudativa con cultivos negativos para gérmenes patógenos⁸⁹⁻⁹⁴.

- Dolor abdominal: se presenta en un 9 – 50% de los casos. Suele ser difuso y no muy intenso⁸⁹⁻⁹⁴.

➤ Manifestaciones articulares

Todos los pacientes presentan artralgiás que suelen exacerbarse durante el pico febril. La artritis afecta a un 94% de los casos y sigue un patrón poliarticular, simétrico y migratorio, al inicio. Con posterioridad se hace fija. Predomina en rodillas, muñecas, tobillos y pequeñas articulaciones de las manos incluyendo las interfalángicas distales. Los pacientes suelen referir rigidez matutina. La evolución hacia la anquilosis se presenta en un tercio de los casos. Las mialgias suelen ser generalizadas e invalidantes⁸⁹⁻⁹⁴.

➤ Manifestaciones hepáticas

La esplenomegalia se presenta en un 39 – 52% de los pacientes y junto a las linfadenopatías pueden simular la presentación clínica del linfoma, sobre todo en aquellos pacientes con adenopatías intraabdominales y retroperitoneales⁸⁹⁻⁹⁴.

En un 29 – 42% de los pacientes se detecta una hepatomegalia. Las enzimas hepáticas se elevan en un 70% de los casos. Los fármacos que se utilizan en el tratamiento son potencialmente hepatotóxicos pero se ha demostrado que la afección hepática esta relacionada con la propia enfermedad⁸⁹⁻⁹⁴.

➤ Manifestaciones pulmonares

La presencia de infiltrados pulmonares se ha descrito en un 9 – 25% de los pacientes. En ocasiones se acompaña de derrame pleural. Se localizan tanto en lóbulos superiores como en los inferiores y suelen ser fugaces. Coinciden con las exacerbaciones y remiten con el tratamiento de la enfermedad⁸⁹⁻⁹⁴.

La pericarditis se presenta en un 24 – 30% de los casos. En alguna ocasión se acompaña de derrame pericárdico moderado⁸⁹⁻⁹⁴.

➤ Manifestaciones neurológicas

Un 7% de los pacientes pueden manifestar clínica neurológica de forma transitoria. Se describen parestias, neuropatías periféricas sensitivas, convulsiones, meningoencefalitis o vasculitis cerebral⁸⁹⁻⁹⁴.

➤ Manifestaciones renales

Los pacientes con esta patología pueden presentar alteraciones del sedimento urinario. La proteinuria, coincidiendo con los picos febriles, es el hallazgo más frecuente⁸⁹⁻⁹⁴.

➤ Manifestaciones hematológicas

Un 80 – 90% de los pacientes presentan anemia normocítica y normocroma⁸⁹⁻⁹⁴.

Tratamiento

El tratamiento está dirigido a inducir la remisión de los síntomas agudos y evitar la progresión de la enfermedad⁸⁹⁻⁹⁴.

Un 20 – 25% de los pacientes responden al tratamiento con salicilatos por vía oral, por lo que debe ser el primer escalón terapéutico. Con frecuencia es necesario asociar otro antiinflamatorio no esteroide, el más utilizado es la indometacina⁸⁹⁻⁹⁴.

En aquellos casos con afectación sistémica grave y posibilidad de fallo multiorgánico se utilizan los glucocorticoides. La mitad de los pacientes presenta un nuevo brote al retirar los glucocorticoides que suele ser de menor intensidad y responde al tratamiento previo⁸⁹⁻⁹⁴.

Las sales de oro, la D-penicilamina, la sulfasalazina y la hidroxicloroquina son fármacos de segunda línea utilizados en las formas crónicas⁸⁹⁻⁹⁴.

También se encuentran los ahorradores de glucocorticoides, entre ellos cabe destacar el uso de metotrexato, la ciclosporina A, la ciclofosfamida o la azatioprina⁸⁹⁻⁹⁴.

El último escalón terapéutico son los fármacos biológicos entre los que se incluyen, anakinra, rituximab y los anti-TNF. Los más utilizados son los fármacos anti-TNF (infliximab, adalimumab, etanercept) y tocilizumab⁸⁹⁻⁹⁴.

II. E. FÁRMACOS

El tratamiento de las enfermedades reumáticas, como ya se ha comentado anteriormente, debe dirigirse a controlar la actividad inflamatoria, evitar la progresión de la lesión estructural articular y prevenir la invalidez de los pacientes.

El tratamiento de estas enfermedades se basa en la utilización de fármacos modificadores de los síntomas (glucocorticoides y AINE) y de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME). A continuación se describen cada uno de ellos detallando la información recogida en ficha técnica.

FÁRMACOS MODIFICADORES DE LOS SÍNTOMAS

Analgésicos

Los analgésicos como el paracetamol o los opiáceos pueden utilizarse a pacientes con artropatías que no consiguen controlar el dolor con los AINE o están contraindicados o son mal tolerados.

AINE

Los AINE se recomiendan, si no existe contraindicación, como tratamiento de primera línea para el control del dolor, la rigidez y mejorar la función. Una vez alcanzado el objetivo terapéutico se recomienda mantener la mínima dosis eficaz.

Se caracterizan por producir un rápido alivio del dolor tanto axial como periférico, así como de la rigidez y por mejorar la función y la calidad de vida.

En cuanto a su perfil de seguridad, los AINE aumentan el riesgo de sangrado digestivo, el cual es dosis dependiente, y que puede reducirse con el uso de gastroprotectores. También se asocian a toxicidad cardiovascular, renal y hepática.

Glucocorticoides

En general, se utilizan como opción complementaria a los AINE. Además, ofrecen una opción de tratamiento para aquellos pacientes con intolerancia o que sean refractarios a AINE.

Se debe tener en cuenta que son fármacos con muchos efectos secundarios dosis y tiempo dependientes

FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD

Los Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) son fármacos que controlan los síntomas de la enfermedad y detienen o enlentecen la progresión del daño estructural. Son los únicos agentes que han mostrado capacidad para actuar contra las diferentes manifestaciones de las artropatías en estudios controlados.

Existen dos grandes grupos de fármacos que reúnen estas características: los FAMEs tradicionales y la terapia biológica.

FAMEs TRADICIONALES

Los **FAME tradicionales** son pequeñas moléculas de síntesis química, cuyo mecanismo de acción en ocasiones está mal definido o no actúan contra una diana terapéutica específica implicada en el proceso patogénico de la respuesta inmunitaria.

Engloban los siguientes fármacos: metotrexato, leflunomida, sales de oro, antipalúdicos (cloroquina e hidroxicloroquina), sulfasalazina, ciclosporina, azatioprina, D-penicilamina y ciclofosfamida.

Aunque todos hayan demostrado en mayor o menor grado su eficacia en estudios controlados, se consideran como FAME más relevantes, atendiendo a su rapidez de acción, eficacia clínica, influencia en la evolución de las lesiones radiográficas y tolerabilidad, el metotrexato y la leflunomida.

Metotrexato (BERTANEL®, METOJECT®, METOTREXATO EFG)^{47,95}

Mecanismo de acción: Es un análogo estructural del ácido fólico con efecto proliferativo por su acción sobre el metabolismo de las purinas y pirimidinas.

Indicaciones: artritis reumatoide, artritis psoriásica.

Dosis: se administra a una dosis de 5 – 10 mg/semana, vía oral durante 4 semanas, 15 mg/semana durante las 4 semanas siguientes y posteriormente aumentar hasta 20 – 25 mg/semana en función de eficacia y toxicidad. Se administra junto con ácido fólico (5 – 10 mg/semana) 24 horas después de la administración de MTX. La absorción por vía oral es muy variable, por lo que en el caso de ineficacia, se recomienda utilizar la vía subcutánea.

En insuficiencia renal se debe disminuir dosis; Ccr > 50 ml/min: 100% de la dosis habitual. Ccr 20 – 50 ml/min: 50% de la dosis estándar. Ccr < 20 ml/min: uso contraindicado.

Contraindicaciones: alergia al principio activo o excipientes, hepatopatía crónica, alcoholismo, insuficiencia hepática e insuficiencia renal severas, discrasia sanguínea, inmunodeficiencia, embarazo y lactancia.

Efectos secundarios: alteraciones gastrointestinales y estomatitis, rash macular de predominio en extremidades, alopecia, fiebre y síntomas del SNC como cefalea, cansancio y dificultad de concentración, parestesias, generalmente asociados al día de la toma, siendo la principal causa de suspensión. Alguno de estos efectos adversos puede mejorar administrándolo por la noche o cambiando la vía de administración de oral a parenteral.

Es frecuente la elevación de enzimas hepáticas y puede inducir fibrosis hepática pero es muy rara la evolución a cirrosis. La toxicidad medular (leucopenia, trombopenia y anemia) es generalmente dosis-dependiente y responde a la administración de folatos.

El riesgo de infecciones está aumentado siendo la mayoría infecciones del tracto respiratorio, herpes zoster, infecciones urinarias y celulitis. Se recomienda vacunación antigripal y antineumocócica.

Monitorización: los pacientes deben ser monitorizados con el fin de detectar los efectos tóxicos lo antes posible. La evaluación básica debe incluir hemograma completo, enzimas hepáticas, pruebas de infección por hepatitis B o C, pruebas de función renal, radiografía de tórax y biopsia hepática si fuera necesario.

Leflunomida (ARAVA®, LEFLUARTIL®, LEFLUNOMIDA EFG)^{47,96}

Mecanismo de acción: derivado isoxazol que interfiere con la síntesis de pirimidinas.

Indicación: artritis reumatoide, artritis psoriásica.

Dosis: se inicia con una dosis de 100 mg/día durante 3 días y se continúa con 20 mg/día de forma continuada. También se puede iniciar el tratamiento directamente con 20 mg/día, obteniéndose la máxima eficacia de forma más lenta pero con mejor tolerancia. En caso de mala tolerancia y/o toxicidad, se puede reducir la dosis a 10 mg/día.

Contraindicaciones: alergia al principio activo o excipientes. Insuficiencia hepática, infección grave, inmunodeficiencia severa, citopenia importante, insuficiencia renal moderada/grave, hiperproteinemia grave, embarazo y lactancia.

Efectos adversos: diarrea, náuseas y dolor abdominal. También son frecuentes las infecciones respiratorias altas. Es hepatotóxica y puede producir elevación de enzimas hepáticas en un 5% de los pacientes, existiendo la posibilidad de fracaso hepático. Otros efectos menos frecuentes son hipertensión, cefalea, vértigo y alopecia. Sobre todo en ancianos, se puede desarrollar un cuadro de caquexia que simula un cuadro constitucional.

Monitorización: controlar hemograma y enzimas hepáticas cada 2 semanas durante los primeros seis meses de tratamiento y posteriormente cada 8 semanas. Si se produce una

elevación superior a dos veces el valor máximo de referencia, se debe disminuir la dosis a 10 mg/día. Si no se consigue una reducción a 1,2 veces el valor máximo de referencia, se debe suspender la LFL y administrar colestiramina. Si persisten las elevaciones de las transaminasas, se debe realizar biopsia hepática. Se desaconseja la vacunación con agentes vivos atenuados durante el tratamiento con este fármaco.

Sales de oro (MIOCRIN®, RIDAURA®)^{47,97}

Mecanismo de acción: El aurotiomalato sódico es una sal de oro que inhibe la actividad de diferentes subtipos de células del sistema inmune aunque no se conoce con exactitud su mecanismo de acción.

Indicación: artritis reumatoide.

Dosis: Se administra por vía IM a dosis crecientes de 10, 25 y 50 mg/semana manteniendo posteriormente la dosis de 50 mg semanales (generalmente de 6 a 24 meses) o ajustándola en función de la respuesta clínica y/o efectos adversos. Si se produce una clara mejoría, puede disminuirse la dosis o aumentarse la frecuencia de administración.

Su uso se ha visto relegado por la aparición de nuevas opciones.

Contraindicaciones: alergia al principio activo, sales de oro u otros metales pesados, trastorno renal, hematológico y hepático grave, síndrome de Sjögren, lupus, enterocolitis necrotizante y fibrosis pulmonar.

Efectos adversos: Toxicidad mucocutánea. Con dosis acumuladas mayores de 10 g puede aparecer una coloración gris azulada en la piel expuesta al sol que se denomina crisisis. Las complicaciones hematológicas son raras, siendo la mas frecuente la trombopenia. Con el oro pueden aparecer proteinuria transitoria, microhematuria y síndrome nefrótico, lo que obliga a suspender la medicación. Son frecuentes las alteraciones del sentido del gusto (disgeusia y sabor metálico) y reacciones postinyección, una de tipo vasomotor y comienzo rápido (reacción nitroide) con debilidad, náuseas, mareos, vómitos, sudoración y enrojecimiento facial.

Monitorización: Hemograma completo, creatinina y análisis de orina cada 4 semanas en los 6 primeros meses y trimestral posteriormente. Durante el tratamiento también deben monitorizarse la función hepática del paciente y realizar, al menos una vez al año, un chequeo pulmonar por radiografía.

Antipalúdicos

- **Cloroquina (RESOCHIN®)**^{47,98}

Mecanismo de acción: Su acción antirreumática puede ser debida a un efecto inmunosupresor.

Indicación: artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico.

Dosis:

- AR y EA: 155 mg base/día. La dosis diaria no debe superar los 2,5 mg de cloroquina base/kg (1 comprimido al día).
- LES: 465 mg base/día (3 comprimidos) los primeros 10 días, seguido de 155 mg base/día (1 comprimido) durante 3 – 5 semanas.

El uso de cloroquina en pacientes con insuficiencia renal, cuyo aclaramiento de creatinina sea inferior a 10 ml/min, no está recomendado por falta de datos.

Contraindicaciones: alergia al principio activo, excipientes, 4-aminoquinoleínas. En caso de retinopatía/deterioro del campo visual, trastorno hematológico, déficit glucosa-6-fosfato-DH (G-6-PDH), miastenia gravis y en embarazo y lactancia.

Efectos adversos: toxicidad gastrointestinal (náuseas, vómitos, dolor y distensión abdominal). También tiene tendencia a depositarse en los tejidos pigmentados pudiendo producir daño en la retina. En pacientes con déficit de G-6-PDH, los antipalúdicos, especialmente la cloroquina, pueden inducir anemia hemolítica.

Monitorización: Exploración oftalmológica basal y revisiones periódicas a intervalos de 6 meses y control hematológico basal cada 2 meses.

- **Hidroxicloroquina (DOLQUINE®)**^{47,99}

Mecanismo de acción: Su acción antirreumática puede ser debida a un efecto inmunosupresor aunque el mecanismo de acción por el cual actúa no es conocido.

Indicación: artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico.

Dosis:

- AR: dosis inicial de 400 a 600 mg al día. Posteriormente, normalmente a los 5 – 10 días, la dosis puede aumentarse gradualmente hasta obtener un nivel óptimo de respuesta. La dosis de mantenimiento se reduce en un 50% y se continúa con 200 – 400 mg al día.

- LES: dosis inicial de 400 mg al día, repartida en varias tomas, durante varias semanas o meses, según la respuesta del paciente. Dosis de mantenimiento de 200 a 400 mg al día.

Contraindicaciones: alergia al principio activo o excipientes, derivados de la cloroquina, embarazo, lactancia y retinopatía.

Efectos adversos: trastornos oculares, afectación dermatológica (alopecia, prurito, pigmentación de la piel y mucosas, erupción cutánea), debilidad muscular, náuseas, vómitos, calambres abdominales.

Monitorización: Examen oftalmológico inicial posteriormente, trimestral y análisis de sangre.

Sulfasalazina (SALAZOPYRINA®)^{47,100}

Mecanismo de acción: es la combinación de ácido salicílico y sulfapiridina. Se desconoce exactamente su mecanismo de acción.

Indicación: Se emplea en artritis reumatoide, espondilitis anquilosante aunque no tiene estas indicaciones aprobadas en ficha técnica.

Dosis: 500 mg durante 1 semana; luego 500 mg/12 h durante otra semana; luego 500 mg por la mañana y 1 g por la tarde, durante 1 semana y después, en adelante, 1 g/12 h. En pacientes que no responden bien a esta dosis se han llegado a emplear hasta 3 g/día repartida en dos o tres tomas.

Contraindicaciones: alergia al principio activo o excipientes, porfiria aguda intermitente, obstrucción intestinal o urinaria.

Efectos adversos: la mayoría se presentan en los primeros meses de tratamiento y su incidencia desciende con la utilización continuada, revirtiendo tras su suspensión. Los más frecuentes son: SNC (cefalea, vértigo) y gastrointestinal (anorexia, náuseas, vómitos y dolor abdominal). Puede aparecer macrocitosis, leucopenia, neutropenia y anemia megaloblástica (<1%). Muy raro pero grave es el síndrome de DRESS caracterizado por la aparición aguda de fiebre con lesiones cutáneas pruriginosas, linfadenopatía, hepatomegalia, linfocitosis, eosinofilia y elevación de transaminasas. Puede inducir falta de fertilidad en varones, alteraciones del gusto, rash cutáneo, neumonía eosinofílica, alveolitos, neumonitis subaguda por hipersensibilidad, neuropatía sensitivo-motora y miopatía.

Monitorización: hemograma y bioquímica básica, cada 4 semanas durante el primer trimestre y cada 3 a 6 meses posteriormente, pruebas de función hepática y valoración de la función renal. Puede causar hemólisis en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Ciclosporina (SANDIMUN NEORAL®)^{47,101}

Mecanismo de acción: Inhibe selectivamente la transcripción de interleukina 2 y otras citoquinas en los linfocitos T.

Indicación: artritis reumatoide (la presentación en ampollas no presenta esta indicación).

Dosis: durante las 6 primeras semanas la dosis recomendada es de 3 mg/kg/día vía oral y repartida en dos dosis, incrementándose en 0,5 mg/kg/día cada dos semanas hasta alcanzar los 5 mg/kg/día.

Contraindicaciones: alergia al principio activo o excipientes. En las siguientes circunstancias: embarazo, lactancia, alteración de la función renal (excepto proteinuria en el síndrome nefrótico), HTA no controlada, pacientes con psoriasis y otros inmunosupresores, PUVA, UVB, coaltar y radioterapia.

Efectos adversos: nefropatía, hiperlipidemia, neurotoxicidad, hipertensión arterial, intolerancia gastrointestinal (dispepsia, náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea), hipertricosis, hipertrofia gingival, parestesias, temblor, alteraciones hepáticas (hiperbilirrubinemia e hipertransaminemia), hiperuricemia y alteraciones hidroelectrolíticas.

Monitorización: tensión arterial, función renal, función hepática, determinaciones de lípidos y electrolitos (sodio, potasio, magnesio). Se debe evitar el uso de vacunas vivas atenuadas.

Azatioprina (IMUREL®)^{47,102}

Mecanismo de acción: análogo de las purinas que inhibe la síntesis de ácidos nucleicos del que se desconoce el mecanismo de acción preciso.

Indicación: enfermedad inmunitaria grave (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico) que no responda a los corticosteroides solos, cuando produzca efectos adversos graves o cuando estén contraindicados.

Dosis: entre 50 y 150 mg/día. Se aconseja iniciar con 25-50 mg/día la primera semana y aumentar 0,5 mg/kg cada 4 – 6 semanas hasta obtener respuesta o hasta un máximo de 3 mg/kg/día.

Ajustar dosis en insuficiencia renal, hepática y ancianos teniendo que ser la más baja posible dentro del rango normal.

Contraindicaciones: alergia al principio activo, excipientes, 6-mercaptopurina. Lactancia materna.

Efectos adversos: intolerancia gastrointestinal (anorexia, náuseas, vómitos), alteraciones hematológicas (leucopenia, plaquetopenia) y susceptibilidad a infecciones bacterianas y víricas.

Monitorización: hemograma completo, creatinina y pruebas de función hepática cada dos o tres meses hasta alcanzar una dosis estable. La administración de vacunas vivas está contraindicada.

D-penicilamina (CUPRIPEN®)⁴⁷

Indicación: artritis reumatoide.

Dosis: 125 mg/día y si no hay mejoría se puede ir aumentando la dosis en 125 mg/día cada 8 semanas hasta una dosis máxima de 500 – 750 mg/día. Dosis máxima: 1 g/día.

En insuficiencia renal se debe disminuir dosis; Ccr > 50 ml/min: 100% de la dosis habitual. Ccr < 50 ml/min: evitar su uso.

Contraindicaciones: alergia al principio activo o excipientes. Alteraciones graves del sistema hematopoyético o función renal.

Efectos adversos: efectos cutáneos como rash, pénfigo y mucositis, síntomas gastrointestinales (náuseas, anorexia, dolor abdominal y diarrea), disgeusia, afectación renal, aplasia medular y citopenias aisladas.

Monitorización: hemograma completo, creatinina y análisis de orina basal cada 2 semanas hasta alcanzar una dosis estable y cada 1-3 meses desde entonces.

Ciclofosfamida (GENOXAL®)⁴⁷

Mecanismo de acción: Agente alquilante citotóxico.

Indicación: enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico).

Dosis: Vía oral dosis de 50 mg/día y aumento de dosis cada 4 – 6 semanas (según recuento leucocitario) hasta obtener respuesta sin sobrepasar 2,5 mg/kg/día. Para el tratamiento intravenoso, se suele comenzar con una dosis de 500 – 750 mg (1,2 mg/m²) y se ajusta según recuento leucocitario. Los bolos se repiten mensualmente hasta un número de entre 3 y 6, pudiendo espaciarse o suspenderse para mantener el control de la enfermedad.

En caso de insuficiencia renal se debe disminuir dosis o aumentar intervalo; Ccr 10-50 ml/min: 75% de la dosis habitual o cada 12 h. Ccr < 10 ml/min: 50 % de la dosis habitual o cada 18-24 h. En insuficiencia hepática: Reducir la dosis. Bilirrubina 3-5 mg/dl o GOT > 180 mg/dl: 75% de la dosis. Bilirrubina > 5 mg/dl: omitir.

Contraindicaciones: alergia al principio activo o excipientes, tres primeros meses de embarazo, lactancia y depresión medular.

Efectos adversos: Depresión medular reversible, anemia, trombopenia, aplasia medular, neoplasias hematológicas, cáncer cutáneo y de vejiga, cistitis hemorrágica, mayor riesgo de infecciones oportunistas, oligo- y amenorrea, oligozoospermia, disminución del tamaño o atrofia testicular, toxicidad gastrointestinal (náuseas y vómitos), alopecia, cambios ungueales, reacciones de hipersensibilidad y, más raramente toxicidad pulmonar, cardíaca o hepática y síndrome de secreción inadecuada de ADH.

Monitorización: hemograma completo, enzimas hepáticas, análisis de orina y sedimento urinario.

FAME BIOLÓGICOS

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) los define como los productos utilizados en el tratamiento de enfermedades, elaborados a partir de células cultivadas de bancos celulares, que han sido diseñadas de manera que actúan específicamente contra una diana terapéutica considerada importante en el proceso patogénico de la enfermedad. Los FAME biológicos engloban un grupo heterogéneo de fármacos con diferentes mecanismos de acción. Se dividen en:

FÁRMACOS CONTRA EL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL (ANTI-TNF):

Etanercept (ENBREL®)¹⁰³

Mecanismo de acción: Etanercept es una proteína de fusión que consta de la fracción constante de una inmunoglobulina pegada a un receptor de TNF.

Se piensa que produce una inhibición competitiva de la unión del TNF al receptor (TNFR) de la superficie celular impidiendo la respuesta celular mediada por el TNF provocando que éste sea

biológicamente inactivo. El etanercept también puede modular la respuesta biológica controlada por moléculas adicionales que regulan a la baja (por ejemplo, citoquinas, moléculas de adhesión o proteinasas) que se inducen o regulan por el TNF.

Indicación: artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, psoriasis en placas.

Dosis: 25 mg administrados de forma subcutánea dos veces a la semana. Alternativamente, una dosis de 50 mg administrada una vez a la semana.

Contraindicaciones: alergia al principio activo o excipientes, sepsis o riesgo de sepsis e infecciones activas.

Efectos adversos: infecciones (incluyendo infecciones del tracto respiratorio alto, bronquitis, cistitis, infecciones cutáneas), reacciones alérgicas, formación de autoanticuerpos, prurito, fiebre.

Monitorización: debe monitorizarse estrechamente a los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras están en tratamiento.

Infliximab (REMICADE®)¹⁰⁴

Mecanismo de acción: es un anticuerpo monoclonal quimérico humano derivado de ratón que se une con alta afinidad tanto a la forma soluble como a la de transmembrana del TNF- α inhibiendo su actividad funcional.

Indicación: artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica.

Dosis: se inicia a una dosis de 3 mg/kg en AR y a una dosis de 5 mg/Kg en EA y APso en la semana 0, 2 y 6, separando el intervalo de administración a partir de entonces a cada 8 semanas. Algunos pacientes requieren acortar el intervalo de infusión a 4 – 6 semanas. La dosis también puede distanciarse en caso de buena respuesta. Su administración con metotrexato u otro inmunosupresor parece que aumenta la permanencia en el tratamiento.

Contraindicaciones: alergia al principio activo, excipientes u otras proteínas murinas. Tuberculosis activa, infecciones graves como septicemia, abscesos e infecciones oportunistas y en pacientes con insuficiencia cardiaca moderada o grave (NYHA III/IV).

Efectos adversos: reacción infusional, cefalea, infección respiratoria, herpes, diarrea, LES, tuberculosis, sepsis, citopenia.

Monitorización: hemograma y bioquímica general de forma mensual durante los 3 primeros meses y posteriormente cada 3 – 4 meses. Controlar la aparición de infecciones (incluyendo tuberculosis), citopenias graves o insuficiencia cardiaca.

Adalimumab (HUMIRA®)¹⁰⁵

Mecanismo de acción: es un anticuerpo monoclonal humano que se une específicamente al TNF y neutraliza su función biológica al bloquear su interacción con los receptores en la superficie celular. También modula la respuesta biológica inducida o regulada por el TNF, incluidos cambios en los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria.

Indicación: artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica.

Dosis: 40 mg una vez cada dos semanas por vía subcutánea. En algunos pacientes se puede disminuir el intervalo de administración a una vez cada 7 – 10 días.

Contraindicaciones: alergia al principio activo o excipientes, tuberculosis activa u otras infecciones graves e insuficiencia cardiaca moderada a grave (NYHA clases III/IV).

Efectos adversos: reacción en el lugar de inyección, cefalea, infección respiratoria/urinaria, herpes, diarrea, lupus, tuberculosis, sepsis y citopenias.

Monitorización: hemograma y bioquímica general de forma mensual durante los 3 primeros meses y posteriormente cada 3 – 4 meses. Controlar la aparición de infecciones (incluyendo tuberculosis), citopenias graves o insuficiencia cardiaca.

Golimumab (SIMPONI®)¹⁰⁶

Mecanismo de acción: es un anticuerpo monoclonal humano que forma complejos estables de gran afinidad con las dos formas bioactivas del TNF- α , la soluble y la transmembranosa, impidiendo así la unión del TNF a sus receptores.

Indicación: artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante.

Dosis: se debe administrar 50 mg una vez al mes, el mismo día de cada mes, de forma subcutánea.

Contraindicaciones: alergia al principio activo o excipientes, tuberculosis activa u otras infecciones graves e insuficiencia cardiaca de moderada a grave (clase III/IV según la clasificación NYHA).

Efectos adversos: infección del tracto respiratorio superior, infecciones bacterianas, herpes, tuberculosis, reacciones alérgicas, cefalea, hipertensión, prurito, rash, dolor abdominal, reacción en la zona de inyección.

Monitorización: hemograma y bioquímica general de forma mensual durante los 3 primeros meses y posteriormente cada 3 – 4 meses. Controlar la aparición de infecciones (incluyendo tuberculosis), citopenias graves o insuficiencia cardiaca.

Certolizumab pegol (CIMZIA®)¹⁰⁷

Mecanismo de acción: anticuerpo monoclonal de alta afinidad por el TNF- α humano al que se une con una constante de disociación (KD) de 90 pM. Neutraliza de forma selectiva el TNF soluble y unido a membrana de forma dosis-dependiente.

Indicación: artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica.

Dosis: la dosis inicial recomendada es de 400 mg (administrado como 2 inyecciones subcutáneas de 200 mg cada una) en las semanas 0, 2 y 4. Después de esta dosis de inicio, la dosis recomendada es de 200 mg cada 2 semanas.

Contraindicaciones: alergia al principio activo o excipientes, tuberculosis activa u otras infecciones graves e insuficiencia cardiaca de moderada a grave (clases III/IV de NYHA).

Efectos adversos: infecciones, trastornos eosinofílicos, leucopenia, cefalea, hipertensión, náuseas, hepatitis (incluyendo aumento de las enzimas hepáticas), exantema, pirexia, dolor, astenia, prurito y reacciones en el lugar de inyección.

Monitorización: hemograma y bioquímica general de forma mensual durante los 3 primeros meses y posteriormente cada 3 – 4 meses. Controlar la aparición de infecciones (incluyendo tuberculosis), citopenias graves o insuficiencia cardiaca.

FÁRMACO INHIDOR DE LA INTERLEUKINA-1

Anakinra (KINERET®)¹⁰⁸

Mecanismo de acción: neutraliza la actividad biológica de la interleukina-1 α e interleukina-1 β al inhibir por mecanismos competitivos su unión al receptor de tipo I de la interleukina-1 (IL-1RI).

Indicación: artritis reumatoide.

Dosis: 100 mg administrados una vez al día en inyección subcutánea.

Contraindicaciones: alergia al principio activo, excipientes o a proteínas derivadas de *E. coli* e insuficiencia renal grave (Clcr < 30 ml/minuto).

Efectos adversos: reacción en el lugar de inyección, cefalea, neutropenia e infecciones graves.

Monitorización: hemograma y bioquímica mensual durante los 3 primeros meses y posteriormente cada 3 – 4 meses. Controlar la aparición de infecciones (incluyendo tuberculosis), insuficiencia cardíaca, citopenias graves, procesos desmielinizantes o neuritis óptica.

ANTICUERPO MONOCLONAL anti-CD20

Rituximab (MABTHERA®)¹⁰⁹

Mecanismo de acción: es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20 (una molécula que se expresa en la superficie de las células B) con la finalidad de conseguir la lisis de las células B.

Indicación: artritis reumatoide.

Dosis: se administra en perfusión intravenosa lenta a razón de dos infusiones de 1.000 mg separadas por 2 semanas. La infusión se puede repetir a partir de los seis meses del primer ciclo.

Contraindicaciones: alergia al principio activo, excipientes o proteínas murinas, infecciones graves activas, pacientes inmunocomprometidos, insuficiencia cardíaca grave (clase IV de NYHA) o enfermedades cardíacas graves no controladas.

Efectos adversos: infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, reacciones relacionadas con la perfusión (hipertensión, náuseas, erupción, fiebre, prurito,

urticaria, irritación de garganta, sofoco, rinitis, rigidez, fatiga), cefalea, neutropenia, hipercolesterolemia, mareo, alopecia, depresión, ansiedad, reflujo y parestesias.

Monitorización: hemograma y bioquímica general con perfil lipídico mensual durante los 3 primeros meses y posteriormente cada 3 – 4 meses. Vigilar la aparición de infecciones (incluyendo tuberculosis), insuficiencia cardiaca, citopenias graves y cualquier otra patología.

PROTEÍNA DE FUSIÓN MODULADORA DE LA ACTIVACIÓN DE CÉLULAS T

Abatacept (ORENCIA®)¹¹⁰

Mecanismo de acción: es una proteína de fusión formada por el dominio extracelular del antígeno 4 (CTLA-4) asociado al linfocito T citotóxico humano unido a un fragmento Fc de la IgG humana. Se une de forma competitiva y con gran afinidad a CD80/86 evitando que estas moléculas se unan a CD28, y por tanto previene la activación de linfocitos T.

Indicación: artritis reumatoide.

Dosis: se administra una primera infusión intravenosa a una dosis variable según el peso del paciente: 500 mg si el peso es < 60 Kg, 750 mg si el peso está entre 60 y 100 Kg, y 1.000 mg si el peso es > 100 Kg. Posteriormente se administra la misma dosis a las 2 y 4 semanas, y mensualmente desde entonces.

La presentación subcutánea se administra semanalmente a una dosis de 125 mg, independientemente del peso.

Contraindicaciones: alergia al principio activo o alguno de los excipientes, infecciones graves y no controladas.

Efectos adversos: infección de las vías respiratorias superiores e inferiores, infección de las vías urinarias, herpes, leucopenia, cefaleas, mareos, parestesia, conjuntivitis, hipertensión, rubor, tos, dolor abdominal, diarrea, náuseas, dispepsia, alteraciones hepáticas, erupción cutánea, dolor en las extremidades, fatiga y astenia.

Monitorización: hemograma y bioquímica general mensual durante los 3 primeros meses y posteriormente cada 3 – 4 meses. Controlar la aparición de infecciones (incluyendo tuberculosis), citopenias graves, procesos desmielinizantes o neuritis óptica.

ANTICUERPO MONOCLONAL CONTRA EL RECEPTOR DE INTERLEUKINA-6

Tocilizumab (ROACTEMRA®)¹¹¹

Mecanismo de acción: es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor de la interleukina-6 tanto en su forma soluble como ligado a la membrana celular.

Indicación: artritis reumatoide.

Dosis: la posología recomendada es de 8 mg/Kg de peso corporal, administrados una vez cada 4 semanas mediante infusión intravenosa.

Contraindicaciones: alergia al principio activo o excipientes, infecciones activas y graves.

Efectos adversos: infecciones de las vías respiratorias superiores, hipercolesterolemia, celulitis, neumonía, herpes, dolor abdominal, erupción, prurito, urticaria, cefalea, mareos, elevación de las transaminasas, aumento de peso, hipertensión, tos, disnea, reacciones de hipersensibilidad y neutropenia.

Monitorización: hemograma y bioquímica general mensual durante los 3 primeros meses y posteriormente cada 3 – 4 meses. Controlar la aparición de infecciones (incluyendo tuberculosis), citopenias graves, procesos desmielinizantes o neuritis óptica.

ANTICUERPO MONOCLONAL QUE BLOQUEA LA UNIÓN DE BLYS A SU RECEPTOR

Belimumab (BENLYSTA®)¹¹²

Mecanismo de acción: anticuerpo monoclonal humano que se une específicamente a la forma soluble de la proteína Estimuladora de Linfocitos B humanos (BLyS, también conocido como BAFF y TNFSF13B). Bloquea la unión de BLyS soluble, un factor de supervivencia de la célula B, a sus receptores en las células B de tal forma que inhibe su supervivencia y reduce la diferenciación de células B a células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas.

Indicación: lupus eritematoso sistémico con un alto grado de actividad.

Dosis: la dosis recomendada es 10 mg/kg los días 0, 14 y 28, y posteriormente en intervalos de 4 semanas mediante perfusión intravenosa.

Contraindicaciones: alergia al principio activo o excipientes.

Efectos adversos: infecciones bacterianas, gastroenteritis, faringitis, leucopenia, reacciones de hipersensibilidad, depresión insomnio, migraña, diarrea, náusea, dolor en las extremidades, reacciones relacionadas con la perfusión y pirexia.

Monitorización: hemograma y bioquímica general mensual durante los 3 primeros meses y posteriormente cada 3 – 4 meses. Controlar la aparición de infecciones (incluyendo tuberculosis), citopenias graves, procesos desmielinizantes o neuritis óptica.

Tabla 35. Resumen de las características principales de los fármacos biológicos							
Principio activo	Nombre comercial	AR	EA	APso	LES	Admin	Mecanismo de acción
Abatacept	Orencia®	X				IV/SC	Proteína de fusión que inhibe selectivamente los linfocitos T, a nivel de antígeno CD28.
Adalimumab	Humira®	X	X	X		SC	Anticuerpo monoclonal humano inhibidor del TNF.
Anakinra	Kineret®	X				SC	Antagonista del receptor humano para la interleukina-1.
Belimumab	Benlysta®				X	IV	Anticuerpo monoclonal humano que bloquea la unión DE BlyS a su receptor de los linfocitos B.
Certolizumab pegol	Cimzia®	X	X	X		SC	Fragmento de un anticuerpo humanizado inhibidor dosis dependiente de TNF y de interleukina-1β.
Etanercept	Enbrel®	X	X	X		SC	Proteína que inhibe competitivamente el receptor del TNF.
Golimumab	Simponi®	X	X	X		SC	Anticuerpo monoclonal humano que por afinidad a TNF bloquea su unión a receptores.
Infliximab	Remicade®	X	X	X		IV	Anticuerpo monoclonal humano-murino quimérico que por afinidad a TNF bloquea su unión a receptores.
Rituximab	Mabthera®	X				IV	Anticuerpo monoclonal quimérico murino-humano con unión específica al antígeno CD20 de los linfocitos B.
Tocilizumab	Roactemra®	X				IV	Anticuerpo monoclonal inhibidor de la interleukina-6, a nivel de bloqueo de receptor, limitando los procesos de activación de linfocitos T.

AR: artritis reumatoide; EA: espondilitis anquilosante; APso: artritis psoriásica; LES: lupus eritematoso sistémico; Admin: administración: IV: perfusión intravenosa; SC: subcutáneo.

OBJETIVOS

III. OBJETIVOS

Los objetivos del estudio se dividen en:

ETAPA 1: Atención Farmacéutica a pacientes con enfermedades reumatológicas:

- Elaboración de un protocolo de validación de las prescripciones de fármacos subcutáneos para uso interno del Servicio de Farmacia, en colaboración con el Servicio de Reumatología.
- Implantación de la prescripción electrónica de fármacos subcutáneos.
- Atención farmacéutica de los pacientes con artropatías en tratamiento con fármacos biológicos:
 - Información en los inicios de tratamiento de administración subcutánea.
 - Detección de dificultades para llevar a cabo la administración del tratamiento subcutáneo.
 - Seguimiento de la adherencia al tratamiento subcutáneo mediante el Test de Morisky-Green.
 - Evaluación de la seguridad del uso del fármaco percibida por el paciente.
 - Registro y análisis de las intervenciones farmacéuticas.

ETAPA 2: Estudio de utilización de anti-TNF (ADA, ETN e IFX) en artritis reumatoide según práctica clínica habitual:

- Determinación de las líneas de tratamiento de los agentes biológicos.
- Determinación de la necesidad de tratamiento concomitante (AINE, GC, etc.) y fármacos biológico previos y posteriores dentro del periodo de estudio.
- Comparación de efectividad en función del grado de actividad o de respuesta clínica alcanzada (mejoría media de DAS28).

- Determinación de las posibles variaciones en las dosis de los fármacos en el periodo de estudio. Valoración si durante el periodo de estudio se han requerido incrementos o reducciones de las dosis de tratamiento o cambios en el intervalo terapéutico según actividad clínica de los pacientes con artritis reumatoide.

- Evaluación de la relación entre un inicio temprano con anti-TNF y su eficacia en pacientes con artritis reumatoide.

- Descripción de los motivos de suspensión del agente biológico. Comparación del perfil de seguridad.

MATERIAL Y MÉTODO

IV. MATERIAL Y MÉTODO

IV. A. MATERIALES

ETAPA 1: Atención Farmacéutica a pacientes con enfermedades reumatológicas.

- Protocolo de actuación en el Servicio de Farmacia.
- Hoja de información a los pacientes.
- Check-list.
- Gestión de Pacientes Externos de la aplicación informática “Farmatools”.
- Gestión de Pacientes Ambulantes de la aplicación informática “Farmatools”.
- Sistema de información clínica “Hygeia” del Hospital Universitario La Princesa.
- Sistema de consulta de analíticas “Intralab de rutina”.
- Protocolos de administración de fármacos biológicos en la Unidad Médica Ambulatoria (UMA).

ETAPA 2: Estudio de utilización de anti-TNF (ADA, ETN e IFX) en artritis reumatoide según práctica clínica habitual.

- Protocolo del Estudio de Evaluación Económica del uso de los fármacos anti-TNF en enfermedades Reumatológicas según la Práctica Clínica Habitual (Estudio SEE).
- Historias clínicas de los pacientes.
- Sistema de información clínica “Hygeia” del Hospital Universitario La Princesa.
- Sistema de consulta de analíticas “ModulabGold”.
- Cuaderno de recogida de datos (CRD) en formato papel y electrónico.

IV. B. MÉTODO

ETAPA 1: Atención Farmacéutica a pacientes con enfermedades reumatológicas.

DISEÑO

Estudio observacional, prospectivo y unicéntrico llevado a cabo en el Hospital Universitario La Princesa. Estudio intervencionista.

DURACIÓN DEL ESTUDIO

El estudio se realizó en un periodo de 5 meses, llevado a cabo entre diciembre de 2009 y abril de 2010.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron en el estudio aquellos pacientes que, durante el periodo de análisis:

- ✓ Tuvieran una edad igual o mayor de 18 años.
- ✓ Estuvieran diagnosticados de alguna artropatía.
- ✓ Pacientes con diagnóstico confirmado y en seguimiento desde la consulta de Reumatología.
- ✓ Iniciaran tratamiento con cualquier fármaco biológico.
- ✓ Estuvieran en tratamiento activo con fármacos biológicos.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Asimismo, se excluyeron:

- ✓ Pacientes que no cumplieran alguno de los criterios de inclusión.
- ✓ Pacientes con un diagnóstico diferente de artropatía.
- ✓ Pacientes diagnosticados en un servicio diferente a Reumatología.
- ✓ Pacientes que hubieran participado en un ensayo clínico durante el periodo de estudio o tres meses antes de iniciar el estudio.

METODOLOGÍA

A nivel administrativo y farmacoterapéutico se distinguen dos tipos de pacientes:

Paciente externo

Se entiende por paciente externo como aquel que recoge medicación SUBCUTÁNEA (SC) en el Servicio de Farmacia (adalimumab, anakinra, certolizumab pegol, etanercept y golimumab) no siendo necesaria la administración por profesional sanitario.

Para este tipo de paciente, se celebraron reuniones entre el personal del Servicio de Farmacia y de Reumatología con la finalidad de poder elaborar un protocolo de actuación dirigido a

pacientes en tratamiento con fármacos biológicos, y sesiones informativas para implantar la prescripción electrónica. El principal motivo de desarrollar el protocolo fue obtener un mejor control clínico debido a que la recogida de medicación al Servicio de Farmacia era mensual mientras que la consulta médica podía ser cada 3 ó 4 meses. Se establecieron las condiciones que debían cumplirse para que la medicación pudiera ser dispensada o las alternativas que se debían adoptar en caso de no control clínico como valorar adelantar la fecha de la próxima consulta o derivar directamente al médico responsable en base a los datos de PCR y EVA.

Cada uno de los pacientes fue informado, de forma oral y escrita, del inicio del seguimiento, en qué consistía y dónde podían contactar en caso de duda. Se diseñó una hoja de información que se entregaba a cada uno de ellos en la primera entrevista (Anexo 1).

Después de que el paciente hubiera dado el consentimiento, se realizaba una entrevista para poder evaluar la convicción a iniciar o seguir el tratamiento, la adherencia, efectos adversos, uso adecuado y racional del medicamento y la evolución de la enfermedad. Para poder llevarlo a cabo se elaboró un formulario que el paciente debía cumplimentar (Anexo 2)

A continuación, el farmacéutico validaba la prescripción electrónica (implantada recientemente) introduciendo, además, el valor de PCR de la analítica más reciente del paciente en la aplicación informática. Por último, se seguían los pasos establecidos en el protocolo consensuado entre los dos servicios.

Paciente ambulante

Se define paciente ambulante como aquel que recibe tratamiento que imprescindiblemente debe ser administrado por profesional sanitario, para lo cual el paciente debe hacer ingreso pero no noche. En este caso se administra fármacos de administración INTRAVENOSA (IV) (abatacept, belimumab, infliximab, rituximab y tocilizumab).

En este caso, el paciente debía ingresar en la Unidad de Medicina Ambulatoria (UMA) para recibir la medicación intravenosa elaborada por el Servicio de Farmacia. Éste era informado sobre el comienzo del estudio, para lo cual se le entregaba una hoja de información elaborada para tal fin (Anexo 3).

Una vez obtenido el consentimiento para su inclusión en el estudio, se entregaba el check-list descrito en el apartado anterior (Anexo 2). Después de ser cumplimentado, se consultaba el valor de PCR y de EVA.

En el caso de detectar algún valor alterado, el farmacéutico se ponía en contacto con el médico responsable para tomar la decisión más conveniente para el paciente.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Se definió en la población de estudio seleccionada:

Variables sociodemográficas:

- Sexo.
- Fecha de nacimiento.
- Prevalencia de las artropatías.
- Distribución de patologías por sexo.

Variables clínicas:

- Diagnóstico.
- Descripción del manejo terapéutico.
- PCR.
- EVA:
 - o Inflamación.
 - o Rigidez matutina.
 - o Dolor.

Variables de tratamiento:

- Valoración del grado de conocimiento de la medicación al inicio del tratamiento.
- Detección de dificultades para la administración del tratamiento subcutáneo.
- Seguimiento de la adherencia al tratamiento subcutáneo.
- Seguridad:
 - o Dolor/enrojecimiento en el punto de inyección.
 - o Reacciones cutáneas.
 - o Infecciones.
 - o Malestar general.
 - o Dolor de cabeza.
 - o Adelgazamiento.
 - o Náuseas y/o vómitos.
 - o Fiebre.
 - o Otros.
 - o Realización de la prueba de la tuberculina y placa de tórax.

Fármacos incluidos: abatacept, adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab y tocilizumab.

Este estudio fue llevado a cabo de acuerdo con los principios éticos de la Declaración de Helsinki. Todos los pacientes incluidos firmaron el consentimiento informado.

ANÁLISIS DE LOS DATOS

Los resultados se han expresado como la media y la desviación típica para variables normales, y con la mediana y percentiles para las variables con distribución no normal.

ETAPA 2: Estudio de utilización de anti-TNF (ADA, ETN e IFX) en artritis reumatoide según práctica clínica habitual.

DISEÑO

Estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico de utilización de anti-TNF llevado a cabo en dos hospitales generales universitarios, Hospital Universitario La Princesa y Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Estudio no intervencionista.

DURACIÓN DEL ESTUDIO

El periodo de análisis considerado comprende desde 1 de octubre de 2006 hasta 1 de octubre de 2010.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron en el estudio aquellos pacientes que, durante el periodo de estudio:

- ✓ Tuvieran una edad igual o superior a 18 años.
- ✓ Estuvieran diagnosticados de artritis reumatoide.
- ✓ Pacientes con diagnóstico confirmado y en seguimiento desde el Servicio de Reumatología.
- ✓ Estuvieran en tratamiento activo con alguno de los tres anti-TNF del estudio: adalimumab, etanercept o infliximab, en monoterapia o en combinación con otros FAMES.
- ✓ Pacientes con un tiempo de tratamiento y seguimiento con alguno de los tres anti-TNF en estudio de al menos seis meses de duración.

Los pacientes incluidos podían constituir varios casos si recibían diferentes tratamientos con anti-TNF de forma secuencial y ser de al menos 6 meses cada uno dentro del periodo de estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- ✓ Pacientes que no cumplieran alguno de los criterios de inclusión.
- ✓ Pacientes con un diagnóstico diferente de artritis reumatoide.
- ✓ Pacientes diagnosticados en un servicio diferente a Reumatología.
- ✓ Pacientes que durante el periodo de estudio hubieran recibido otras terapias biológicas para el tratamiento de su enfermedad diferentes a los anti-TNF del estudio.
- ✓ Pacientes con un seguimiento en Farmacia menor de seis meses.
- ✓ Pacientes que hubieran participado en un ensayo clínico durante el periodo de estudio o tres meses antes de iniciar el estudio.

METODOLOGÍA

Se llevó a cabo la revisión de las historias clínicas de los pacientes, tanto en formato papel como formato electrónico, que cumplieran los criterios de inclusión.

Se diseñó un cuaderno de recogida de datos (CRD) que facilitara el registro y posterior análisis de los mismos (Anexo 4).

Se registraron características demográficas (sexo y edad) y fecha de diagnóstico de la enfermedad. Se revisaron tratamientos previos considerando: 1) FAMEs biológicos de estudio (adalimumab, etanercept e infliximab); 2) FAMEs tradicionales (metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, antipalúdicos y sales de oro) y, 3) otros (AINE y corticoides).

Durante el periodo de estudio se recogió el patrón de uso de anti-TNF en monoterapia o en combinación con otros fármacos. Además, se evaluó la efectividad y la mejoría de los pacientes mediante el DAS28 siguiendo los criterios EULAR.

Por último, se registraron los motivos de cambio de un anti-TNF a otro, en los pacientes en los que se hubiera dado esa situación, y así poder evaluar el perfil de seguridad y eficacia.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Se definió en la población seleccionada a estudio:

Variables sociodemográficas:

- Sexo.
- Fecha de nacimiento.

- Edad al inicio de los síntomas.
- Edad al diagnóstico de artritis reumatoide.

Variables clínicas:

- Descripción del manejo terapéutico.
- DAS28 al inicio de tratamiento con cada anti-TNF, en cada cambio de anti-TNF, modificación de la pauta posológica y en la última visita registrada.
- Objetivo terapéutico: se consideró que un paciente había alcanzado el objetivo terapéutico si alcanzaba un valor de DAS28 < 3,2.
- Grado de actividad del paciente según criterios EULAR al final de cada periodo de tratamiento.
- Valoración de la mejoría del paciente según criterios EULAR.

Criterio de valoración de la actividad del paciente EULAR

DAS28 > 5,1	Alto grado de actividad clínica
DAS28 = 3,2 – 5,1	Moderado grado de actividad clínica
DAS28 < 3,2	Bajo grado de actividad clínica
DAS28 ≤ 2,4	Remisión

Criterio de valoración de la mejoría del paciente EULAR

En función de la diferencia obtenida entre el valor de DAS28 basal y final, la mejoría se clasifica en buena, moderada o ninguna:

- Si el valor final de DAS28 ≤ 3,2, el paciente ha experimentado una mejoría **buena** si el cambio de DAS28 respecto al valor basal es > 1,2; **moderada** si es > 0,6 - ≤ 1,2 y **ninguna mejoría** si la diferencia es ≤ 0,6.
- Si el valor final de DAS28 > 3,2, se obtiene una mejoría **moderada** si la diferencia obtenida es > 1,2 ó > 0,6 - ≤ 1,2 y **no se considera mejoría** si se obtiene una diferencia de DAS28 ≤ 0,6.
- Si el valor final de DAS28 > 5,1, se considera mejoría **moderada** si la diferencia es > 1,2 y **no mejoría** si el cambio con respecto al valor basal es > 0,6 - ≤ 1,2 ó ≤ 0,6.

Variables de tratamiento:

Antes del periodo de estudio (antes de 1 de octubre de 2006):

- Número de FAMEs tradicionales, AINE y/o corticoides administrados.
- Anti-TNF administrados previos al periodo de estudio:
 - o Dosis, pautas y fechas de inicio/finalización del tratamiento.
 - o Motivo del cambio del anti-TNF previo.
- Dosis máxima de MTX recibida.

En el periodo de estudio (1 de octubre de 2006 – 1 de octubre de 2010):

- Número de FAMEs tradicionales, AINE y/o corticoides recibidos concomitantemente.
- Dosis máxima de MTX administrada.
- Primer anti-TNF administrado: se consideró como primer anti-TNF del estudio aquel que el paciente tenía pautado en primer lugar dentro del periodo de estudio. Si la pauta era anterior a la fecha de inicio, se recogía desde el comienzo de tratamiento.
 - o Dosis, pautas y fechas de inicio/finalización del tratamiento.
 - o Motivo del cambio del anti-TNF.
- Segundo anti-TNF y sucesivos: se consideró como fecha de finalización del tratamiento la fecha en la que el clínico suspendió el tratamiento.
 - o Dosis, pautas y fechas de inicio/finalización del tratamiento
 - o Motivo del cambio del anti-TNF.
- Líneas de tratamiento: se consideró anti-TNF en primera línea cuando el paciente no había recibido tratamiento previo con ningún otro anti-TNF.
- Motivos de cambio o finalización:
 - o Fallo primario.
 - o Fallo secundario.
 - o Intolerancia.
 - o Efectos adversos.
 - o Otros.

Los datos de dosis y pautas fueron recogidos con la finalidad de analizar la adherencia a las dosis recomendadas (adalimumab 40 mg cada dos semanas; etanercept 25 mg dos veces a la semana o 50 mg semanalmente; infliximab 3 mg/kg cada ocho semanas después de la tercera infusión) a lo largo del estudio. Estas dosis son las recogidas en ficha técnica y aprobadas por la Agencia Europea del medicamento (EMA).

En función de esto, se consideró “**reducción de dosis**” cuando se disminuía dosis en miligramos o se aumentaba el intervalo posológico, y “**escalada de dosis**” cuando se aumentaba la dosis o se disminuía el intervalo.

Estos cambios se llevaron a cabo de acuerdo con el criterio médico y la conformidad del paciente. Debido a las posibles desviaciones en el diseño del estudio, el patrón de dosis se consideró modificado cuando había un cambio de más del 15% con respecto a la dosis recomendada (lo que corresponde con ± 2 días para adalimumab, ± 1 día para etanercept y $\pm 1,2$ semanas entre tomas de infliximab). Las posibles desviaciones en este apartado podían incluir irregularidades en la adherencia del paciente, errores de dispensación o del propio paciente.

Fármacos a estudio:

- Biológicos anti-TNF: adalimumab, etanercept e infliximab.
- FAMEs tradicionales: metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, antipalúdicos y sales de oro.
- AINE.
- Corticoides.

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético del hospital y fue llevado a cabo de acuerdo con los principios éticos de la Declaración de Helsinki.

ANÁLISIS DE DATOS

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico IBM SPSS® versión 19.0. Se empleó estadística descriptiva, con cálculo de medidas de tendencia central (mediana, moda y media) y dispersión (desviación estándar). Se realizaron estimaciones de intervalos de confianza (IC) del 95%. Las variables continuas se evaluaron con la t de Student (para distribuciones normales) o con el test de Mann-Whitney (distribución no normal). Un valor $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Las diferencias entre las características de los pacientes de las tres cohortes fueron evaluadas mediante el test de chi-cuadrado para variables categóricas y el modelo ANOVA para variables continuas.

Finalmente, para el estudio de supervivencia (persistencia) de los tratamientos se utilizaron las curvas de supervivencia de Kaplan – Meier.

RESULTADOS

V. RESULTADOS

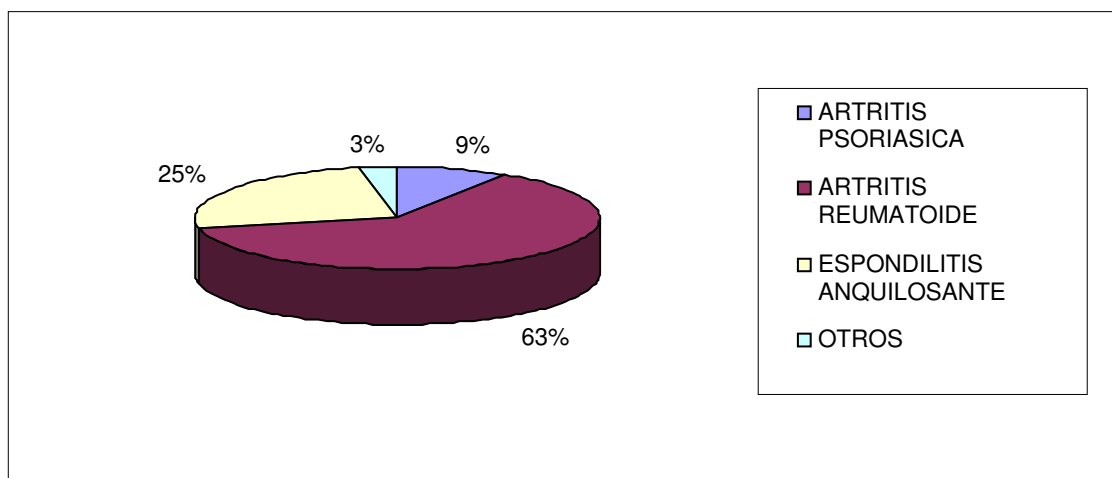
V. A. ETAPA 1: Atención Farmacéutica a pacientes con enfermedades reumatológicas

Características sociodemográficas de la población a estudio

En esta primera etapa del estudio, el número de pacientes de la población a estudio comprendió un total de 214 pacientes. El perfil sociodemográfico se caracterizó por un predominio del género femenino, con 143 (66,8%) mujeres frente a 71 (33,2%) hombres. La mediana de edad fue de 56 años, con una desviación estándar de $\pm 13,9$ años.

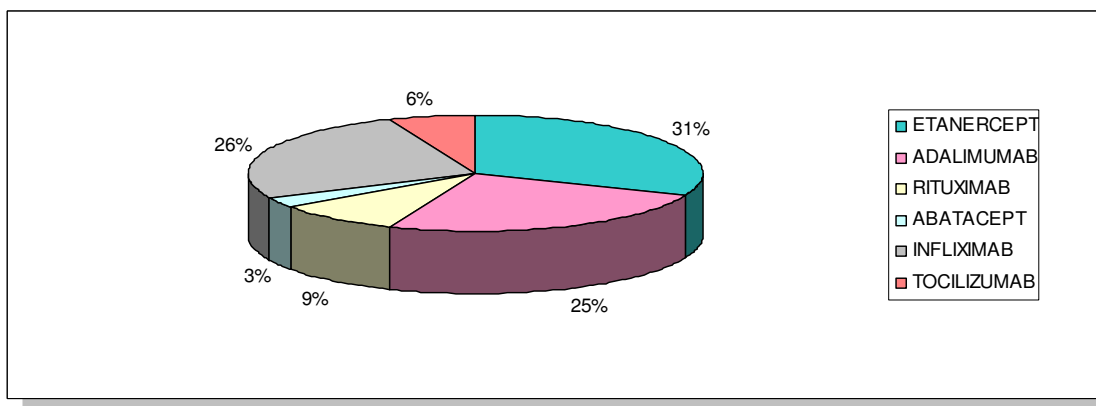
La enfermedad más prevalente fue la artritis reumatoide, en segundo lugar la espondilitis anquilosante, seguido de artritis psoriásica, y por último un grupo heterogéneo que incluye arteritis de Takayasu, enfermedad de Still del adulto, enfermedad de Behçet, lupus eritematoso sistémico y síndrome de Sjögren secundario (Figura 13).

Figura 13. Prevalencia de las artropatías en la población de estudio



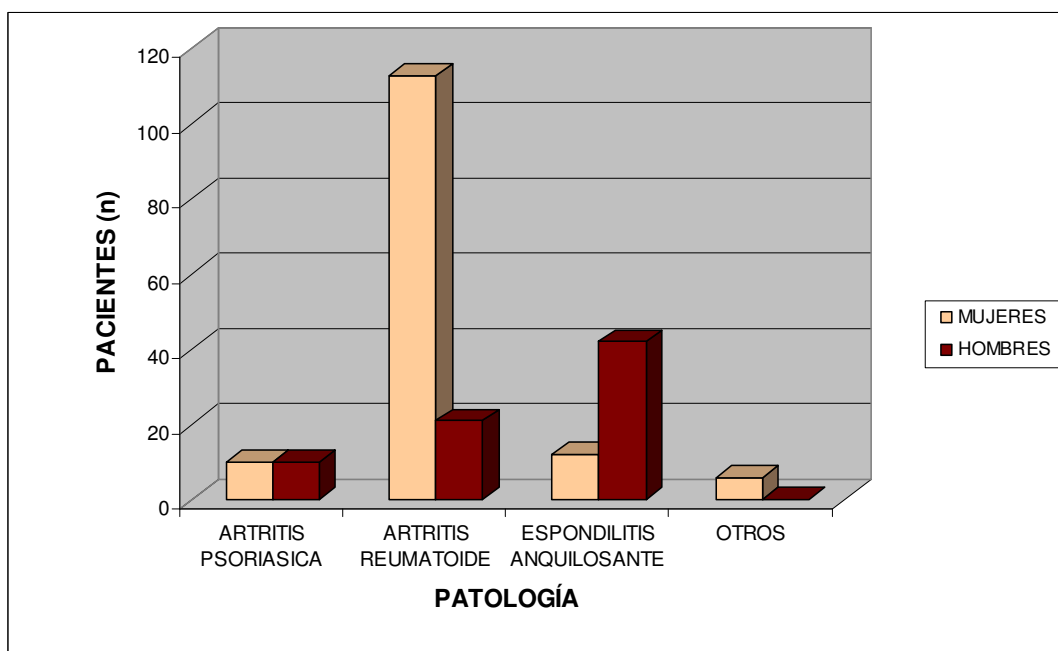
El fármaco más utilizado fue etanercept, seguido de infliximab y de adalimumab, y en menor medida rituximab, tocilizumab y abatacept (Figura 14).

Figura 14. Frecuencia de uso de fármacos biológicos



La distribución de enfermedades por sexos está representada en la Figura 15.

Figura 15. Comparación por sexos de la prevalencia de artropatías



Resultados obtenidos de la colaboración entre Servicio de Farmacia y Reumatología

1. Protocolo de validación

El protocolo de validación elaborado en colaboración con el Servicio de Reumatología para uso interno del Servicio de Farmacia es el siguiente (Figura 16):

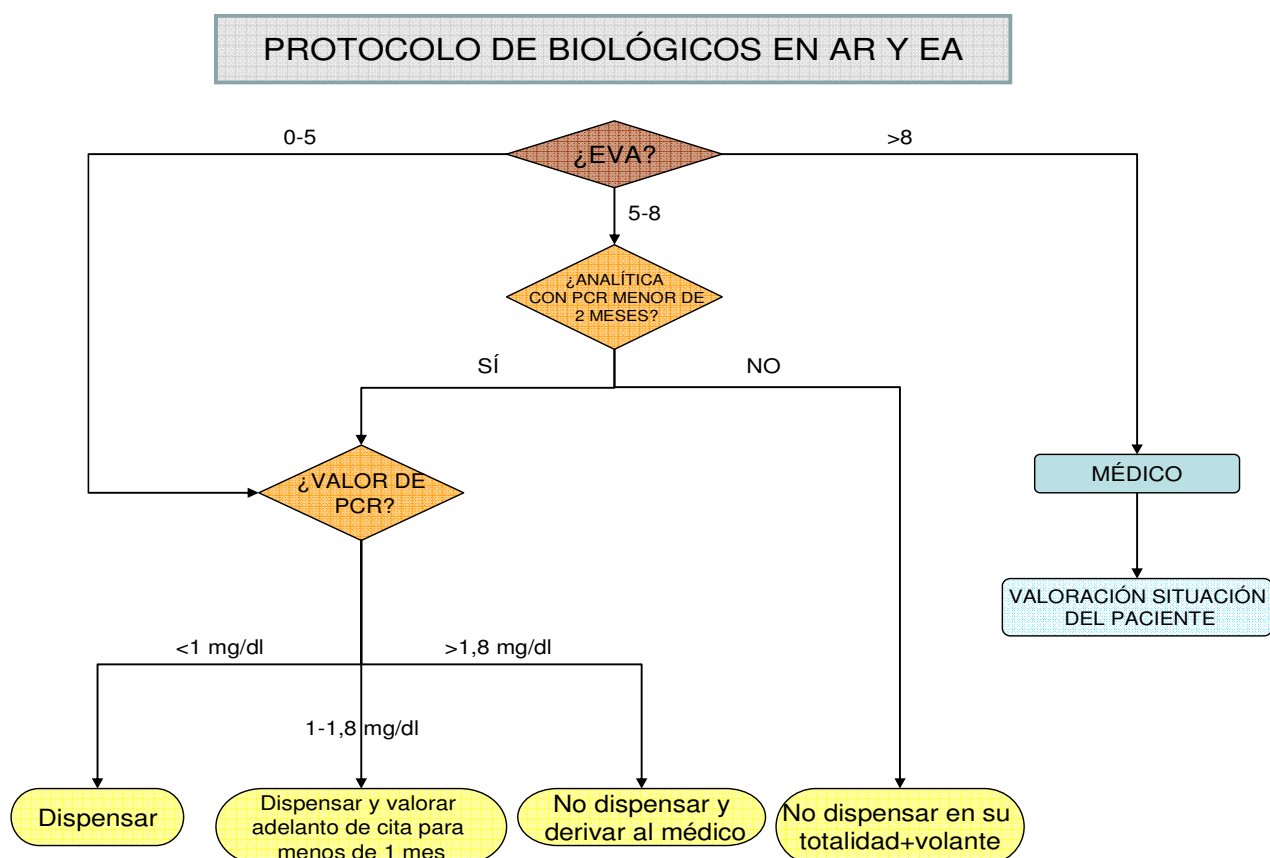
Figura 16. Protocolo de validación



Protocolo de Validación Farmacéutica de las prescripciones de Etanercept (Enbrel®), Adalimumab (Humira®) y Anakinra (Kineret®)

1. Recepción del paciente o persona autorizada debidamente identificada.
2. Introducción del número de historia del paciente para poder acceder a su ficha farmacoterapéutica en el programa “Gestión de Pacientes Externos”.
3. Validar la prescripción electrónica e imprimir la orden médica en caso de que el paciente no disponga de ella o si ha habido cambios en el tratamiento.
4. Proporcionar al paciente el checklist para su cumplimentación.
5. Comprobar la adherencia del paciente y estudiar posibles errores de medicación e interacciones.
6. Abrir la herramienta “Nostradamus”. Dentro de ésta, acceder a la sección de información clínica “Hygeia” introduciendo el nombre de usuario y contraseña personalizada.
7. Elegir la opción de “Pacientes”, y elegir de la lista desplegable “otra búsqueda”. Introducir el número de historia o el nombre del paciente. A continuación aparece el nombre del paciente, el cual se debe clicar. Se abrirá su historial clínico.
8. Acceder al apartado de laboratorio y comprobar el dato de PCR de la analítica más reciente. Introducir el valor en el apartado de “Datos analíticos” del programa.
9. Además, comprobar dato de EVA:
 - **Si EVA se encuentra entre 0 y 5**, se procede a evaluar el dato de PCR:
 - Si es menor de 1 mg/dl, se dispensa la medicación.
 - Si está comprendido entre 1 y 1,8 mg/dl, se debe valorar el adelanto de la siguiente cita para menos de 1 mes.
 - Si es superior a 1,8 mg/dl, el paciente se deriva a su médico.

- **Si EVA está comprendido entre 5 y 8**, se debe valorar la antigüedad del análisis de sangre:
 - Si es menor a 2 meses, se siguen los criterios de PCR expuestos en el punto anterior.
 - Si ha transcurrido más de 2 meses, la medicación no se dispensa en su totalidad y se entrega al paciente un volante para la realización de un nuevo análisis. Una vez realizada la analítica, acudirá de nuevo al Servicio de Farmacia. Hay que asegurar que el paciente disponga de cita para la siguiente analítica en un plazo de 4 meses para disponer de analítica reciente en la siguiente dispensación.
- **Si EVA es superior a 8**, el paciente será derivado directamente a su médico para que valore su situación y tome la decisión más apropiada acorde a ella.



2. Implantación de la prescripción electrónica

Existen dos tipos de programas informáticos en función del tipo de paciente, Gestión de Pacientes Externos y Gestión de Pacientes Ambulantes.

En el programa de “Gestión de Pacientes Ambulantes” se parametrizaron los protocolos de uso de los fármacos intravenosos utilizados en la Unidad de Medicina Ambulatoria para que el

siguiente paso, fuese la prescripción electrónica a partir de los mismos. (Actualmente ya está en funcionamiento la prescripción electrónica, implantada en 2012).

En el programa de “Gestión de Pacientes Externos”, el médico fue formado por el Servicio de Farmacia con el fin de estar capacitado para introducir tanto los nuevos tratamientos como los cambios. De esta forma, en el Servicio de Farmacia se dispensa la medicación una vez validada la prescripción.

Atención farmacéutica

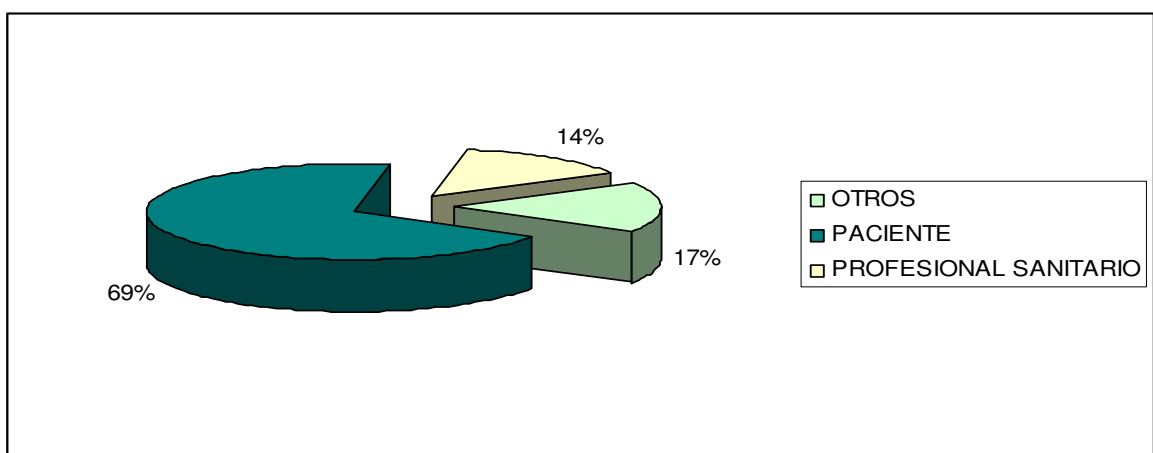
1. Información sobre la medicación al inicio del tratamiento

En el transcurso de la realización de las entrevistas, 5 pacientes iniciaron los tratamientos por primera vez, totalmente seguros y convencidos. De ellos, 4 entendieron claramente la explicación sobre el fármaco, su conservación y administración.

2. Detectar dificultades para administrarse el tratamiento subcutáneo

Más de la mitad de los pacientes prefirieron autoadministrarse el fármaco en lugar de recurrir al profesional sanitario o a algún familiar, amigo, etc. (Figura 17). Ninguno refirió ningún problema de administración indistintamente de la persona que lo administrase.

Figura 17. Persona responsable de la administración del fármaco subcutáneo



3. Seguimiento de la adherencia al tratamiento subcutáneo

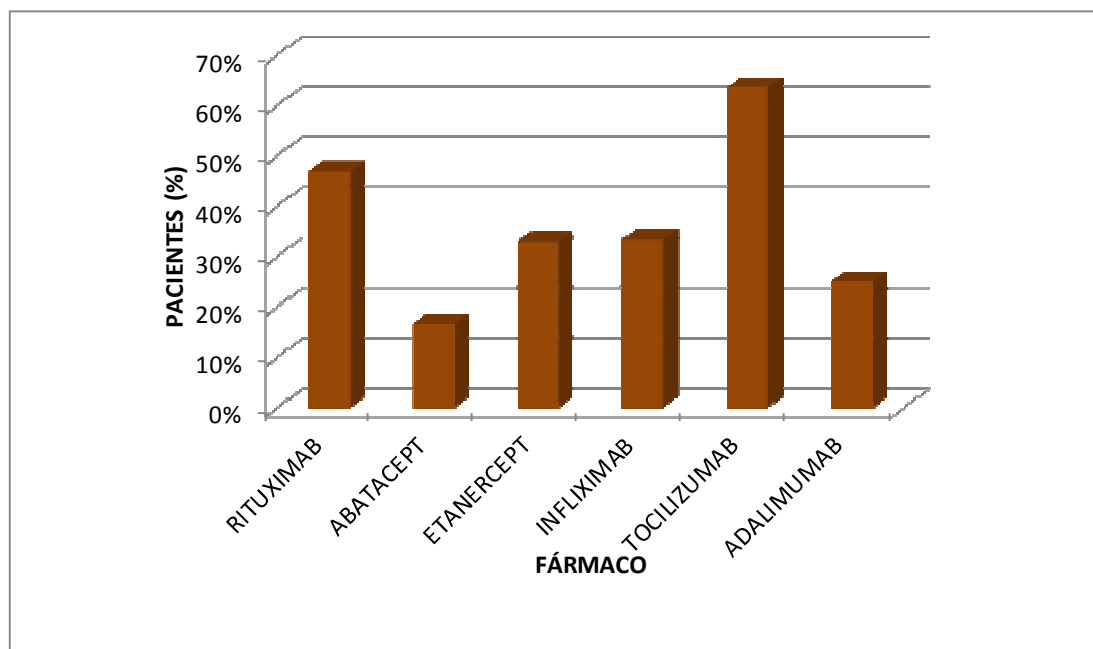
Prácticamente todos los pacientes en tratamiento con fármacos subcutáneos (adalimumab y etanercept) son buenos adherentes, comprendiendo un 87% del total.

De los pacientes no adherentes (13%), 15 admitieron que en alguna ocasión habían olvidado administrarse el medicamento, 2 afirmaron que interrumpían la administración cuando se encontraban bien, y ninguno de ellos dejaba de administrársela cuando se encontraba mal.

4. Seguridad del uso del fármaco: relación de efectos adversos de cada fármaco biológico notificados por la población de estudio

71 pacientes (33,2%) notificaron haber tenido alguna o más de una reacción adversa. En la Figura 18 se desglosan los porcentajes de pacientes en función del fármaco administrado.

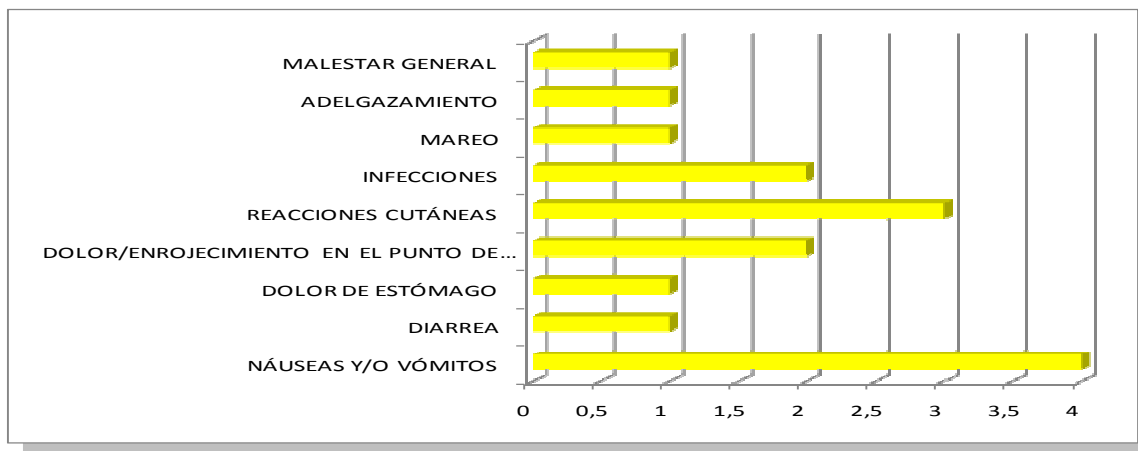
Figura 18. Porcentaje de pacientes con efectos adversos en función del fármaco biológico



A continuación se desglosan los efectos adversos de cada uno de los fármacos biológicos que los pacientes notificaron como consecuencia del tratamiento.

RITUXIMAB: 8 pacientes de 17 declararon haber tenido en algún momento algún problema con la medicación. Éstos se recogen en la Figura 19.

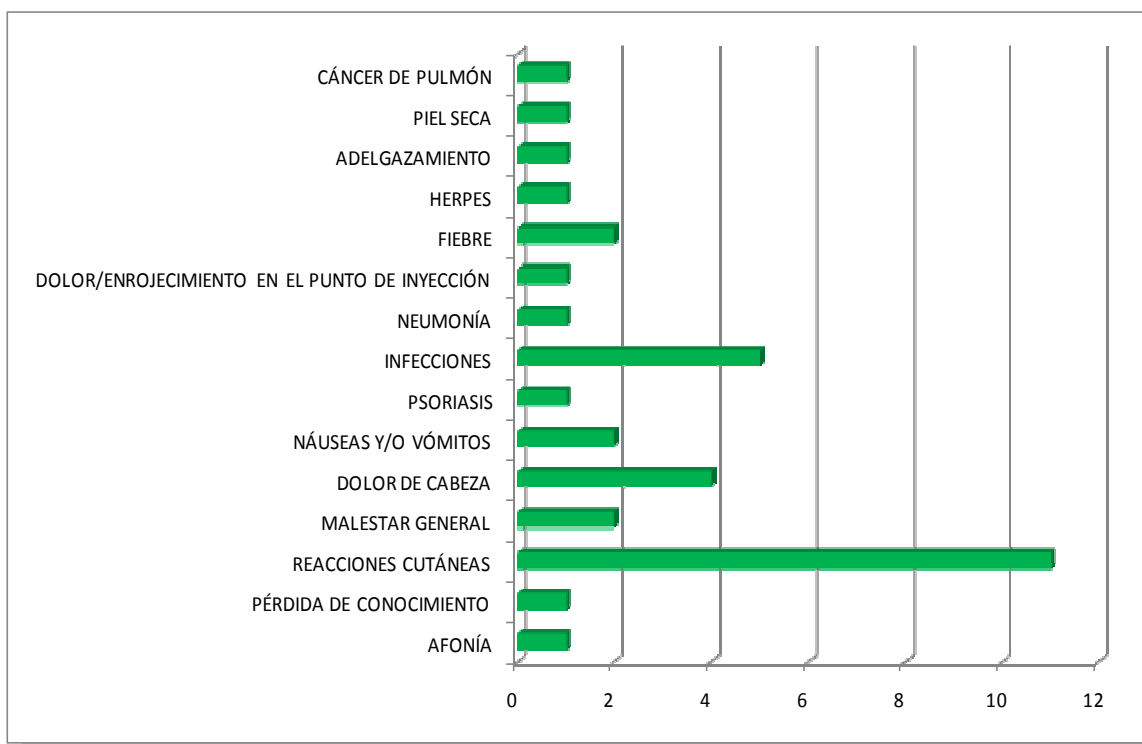
Figura 19. Frecuencia de efectos adversos de rituximab



ABATACEPT: 1 paciente de 6 sufrió con la administración del fármaco reacciones cutáneas, dolor de cabeza, náuseas y/o vómitos, malestar general, aumento de peso y sequedad del globo ocular.

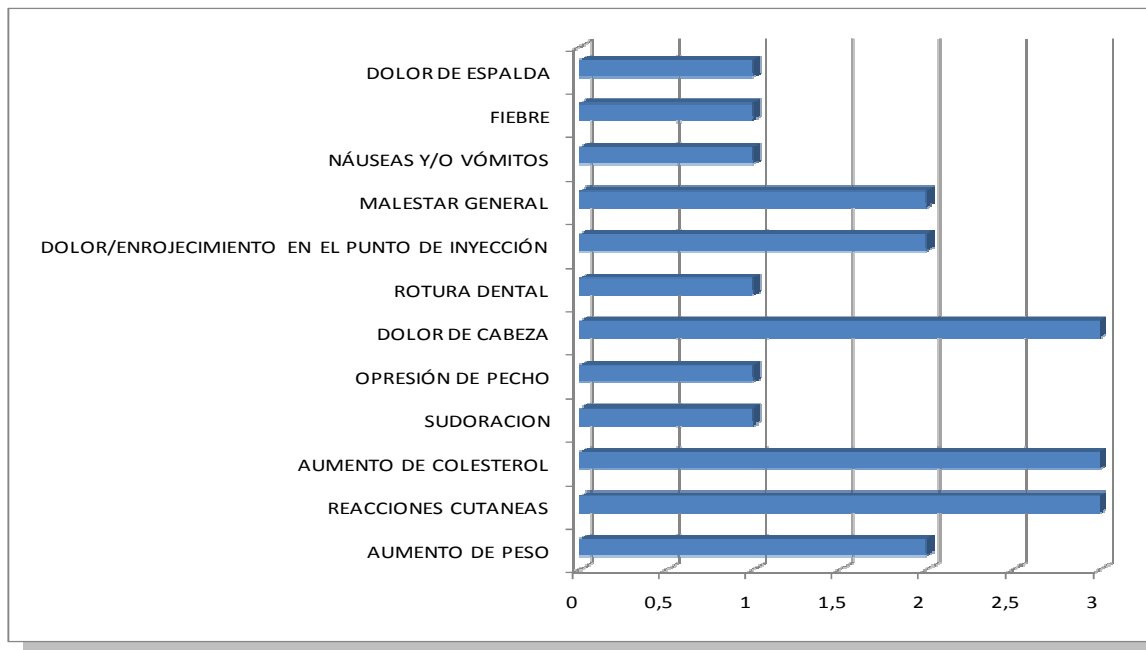
INFLIXIMAB: de 57 pacientes, 19 refirieron haber sufrido siguientes reacciones adversas (Figura 20).

Figura 20. Frecuencia de efectos adversos de infliximab



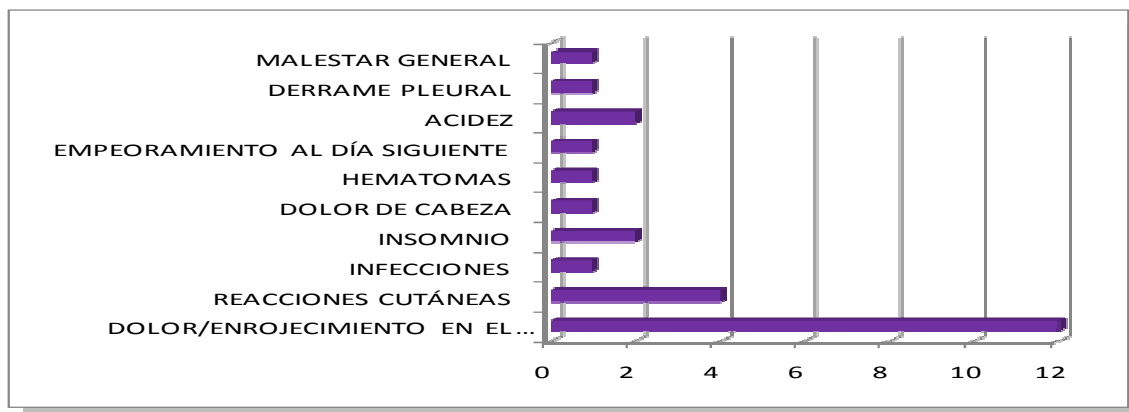
TOCILIZUMAB: 7 de 11 pacientes presentaron los efectos adversos representados en la Figura 21.

Figura 21. Frecuencia de efectos adversos de tocilizumab



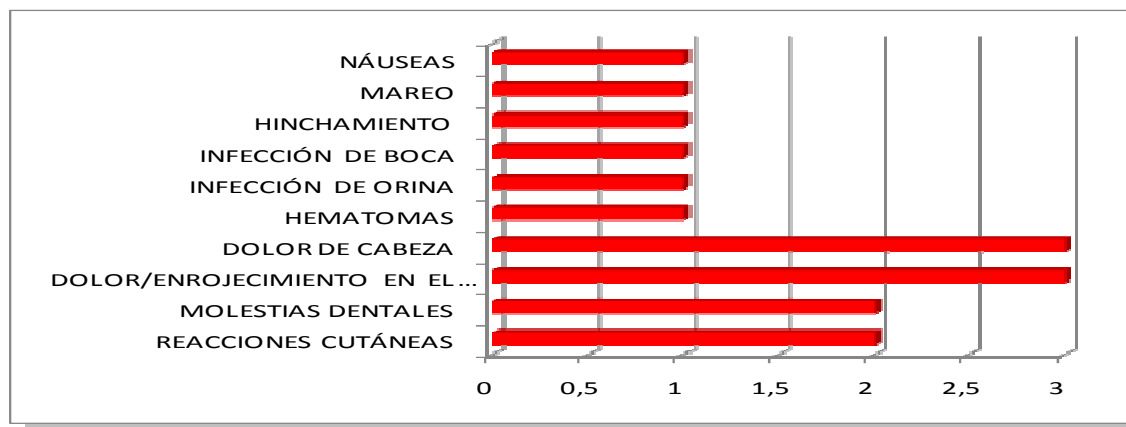
ETANERCEPT: 22 pacientes de un total de 67, afirmaron sufrir problemas relacionados con la medicación (Figura 22).

Figura 22. Frecuencia de efectos adversos de etanercept



ADALIMUMAB: 14 de 56 pacientes, padecieron efectos adversos (Figura 23)

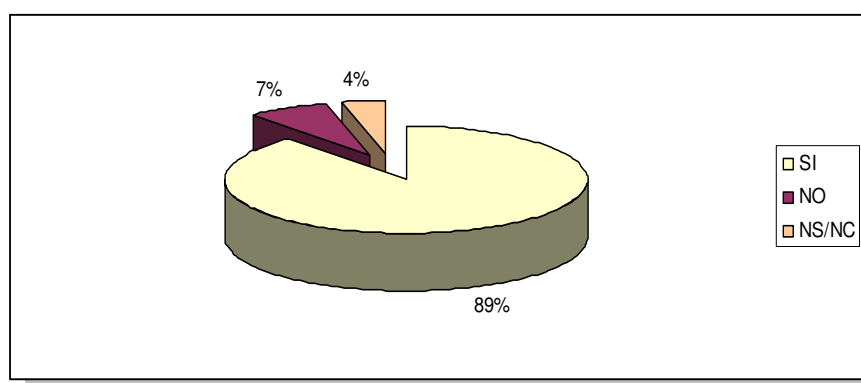
Figura 23. Frecuencia de efectos adversos de adalimumab



OTROS

En pacientes en tratamiento con fármacos biológicos se ha detectado que presentan mayor incidencia de tuberculosis (TBC), por ello, se considera obligado excluir en todo paciente que va a iniciar tratamiento la existencia de tuberculosis activa o contacto reciente con enfermos con TBC, así como investigar la posibilidad de infección tuberculosa latente. Para ello se debe realizar una radiografía de tórax para descartar TBC activa o signos radiográficos concordantes con una antigua infección tuberculosa, así como una prueba de la tuberculina (PPD). Por este motivo se les preguntó a los pacientes si se habían hecho estas pruebas, a lo que contestó la mayoría afirmativamente (Figura 24).

Figura 24. Porcentaje de pacientes a los que se les ha realizado placa de tórax y PPD.



5. Intervenciones farmacéuticas

El Servicio de Farmacia se tuvo que poner en contacto con el Servicio de Reumatología debido a que 7 pacientes en tratamiento con fármacos subcutáneos presentaban valores de PCR elevados: 2 de ellos eran pacientes con enfermedades avanzadas cuyos valores estaban controlados, 1 padecía una infección, 1 iba a comenzar el tratamiento y a 3 pacientes se les reajustó el tratamiento.

En cuanto a los fármacos intravenosos, se detectaron 2 pacientes con PCR demasiado elevadas, 1 paciente necesitó una subida de dosis, y otro mejoró al iniciar tratamiento con un fármaco biológico.

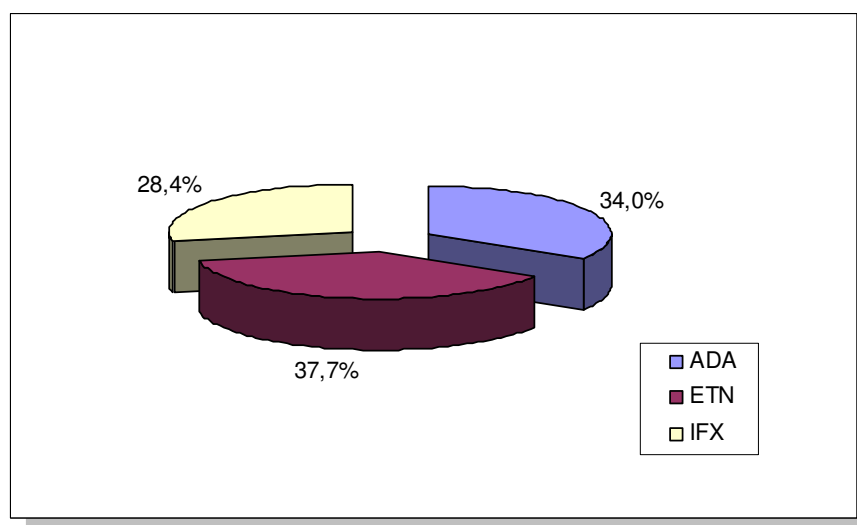
V. B. ETAPA 2: Estudio de utilización de anti-TNF (ADA, ETN e IFX) en artritis reumatoide según práctica clínica habitual.

Características sociodemográficas de la población a estudio

En esta etapa, la población de estudio constituyó un total de 198 pacientes, de los cuales 158 (80,2%) fueron mujeres. La edad media de los pacientes fue 60,7 (DE=13,1) años.

Estos pacientes dieron lugar a un total de 215 casos distribuidos de la siguiente manera: 73 casos de adalimumab, 81 de etanercept y 61 de infliximab (Figura 25).

Figura 25. Tipo de tratamiento



La edad media de los pacientes al diagnóstico fue de 48,0 (DE=14,1) años y en cuanto al tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico, se encontró que en un 76,6% de los pacientes se había diagnosticado una artritis reumatoide de inicio reciente, la cual se define como aquella en la que entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico pasan menos de 4 años de intervalo (Tabla 36).

Tabla 36. Características sociodemográficas				
	ADA	ETN	IFX	p
Casos (n)	73	81	61	
Pacientes (n)	66	71	61	
Edad (años)	61,3 (13,7)	58,1 (13,7)	62,6 (11,8)	ns
Sexo (femenino)	75,8%	76,1%	90,2%	ns
Tiempo transcurrido desde los síntomas hasta el diagnóstico (años)	2,86 (1,02)	3,53 (1,41)	2,93 (1,46)	ns
AR de comienzo reciente (< 4 años entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico) (%)	86,0	72,6	69,4	ns

Los datos están expresados como la media y su desviación estándar.

ADA: adalimumab; ETN: etanercept; IFX: infliximab; ns: no significativo.

Características clínicas previas al inicio del estudio

Antes del periodo de estudio considerado, los pacientes estaban recibiendo tratamiento para su patología, consistente fundamentalmente en FAMEs tradicionales. El número tratado fue de 195 (98%) pacientes con FAMEs tradicionales y/o AINE/corticoides y 136 (69%) con terapia biológica. Los tratamientos podían consistir en los fármacos en monoterapia o una combinación de ellos (Tabla 37).

Dentro de los FAMEs tradicionales se recogió la dosis de metotrexato, obteniendo una dosis máxima media de 14,4 (DE=4,3) mg.

Tabla 37. Fármacos usados antes del periodo de estudio									
	AINE/ corticoides	FAMEs tradicionales					Biológicos		
		MTX	LFL	HCQ	SSZ	Au	ADA	ETN	IFX
N Pacientes (%)	161 (83%)	187 (96%)	109 (56%)	47 (24%)	42 (22%)	37 (19%)	29 (21%)	47 (35%)	60 (44%)
Total Pacientes (%)		195 (98%)					136 (69%)		

MTX: metotrexato; LFL: leflunomida; HCQ: hidroxicloroquina; SSZ: sulfasalazina; Au: sales de oro; ADA: adalimumab; ETN: etanercept; IFX: infliximab.

Por último, se revisaron los motivos de cambio o de suspensión de aquellos pacientes en tratamiento con biológicos (Tabla 38).

Tabla 38. Motivos de suspensión o cambio			
	ADA	ETN	IFX
Fallo primario (n)	1	1	3
Fallo secundario (n)	2	0	5
Intolerancia (n)	1	0	1
Efectos adversos (n)	0	2	5
Otros (n)	1	2	3
Total N (%)	5 (17%)	5 (11%)	17 (28%)

ADA: adalimumab; ETN: etanercept; IFX: infliximab.

Características clínicas dentro del periodo de estudio

Líneas de tratamiento

Un aspecto importante fue determinar en qué líneas de tratamiento se utilizaban cada uno de los anti-TNF para poder determinar sus frecuencias de uso y analizar posteriormente los tratamientos de rescate. Se definió anti-TNF en primera línea cuando el paciente no había recibido tratamiento previo con otro anti-TNF diferente. Según esta definición, en el 11,6% (n=25) de los casos el anti-TNF utilizado había sido administrado como tratamiento de rescate de otro anti-TNF previo recibido antes del periodo considerado (2006 – 2010); el 68,0% habían sido tratados previamente con infliximab, el 20,0% con adalimumab y el 12,0% restante con etanercept. Dentro del estudio se observó que el etanercept fue utilizado en un número mayor de pacientes como primera línea y como tratamiento de rescate que adalimumab e infliximab ($p < 0,05$), sin embargo, significativamente más pacientes en tratamiento con este anti-TNF recibieron terapia previa con diferentes anti-TNF que los pacientes de los otros grupos ($p < 0,05$ vs. adalimumab e infliximab) (Tabla 39).

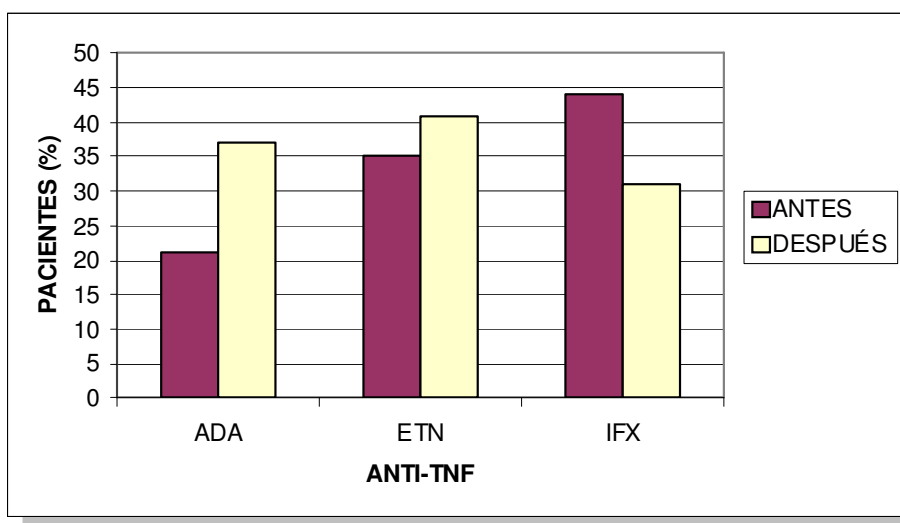
Tabla 39. Líneas de tratamiento				
	ADA N=73	ETN N=81	IFX N=61	p
Tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el primer biológico (años)	7,8 (7,0)	8,4 (8,1)	9,1 (7,9)	ns
Anti-TNF previo al del tratamiento en el estudio (%)	5 (6,9%)	18 (22,2%)	2 (3,3%)	§
▪ ADA	-	4 (22,2%)	1 (50,0%)	
▪ ETN	2 (40,0%)	-	1 (50,0%)	
▪ IFX	3 (60,0%)	14 (77,8%)	-	
Línea de tratamiento dentro del estudio (n):				
▪ Primera	66	71	61	
▪ Segunda	7	9		
▪ Tercera	0	1		

ADA: adalimumab; ETN: etanercept; IFX: infliximab; ns: no diferencias estadísticamente significativas.

§: $p < 0,05$ etanercept vs. adalimumab, etanercept vs. infliximab.

Destacó, también, un cambio en el patrón de uso al finalizar el periodo de análisis ya que descendió el uso de infliximab y aumentó, por consiguiente, el uso de adalimumab y etanercept (Figura 26).

Figura 26. Comparación de uso de anti-TNF antes y después del periodo de estudio



FAMEs

Prácticamente la totalidad de los pacientes estuvieron en tratamiento combinado de FAMEs tradicionales y los anti-TNF de estudio. Sin embargo, la terapia combinada fue mayor dentro del grupo de pacientes tratados con infliximab, seguido del grupo de adalimumab y del de etanercept ($p < 0,05$ vs. adalimumab y etanercept para ambas comparaciones). El FAME tradicional más empleado fue el metotrexato con una dosis máxima media de 13,8 (DE=4,2) mg y similar en los tres grupos ($p=0,657$) pero la dosis actual resultó significativamente inferior al combinarlo con el anti-TNF, independientemente del brazo de tratamiento en comparación con la fase previa del estudio (Figura 27). El segundo FAME más utilizado fue la leflunomida (Tabla 40).

Figura 27. Comparación de pacientes en tratamiento con anti-TNF y metotrexato antes y después del periodo de estudio

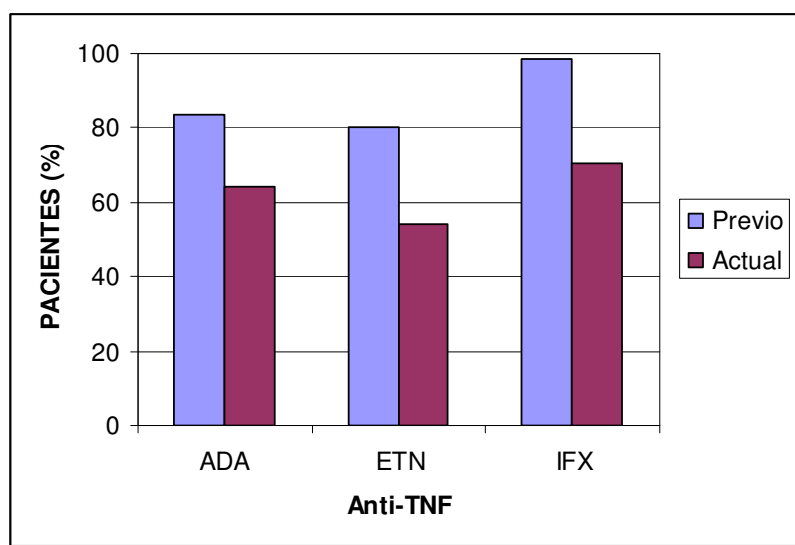


Tabla 40. FAMEs tradicionales				
	ADA N=73	ETN N=81	IFX N=61	P
Pacientes con FAMEs concomitantes (%)	59 (81%)	60 (74%)	55 (90%)	#
Pacientes en tratamiento con (%):				
▪ MTX	47 (80%)	44 (73%)	46 (84%)	
▪ LFL	19 (32%)	22 (37%)	18 (33%)	
▪ SSZ	3 (5%)	3 (5%)	2 (4%)	
▪ HCQ	6 (10%)	3 (5%)	5 (9%)	
▪ Au	0	1 (2%)	1 (2%)	
▪ AINE/corticoides	32 (54%)	37 (62%)	31 (56%)	
Dosis máxima media de MTX (mg)	13,6 (±3,9)	14,3 (±4,5)	13,5 (±4,1)	ns
MTX previo (%)	83,6%	80,3%	98,4%	#
Dosis de MTX previa (mg)	14,9 (4,3)	14,4 (4,2)	13,9 (4,6)	ns
FAMEs previos (%)	89,0%	85,2%	100,0%	#

Los datos están expresados como la media y su desviación estándar.

ADA: adalimumab; ETN: etanercept; IFX: infliximab; MTX: metotrexato; FAME: fármacos modificadores de la enfermedad; ns: no diferencias estadísticamente significativas.

#: p < 0,05 infliximab vs. adalimumab, infliximab vs. etanercept;

Dosis empleadas

En cuanto a las dosis usadas, se muestran las dosis medias de los tres fármacos en la Tabla 41. Se entiende como pauta de tratamiento estándar la recogida en ficha técnica (FT); pauta desescalada como aquella en la que se disminuye dosis o se aumenta el intervalo entre administraciones y; pauta incrementada como un aumento de dosis o una reducción del intervalo posológico.

Adalimumab y etanercept consiguieron disminuir sus dosis (pauta desescalada), con respecto a la recogida en FT, un 7% y 19%, respectivamente, mientras que las de infliximab aumentaron un 36% (p < 0,05).

Tabla 41. Dosis empleadas			
	ADA	ETN	IFX
Casos	73	81	61
Dosis FT (mg)	40 mg/2 semanas	50 mg/semana	3 mg/kg/8 semanas
Dosis medias empleadas en el estudio (mg)[†]	37,21±9,61 mg/ 2 semanas	40,50±13,46 mg/ semana	4,07±1,13 mg/kg/ 8 semanas
% de la dosis de FT	93,02%	81,00%	135,73%

ADA: adalimumab; ETN: etanercept; IFX: infliximab; FT: ficha técnica.

[†]: p < 0,05 entre todos los grupos.

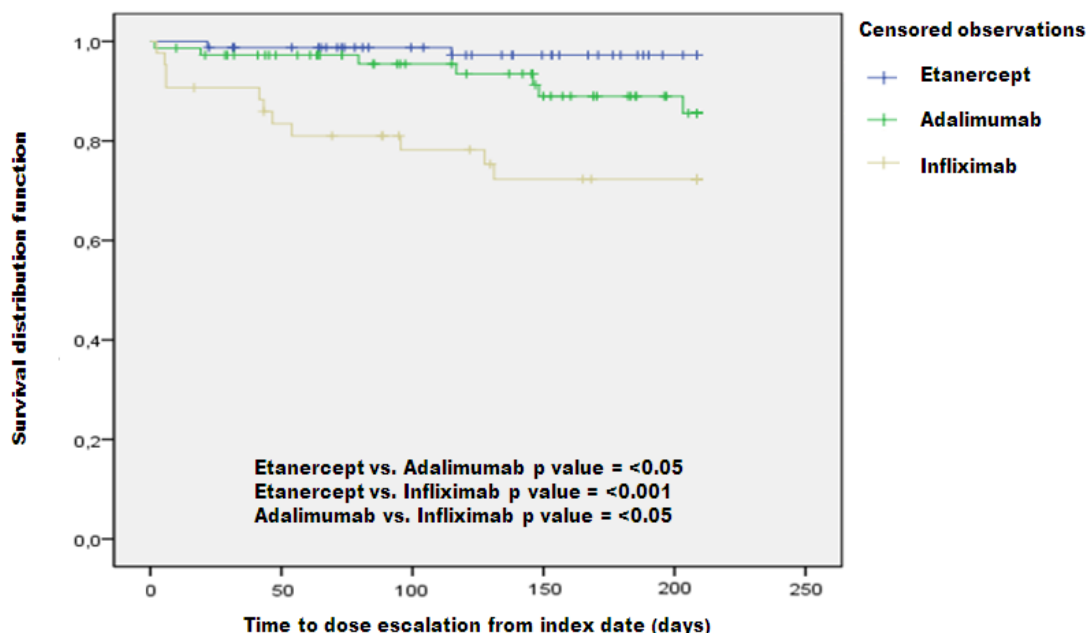
Se llevó a cabo un análisis de supervivencia o persistencia de los distintos tratamientos anti-TNF, entendiendo como supervivencia acumulada a la permanencia en una dosis igual o inferior a las recomendadas en FT para cada tratamiento a lo largo de los 4 años de estudio (Figura 28). En el caso de infliximab, 18 de los 61 pacientes tenían la dosis incrementada antes de comenzar el estudio, de forma, que no se tuvieron en cuenta para el análisis de supervivencia (el tamaño muestral pasó a ser de 43 pacientes) (Tabla 42). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$). Las pérdidas obtenidas fueron resultado de incrementos de dosis. La necesidad de escalar la dosis fue 4,4 veces mayor en pacientes tratados con adalimumab y 11,8 mayor en los pacientes con infliximab en comparación con los pacientes tratados con etanercept.

Tabla 42. Persistencia de la dosis (FT o menor) durante los 4 años de seguimiento			
	N total	Número pérdidas	% Pérdidas
ADA	73	7	9,6%
ETN	81	2	2,5%
IFX	43	11	25,6%

ADA: adalimumab; ETN: etanercept; IFX: infliximab.

$p < 0,05$

Figura 28. Análisis de supervivencia



Objetivo terapéutico

La efectividad, definida como el porcentaje de pacientes que consiguieron obtener un DAS28 final < 3,2, se alcanzó en un 65,1% de los pacientes; un 67,12%, 65,43% y 62,30% de los pacientes tratados con adalimumab, etanercept e infliximab, respectivamente, aunque no existen diferencias significativas entre los tres anti-TNF ($p=0,841$).

En la tabla 43 se muestra el grado de actividad según criterios EULAR al que llegaron los pacientes al cierre del estudio.

Tabla 43. Grado de actividad al finalizar el estudio según criterios EULAR						
	ADA		ETN		IFX	
	n	%	n	%	n	%
Remisión	38	52,05%	31	38,27%	27	44,26%
Baja	11	15,07%	22	27,16%	11	18,03%
Objetivo terapéutico	49	67,12%	53	65,43%	38	62,30%
Media	18	24,66%	20	24,69%	16	26,23%
Alta	6	8,22%	8	9,88%	7	11,48%
No objetivo terapéutico	24	32,88%	28	34,57%	23	37,70%

ADA: adalimumab; ETN: etanercept; IFX: infliximab.

$p=0,841$

DAS28

El DAS28 medio inicial fue 4,36 (DE=1,53), lo que se corresponde con una artritis reumatoide de actividad moderada según los criterios de clasificación EULAR. No existen diferencias estadísticamente significativas entre el valor de DAS28 y el anti-TNF utilizado ($p=0,377$).

Al final del estudio, el DAS28 medio alcanzado fue de 2,98 (DE=1,41) correspondiente a un grado de actividad bajo, y tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas con el anti-TNF utilizado ($p=0,546$) (Tabla 44).

Valoración de la mejoría del paciente

Según los criterios EULAR de valoración de la mejoría, el 45,58% de los pacientes experimentaron una mejoría buena, el 25,12% moderada y el 29,30% restante no presentaron ninguna mejoría. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el nivel de mejoría del paciente alcanzado y el tratamiento biológico recibido durante el estudio ($p=0,179$) (Tabla 44).

Tabla 44. Efectividad				
	ADA N=73	ETN N=81	IFX N=61	p
DAS28 medio basal	4,51 (1,44)	4,41 (1,49)	4,17 (1,66)	0,377
DAS28 medio final	2,85 (1,36)	2,96 (1,43)	3,14 (1,44)	0,546
Pacientes con bajo grado de actividad o remisión (Efectividad) (%)	49 (67,12%)	53 (65,43%)	38 (62,30%)	0,841
Pacientes con mejoría (criterios EULAR) (%)	37 (50,68%)	38 (46,91%)	23 (37,70%)	0,179
▪ Buena	20 (27,40%)	20 (24,69%)	14 (22,95%)	
▪ Moderada	16 (21,92%)	23 (28,40%)	24 (39,35%)	
▪ No mejoría				

DAS28: Disease Activity Score; ADA: adalimumab; ETN: etanercept; IFX: infliximab.

Efectividad según control clínico

Para analizar la relación entre la dosis y la efectividad, las pautas posológicas se consideraron modificadas cuando se producía un cambio de dosis por encima del 15% de la dosis recomendada. Los casos se clasificaron en “control clínico” (DAS < 3,2) y “no control clínico” (DAS28 > 3,2) (Tabla 45). En comparación con las dosis estándar, la dosis media en el grupo “control clínico” fue un 8,30% más baja (dosis desescalada) para adalimumab y un 22,60% menor para etanercept, pero un 34,50% mayor (dosis incrementada) para infliximab. Otro dato de interés fue que entre los pacientes controlados clínicamente, un 36,73% de los casos con adalimumab y un 52,83% de los de etanercept permanecieron con las dosis desescaladas. Por el contrario, un 76,32% de los pacientes con infliximab requirieron un incremento de dosis para lograr el control clínico.

Tabla 45. Análisis de dosis y efectividad para cada grupo de estudio						
	ADA		ETN		IFX	
	CONTROL CLÍNICO N=49	NO CONTROL CLÍNICO N=24	CONTROL CLÍNICO N=53	NO CONTROL CLÍNICO N=28	CONTROL CLÍNICO N=38	NO CONTROL CLÍNICO N=23
Dosis incrementada	8,16%	12,50%	1,89%	7,14%	76,32%	73,91%
Dosis FT ±15%	55,10%	62,50%	45,28%	57,14%	15,79%	17,39%
Dosis desescalada	36,73%	25,00%	52,83%	35,71%	7,89%	8,70%
% de la dosis de FT	91,71%	95,69%	77,40%	87,80%	134,50%	137,75%

ADA: adalimumab; ETN: etanercept; IFX: infliximab; FT: ficha técnica.

Las diferencias obtenidas son estadísticamente significativas entre infliximab y etanercept, y entre infliximab y adalimumab pero no entre etanercept y adalimumab.

Motivos de finalización de tratamiento

La principal causa de suspensión del tratamiento para los tres anti-TNF fue el fallo secundario. Sin embargo, no existen diferencias entre los tres grupos de anti-TNF y los pacientes que tuvieron que suspender el tratamiento durante el periodo de estudio (Tabla 47).

Tabla 47. Motivos de suspensión de tratamiento			
	ADA	ETN	IFX
Casos	73	81	61
Fallo primario (n)	2	1	2
Fallo secundario (n)	4	6	3
Intolerancia (n)	0	0	1
Efectos adversos (n)	2	2	1
Otros (n)	1	1	1
Total N (%)	9 (12,3%)	10 (12,3%)	8 (13,1%)

ADA: adalimumab; ETN: etanercept; IFX: infliximab.

DISCUSIÓN

VI. DISCUSIÓN

VI. A. ETAPA 1: Atención Farmacéutica a pacientes con enfermedades reumatológicas

Perfil sociodemográfico básico de los pacientes

Se corresponde con una población típica de pacientes con enfermedades reumatológicas donde sus prevalencias coinciden con la bibliografía revisada: la artritis reumatoide es la patología más frecuente seguida por las espondiloartropatías. Dentro de estas últimas, la espondilitis anquilosante es más frecuente que la artritis psoriásica. Presentan una edad media de 56,0 (DE=13,9) años con lo que se ajusta a la edad media de presentación de estas patologías.

La distribución por sexos en la población de estudio presentó un predominio de mujeres en artritis reumatoide, hombres en espondilitis y prácticamente igual para artritis psoriásica.

Todas las patologías cumplen los criterios diagnósticos ya descritos.

Protocolo de validación

La validación farmacéutica de la prescripción médica es una actividad de prevención, identificación y/o resolución de problemas relacionados con la medicación para incrementar la calidad de los procesos de prescripción y preparación de medicamentos. El proceso de validación en el ámbito sanitario detecta incidencias en el 15,5% de las prescripciones médicas que requieren validación farmacéutica¹¹³.

Debido a las particularidades que caracterizan a las enfermedades reumáticas (dolor, inflamación articular, alta morbi-mortalidad, peor calidad de vida y mayor coste) es fundamental llevar a cabo, desde el punto de vista farmacéutico, una correcta validación.

Para realizar este proceso, una de las metas del estudio fue crear y establecer un protocolo de validación cuyo objetivo principal fuera poder evitar errores asociados a la prescripción y dispensación para mejorar la seguridad y la calidad del proceso. Además, permitió coordinar las funciones del Servicio de Farmacia con las del Servicio de Reumatología con la integración del farmacéutico en el equipo multidisciplinar.

Aplicado a nuestros pacientes, el protocolo permitió que pudiéramos actuar en el 4,2% de los pacientes al presentar valores elevados de PCR que de otra forma hubieran pasado desapercibidos. Se puede decir que la elaboración de este protocolo mejoró la atención al paciente y el control de su tratamiento.

Prescripción electrónica

En los artículos revisados en los que comparan los errores de medicación cometidos con prescripción electrónica versus prescripción manual se encuentra que disminuyen los posibles errores en aproximadamente un 50%^{114,115}.

La implantación de la prescripción electrónica supuso un gran avance en el servicio. Nos permitió obtener múltiples ventajas como ya se han enumerado en diversos artículos^{114,115} como estandarizar la práctica clínica, mejorar la comunicación entre servicios y evitar la transcripción de la orden médica. No tener que llevar a cabo la transcripción de la prescripción conllevó a obtener un proceso más ágil, de mayor calidad y de mayor seguridad al poder evitar errores de medicación.

Atención farmacéutica

Información sobre la medicación al inicio del tratamiento. Detección de dificultades para administrarse el tratamiento subcutáneo

Dentro de la atención farmacéutica, el farmacéutico desempeña un papel fundamental en los inicios de tratamiento ya que se pueden tomar las medidas necesarias para que se realice de forma correcta, segura y eficaz.

Existen numerosos artículos en los que se pone de manifiesto el beneficio que obtienen los pacientes de la atención farmacéutica. En general, la satisfacción de los pacientes en las unidades de pacientes externos en el Servicio de Farmacia se mide mediante encuesta, al igual que en este estudio, ya que se considera un instrumento asequible, fácil y rápido de cumplimentar. Los aspectos a valorar suelen ser el espacio físico, la dispensación y la consulta farmacéutica. En todos ellos, las medias de puntuación más altas se correspondieron con la consulta, en cuanto información recibida y habilidades del farmacéutico, variando entre un 56 y un 98%¹¹⁶⁻¹¹⁹.

En esta parte del estudio, prácticamente la totalidad de los pacientes ya estaban en tratamiento. Sólo 5 (2,33%) pacientes iniciaron terapia con fármacos biológicos subcutáneos, a los cuales se proporcionó la información necesaria sobre su tratamiento, la forma de administración y conservación de la medicación. Se obtuvo un impacto positivo ya que 4 (80%) de los 5 pacientes consideraron importante el hecho de recibir información clara y concisa, lo que encaja con los resultados obtenidos por los otros autores.

En cuanto a la administración de fármacos subcutáneos, hay que considerar que es una vía que presenta bastantes ventajas ya que es de fácil acceso, manejo sencillo, poco dolorosa y con pocas complicaciones, lo que ofrece la posibilidad de que sea el propio paciente el que lleve a cabo el proceso de administración, aumentando su calidad de vida y evitando estancias en el

hospital. No obstante, es preciso proporcionar información sobre la técnica de administración y el dispositivo (jeringa precargada, pluma...) para lo que el farmacéutico es una pieza clave como técnico del medicamento. La información proporcionada por el farmacéutico en una unidad de pacientes externos fue uno de los puntos más valorados en los diferentes artículos, como ya se ha comentado¹¹⁶⁻¹¹⁹.

El objetivo al incorporar esta pregunta en el cuestionario fue poder detectar problemas y resolverlos en el caso de que fuera el paciente quien se administraba el fármaco, siendo éste el caso en más de la mitad de los pacientes. Ninguno refirió ningún problema de administración después de la información proporcionada por el farmacéutico, para lo cual se contó con ayuda de folletos informativos.

Seguimiento de la adherencia al tratamiento subcutáneo

La falta de adherencia al tratamiento farmacológico se considera un problema relevante en la práctica clínica diaria y, en especial en el caso de las enfermedades crónicas. Se ha visto que la artritis reumatoide se asocia con una alta tasa de discapacidad, depresión y otros trastornos psicológicos que conlleva a una disminución de la calidad de vida, y por tanto, puede dar lugar a una baja adherencia terapéutica²⁰.

En los pacientes ambulatorios no se midió la adherencia, ya que presentaban una gestión diferente en cuanto a que eran citados en la Unidad de Medicina Ambulatoria del hospital con una cita muy señalada, preparada con tiempo, y recordada a menudo, y la administración del fármaco era realizada por profesional sanitario.

En los pacientes externos se midió la adherencia mediante el Test de Morisky-Green, con el cual pudimos comprobar que eran buenos adherentes con una tasa del 87%. Los pacientes no adherentes constituyeron un 13%, porcentaje que se encuentra por debajo de las cifras obtenidas de otras enfermedades crónicas. Existen pocos estudios sobre este tema y la mayoría de los datos se corresponden con las enfermedades crónicas más frecuentes como la hipertensión arterial, las dislipemias o la diabetes. Se estima que, en general, un 20 – 50% de los pacientes no toma su medicación como está prescrita^{120,121}.

El principal motivo de no adherencia en la población de estudio fue debido a omisión de dosis por olvido de los pacientes y minoritariamente, la no administración fue intencionada por no presentar síntomas. En esto, se coincide con la no adherencia de las enfermedades crónicas que ya se han comentado ya que en ellas la causa más frecuente son los olvidos en la toma de medicación, observándose un mayor incumplimiento entre los pacientes de mayor edad, mujeres y en los pacientes con depresión. Sin embargo, otras causas incluyen la presencia de efectos adversos, una información deficiente aportada por el personal sanitario o dificultades de comprensión del paciente sobre su enfermedad, hechos que no se han encontrado en este estudio^{120,121}.

Evaluar la seguridad del uso del fármaco: relación de efectos adversos de cada fármaco biológico notificados por la población de estudio

Un 33% de los pacientes de la población de estudio notificaron efectos adversos, siendo diferentes en función del fármaco biológico administrado. El fármaco con mayor proporción de pacientes que sufrieron reacciones adversas fue el tocilizumab, seguido por rituximab, infliximab, etanercept, adalimumab y con menor porcentaje el abatacept.

Los fármacos de administración subcutánea, adalimumab y etanercept, produjeron con mayor frecuencia dolor y/o enrojecimiento en el punto de inyección, reacciones cutáneas y cefaleas. Las manifestaciones cutáneas son muy comunes entre los fármacos que se administran por esta vía. Diversos estudios han medido la seguridad de estos fármacos como el Dr. Zaragoza y colaboradores que midieron la seguridad de etanercept a largo plazo en pacientes con psoriasis asociada o no a artropatía, sin embargo, obtuvieron que los efectos adversos gastrointestinales fueron los más frecuentes (diarrea, náuseas y vómitos)¹²². En el estudio de L. Bernal y colaboradores se incluyeron pacientes diagnosticados de artritis reumatoide en tratamiento con adalimumab y etanercept para medir eficacia y cuantificar las reacciones adversas, de las cuales, las más frecuentes fueron las reacciones cutáneas¹²³. Otro estudio llevado a cabo es el de la Dra. Pérez Zafrilla y colaboradores en el cual estimaron la frecuencia de aparición de reacciones relacionadas con la administración de los anti-TNF; las reacciones adversas que registraron con mayor número de pacientes para adalimumab y etanercept fueron las reacciones cutáneas, en concreto erupción y prurito, respectivamente¹²⁴.

Con respecto a la ficha técnica de ambos medicamentos, las reacciones en la zona de inyección están clasificadas como muy frecuentes^{103,105}. Por todo lo expuesto, en este estudio se han obtenido datos muy similares.

Los fármacos biológicos intravenosos, rituximab, infliximab, tocilizumab y abatacept, presentaron reacciones adversas más heterogéneas.

En el caso de abatacept, las principales reacciones adversas fueron náuseas y/o vómitos, reacciones cutáneas y cefalea. En los estudios revisados¹²⁵⁻¹²⁹ se hace un resumen de las reacciones adversas observadas en los diferentes ensayos clínicos llevados a cabo con abatacept, siendo las reacciones más frecuentes cefalea, náuseas e infecciones respiratorias, lo que es similar a nuestros datos.

Los efectos adversos más frecuentes de rituximab notificados por los pacientes fueron las reacciones cutáneas y náuseas y/o vómitos. Está bien descrito en la bibliografía existente que la mayoría de las reacciones adversas de este fármaco son debidas a la propia infusión (prurito, urticaria, fiebre, hipo e hipertensión), ocurriendo con mayor frecuencia en la primera infusión y reduciéndose con la premedicación y la administración adecuada del fármaco^{109,130-132}.

Los pacientes con infliximab destacaron la presencia de reacciones cutáneas. Al igual que el rituximab, el infliximab es un fármaco que se asocia a reacciones agudas relacionadas con la

perfusión que incluyen shock anafiláctico y reacciones de hipersensibilidad con manifestaciones cutáneas^{104,131}.

Por último, los efectos adversos más destacados del tocilizumab fueron reacciones cutáneas, hipercolesterolemia y cefalea. Según la ficha técnica, la hipercolesterolemia es descrita como una reacción adversa muy frecuente y las reacciones cutáneas (erupción, prurito, urticaria) y la cefalea como reacciones frecuentes¹¹¹. La mayoría de los autores como Rueda¹³³ o el artículo de revisión realizado por Martínez Morillo¹³⁴ se centran más en las infecciones producidas por tocilizumab, por lo que no se puede comparar con los datos de este estudio.

En general, las reacciones adversas producidas por estos fármacos biológicos en la población a estudio fueron leves o moderadas, coincidiendo con las conclusiones de otros autores.

En todos los documentos de consenso, artículos publicados y en la ficha técnica de cada uno de los fármacos, se refleja que existe una mayor incidencia de infecciones en pacientes tratados con fármacos biológicos, generalmente del tracto respiratorio, la piel y el tracto genitourinario. Una infección activa, sistémica o localizada, constituye una contraindicación para el inicio de la terapia biológica^{20,35,103-112,122,134}. Los pacientes de la población de estudio notificaron haber experimentado algún tipo de infección a lo largo del tratamiento pero nunca padecerla al inicio del tratamiento.

También se ha detectado una mayor incidencia de tuberculosis en este tipo de pacientes, por lo que los expertos consideran de obligado cumplimiento excluir la presencia de tuberculosis activa o contacto reciente con enfermos con tuberculosis, así como investigar la posibilidad de tuberculosis latente principalmente, mediante radiografía de tórax y la prueba de la tuberculina^{20,35,103-112,122-134}. La mayoría de los pacientes afirmaron haberse sometido a ambas pruebas, lo que confirma una buena práctica clínica. Hubo pacientes que declararon no haberse realizado una o ambas pruebas, por lo que se puede suponer que las pruebas fueron realizadas pero desconocían la finalidad. Sin embargo, esta hipótesis no está confirmada.

Registro y análisis de las intervenciones farmacéuticas

Las intervenciones llevadas a cabo por el farmacéutico se basaron fundamentalmente en los valores de PCR y EVA. En toda la bibliografía revisada, los reactantes de fase aguda son los datos de laboratorio más utilizados para valorar la actividad de la enfermedad en las artropatías, resaltando la PCR sobre la VSG^{20,27}.

Se realizaron un 4,2% de intervenciones. Comparando los fármacos subcutáneos e intravenosos hubo mayor necesidad de intervenir en el caso de los subcutáneos. La razón más lógica que se postula es que los pacientes con fármacos de administración intravenosa, a diferencia de los

subcutáneos, necesitaban un control y posterior aprobación por parte del médico antes de su administración

De esas intervenciones realizadas, prácticamente la mitad (44,4%) condujeron a un reajuste de la dosis.

Al igual que ya se ha comentado anteriormente, la participación del farmacéutico aportó valor añadido a la farmacoterapia. En general, desde el inicio de la colaboración con el Servicio de Reumatología, la actitud fue favorable.

La labor fundamental del farmacéutico consistió en conseguir una utilización racional del medicamento pero no solo a nivel económico, sino también basado en criterios farmacológicos. Por esta razón, las sugerencias por parte del farmacéutico obtuvieron un grado de aceptación bastante alto. Además, la presencia del farmacéutico permitió poder agilizar la intervención al tener mayor acceso a la historia clínica del paciente, al concretar la indicación y poder detectar contraindicaciones, sobre o infradosificaciones, etc.

Por tanto, la figura del farmacéutico debe constituir un elemento de ayuda y consulta, llegando a convertirse en una persona de referencia.

VI. B. ETAPA 2: Estudio de utilización de anti-TNF (ADA, ETN e IFX) en artritis reumatoide según práctica clínica habitual.

Perfil sociodemográfico básico de los pacientes

La población de estudio se corresponde con una artritis reumatoide típica que cumple los criterios diagnósticos ACR/EULAR con predominio de mujeres y una edad media al diagnóstico de 48,0 (DE=14,1) años.

En la mayoría de los pacientes (76,6%) se diagnosticó una artritis de comienzo reciente lo que permitió poder instaurar un tratamiento precoz con la finalidad de controlar los síntomas y retrasar la evolución de la enfermedad dando como resultado una enfermedad de curso más benigno según se recoge en diversas guías como la GUIPCAR²⁰ o la Guía Clínica Escocesa de Manejo de AR temprana¹³⁵.

Línea de tratamiento

Uno de los objetivos de estudiar la línea de tratamiento del fármaco biológico es el de determinar el posicionamiento terapéutico. El panel de expertos responsable de la Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología³⁵ considera justificado el inicio del tratamiento con un anti-TNF o tocilizumab o la Comisión de Evaluación del

Medicamento de los Hospitales del Sistema Sanitario Público de Aragón (CEMA) que aprobó el documento de selección de terapias biológicas disponibles en artritis reumatoide, espondiloartropatías y artritis idiopática juvenil¹³⁶ en el cual establece como primer nivel de tratamiento para pacientes con artritis reumatoide el uso de anti-TNF subcutáneo (adalimumab o etanercept) o intravenoso (infliximab). Sin embargo, no existe suficiente evidencia en la bibliografía revisada para determinar qué régimen debe ser usado preferiblemente como tratamiento de primera línea o de rescate dentro del grupo de los anti-TNF^{137,138}.

En la población de estudio el tratamiento biológico de inicio consistió en la administración de un anti-TNF en todos los casos, lo que coincide con todas las guías. El etanercept fue el más utilizado en primera línea, así como en tratamiento de rescate. Más adelante se analiza su efectividad, con lo que se podrá determinar si se puede posicionar como el anti-TNF de elección. En definitiva, el fármaco biológico a administrar debe ser elegido en función de la indicación por ficha técnica, la situación clínica del paciente y la experiencia clínica del médico responsable.

Otro aspecto destacado es el cambio de patrón de uso de los anti-TNF donde se ve que el uso de infliximab ha descendido mientras que el de adalimumab y etanercept se ha incrementado (Figura 27).

Infliximab fue uno de los primeros fármacos biológicos comercializado en 1999 para el tratamiento de la artritis reumatoide. El ensayo clínico más relevante realizado (ATTRACT) fue multicéntrico, internacional, doble ciego, controlado con placebo en fase III en el que se incluyeron 428 pacientes con AR refractarios a metotrexato con un tiempo de seguimiento de 54 semanas. Se asignó tratamiento con diversas dosis (3 ó 10 mg/kg) y con diferentes intervalos de administración (4 ó 8 semanas)^{139,140}. Como posibles causas del descenso de su uso se postulan la aparición de fármacos biológicos de administración subcutánea que el paciente puede autoinyectarse o el desarrollo de anticuerpos que se asocia con un aumento en la frecuencia de reacciones a la perfusión¹⁰⁴, así como en una pérdida de respuesta clínica y la interrupción del tratamiento^{141,142}.

Los anti-TNF no son igual de efectivos en todos los pacientes, y la posibilidad de cambio de uno a otro se ha estudiado ampliamente ya que se planteaba el dilema de si era una práctica racional o simplemente una pérdida de tiempo y recursos. Ronald F van Vollenhoven recogió en su artículo estudios que se habían llevado a cabo sobre este tema encontrando que se alcanzaba la eficacia al cambio pero sin diferencias estadísticamente significativas, por lo que, incitaba a seguir investigando¹⁴³. En el estudio de JA Karlsson y colaboradores vieron que la tasa de respuesta alcanzada después del primer cambio entre anti-TNF era algo inferior a la de los pacientes en tratamiento con un anti-TNF naive y marcadamente inferior para el segundo cambio, lo que sugería que debían ser consideradas otras opciones terapéuticas¹⁴⁴. Furst y colaboradores llevaron a cabo un ensayo clínico abierto con 28 pacientes con una respuesta inadecuada a etanercept, los cuales fueron randomizados a recibir infliximab o continuar con etanercept. La muestra tan pequeña hizo que no obtuvieran diferencias estadísticamente significativas pero sí que se vio que los pacientes que cambiaron a infliximab fueron favorecidos¹⁴⁵. En este estudio cabe destacar que el fallo de respuesta del primer anti-TNF

administrado al paciente no implicó que no respondiera a los otros anti-TNF recibidos en posteriores líneas de tratamiento llegando a alcanzar el objetivo terapéutico.

FAMEs

La terapia fundamental de la artritis reumatoide está basada en la utilización de una terapia combinada de fármacos que controlan los síntomas y modifican la enfermedad (FAMEs). En ambas fases de este estudio, prácticamente la totalidad de los pacientes recibieron una terapia correcta con FAMEs y/o AINE y corticoides. El FAME tradicional más empleado fue el metotrexato, seguido por la leflunomida. Esto coincide con la bibliografía revisada en las que se pone de manifiesto su uso por su gran rapidez de acción, seguridad y eficacia clínica^{20,35,47,146}. La dosis máxima media de metotrexato utilizada en los dos periodos del estudio se ajusta a la dosis recogida en FT y no existen diferencias estadísticamente significativas entre esta dosis y los diferentes tratamientos. Sin embargo, la dosis actual resulta significativamente inferior al combinarlo con el anti-TNF, independientemente del brazo de tratamiento, lo que se traduce en un mayor control de la enfermedad gracias a los fármacos biológicos en comparación con la fase previa.

El uso actual de FAMEs tradicionales en combinación con el anti-TNF es mayor de forma no significativa en los pacientes tratados con infliximab, seguido de los tratados con adalimumab y, por último, etanercept. ¿Esto se puede traducir en que el infliximab es menos eficaz en controlar los síntomas? Existen estudios que demuestran la eficacia de estos tres anti-TNF en diversas situaciones como en pacientes no respondedores a metotrexato, en pacientes con tratamiento combinado frente a metotrexato en monoterapia (estudios ATTRACT y ASPIRE para infliximab), o en pacientes con fracaso a FAMEs tradicionales (ensayos clínicos previos a la autorización de adalimumab y etanercept)^{103,104,105,121}. Sin embargo, no se han encontrado estudios que comparen o determinen cuál de los tres es el más efectivo en reducir las necesidades de corticoides, AINE y/o FAMEs.

Efectividad

Objetivo terapéutico según DAS28

Según la definición considerada de efectividad, este estudio proporciona una evidencia razonable de que todas las terapias estudiadas son altamente efectivas. La proporción de pacientes (65,1%) que consiguió alcanzar el objetivo terapéutico (DAS < 3,2) fue similar en los tres grupos de tratamiento (p=0,841); 67,1% con adalimumab, 65,4% con etanercept y 62,3% con infliximab. Este hecho coincide con otras publicaciones revisadas como el estudio de Y-F Chen y colaboradores en el que realizaron una búsqueda sistemática de la literatura incluyendo

29 ensayos clínicos randomizados, controlados y determinaron que los tres anti-TNF fueron igual de efectivos en comparación con placebo en el tratamiento de la AR en pacientes no bien controlados con FAMEs tradicionales, mejorando el control de los síntomas, la función física y el daño estructural¹⁴⁷. En el estudio de la Dra. Arenere y colaboradores se incluyeron 119 pacientes que habían completado un año de tratamiento con los anti-TNF y tampoco encontraron diferencias significativas en la efectividad de los tres fármacos¹⁴⁸. Igualmente, el Dr. Simsek concluyó, después de llevar a cabo una revisión de los antiguos y nuevos agentes anti-TNF que no parecía haber diferencias significativas en términos de eficacia y seguridad¹⁴⁹.

Efectividad según control clínico

El punto clave de este estudio es que se analizan las dosis de los tres anti-TNF más utilizados en la práctica clínica y se correlacionan con su eficacia en un periodo de 4 años.

Según los datos obtenidos, la dosis media necesaria para llegar al objetivo terapéutico fue del 91,7% de la dosis de ficha técnica en el caso de adalimumab y el 77,4% para etanercept pero el 134,5% en los pacientes tratados con infliximab. Estas cifras significan que adalimumab fue capaz de conseguir el objetivo con un 7% menos de la dosis estándar recogida en ficha técnica y el 19% menos en los tratamientos con etanercept, pero en el caso de infliximab fue necesario incrementar la dosis un 36% para ser efectivo. El Dr. Inciarte y colaboradores han llevado a cabo un estudio reciente cuyo objetivo ha sido analizar la frecuencia y características de la reducción de dosis de fármacos biológicos en una cohorte de pacientes con artritis crónica (fundamentalmente artritis reumatoide) en condiciones de práctica clínica habitual y han obtenido como resultado que el fármaco más utilizado a dosis reducida fue el etanercept, seguido por adalimumab y último lugar infliximab. De sus resultados obtenidos han podido concluir que prácticamente la mitad de los pacientes reciben terapia biológica a dosis reducidas después de haber alcanzado la remisión o un bajo grado de actividad manteniendo un buen control de la enfermedad¹⁵⁰.

No obstante, hubo una serie de pacientes con regímenes terapéuticos reducidos que presentaban valores altos de DAS28. El razonamiento más plausible, aunque no confirmado, es que la mayoría de estos pacientes presentarían una artritis reumatoide y/o un daño radiológico crónico que influyera en el DAS28 pero no en la actividad clínica de la enfermedad.

En resumen, la reducción de dosis de los anti-TNF en pacientes con artritis reumatoide es posible una vez que han alcanzado la remisión o una baja actividad de la enfermedad en la práctica clínica habitual siempre que haya un control adecuado. Sin embargo, no se encuentra establecida ninguna estrategia terapéutica en estos casos, por lo que, sigue siendo decisión del reumatólogo.

Por otro lado, la distribución de pacientes con escalada de dosis fue similar entre el grupo de “control clínico” (DAS28 < 3,2) y “no control clínico” (DAS28 > 3,2). ¿Está justificada esta práctica clínica? La evidencia obtenida de varios estudios sugiere que incrementar la dosis de adalimumab e infliximab podría no ser útil conllevando a un aumento innecesario en el coste y en otros recursos empleados. Los resultados obtenidos de un estudio llevado a cabo según práctica clínica habitual confirmaron que las dosis incrementadas de infliximab podían tener menos beneficio clínico que lo esperado o lo percibido. De forma general, en todos los estudios revisados el anti-TNF que ha necesitado con más frecuencia dosis incrementadas ha sido el infliximab (en más del 50% de casos)^{142,150-159}.

En este estudio, la escalada de dosis fue menos frecuente en los pacientes tratados con etanercept (3,70%) en comparación con adalimumab (9,59%) y, especialmente comparado con infliximab (75,41%). El porcentaje de pacientes con dosis escaladas de infliximab puede estar sobreestimado ya que fue el primer anti-TNF disponible para el tratamiento de la artritis reumatoide, y la mayoría de los pacientes estuvieron en tratamiento previo con infliximab durante un periodo de tiempo prolongado antes del inicio del estudio como está reflejado en la Tabla 37.

Como conclusión, los incrementos de dosis parece que no son ni eficientes ni efectivos, por lo que, se deberían llevar a cabo más estudios para llegar a confirmar esta hipótesis.

Efectividad según inicio temprano del anti-TNF

Los resultados obtenidos sugieren que en aquellos pacientes en los que se inició el tratamiento con el fármaco biológico de forma más precoz se alcanzaron mejores respuestas según los valores finales de DAS28, existiendo una asociación positiva. El tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el primer biológico fue mayor en el caso de infliximab, seguido de etanercept y adalimumab, obteniéndose un valor medio de DAS28 final mayor también para infliximab aunque no existen diferencias estadísticamente significativas entre los anti-TNF. No se han encontrado estudios que hagan una comparación entre ellos.

En toda la bibliografía relacionada con el manejo de la artritis reumatoide como la GUIPCAR²⁰, la Guía Clínica Escocesa de Manejo de AR temprana¹³⁵ o el documento consenso de la Sociedad Española de Reumatología^{35,48} se refleja que el tiempo que debe transcurrir desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico, y de éste hasta la instauración de tratamiento debe ser el mínimo posible ya que la precocidad en el inicio se asocia con una mayor probabilidad de respuesta favorable. Actualmente, se recomienda iniciar el tratamiento con un FAME tradicional, preferiblemente metotrexato, excepto en aquellos pacientes que se prevea un curso agresivo y de evolución rápida donde se recomienda la combinación con un anti-TNF.

Sin embargo, se debe tener en cuenta que una mayor exposición a los anti-TNF puede suponer, además, un aumento en el coste del fármaco y favorecer la producción de autoanticuerpos, con la consiguiente pérdida de respuesta, como ya se ha discutido anteriormente^{104,141,142}.

Valoración de la mejoría de los pacientes

En cuanto a la mejoría medida mediante los criterios EULAR, el 45% de los pacientes experimentaron una mejoría buena, el 25% moderada y el 30% restante no experimentó ninguna mejoría. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos recibidos ($p=0,179$). A pesar de no encontrar diferencias, se obtuvieron porcentajes diferentes en los pacientes con una mejoría buena: adalimumab alcanzó una respuesta buena en un porcentaje ligeramente mayor que etanercept e infliximab (51% vs. 47% y 38%, respectivamente). Al comparar con otros estudios se han encontrado distintos resultados como en el estudio de la Dra. Arenere y colaboradores en el que la buena respuesta se obtuvo en mayor porcentaje en los pacientes tratados con infliximab frente a los tratados con etanercept y adalimumab (31,4% vs. 27,3% y 26,1%, respectivamente)¹⁴⁸. El Dr. Quintana y colaboradores concluyeron en su estudio que el etanercept presentaba una efectividad superior a infliximab y por lo menos igual a la de adalimumab¹⁶⁰. Por último, el documento elaborado por la junta de Andalucía en el que se pone de manifiesto que no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a eficacia entre los distintos agentes biológicos⁴³. Sin embargo, no se pueden comparar estos resultados debido a que la metodología y las características clínicas de los pacientes se llevaron a cabo de forma diferente.

Motivos de suspensión

La principal causa de suspensión del tratamiento, compartida por los tres anti-TNF, fue el fallo secundario. Se entiende como fallo secundario la pérdida de respuesta con el tiempo.

Se han publicado diversos estudios de seguridad de anti-TNF como el del Dr. Hyrich y colaboradores en el que estudiaron una cohorte de pacientes ($n=6.739$) con artritis reumatoide de forma prospectiva que iniciaban tratamiento con cualquiera de los tres anti-TNF. Después de 15 meses de seguimiento, 841 pacientes suspendieron el tratamiento debido a ineficacia y 1.023 suspendieron el fármaco por toxicidad¹⁶¹. El Dr. Senabre y colaboradores diseñaron un estudio con el objetivo de evaluar la supervivencia del tratamiento con etanercept y las causas de discontinuación en una cohorte de pacientes diagnosticados de alguna artropatía, fundamentalmente artritis reumatoide, en tratamiento biológico. En esos pacientes, etanercept mostró una menor tasa de discontinuación y una mayor supervivencia que el resto de biológicos siendo la ineficacia el principal motivo de la interrupción de todos los fármacos seguido por acontecimientos adversos¹⁶². Estudios basados en registros nacionales de pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con fármacos biológicos han comunicado menores tasas de discontinuación con etanercept que con adalimumab e infliximab: en Dinamarca, infliximab tuvo tasas de supervivencia inferiores en comparación con adalimumab y etanercept. Esta diferencia fue más pronunciada en el caso de que el motivo de retirada fuera por acontecimientos adversos pero también fue significativa para infliximab comparado con etanercept en los pacientes que suspendían el tratamiento debido a falta de eficacia. Etanercept tuvo las tasas de continuación

más largas¹⁶³. En el registro sueco, los pacientes tratados con etanercept presentaron tasas de continuación mayores que aquellos tratados con infliximab. La principal razón que argumentan fue la menor adherencia de los pacientes en tratamiento con infliximab, principalmente por efectos adversos pero también por pérdida de eficacia¹⁶⁴.

Los motivos causantes de la interrupción del tratamiento con agentes biológicos de los estudios revisados concuerdan con lo obtenido en este estudio. En contraste, si se compara con la información detallada en la ficha técnica, existen diferencias puesto que en ellas se recoge que los principales motivos de interrupción son las reacciones adversas, fundamentalmente, infecciones y reacciones en el lugar de inyección, reacciones alérgicas o el desarrollo de autoanticuerpos¹⁰³⁻¹⁰⁵.

Sin embargo, en este estudio no se ha encontrado que ningún fármaco esté por encima de otro en cuanto a tasas de discontinuación ($p > 0,05$), aunque sobresale ligeramente infliximab sobre adalimumab y etanercept.

Limitación del estudio

La efectividad ha sido evaluada mediante el DAS28 porque es el parámetro que se registraba en el periodo del estudio. Actualmente, se encuentran disponibles otros parámetros como el HAQ o el factor reumatoide que aportan más información, por lo que se deben incluir en el diseño de futuros estudios.

Una importante limitación es que el certolizumab pegol y el golimumab, otros dos anti-TNF, no pudieron ser incluidos ya que en el momento del inicio del estudio no estaban comercializados, por lo que, es un aspecto importante a tener en cuenta en el diseño de futuros estudios.

CONCLUSIONES

VII. CONCLUSIONES

1. La elaboración de un protocolo mejora la atención al paciente y el control de su tratamiento. La validación farmacéutica añade valor al incrementar la seguridad de los parámetros que comprometen la respuesta terapéutica y/o tóxica de los pacientes a los tratamientos.
2. La introducción de la prescripción electrónica ha demostrado un impacto positivo en la dispensación farmacéutica, así como en la mejora de la seguridad y calidad.
3. En general, las reacciones adversas notificadas por los pacientes en tratamiento con fármacos biológicos se clasifican como leves o moderadas.
4. El fármaco biológico a administrar debe ser elegido en función de la indicación por ficha técnica, la situación clínica del paciente y la experiencia clínica del médico responsable. El etanercept es el anti-TNF utilizado con más frecuencia como tratamiento de primera línea y de rescate.
La implicación del farmacéutico al inicio del tratamiento hace que el paciente obtenga una información clara y concisa dando como resultado un tratamiento seguro y eficaz. Ningún paciente refirió ningún problema de administración de los fármacos subcutáneos, lo que confirma la idoneidad de los dispositivos subcutáneos (jeringa precargada o pluma) para el manejo por el propio paciente. Todo esto se traduce en una tasa de adherencia alta medida con el test de Morisky-Green.
5. El metotrexato es el FAME tradicional más empleado, tanto en combinación como en monoterapia. El uso de un anti-TNF reduce de forma significativa la dosis de metotrexato requerida por el paciente.
6. En términos de DAS28, los tres anti-TNF presentan una efectividad similar sin diferencias significativas entre ellos. El objetivo terapéutico ($DAS28 < 3,2$) consiguió alcanzarse en más de la mitad de los pacientes.
7. La reducción de dosis de los anti-TNF en pacientes con artritis reumatoide es posible una vez que se haya alcanzado la remisión o una baja actividad de la enfermedad en la práctica clínica habitual. Etanercept es el fármaco anti-TNF capaz de alcanzar el objetivo terapéutico con una dosis significativamente menor que la recogida en ficha técnica.
8. El incremento de dosis de los anti-TNF en pacientes con artritis reumatoide con la finalidad de alcanzar la remisión o una baja actividad de la enfermedad en la práctica clínica habitual parece que no es una práctica ni eficiente ni efectiva.
La escalada de dosis fue menos frecuente en los pacientes tratados con etanercept en comparación con adalimumab y, especialmente comparado con infliximab.


9. En los pacientes en los que se inicia el tratamiento con el fármaco biológico de forma precoz se alcanzan mejores respuestas según los valores finales de DAS28. No existen diferencias estadísticamente significativas entre los anti-TNF.
10. Prácticamente la mitad de los pacientes experimentaron una mejoría buena desde el inicio del tratamiento hasta la evaluación final, sin existir diferencias significativas entre los tres anti-TNF.
11. La principal causa responsable de las tasas de discontinuación de los anti-TNF es el fallo secundario. No existen diferencias significativas.

La complejidad de los procesos terapéuticos y de medida de sus resultados hace que la aportación del farmacéutico como colaborador en la atención a los pacientes, sea cada día más importante. La búsqueda de procesos para minimizar los efectos secundarios y potenciar la eficiencia es de gran importancia para la sostenibilidad de los Sistemas Sanitarios.

ANEXOS

VIII. ANEXOS

ANEXO 1: Hoja de información al paciente en tratamiento con fármacos biológicos subcutáneos.

	ETIQUETA PACIENTE
HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE EN TRATAMIENTO CON FARMACOS BIOLÓGICOS DE ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA PARA ARTRITIS REUMATOIDE, ESPONDILITIS ANQUILOSANTE Y OTRAS ARTROPATIAS.	
Introducción	
Actualmente usted inicia o está en tratamiento con fármacos biológicos debido a su enfermedad.	
Controles de su enfermedad	
Durante el tratamiento con biológicos, se le realizará un control y seguimiento de los valores de datos clínicos de su patología (PCR y EVA), para ello periódicamente deberá realizarse análisis de sangre.	
Dispensación de la medicación	
Mensualmente acudirá al Servicio de Farmacia para recoger el medicamento los días laborales de lunes a viernes, en el horario de 9 a 15 h.	
Antes de su dispensación, se comprobará el valor de EVA y el de PCR que usted tiene en su historia clínica. Si el valor de EVA no es adecuado, se comprobará el valor de PCR. Si este es de hace más de dos meses, <i>no se le dispensará la totalidad del tratamiento</i> y se le entregará un volante para hacerse una analítica de sangre.	
El día de la analítica acudirá de nuevo al servicio de farmacia, al menos dos horas después.	
Puede que en algunas ocasiones, según el valor de EVA, no se le dispense el tratamiento y tendrá que acudir a la consulta de reumatología para que se le realice un ajuste de dosis. El horario de la consulta de reumatología son los días laborables de lunes a viernes de 9.30 a 13.30 h.	
Tanto en la consulta de reumatología como en el servicio de farmacia, se confirmará con usted, si dispone de un volante para hacerse otra analítica en un plazo de cuatro meses. Si no es así se le entregará un volante, para asegurarnos que tenemos un valor de PCR reciente.	
Entendemos en todo momento que su seguridad es lo más importante.	
Información	
Si tiene alguna duda, puede acudir tanto al servicio de farmacia (tf: 91/5202575) como a la consulta de reumatología.	
Madrid, 14 de diciembre de 2009	

e) ¿Quién le administra la medicación? :

- Profesional sanitario
- Otros (familiar, amigo, vecino...)
- Paciente

f) En el caso de que sea el propio Paciente u “Otros” quién/es administre/n la medicación:

¿Tiene/n alguna dificultad para la administración del tratamiento?

- No
- Si (especificar)

3. ADHERENCIA:

Test adherencia tratamiento: (en tratamientos subcutáneos)

- ¿Olvida alguna vez administrarse la medicación? Si No
- Cuando se encuentra bien, ¿deja de administrarse la medicación? Si No
- Si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de administrarsela? Si No

4. SEGURIDAD


¿Ha tenido algún problema con la medicación?

- Dolor/enrojecimiento en el punto de inyección
- Reacciones cutáneas (valorar interacciones)
- Infecciones Malestar general
- Dolor de cabeza Adelgazamiento
- Náuseas y/o vómitos Fiebre
- Otros (especificar)
- No

¿Le han realizado la prueba de la tuberculina y una placa de tórax?

- Si No

ANEXO 3: Hoja de información al paciente en tratamiento con fármacos biológicos intravenosos.

	ETIQUETA PACIENTE
HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE EN TRATAMIENTO CON FARMACOS BIOLÓGICOS DE ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA PARA ARTRITIS REUMATOIDE, ESPONDILITIS ANQUILOSANTE Y OTRAS ARTROPATIAS.	
Introducción	
Actualmente usted inicia o está en tratamiento con fármacos biológicos debido a su enfermedad.	
Controles de su enfermedad	
Durante el tratamiento con biológicos, se le realizará un control y seguimiento de los valores de datos clínicos de su patología (PCR y EVA), para ello periódicamente deberá realizarse análisis de sangre.	
Administración de la medicación	
Según valore el médico responsable, acudirá a la Unidad de Medicina Ambulatoria (UMA) para recibir la dosis correspondiente, los días laborales de lunes a viernes.	
Se comprobará el valor de EVA y de PCR. Si se observase algo fuera de lo habitual, nos pondríamos en contacto con el médico responsable para poder adoptar las medidas necesarias.	
Entendemos en todo momento que su seguridad es lo más importante.	
Información	
Si tiene alguna duda, puede acudir tanto al servicio de farmacia (tf: 91/5202575) como a la consulta de reumatología.	
Madrid, 14 de diciembre de 2009	

ANEXO 4: Cuaderno de recogida de datos.

**Cuaderno de Recogida
de Datos**

**Estudio de Evaluación Económica del uso de
los fármacos Anti-TNF en Enfermedades
Reumatológicas según la Práctica Clínica
Habitual**

Estudio SEE

Sº DE FARMACIA DEL HOSPITAL
| _____ |

NOMBRE DEL INVESTIGADOR
| _____ |

INSTRUCCIONES DE CUMPLIMENTACIÓN:

Por favor:

- Rellene la cabecera de todas las hojas, indicando el nombre del hospital y el número de caso.
- Marque las casillas con una equis de manera que quede claramente marcado el papel autocopiativo.
- Las fechas se pondrán como día/mes/año.
- Si advierte que ha cometido un error al responder a una cuestión del CRD, deberá hacer la corrección de la siguiente manera: tachar el dato incorrecto con una línea, escribir el dato correcto, firmar y fechar. Ejemplo:

<i>Dato Correcto:</i> A B C	A B C
<i>Dato Incorrecto:</i> X Y Z	X Y Z

Firma / Fecha

CRITERIOS DE INCLUSION	Si	No
Paciente con una edad de 18 años o más	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diagnosticado de Artritis Reumatoide o Espondilitis Anquilosante o Artritis Psoriásica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tratamiento activo con alguno de los siguientes AntiTNF: Etanercept; Infliximab y Adalimumab	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pacientes con un tiempo de tratamiento y seguimiento con alguno de los AntiTNF de estudio de al menos seis meses de duración durante el periodo de estudio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pacientes con diagnostico confirmado y seguimiento por el servicio de reumatología	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CRITERIOS DE EXCLUSION	Si	No
Pacientes que no cumplan alguno de los criterios de inclusión	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pacientes con un diagnóstico distinto al descrito anteriormente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pacientes que durante el periodo del estudio hayan recibido alguna otra terapia biológica diferente a los AntiTNFs del estudio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pacientes diagnosticados en un servicio diferente al de reumatología	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pacientes que no hayan tenido seguimiento continuado de al menos 6 meses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pacientes que tres meses antes o durante el estudio hayan participado en un Ensayo Clínico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DATOS DEMOGRÁFICOS		
FECHA NACIMIENTO ___/___/___	SEXO: Hombre <input type="checkbox"/>	Mujer <input type="checkbox"/>
PESO CORPORAL ___ ___ ___ Kg		
PATOLOGIA EN ESTUDIO:	<input type="checkbox"/> Artritis Reumatoide <input type="checkbox"/> Espondilitis Anquilosante <input type="checkbox"/> Artritis Psoriásica	
FECHA INICIO DE SINTOMAS: ___/___/___		
FECHA DE DIAGNOSTICO DE LA ENFERMEDAD: ___/___/___		
TRATAMIENTOS PREVIOS RECIBIDOS		
1. FAMES PREVIOS A INICIO DE TERAPIA ANTI TNF:		
<input type="checkbox"/> METOTREXATO	DOSIS MÁXIMA RECIBIDA: _____ mg/sem	
<input type="checkbox"/> SULFASALAZINA		
<input type="checkbox"/> HIDROXICLOROQUINA		
<input type="checkbox"/> LEFLUNOMIDA		
<input type="checkbox"/> SALES DE ORO		
<input type="checkbox"/> OTROS		
2. TRATAMIENTO ANTI-TNF RECIBIDO PREVIO AL ESTUDIO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		
<input type="checkbox"/> ETANERCEPT	FECHA INICIO: ___ ___ / ___ ___ / ___ ___ FECHA FIN: ___ ___ / ___ ___ / ___ ___ DOSIS (mg): _____ PAUTA (cada cuantas semanas): _____ VIALES ADMINISTRADOS: _____	
<input type="checkbox"/> ADALIMUMAB	FECHA INICIO: ___ ___ / ___ ___ / ___ ___ FECHA FIN: ___ ___ / ___ ___ / ___ ___ DOSIS (mg): _____ PAUTA (cada cuantas semanas): _____ VIALES ADMINISTRADOS: _____	
<input type="checkbox"/> INFLIXIMAB	FECHA INICIO: ___ ___ / ___ ___ / ___ ___ FECHA FIN: ___ ___ / ___ ___ / ___ ___ DOSIS (mg): _____ PAUTA (cada cuantas semanas): _____ VIALES ADMINISTRADOS: _____	
3. CAUSAS DE FINALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO PREVIO CON ANTI TNF:		
<input type="checkbox"/> AUSENCIA DE RESPUESTA (FALLO PRIMARIO)		
<input type="checkbox"/> PERDIDA RESPUESTA CON EL TIEMPO (FALLO SECUNDARIO)		
<input type="checkbox"/> INTOLERANCIA		
<input type="checkbox"/> EFECTOS ADVERSOS		
<input type="checkbox"/> OTROS: _____		
<input type="checkbox"/> DESCONOCIDO		

PRIMER ANTI-TNF EN ESTUDIO - ARTRITIS REUMATOIDE

1. DAS 28 Y/O IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL AL INICIO DEL TRATAMIENTO:

NÚMERO DE ARTICULACIONES INFLAMADAS:	_ _	} DAS 28: _ _
NÚMERO DE ARTICULACIONES DOLOROSAS:	_ _	
VSG:	_ _	
EVA - GLOBAL DEL PACIENTE:	_ _	
BAJO GRADO DE ACTIVIDAD CLINICA	<input type="checkbox"/>	} IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL
GRADO MODERADO DE ACTIVIDAD CLINICA	<input type="checkbox"/>	
ALTO GRADO DE ACTIVIDAD CLINICA	<input type="checkbox"/>	

2. TRATAMIENTO ANTI-TNF UTILIZADO:

ETANERCEPT

FECHA INICIO: |_|_|/|_|_|/|_|_| FECHA FIN: |_|_|/|_|_|/|_|_|
DOSIS (mg): _____ PAUTA (cada cuantas semanas): _____
DOSIS TOTALES ADMINISTRADAS POR EL SERVICIO DE FARMACIA: _____

ADALIMUMAB

FECHA INICIO: |_|_|/|_|_|/|_|_| FECHA FIN: |_|_|/|_|_|/|_|_|
DOSIS (mg): _____ PAUTA (cada cuantas semanas): _____
DOSIS TOTALES ADMINISTRADAS POR EL SERVICIO DE FARMACIA: _____

INFLIXIMAB

FECHA INICIO: |_|_|/|_|_|/|_|_| FECHA FIN: |_|_|/|_|_|/|_|_|
DOSIS (mg): _____ PAUTA (cada cuantas semanas): _____
VIALES ADMINISTRADOS: _____
DOSIS TOTALES ADMINISTRADAS POR EL SERVICIO DE FARMACIA: _____

3. TRATAMIENTO CONCOMITANTE UTILIZADO:

FAMES:

METOTREXATO → DOSIS MÁXIMA ALCANZADA: _____ mg/sem
 LEFLUNOMIDA
 SULFASALAZINA
 HIDROXICLOROQUINA
 SALES DE ORO

AINES:

CORTICOIDES:

4. CAUSAS DE FINALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO:

- AUSENCIA DE RESPUESTA (FALLO PRIMARIO)
 PERDIDA RESPUESTA CON EL TIEMPO (FALLO SECUNDARIO)
 INTOLERANCIA
 EFECTOS ADVERSOS
 OTROS: _____
 DESCONOCIDO

5. DAS 28 Y/O IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL AL FINAL DEL TRATAMIENTO (O SI ES LA ÚLTIMA VISITA):

NÚMERO DE ARTICULACIONES INFLAMADAS:	_ _	} DAS 28: _ _	
NÚMERO DE ARTICULACIONES DOLOROSAS:	_ _		
VSG:	_ _		
EVA - GLOBAL DEL PACIENTE:	_ _		
IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL DE ACTIVIDAD:			
<input type="checkbox"/> EN REMISIÓN	<input type="checkbox"/> BAJA ACTIVIDAD	<input type="checkbox"/> ACTIVIDAD MODERADA	<input type="checkbox"/> ACTIVIDAD ALTA

6. MEJORÍA DEL PACIENTE SEGÚN LOS CRITERIOS EULAR:

BUENA
MODERADA
NINGUNA

7. DURANTE ESTE TRATAMIENTO HA HABIDO VARIACIONES DE DOSIS O PAUTA

SI NO

EN CASO AFIRMATIVO, ESPECIFIQUE LAS VARIACIONES DEL PRIMER CICLO:

FECHA INICIO: |_|_|/|_|_|/|_|_|

FECHA FIN: |_|_|/|_|_|/|_|_|

DOSIS (mg): _____

PAUTA (cada cuantas semanas): _____

DAS 28: |_|_|

IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL DE ACTIVIDAD: BAJA MODERADA

ALTA

ESPECIFICAR LAS VARIACIONES DEL SEGUNDO CICLO:

FECHA INICIO: |_|_|/|_|_|/|_|_|

FECHA FIN: |_|_|/|_|_|/|_|_|

DOSIS (mg): _____

PAUTA (cada cuantas semanas): _____

DAS 28: |_|_|

IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL DE ACTIVIDAD: BAJA MODERADA

ALTA

ESPECIFICAR LAS VARIACIONES DEL TERCER CICLO:

FECHA INICIO: |_|_|/|_|_|/|_|_|

FECHA FIN: |_|_|/|_|_|/|_|_|

DOSIS (mg): _____

PAUTA (cada cuantas semanas): _____

DAS 28: |_|_|

IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL DE ACTIVIDAD: BAJA MODERADA

ALTA

8. ¿ SE HA INTERRUMPIDO EL TRATAMIENTO ENTRE CICLOS ? SI

NO

EN CASO AFIRMATIVO:

- FECHA INICIO 1ª INTERRUPCION: |_|_|/|_|_|/|_|_| FECHA FIN 1ª INTERRUPCION: |_|_|/|_|_|/|_|_|

- CAUSAS DE LA INTERRUPCION DEL TRATAMIENTO:

- AUSENCIA DE RESPUESTA (FALLO PRIMARIO)
- PERDIDA RESPUESTA CON EL TIEMPO (FALLO SECUNDARIO)
- INTOLERANCIA
- EFECTOS ADVERSOS
- OTROS: _____

- FECHA INICIO 2ª INTERRUPCION: |_|_|/|_|_|/|_|_| FECHA FIN 2ª INTERRUPCION: |_|_|/|_|_|/|_|_|

- CAUSAS DE LA INTERRUPCION DEL TRATAMIENTO:

- AUSENCIA DE RESPUESTA (FALLO PRIMARIO)
- PERDIDA RESPUESTA CON EL TIEMPO (FALLO SECUNDARIO)
- INTOLERANCIA
- EFECTOS ADVERSOS
- OTROS: _____

SEGUNDO ANTI-TNF EN ESTUDIO - ARTRITIS REUMATOIDE

1. DAS 28 Y/O IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL AL INICIO DEL TRATAMIENTO:

NÚMERO DE ARTICULACIONES INFLAMADAS:	_ _	} DAS 28: _ _
NÚMERO DE ARTICULACIONES DOLOROSAS:	_ _	
VSG:	_ _	
EVA - GLOBAL DEL PACIENTE:	_ _	
BAJO GRADO DE ACTIVIDAD CLÍNICA	<input type="checkbox"/>	} IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL
GRADO MODERADO DE ACTIVIDAD CLÍNICA	<input type="checkbox"/>	
ALTO GRADO DE ACTIVIDAD CLÍNICA	<input type="checkbox"/>	

2. TRATAMIENTO ANTI-TNF UTILIZADO:

ETANERCEPT

FECHA INICIO: |_|_|/|_|_|/|_|_| FECHA FIN: |_|_|/|_|_|/|_|_|
DOSIS (mg): _____ PAUTA (cada cuantas semanas): _____
DOSIS TOTALES ADMINISTRADAS POR EL SERVICIO DE FARMACIA: _____

ADALIMUMAB

FECHA INICIO: |_|_|/|_|_|/|_|_| FECHA FIN: |_|_|/|_|_|/|_|_|
DOSIS (mg): _____ PAUTA (cada cuantas semanas): _____
DOSIS TOTALES ADMINISTRADAS POR EL SERVICIO DE FARMACIA: _____

INFLIXIMAB

FECHA INICIO: |_|_|/|_|_|/|_|_| FECHA FIN: |_|_|/|_|_|/|_|_|
DOSIS (mg): _____ PAUTA (cada cuantas semanas): _____
VIALES ADMINISTRADOS: _____
DOSIS TOTALES ADMINISTRADAS POR EL SERVICIO DE FARMACIA: _____

3. TRATAMIENTO CONCOMITANTE UTILIZADO:

FAMES:

- METOTREXATO → DOSIS MÁXIMA ALCANZADA: _____ mg/sem
 LEFLUNOMIDA
 SULFASALAZINA
 HIDROXICLOROQUINA
 SALES DE ORO

AINES:

CORTICOIDES:

4. CAUSAS DE FINALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO:

- AUSENCIA DE RESPUESTA (FALLO PRIMARIO)
 PERDIDA RESPUESTA CON EL TIEMPO (FALLO SECUNDARIO)
 INTOLERANCIA
 EFECTOS ADVERSOS
 OTROS: _____
 DESCONOCIDO

5. DAS 28 Y/O IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL AL FINAL DEL TRATAMIENTO (O SI ES LA ÚLTIMA VISITA):

NÚMERO DE ARTICULACIONES INFLAMADAS:	_ _	} DAS 28: _ _
NÚMERO DE ARTICULACIONES DOLOROSAS:	_ _	
VSG:	_ _	
EVA - GLOBAL DEL PACIENTE:	_ _	

IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL DE ACTIVIDAD:

- EN REMISIÓN BAJA ACTIVIDAD ACTIVIDAD MODERADA ACTIVIDAD ALTA

6. MEJORÍA DEL PACIENTE SEGÚN LOS CRITERIOS EULAR:

BUENA
MODERADA
NINGUNA

7. DURANTE ESTE TRATAMIENTO HA HABIDO VARIACIONES DE DOSIS O PAUTA

SI NO

EN CASO AFIRMATIVO, ESPECIFIQUE LAS VARIACIONES DEL PRIMER CICLO:

FECHA INICIO: |_|_|/|_|_|/|_|_|

FECHA FIN: |_|_|/|_|_|/|_|_|

DOSIS (mg): _____

PAUTA (cada cuantas semanas): _____

DAS 28: |_|_|

IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL DE ACTIVIDAD: ALTA BAJA MODERADA

ESPECIFICAR LAS VARIACIONES DEL SEGUNDO CICLO:

FECHA INICIO: |_|_|/|_|_|/|_|_|

FECHA FIN: |_|_|/|_|_|/|_|_|

DOSIS (mg): _____

PAUTA (cada cuantas semanas): _____

DAS 28: |_|_|

ALTA IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL DE ACTIVIDAD: BAJA MODERADA

ESPECIFICAR LAS VARIACIONES DEL TERCER CICLO:

FECHA INICIO: |_|_|/|_|_|/|_|_|

FECHA FIN: |_|_|/|_|_|/|_|_|

DOSIS (mg): _____

PAUTA (cada cuantas semanas): _____

DAS 28: |_|_|

ALTA IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL DE ACTIVIDAD: BAJA MODERADA

8. ¿ SE HA INTERRUMPIDO EL TRATAMIENTO ENTRE CICLOS ? SI

NO

EN CASO AFIRMATIVO:

- FECHA INICIO 1ª INTERRUPCION: |_|_|/|_|_|/|_|_| FECHA FIN 1ª INTERRUPCION: |_|_|/|_|_|/|_|_|

- CAUSAS DE LA INTERRUPCION DEL TRATAMIENTO:

- AUSENCIA DE RESPUESTA (FALLO PRIMARIO)
- PERDIDA RESPUESTA CON EL TIEMPO (FALLO SECUNDARIO)
- INTOLERANCIA
- EFECTOS ADVERSOS
- OTROS: _____

- FECHA INICIO 2ª INTERRUPCION: |_|_|/|_|_|/|_|_| FECHA FIN 2ª INTERRUPCION: |_|_|/|_|_|/|_|_|

- CAUSAS DE LA INTERRUPCION DEL TRATAMIENTO:

- AUSENCIA DE RESPUESTA (FALLO PRIMARIO)
- PERDIDA RESPUESTA CON EL TIEMPO (FALLO SECUNDARIO)
- INTOLERANCIA
- EFECTOS ADVERSOS
- OTROS: _____

TERCER ANTI-TNF EN ESTUDIO - ARTRITIS REUMATOIDE

1. DAS 28 Y/O IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL AL INICIO DEL TRATAMIENTO:

NÚMERO DE ARTICULACIONES INFLAMADAS:	_ _	} DAS 28: _ _
NÚMERO DE ARTICULACIONES DOLOROSAS:	_ _	
VSG:	_ _	
EVA - GLOBAL DEL PACIENTE:	_ _	
BAJO GRADO DE ACTIVIDAD CLINICA	<input type="checkbox"/>	} IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL
GRADO MODERADO DE ACTIVIDAD CLINICA	<input type="checkbox"/>	
ALTO GRADO DE ACTIVIDAD CLINICA	<input type="checkbox"/>	

2. TRATAMIENTO ANTI-TNF UTILIZADO:

ETANERCEPT

FECHA INICIO: |_|_|/|_|_|/|_|_| FECHA FIN: |_|_|/|_|_|/|_|_|
DOSIS (mg): _____ PAUTA (cada cuantas semanas): _____
DOSIS TOTALES ADMINISTRADAS POR EL SERVICIO DE FARMACIA: _____

ADALIMUMAB

FECHA INICIO: |_|_|/|_|_|/|_|_| FECHA FIN: |_|_|/|_|_|/|_|_|
DOSIS (mg): _____ PAUTA (cada cuantas semanas): _____
DOSIS TOTALES ADMINISTRADAS POR EL SERVICIO DE FARMACIA: _____

INFLIXIMAB

FECHA INICIO: |_|_|/|_|_|/|_|_| FECHA FIN: |_|_|/|_|_|/|_|_|
DOSIS (mg): _____ PAUTA (cada cuantas semanas): _____
VIALES ADMINISTRADOS: _____
DOSIS TOTALES ADMINISTRADAS POR EL SERVICIO DE FARMACIA: _____

3. TRATAMIENTO CONCOMITANTE UTILIZADO:

FAMES:

- METOTREXATO → DOSIS MÁXIMA ALCANZADA: _____ mg/sem
 LEFLUNOMIDA
 SULFASALAZINA
 HIDROXICLOROQUINA
 SALES DE ORO

AINES:

CORTICOIDES:

4. CAUSAS DE FINALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO:

- AUSENCIA DE RESPUESTA (FALLO PRIMARIO)
 PERDIDA RESPUESTA CON EL TIEMPO (FALLO SECUNDARIO)
 INTOLERANCIA
 EFECTOS ADVERSOS
 OTROS: _____
 DESCONOCIDO

5. DAS 28 Y/O IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL AL FINAL DEL TRATAMIENTO (O SI ES LA ÚLTIMA VISITA):

NÚMERO DE ARTICULACIONES INFLAMADAS:	_ _	} DAS 28: _ _	
NÚMERO DE ARTICULACIONES DOLOROSAS:	_ _		
VSG:	_ _		
EVA - GLOBAL DEL PACIENTE:	_ _		
IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL DE ACTIVIDAD:			
<input type="checkbox"/> EN REMISIÓN	<input type="checkbox"/> BAJA ACTIVIDAD	<input type="checkbox"/> ACTIVIDAD MODERADA	<input type="checkbox"/> ACTIVIDAD ALTA

6. MEJORÍA/RESPUESTA DEL PACIENTE SEGÚN LOS CRITERIOS EULAR:

BUENA
MODERADA
NINGUNA

7. DURANTE ESTE TRATAMIENTO HA HABIDO VARIACIONES DE DOSIS O PAUTA

SI NO

EN CASO AFIRMATIVO, ESPECIFIQUE LAS VARIACIONES DEL PRIMER CICLO:

FECHA INICIO: |_|_|/|_|_|/|_|_|

FECHA FIN: |_|_|/|_|_|/|_|_|

DOSIS (mg): _____

PAUTA (cada cuantas semanas): _____

DAS 28: |_|_|

IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL DE ACTIVIDAD: ALTA BAJA MODERADA

ESPECIFICAR LAS VARIACIONES DEL SEGUNDO CICLO:

FECHA INICIO: |_|_|/|_|_|/|_|_|

FECHA FIN: |_|_|/|_|_|/|_|_|

DOSIS (mg): _____

PAUTA (cada cuantas semanas): _____

DAS 28: |_|_|

IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL DE ACTIVIDAD: ALTA BAJA MODERADA

ESPECIFICAR LAS VARIACIONES DEL TERCER CICLO:

FECHA INICIO: |_|_|/|_|_|/|_|_|

FECHA FIN: |_|_|/|_|_|/|_|_|

DOSIS (mg): _____

PAUTA (cada cuantas semanas): _____

DAS 28: |_|_|

IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL DE ACTIVIDAD: ALTA BAJA MODERADA

8. ¿ SE HA INTERRUMPIDO EL TRATAMIENTO ENTRE CICLOS ? SI

NO

EN CASO AFIRMATIVO:

- FECHA INICIO 1ª INTERRUPCION: |_|_|/|_|_|/|_|_| FECHA FIN 1ª INTERRUPCION: |_|_|/|_|_|/|_|_|

- CAUSAS DE LA INTERRUPCION DEL TRATAMIENTO:

- AUSENCIA DE RESPUESTA (FALLO PRIMARIO)
- PERDIDA RESPUESTA CON EL TIEMPO (FALLO SECUNDARIO)
- INTOLERANCIA
- EFECTOS ADVERSOS
- OTROS: _____

- FECHA INICIO 2ª INTERRUPCION: |_|_|/|_|_|/|_|_| FECHA FIN 2ª INTERRUPCION: |_|_|/|_|_|/|_|_|

- CAUSAS DE LA INTERRUPCION DEL TRATAMIENTO:

- AUSENCIA DE RESPUESTA (FALLO PRIMARIO)
- PERDIDA RESPUESTA CON EL TIEMPO (FALLO SECUNDARIO)
- INTOLERANCIA
- EFECTOS ADVERSOS
- OTROS: _____

BIBLIOGRAFÍA

IX. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Galdo Fernández F. Concepto y clasificación de las enfermedades reumáticas. En: Cañete Crespillo JD, et al (directores). Manual SER de las enfermedades reumáticas. 5ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana S.A.; 2008; p. 3-6.
- ² Wolfe F. The natural history of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996;23 Supl 44: 13-22.
- ³ Drossaers-Bakker KW, de Buck M, van Zeben D, Zwinderman AH, Breedveld FC, Hazes JM. Long-term course and outcome of functional capacity in rheumatoid arthritis. The effect of disease activity and radiologic damage over time. *Arthritis Rheum* 1999; 42(9): 1854-60.
- ⁴ Bendtsen P, Hörnquist J. Disease course and prognosis in rheumatoid arthritis: an interdisciplinary prospective longitudinal study. *Scand J Soc Med* 1996; 24(3): 193-8.
- ⁵ Yelin E, Wanke LA. An assessment of the annual and long-term direct costs of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1209-18.
- ⁶ Callahan LF, Yelin EH, Henke CJ, Curtis DL, Epstein WV. The costs of rheumatic disease. In: Klippel JH, editor. *Primer on the rheumatic diseases*. 12th ed. Atlanta: Arthritis Foundation; 2001. p. 1-4.
- ⁷ Lajas C, Abasolo L, Boutayeb B, Hernandez-Garcia C, Carmona L, Vargas E, et al. Cost and predictors of costs in rheumatoid arthritis: A prevalence based study. *Arthritis Rheum* 2003; 49(1): 64-70.
- ⁸ Dagfinrud H, Mengshoel AM, Hagen KB, Loge JH, Kvien TK. Health status of patients with ankylosing spondylitis: a comparison with the general population. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63(12): 1605-10.
- ⁹ Ward MM. Health-related quality of life in ankylosing spondylitis: a survey of 175 patients. *Arthritis Care Res*. 1999; 12(4): 247-55.
- ¹⁰ Gran JT, Skomsvoll JF. The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients. *Br J Rheumatol*. 1997; 36: 766-71.
- ¹¹ Braun J, Pincus T. Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2002; 20 (6 Suppl 28): S16-22.
- ¹² Kobelt G, Sobocki P. The Burden of Ankylosing Spondylitis in Spain. *Value in Health*. 2008; 11(3): 408-15.

- 13 Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Navarro-Sarabia F. Physical function and health related quality of life of Spanish patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2003; 49(4): 483-7.
- 14 López-Estebanz JL, Zarco-Montejo P, Escalas-Taberner J, García-Rodríguez M, García-Llorente JF, García-Calvo C. Manejo clínico de la artritis psoriásica en España: estudio Calipso. *Actas Dermosifiliogr.* 2010; 101(7): 629-36.
- 15 Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64 Suppl II: 14-7.
- 16 Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, Smith N, Margolis DJ, Nijsten T, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53: 573-7.
- 17 Reina D. Clasificación de la artritis psoriásica. *Semin Fund Esp Reumatol.* 2009; 10(2): 64-8.
- 18 Qué es? La Artritis Reumatoide. Sociedad Española de Reumatología. [Acceso enero 2013]. Disponible en www.ser.es
- 19 Hernández Cruz B, Guerrero Aznar M Dolores, Marcos Rodríguez JA. Tratamiento de la artritis reumatoide. En: Formación Continuada para Farmacéuticos de Hospital V. Ferrer; p.60-93.
- 20 Guía de práctica clínica para el manejo de la artritis reumatoide 2007 (versión HTML completa). [Acceso enero 2013]. Disponible en: http://www.ser.es/practicaClinica/GUIPCAR_2007/Menu0_Principal.php.
- 21 Carmona L. Epidemiología de la artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol.* 2002; 29(3): 86-9.
- 22 Sánchez-Ramón S, López-Longo FJ, Carreño L. Interleucinas en la fisiopatología de la artritis reumatoide: más allá de las citocinas proinflamatorias. *Reumatol Clin.* 2011; 6 Supl 3: 20-4.
- 23 González-Álvaro I, Ortiz AM, Tomero EG, Balsa A, Orte J, Sabando Suárez P et al. El bloqueo terapéutico del factor de necrosis tumoral disminuye la concentración sérica de interleucina 15 en pacientes con artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2009; 5(1): 23-7.
- 24 Ruiz-Esquide V, Sanmartí R. Tabaco y otros factores ambientales en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2012; 8(6): 342-50.

- 25 Gómez A. Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2011; 6 Supl 3: 33-7.
- 26 Villareal G. Nuevos criterios para el diagnóstico temprano de la artritis reumatoide. *Evid Act Pract Ambul.* 2012; 15(2): 76-7.
- 27 López Longo FJ, González Fernández CM, Monteagudo Sáez I, Carreño Pérez L. Laboratorio y líquido sinovial en la artritis reumatoide. *Rev Clin Esp.* 2000; 200 Supl 1: 69-75.
- 28 Balsa A, Pascual-Salcedo D, Martín J. Anticuerpos anticitrulina en la artritis reumatoide. *Med Clin (Barc).* 2007; 128(17): 668-73.
- 29 Villaverde García V, Balsa Criado A. Factores pronósticos de la artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol.* 2002; 29(1): 10-5.
- 30 López González R. Factores asociados a la aparición de Acontecimientos Adversos en pacientes con Artritis Reumatoide tratados con fármacos Anti-TNF (tesis doctoral). Salamanca: Universidad de Salamanca; 2011.
- 31 Morales Lara MJ. Caracterización de las bases genético-moleculares y ambientales relacionadas con la variabilidad interindividual en la respuesta a antagonistas del TNF en pacientes con Artritis Reumatoide y Espondilitis Anquilosante (tesis doctoral). Granada: Universidad de Granada; 2010.
- 32 Díaz López C. Manifestaciones extraarticulares de la artritis reumatoide. *Rev Clin Esp.* 2000; 200: 46-58.
- 33 Hofman J. Clinimetría y la actividad médica. *Rev Arg Reumatol.* 2008. N° 2.
- 34 Balsa A. ¿Cómo se evalúa una respuesta inadecuada en un paciente con artritis reumatoide en la práctica clínica?. *Reumatol Clin.* 2007; 3(1): 38-44.
- 35 Tornero Molina J, Sanmartí Sala R, Rodríguez Valverde V, Martín Mola E, Marengo de la Fuente JL, González Álvaro I, et al. Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2010; 6(1): 23-36.
- 36 Mulero Mendoza J. Tratamiento de la artritis reumatoide. *Rev Clin Esp.* 2004; 204(5): 273-82.
- 37 Raimon Sanmartí Sala. Remisión en la artritis reumatoide: ¿debe ser nuestro objetivo?. *Reumatol Clin.* 2007; 3(1): 1-3.

- ³⁸ Nóvoa Medina FJ, Francisco Hernández F. ¿Se puede suspender la medicación en los pacientes con artritis reumatoide en remisión?. *Reumatol Clin.* 2012; 8(1): 39-41.
- ³⁹ Batlle-Gualda E, Chalmeta Verdejo C. Calidad de vida en la artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol.* 2002; 1 Supl 1: 27-31.
- ⁴⁰ Figueroa Pedrosa MM. Evaluación del daño radiográfico en la artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol.* 2002; 1 Supl 1: 22-6.
- ⁴¹ Naredo Sánchez E. Evaluación de la artritis reumatoide por técnicas de imagen: ecografía. *Reumatol Clin.* 2006; 2 Supl 2: 13-7.
- ⁴² Narváez García JA. Valoración por imagen de la artritis reumatoide precoz. *Reumatol Clin.* 2010; 6(2): 111-4.
- ⁴³ Castillo Muñoz, MA; Ubago Pérez, R; Flores Moreno, S; Beltrán Calvo, C. Terapias biológicas en el tratamiento de la artritis reumatoide. [Internet]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2011. Informe 3/2011. Disponible en: www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA
- ⁴⁴ Andréu JL, Silva L, Sanz J, Muñoz P. Optimización del tratamiento clásico de la artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2006; 2 Supl 2: 1-8.
- ⁴⁵ Guzmán L. Tratamiento de la Artritis Reumatoídea. *Revista Chilena de Reumatología* 2008; 24(2): 56-8.
- ⁴⁶ Castañeda S, et al. Disyuntivas en el tratamiento de la artritis reumatoide: razones para el uso de abatacept. *Rev Clin Esp.* 2011. doi:10.1016/j.rce.2011.09.008.
- ⁴⁷ César Hernández García, Cristina Martínez-Prada. Uso de fármacos modificadores de la enfermedad en artritis reumatoide. *Inf Ter Nac Salud.* 2009; 33: 99-109.
- ⁴⁸ Estrach-Roig C. El uso de glucocorticoides en la artritis reumatoide temprana. *Semin Fund Esp Reumatol.* 2005; 6: 125-9.
- ⁴⁹ González-Gay MA, Agudo M. Fármacos antifactor de necrosis tumoral alfa en pacientes con artritis reumatoide refractaria a tratamientos convencionales. *Med Clin (Barc.).* 2010; 134(15): 684-5.
- ⁵⁰ Agarwal SK. Biologic Agents in Rheumatoid Arthritis: An update for Managed Care Professionals. *JMPC.* 2011; 17 Supl 9-b: 14-8.

- ⁵¹ Qué es? La Espondilitis Anquilosante. Sociedad Española de Reumatología. [Acceso febrero 2013]. Disponible en www.ser.es.
- ⁵² Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis 2009 (versión HTML completa) [Acceso febrero 2013]. Disponible en: <http://www.ser.es/practicaClinica/espoguia/index.php>.
- ⁵³ Fernández-Sueiro JL. La entesis como elemento diana en las espondiloartritis. *Reumatol Clin.* 2006; 2(1): 31-5.
- ⁵⁴ Thomas GP, Brown MA. Genomics of ankylosing spondylitis. *Discov Med.* 2010; 10(52): 263-71.
- ⁵⁵ Arca Barca B, Mera Valera A. Valor diagnóstico del HLA-B27 en las espondiloartropatías. *Semin Fund Esp Reumatol.* 2008; 9: 26-34.
- ⁵⁶ López de Castro JA. HLA-B27 y patogenia de las espondiloartropatías. *Reumatol Clin.* 2007; 3 Supl 2: 24-8.
- ⁵⁷ Mulero Mendoza J. Diagnóstico precoz de espondiloartritis. *Reumatol Clin.* 2007; 3 Supl 2: 15-8.
- ⁵⁸ Gratacós J. Manifestaciones extraarticulares y complicaciones de la espondiloartritis anquilosante. *Reumatol Clin.* 2005; 1(1): 25-31.
- ⁵⁹ Gratacós J. Estrategias terapéuticas en las manifestaciones extraarticulares de la espondiloartritis anquilosante. *Reumatol Clin.* 2005; 1 Supl 1: 54-60.
- ⁶⁰ Zarco P. Cómo evaluar a los pacientes con espondilitis en la práctica clínica diaria. *Reumatol Clin.* 2005; 1 Supl 1: 16-20.
- ⁶¹ Castro Villegas MC, Battle Gualda E. Metrología en espondiloartritis. *Reumatol Clin.* 2010; 6 Supl 1: 11-7.
- ⁶² López-González R, Hernández-García C. Medición de la actividad en la espondilitis anquilosante. *Semin Fund Esp Reumatol.* 2008; 9: 59-66.
- ⁶³ Ariza-Ariza R, Hernández-Cruz B, Navarro-Sarabia F. La versión española del BASDAI es fiable y se correlaciona con la actividad de la enfermedad en pacientes con espondilitis anquilosante. *Rev Esp Reumatol.* 2004; 31(6): 372-8.

- ⁶⁴ Ariza-Ariza R, Hernández-Cruz B, López-Antequera G, Toyos FJ, Navarro-Sarabia F. Adaptación transcultural y validación de una versión en español de un instrumento específico para medir calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con espondilitis anquilosante: el ASQoL. *Reumatol Clin.* 2006; 2(2): 64-9.
- ⁶⁵ Juanola Roura X, Zarco Montejó P, Sanz Sanz J, Muñoz Fernández S, Mulero Mendoza J, Linares Ferrando LF et al. Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la espondilitis anquilosante y otras espondiloartritis, excepto la artritis psoriásica. *Reumatol Clin.* 2011; 7(2): 113-23.
- ⁶⁶ Gratacós Masmitjà J. Manejo del paciente con espondiloartritis anquilosante en remisión parcial con tratamiento biológico: ¿es posible suspender el tratamiento? *Reumatol Clin.* 2010; 6 Supl 1: 47-50.
- ⁶⁷ Flórez M.T., Escribá S.M. Medidas no farmacológicas en espondilitis anquilosante. *Reumatol Clin.* 2005; 1 Supl 1: 26-30.
- ⁶⁸ Qué es? La Artritis Psoriásica. Sociedad Española de Reumatología. [Acceso noviembre 2013]. Disponible en www.ser.es.
- ⁶⁹ Torres-González S, Aquino Ruíz A. Artritis Psoriásica: cómo identificarla. *Rev Cent Dermatol Pascua.* 2005; 14(2).
- ⁷⁰ González S, Queiro R, Ballina J. Actualización en la patogenia de la artritis psoriásica. *Reumatol Clin.* 2012; 8 Supl 1: 1-6.
- ⁷¹ Torre Alonso J.C. Utilidad y aplicación en la práctica clínica de los criterios CASPAR. *Reumatol Clin.* 2010; 6 Supl 1: 18-21.
- ⁷² Fernández Sueiro J.L, Lema Gontad J.M. Factores pronósticos en la artritis psoriásica. *Reumatol Clin.* 2012; 8 Supl 1: 7-9.
- ⁷³ Qué es? La Enfermedad de Behçet. Sociedad Española de Reumatología. [Acceso noviembre 2013]. Disponible en www.ser.es
- ⁷⁴ Graña Gil J. Aspectos clínicos novedosos en la enfermedad de Behçet. *Reumatol Clin.* 2008; 4 Supl 1: 50-5.
- ⁷⁵ García-Palenzuela R, Graña Gil J, Varela Arias M, Tovar Bobo M. Actualización de la enfermedad de Behçet. A propósito de 2 casos en atención primaria. *Semergen.* 2012; 38(1): 33-9.

- ⁷⁶ Fernández-Chico N, Artigas B, Monteagudo M. Enfermedad de Behçet. *Piel*. 2008; 23(8): 421-7.
- ⁷⁷ Pimienta Escrihuela M, Olivé Marqués A. El fenómeno de patergia. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2009; 10(3): 87-90.
- ⁷⁸ Espinosa Garriga G, Cervera Segura R, Font Franco J. Lupus eritematoso sistémico. *Medicine*. 2005; 9(30): 1942-52.
- ⁷⁹ Pérez Gómez A, Ruiz Gutiérrez L, Moruno Cruz H, Sánchez Atrio A.I, Cuende Quintana E. Lupus eritematoso sistémico (I). *Medicine*. 2013; 11(32): 1955-65.
- ⁸⁰ Espinosa Garriga G, Cervera Segura R, Font Franco J. Lupus eritematoso sistémico (II). Diagnóstico. Tratamiento. Escalas de actividad. Pronóstico. Embarazo y lupus. Infección en el lupus eritematoso sistémico. *Medicine*. 2000; 8(29): 1505-13.
- ⁸¹ Úcar Angulo E, Rivera García N. Comorbilidad en lupus eritematoso sistémico. *Reumatol Clin*. 2008; 4 Supl 1: 17-21.
- ⁸² Pérez Gómez A, Ruiz Gutiérrez L, Moruno Cruz H, Albarrán Hernández F. Lupus eritematoso sistémico (II). *Medicine*. 2013; 11(32): 1966-74.
- ⁸³ Ruiz-Irastorza G, Danza A, Khamashta M. Tratamiento del lupus eritematoso sistémico: mitos, certezas y dudas. *Med Clin (Barc)*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2013.02.014>
- ⁸⁴ La Arteritis de Takayasu. American College of Rheumatology. [Acceso noviembre 2013]. Disponible en www.rheumatology.org
- ⁸⁵ Miranda H, Luis Blanco J, Moreno-Pereira F. Arteritis de Takayasu. *Acta Med Colomb*. 2011; 36: 93-7.
- ⁸⁶ Polaina Rusillo M, Sánchez Martos MD, Vallejo Miñarro J, Liébana Cañada A. Atípica presentación de arteritis de Takayasu. *NefroPlus*. 2011; 4(2): 31-4.
- ⁸⁷ Álvarez-Hernández E. Tratamiento de las vasculitis de grandes vasos. *Reumatol Clin*. 2011; 7 Supl 3: 28-32.
- ⁸⁸ Díaz-Orta M.A, Rojas-Serrano J. Terapia biológica en las vasculitis sistémicas. *Reumatol Clin*. 2011; 7 Supl 3: 33-6.

- ⁸⁹ Chanqueo C. L. Enfermedad de Still del Adulto y Valor Diagnóstico de la Ferritina Sérica. *Reumatología*. 2001; 17(4): 179-83.
- ⁹⁰ Holgado S, Valls M, Olivé A. Enfermedad de Still del adulto. *Rev Esp Reumatol*. 2001; 28: 32-7.
- ⁹¹ Ortega Carnicer J, Ceres F. Enfermedad de Still del adulto y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Papel de la ferritina sanguínea. *Med Intensiva*. 2003; 27(9): 624-6.
- ⁹² Fernández-Guarino M, González C, Bardal Ruiz A, Calvo Pulido M, Harto Castaño A, Jaén Olasolo. Enfermedad de Still del adulto con manifestaciones cutáneas atípicas. *Actas Dermosifiliogr*. 2006; 97(9): 591-3.
- ⁹³ Riera Alonso E, Olivé Marques A, Sallés Lizarzaburu M, Holgado Pérez S, García Casares E, Tena Marsà X. Enfermedad de Still del adulto: revisión de 26 casos. *Med Clin (Barc)*. 2007; 129(7): 258-61.
- ⁹⁴ Carreño Pérez L, López Longo J. Enfermedad de Still del adulto. *Med Clin (Barc)*. 2007; 129(7): 255-7.
- ⁹⁵ Metotrexato EFG©. Ficha técnica. [Acceso enero 2014]. Disponible en www.agemed.es
- ⁹⁶ Arava©. Ficha técnica. [Acceso enero 2014]. Disponible en www.agemed.es
- ⁹⁷ Miocrin©. Ficha técnica. [Acceso enero 2014]. Disponible en www.agemed.es
- ⁹⁸ Resochin©. Ficha técnica. [Acceso enero 2014]. Disponible en www.agemed.es
- ⁹⁹ Dolquine©. Ficha técnica. [Acceso enero 2014]. Disponible en www.agemed.es
- ¹⁰⁰ Salazopyrina©. Ficha técnica. [Acceso enero 2014]. Disponible en www.agemed.es
- ¹⁰¹ Sandimun neoral©. Ficha técnica. [Acceso enero 2014]. Disponible en www.agemed.es
- ¹⁰² Imurel©. Ficha técnica. [Acceso enero 2014]. Disponible en www.agemed.es
- ¹⁰³ Enbrel©. Ficha técnica.
- ¹⁰⁴ [Acceso enero 2014]. Disponible en www.agemed.es
- ¹⁰⁵ Remicade©. Ficha técnica. [Acceso enero 2014]. Disponible en www.agemed.es

- ¹⁰⁶ Humira®. Ficha técnica. [Acceso enero 2014]. Disponible en www.agemed.es
- ¹⁰⁷ Simponi®. Ficha técnica. [Acceso enero 2014]. Disponible en www.agemed.es
- ¹⁰⁸ Cimzia®. Ficha técnica. [Acceso enero 2014]. Disponible en www.agemed.es
- ¹⁰⁹ Kineret®. Ficha técnica. [Acceso enero 2014]. Disponible en www.agemed.es
- ¹¹⁰ Mabthera®. Ficha técnica. [Acceso enero 2014]. Disponible en www.agemed.es
- ¹¹¹ Orencia®. Ficha técnica. [Acceso enero 2014]. Disponible en www.agemed.es
- ¹¹² Roactemra®. Ficha técnica. [Acceso enero 2014]. Disponible en www.agemed.es
- ¹¹³ Benlysta®. Ficha técnica. [Acceso enero 2014]. Disponible en www.agemed.es
- ¹¹⁴ Climente Martí M, Jiménez Torres NV. Manual para la Atención Farmacéutica. 3ª ed. Edita: AFAHPE. Hospital Universitario Dr Peset. Valencia, 2005.
- ¹¹⁵ Delgado Sánchez O, Escrivá Torralba A, Vilanova Boltó M, Serrano López de las Hazas J, Crespí Monjo M, Pinteño Blanco M, et al. Estudio comparativo de errores con prescripción electrónica versus prescripción manual. Farm Hosp. 2005; 29: 228-35.
- ¹¹⁶ Vélez-Díaz-Pallarés M, Delgado Silveira E, Pérez Menéndez-Conde C, Bermejo Vicedo T. Análisis de errores de la prescripción manual comparados con la prescripción electrónica asistida en pacientes traumatológicos. Farm Hosp. 2011; 35(3): 135-9.
- ¹¹⁷ Ventura Cerdá JM, Sanfélix Gimeno G, Monte Boquet E, Fernández Villalba EM, Alós Almiñana M. Satisfacción percibida por pacientes infectados por el VIH con la unidad de atención farmacéutica a pacientes externos (UFPE). Farm Hosp. 2005; 29: 134-9.
- ¹¹⁸ Montero A, Feal B, Calvín M, Margusino L, Hurtado JL, Vázquez I, et al. Calidad percibida por los pacientes externos en la consulta de atención farmacéutica del servicio de farmacia. Farm Hosp. 2006; 30: 105-11.
- ¹¹⁹ Antón Torres R, Murcia López J, Borrás Blasco J, Navarro Gracia JF, Navarro Ruiz A, González Delgado M. Evaluación de la calidad percibida por los usuarios de una unidad de atención farmacéutica a pacientes externos. Farm Hosp. 2006; 30: 99-104.

- ¹²⁰ Márquez-Peiró JF, Pérez-Peiró C. Evaluación de la satisfacción y de la insatisfacción de pacientes atendidos en la unidad de atención farmacéutica a pacientes externos. *Farm Hosp.* 2008; 32(2): 71-6.
- ¹²¹ Documento de consenso. Una aproximación multidisciplinar al problema de la adherencia terapéutica en las enfermedades crónicas terapéutica en las enfermedades crónicas: estado de la situación y perspectivas de futuro. Andalucía: MSD; 2012 [acceso marzo 2014]. Disponible en: <http://enfermeriacantabria.com>
- ¹²² Adherencia al tratamiento farmacológico en patologías crónicas. *Revista electrónica Infac.* Volumen 19 (2011) [acceso marzo 2014]. Disponible en: <http://www.osanet.euskadi.net/cevime/es>
- ¹²³ Zaragoza V, Pérez A, Sánchez JL, Oliver V, Martínez L, Alegre V. Seguridad y eficacia de etanercept a largo plazo en el tratamiento de la psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2010; 101(1): 47-53.
- ¹²⁴ Bernal Rivera L, Guerrero Aznar MD, Monzón Moreno A, Beltrán García M, Hernández Cruz B, Colmenero MA. Efectividad y seguridad de adalimumab y etanercept en artritis reumatoide en un hospital de tercer nivel. *Farm Hosp.* 2006; 30(4): 223-9.
- ¹²⁵ Pérez-Zafrilla B, Descalzo MA, Carmona L, Grupo de Estudio BIOBADASER. Reacciones adversas relacionadas con la administración de inhibidores del TNF. Análisis de un registro de terapias biológicas. *Reumatol Clin.* 2008; 4(3): 90-5.
- ¹²⁶ Fernández-Llanio N, Alegre Sancho JJ, Beltrán Catalán E, Chalmeta I, Ivorra Cortés J, Román Ivorra J. Seguridad con abatacept. *Rev Sociedad Val Reuma.* 2010; 4: 31-4.
- ¹²⁷ Escudero Contreras A, Castro-Villegas MC, Hernández-Hernández MV, Díaz-Gonzalez F. Eficacia y seguridad de abatacept en pacientes con artritis reumatoide sin tratamiento biológico previo. *Reumatol Clin.* 2011; 7(6): 392-6.
- ¹²⁸ Martín Mola E, Balsa A, Martínez Taboada V, Sanmartí R, Marengo JL, Navarro Sarabia F, et al. El uso de abatacept en artritis reumatoide: revisión de la evidencia y recomendaciones. *Reumatol Clin.* 2012. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2012.05.001>
- ¹²⁹ Dal Pra F, Tamborenea MN, Mysler E, Velasco J, Berman A, Spindler A, et al. Seguridad de abatacept en pacientes con artritis reumatoidea. *Rev Arg Reumatol.* 2012; 23(4): 30-6.
- ¹³⁰ Annelise Goecke S. Abatacept, Nueva Alternativa dentro de la Familia de las Terapias Biológicas. *Reumatología* 2007; 23(1): 12-8.

- ¹³¹ Hernández-Cruz B, García-Arias M, Ariza Ariza R, Martín Mola E. Rituximab en artritis reumatoide: una revisión sistemática de eficacia y seguridad. *Reumatol Clin*. 2011; 7(5): 314-22.
- ¹³² Corominas H, Sánchez-Eslava L, García G, Padró I, Aimerich C, González J, et al. Perfil de seguridad de las terapias biológicas intravenosas en una cohorte de pacientes con artritis reumatoide. *Monitorización clínica por enfermería (estudio Sebiol)*. *Reumatol Clin*. 2013; 9(2): 80-4.
- ¹³³ Gómez Centeno T. Rituximab y abatacept en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2009; 5 Supl 1: 77-81.
- ¹³⁴ Rueda Gotor J, Blanco Alonso R. Tocilizumab en artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2011; 6 Supl 3: 29-32.
- ¹³⁵ Martínez-Morillo, Grados D, Tejera B, Olivé Marqués A. Inhibidor del receptor de la interleucina-6 en el tratamiento de la artritis reumatoide: seguridad y dosificación del tocilizumab. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2011; 12(2): 57-60.
- ¹³⁶ Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of early rheumatoid arthritis. Edinburgh: SIGN; 2011. (SIGN publication no. 123). [acceso marzo 2014]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk>
- ¹³⁷ Comisión de Evaluación del Medicamento de los Hospitales del Sistema Sanitario Público de Aragón (CEMA). Anexo I. Resolución de 12 de mayo de 2011 Zaragoza. Departamento de Salud y Consumo. Gobierno de Aragón. [acceso abril 2014]. Disponible en: <http://www.sareumatologia.es>
- ¹³⁸ González Álvarez A, Gómez Barrera M, Borrás Blasco J, Giner Serrer EJ. Adalimumab versus etanercept en el tratamiento de la artritis reumatoide: análisis coste-efectividad. *Farm Hosp*. 2013; 37(4): 286-94.
- ¹³⁹ Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, Lux U, Thieda P, Jonas BL, et al. Systematic review: Comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2008; 148(2): 124-34.
- ¹⁴⁰ Mulero Mendoza J, Vera Mendoza M. Infliximab y Etanercept hoy. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2003; 27: 168-74.

- ¹⁴¹ García de Vicuña Pinedo R, Laffón Roca A. Eficacia del infliximab en la artritis reumatoide: una nueva dimensión en el tratamiento de la enfermedad. *Rev Esp Reumatol*. 2002; Supl 1(2).
- ¹⁴² Pascual-Salcedo D, Plasencia C, Ramiro S et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 1445-52.
- ¹⁴³ Agarwal SK, Maier AL, Chibnik LB, et al. Pattern of infliximab utilization in rheumatoid arthritis patients at an academic medical center. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 872-8.
- ¹⁴⁴ Van Vollenhoven RF. Switching between anti-tumor necrosis factors: trying to get a handle on a complex issue. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007; 66(7): 849-51.
- ¹⁴⁵ Karlsson JA, Kristensen LE, Kapetanovic MC, Gülfe A, Saxne T, Geborek P. Treatment response to a second or third TNF-inhibitor in RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2008; 47(4): 507-13.
- ¹⁴⁶ Furst DE, Gaylis N, Bray V, Olech E, Yocum D, Ritter J, et al. Open-label, pilot protocol of patients with rheumatoid arthritis who switch to infliximab after an incomplete response to etanercept: the opposite study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007; 66(7): 893-9.
- ¹⁴⁷ Schmitz S, Adams R, Walsh CD, Barry M, FitzGerald O. A mixed treatment comparison of the efficacy of anti-TNF agents in rheumatoid arthritis for methotrexate non-responders demonstrates differences between treatments: a Bayesian approach. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71: 225-30.
- ¹⁴⁸ Chen YF, Jobanputra P, Barton P et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess*. 2006; 10: 5.
- ¹⁴⁹ Areñere Mendoza M, Manero Ruiz FJ, Carrera Lasfuentes P, Navarro Aznárez H, Pecondón Español A, Rabanaque Hernández MJ. Estudio comparativo de efectividad de los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa en la artritis reumatoide establecida. *Med Clin (Barc)*. 2010; 134(15): 665-70.
- ¹⁵⁰ Simsek I. TNF inhibitors: new and old agents for rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2010; 68(3): 204-10.
- ¹⁵¹ Inciarte-Mundo J, Hernández MV, Rosario V, Ruiz-Esquide V, Cabrera-Villalba S, Ramírez J, et al. Reducción de dosis de terapias biológicas en enfermedades reumáticas: análisis

- 152 descriptivo de 153 pacientes en condiciones de práctica clínica. *Reumatol Clin.* 2014; 10(1): 10-6.
- 153 van Vollenhoven RF, Brannemark S, Klareskog L. Dose escalation of infliximab in clinical practice: Improvements seen may be explained by a regression-like effect. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63: 426-30.
- 154 Gilbert TD, JR. Smith D, Ollendorf DA. Patterns of use, dosing, and economic impact of biologic agent use in patients with rheumatoid arthritis: A retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2004; 5: 36.
- 155 Fitzcharles MA, Clayton DA, Menard HA. The use of infliximab in academic rheumatology practice: An audit of early clinical experience. *J Rheumatol.* 2002; 29: 2525-30.
- 156 Stern R, Wolfe F. Infliximab dose and clinical status: Results of 2 studies in 1642 patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2004; 31: 1538-45.
- 157 Etemad L, Yu EB, Wanke LA. Dose adjustment over time of etanercept and infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Manag Care Interface.* 2005; 18: 21-7.
- 158 Ollendorf DA, Massarotti E, Birbara C, Burgess SM. Frequency, predictors, and economic impact of upward dose adjustment of infliximab in managed care patients with rheumatoid arthritis. *J Manag Care Pharm.* 2005; 11: 1383-93.
- 159 Wu E, Chen L, Birnbaum H, Yang E, Cifaldi M. Retrospective claims data analysis of dosage adjustment patterns of TNF antagonists among patients with rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin.* 2008; 24: 2229-40.
- 160 Ariza-Ariza R, Navarro-Sarabia F, Hernández-Cruz B, Rodríguez-Arbolea L, Navarro-Compan V, Toyos J. Dose escalation of the anti-TNF-alpha agents in patients with rheumatoid arthritis. A systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:529-32.
- 161 Ogale S, Hitraya E, Henk HJ. Patterns of biologic agent utilization among patients with rheumatoid arthritis: A retrospective cohort study. *BMC usculoskelet Disord.* 2011; 12: 204.
- 162 Quintana Gerardo et al. Evaluación económica del tratamiento de artritis reumatoide con terapia biológica anti TNF en Colombia. *Acta Médica Colombiana.* 2011; 36(1).
- 163 Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons D, Silman A. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in

- ¹⁶⁴ patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis and rheumatism*. 2007; 56(1): 13-20.
- ¹⁶⁵ Senabre-Gallego JM, Rosas-Gómez de Salazar J, Santos-Soler G, Santos-Ramírez C, Sánchez-Barrionuevo M, Salas-Heredia E, et al. Duración del tratamiento con etanercept y razones de discontinuación en una cohorte de pacientes con patología reumática. *Reumatol Clin*. 2011; 7(6): 385-8.
- ¹⁶⁶ Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, Dreyer L, Hansen A, Hansen IT, et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum*. 2010; 62: 22-32.
- ¹⁶⁷ Kristensen LE, Saxne T, Geborek P. The LUNDEX, a new index of drug efficacy in clinical practice: results of a five-year observational study of treatment with infliximab and etanercept among rheumatoid arthritis patients in southern Sweden. *Arthritis Rheum*. 2006; 54: 600-6.

**PUBLICACIONES PRESENTADAS POR EL
EQUIPO DE TRABAJO**

X. PUBLICACIONES PRESENTADAS POR EL EQUIPO DE TRABAJO

- Alañón E, Escudero V, Ramírez E, Trovato N, Bellini MJ, Morell A, Sanjurjo M. Anti-tumor necrosis factor real-world doses: four year retrospective study in rheumatoid arthritis patients in two hospitals in Spain. Formato póster. En 18 Congreso de la Sociedad Europea de Farmacia Hospitalaria (EAHP), 2013, París.
- Ramírez-Herráiz E, Escudero-Vilaplana V, Alañón-Plaza E, Trovato-López N, Herranz-Alonso A, Morell-Baladrón A, Sanjurjo-Sáez M. Efficiency of adalimumab, etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis patients: dosing patterns and effectiveness in daily clinical practice. Clin Exp Rheumatol. 2013; 31(4): 559-65.
- Ramírez E, Alañón E, Trovato N, Escudero V, Bellini MJ, Martínez C, Morell B, Sanjurjo M, García R. Impacto Económico del uso de antagonistas del TNF en artritis reumatoide en la práctica clínica. Formato póster. En 38 Congreso de la Sociedad Española de Reumatología (SER), 2012. Zaragoza.
- Escudero V, Ramírez E, Trovato N, Alañón E, Torre I, Bellini MJ, Valor L, Rodríguez C, Morell A, Sanjurjo M. Influencia del inicio precoz con anti-TNF en la efectividad y en el espaciamiento terapéutico en la artritis reumatoide. Formato póster. En 38 Congreso de la Sociedad Española de Reumatología (SER), 2012. Zaragoza.
- Escudero-Vilaplana V, Ramírez-Herráiz E, Trovato-López N, Alañón-Plaza E, Bellini MJ, Herranz-Alonso A et al. Influence on effectiveness of early treatment with anti-TNF in rheumatoid arthritis. J Pharm Sci. 2012; 15: 355-60.

ABSTRACT

ABSTRACT

TITTLE

Pharmaceutical Attention to patients with rheumatic disorders. Utilization study of patients diagnosed of rheumatoid arthritis in treatment with tumour necrosis factor inhibitors in clinical practice.

BACKGROUND

Rheumatic disorders are chronic autoimmune inflammatory diseases. They are characterized for producing a high morbidity and disability progression that lead to a decrease of quality of life and an increase of social, institutional and individual costs. Their aetiology is unknown.

The most common disorder is rheumatoid arthritis (RA), and after ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. RA prevalence rates in developed populations seem to be rather uniform; approximately 0,5% to 1% of the adult population. In Spain, the prevalence of RA is 0.5% with an estimated ratio of women to men 4:1. The incidence increase with age and it is 0.2 – 0.4 cases/1.000 adults.

One principal pharmacist's function is to realize a correct follow-up of the treatment and a sanitary education for patients with these pathologies.

The therapeutic goals of rheumatic disorders management include controlling pain and inflammation, minimising joint damage and disability, maintaining or improving patient physical function and quality of life. Other important goal of therapy is to achieve remission or low disease activity.

Many different drugs are used for treating rheumatic disorders:

- Some aims to relieve symptoms as corticosteroids or non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).
- Others help to slow the progression of the condition called Disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs): synthetic and biological DMARDs. Among biologics, anti-tumour necrosis factor (anti-TNF) agents take a prominent position.

The study of efficiency, dosing patterns and safety is very important to establish priorities on therapeutic options in daily clinical practice.

OBJECTIVE

The present study was designed to add a pharmacist to the multidisciplinary team setting play a role in dispensing medications, verifying and clarifying medication orders in patients diagnosed of rheumatic diseases in treatment with biological DMARDs and to carry out an utilization study of patients with rheumatoid arthritis that provided a snapshot of use patterns, effectiveness and safety of tumour necrosis factor inhibitors (anti-TNF) (adalimumab, etanercept and infliximab) in clinical practice.

METHODS

The study can be divided into two stages:

1) Adults with rheumatic disorders in treatment with biologics were eligible for enrolment in a prospective observational study. The study period was 5 months between 1st December 2009 and 30th April 2010. Adverse drugs effects, adherence and effectiveness were obtained through a written questionnaire from patients in treatment with subcutaneous or intravenous biologics.

2) A retrospective, observational, multicentre study was conducted involving rheumatoid arthritis patients treated with adalimumab, etanercept or infliximab, and with or without concomitant DMARDs over a 4-year period (for at least six months) between 1st October 2006 and 30th September 2010.

Enrolled patients could constitute various cases if they received different sequential anti-TNF treatments for at least 6 months each during the study period.

ANOVA and multivariate statistical analyses of dosing patterns and disease activity were carried out.

The study was approved by the Ethics Committee of La Princesa University Hospital and was conducted in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki.

RESULTS

In the first stage 214 patients were included, principally women (66.8%). The mean age of the patients was 57.0 years. The most frequent disease was rheumatoid arthritis, followed by ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. Anti-TNF were the most used drugs, especially etanercept. The pharmacist joined the health care team to elaborate a validation and

dispensation protocol and the beginning of the electronic prescription. The patients who initiated treatment were satisfied with the information given by pharmacist, subcutaneous drugs were administered principally by own patient without the need to appeal nurse and 87% of adherence was reached. In safety terms, patients in treatment with tocilizumab suffered major proportion of drug adverse reactions (63.6%). Potential side effects included cutaneous symptoms, headache and injection site reactions. In this cohort, 4 patients needed a dosage adjustment.

In the second stage a total of 198 patients, comprising 215 cases, met the inclusion criteria: 73 on adalimumab (66 first line, 7 second line), 81 on etanercept (71 first line, 9 second line, 1 third line) and 61 on infliximab (all first line). The mean age of the patients was 60.7 years and 158 (80.2%) were women. Early rheumatoid arthritis was found in 76.6% of patients.

Before the study period, 98% of patients were receiving synthetic DMARDs, being methotrexate and leflunomide preferential and 69% of patients were receiving biologics, as concomitant treatment or monotherapy.

Within the study period, baseline mean DAS28 was 4.38, corresponding to moderate RA activity according to EULAR criteria. Etanercept was used in more patients as first-line and subsequent-line than adalimumab and infliximab. Comparing to the previous period, patients treated with infliximab decreased while patients treated with adalimumab and etanercept increased. Effectiveness assessed as the percentage of patients achieving a dinal DAS28 < 3.2, was observed in 65% of patients: 67.12%, 65.43% and 62.30% of patients treated with adalimumab, etanercept and infliximab, respectively. Differences between treatment groups were not statistically significant. Compared to recommended doses, mean doses of adalimumab and etanercept decreased by 7% and 19%, respectively, while the mean dose of infliximab increased by 36%. Also, cases were categorized as clinically controlled (DAS28 < 3.2) and not clinically controlled (DAS28 ≥ 3.2). Dose analysis by effectiveness showed that, compared to recommended dose, the mean dose in the clinical control group was 8.30% lower (reduced dose) for adalimumab and 22.6% lower for etanercept, but 34.5% higher (increased dose) for infliximab. Motives of discontinuation were similar in all treatments, being secondary failure the principal motive.

CONCLUSION

Pharmacist plays a key role in supporting pharmaceutical care (verifying medication orders, dispensing medications, educating patients and resolving medication-related problems) with a high degree of satisfaction of doctors and patients. Adding a pharmacist to the team has many benefits.

The safety of biologics is similar in all of them whose side effects are classified as slight or moderate reactions. Anti-TNF are drugs widely used in combination with synthetic DMARDs, effective to treat rheumatoid arthritis and the effectiveness and safety are similar in all of them.

This study shows significant differences between clinical practice and recommended doses in rheumatoid arthritis. It is possible to reduce doses of biological therapies while controlling disease activity. Mean necessary doses to achieve the therapeutic goal were lower with etanercept than with adalimumab and, especially with infliximab. However, increased doses seem to be an activity neither efficient nor effective in clinical practice. All the studied therapies are highly effective, achieving clinical control of RA in over 60% of patients. Early treatment with anti-TNF can achieve better responses according to final DAS28 activity index. There were no statistical differences among treatments in terms of rates of discontinuation.

