



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

Facultad de Enfermería de Soria



Facultad de Enfermería de Soria

GRADO EN ENFERMERÍA

Trabajo Fin de Grado

**Profundización en los tratamientos de la
artritis reumatoide.**

Estudiante: César García Torres

Tutelado por: Isabel Carrero Ayuso

Soria, 13 de Julio de 2016

ÍNDICE DE ABREVIATURAS:

- AAN: anticuerpos antinucleares.
- ACPA: anticuerpos frente a péptidos/proteínas citrulinados.
- ACR: *American College of Rheumatology*.
- AR: artritis reumatoide.
- EMEA: Agencia Europea del Medicamento.
- EULAR: *European League Against Rheumatism*.
- FAME: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.
- FR: factor reumatoide.
- HCQ: hidroxicloroquina.
- IL: interleucina.
- MTX: metotrexato.
- SER: Sociedad Española de Reumatología.
- SSZ: sulfasalacina.
- TNF: factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*).
- VSG: velocidad de sedimentación globular.

ÍNDICE

1. Resumen.....	4
2. Justificación.....	5
3. Introducción	6
3.1. Artritis reumatoide. Generalidades.....	6
3.2. Medios diagnósticos.....	9
3.3. Criterios de clasificación de la artritis reumatoide.....	10
3.3.1. Diferencias entre los criterios establecidos en 2010 y en 1987...	12
3.4. Factores de riesgo en la artritis reumatoide.....	12
3.5. Tratamiento farmacológico tradicional en la artritis reumatoide.....	14
3.6. Terapias biológicas en la artritis reumatoide.....	20
4. Objetivos.....	25
5. Material y métodos.....	26
6. Resultados y discusión.....	27
6.1. Comparativa de tratamientos.....	27
6.2. Impacto económico de las nuevas terapias biológicas.....	30
6.3. Papel de la enfermería.....	31
7. Conclusiones.....	32
8. Bibliografía.....	33

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS.

Tabla 1: Puntuación de las diferentes variables en los nuevos criterios de clasificación.....	11
Tabla 2: Comparativa de precios entre la optimización y no optimización de viales.....	30
Tabla 3: Costes en euros de las diferentes presentaciones.....	31
Figura 1: Clasificación de los FAME.....	15
Figura 2: Mecanismo de acción del Metotrexato.....	17
Figura 3: Mecanismo de acción de la Leflunomida.....	18

1. RESUMEN.

Introducción. La artritis reumatoide se define como una patología inflamatoria sistémica de carácter crónico y autoinmune cuya característica principal es la inflamación de la membrana sinovial. Produce degeneración y destrucción progresiva en las articulaciones y causa deformidades e impotencia funcional.

Justificación. La motivación de esta revisión bibliográfica es acercar a cualquier profesional sanitario a la artritis reumatoide y a su complejo tratamiento, así mismo, concienciar sobre el uso razonable de estos tratamientos y sobre su gran impacto económico en la sociedad.

El abordaje de esta patología puede ayudar a los futuros graduados en Enfermería a ser una pieza clave dentro de un equipo interdisciplinar.

Objetivos. El objetivo principal de esta revisión bibliográfica es abordar de una manera general la artritis reumatoide, conocer sus características principales y profundizar en su tratamiento farmacológico.

Material y métodos. La búsqueda y la recopilación de información proceden de libros y artículos, tanto publicados en revistas como presentes en bases de datos electrónicas. Las bases de datos consultadas son: Medline-PubMed, CUIDEN, Cinhal, Science Direct, Scopus, Dialnet y SciELO.

Resultados y discusión. Este TFG busca exponer de una manera clara los diferentes tratamientos disponibles en la artritis reumatoide. Se remarcan la gran utilidad en todas sus combinaciones del fármaco Metotrexato y el uso de las nuevas terapias biológicas de reciente incorporación al mercado.

Conclusiones. Existen multitud de fármacos empleados para la AR, siendo una medicación difícil de manejar y de conocer con profundidad por parte del personal sanitario. El MTX sigue siendo la principal opción terapéutica mostrando una gran seguridad y eficacia.

Existe una falta de consenso a la hora de establecer ciertas combinaciones de fármacos ya que no existen estudios que aporten datos sólidos sobre los beneficios de una u otra terapia.

El reto en el futuro en el tratamiento de la AR es seguir con estudios comparativos para poder establecer combinaciones más eficaces con las nuevas terapias de reciente incorporación.

Palabras clave: artritis reumatoide, tratamiento, terapias biológicas, FAME, Metotrexato.

2. JUSTIFICACIÓN.

La artritis reumatoide es una enfermedad invalidante y dolorosa que, en la ausencia de un tratamiento correcto, causa una gran disminución en la calidad de vida de las personas afectadas.

En el tratamiento de esta enfermedad nos encontramos con un campo en constante evolución en el que muchos profesionales enfermeros están en una situación de desconocimiento. Además, se presenta una gran complejidad debido a la cantidad de fármacos disponibles y a sus innumerables combinaciones.

La motivación de esta revisión bibliográfica es acercar a cualquier profesional sanitario la artritis reumatoide y a su complejo tratamiento, así mismo, concienciar sobre el uso razonable de estos tratamientos y su gran impacto económico en la sociedad.

Por otro lado, el tratamiento farmacológico precoz es primordial para la evolución de la artritis reumatoide, jugando la Enfermería un papel de gran importancia en la identificación temprana de posibles síntomas.

El abordaje de esta patología puede ayudar a los futuros graduados en Enfermería a ser una pieza clave en un equipo interdisciplinar, que, junto con unos conocimientos más específicos sobre el tratamiento farmacológico, la administración y el manejo de los fármacos, permita una mejor asistencia al paciente y mejor capacidad para resolver dudas en personas con artritis reumatoide.

3. INTRODUCCIÓN.

3.1. Artritis reumatoide. Generalidades.

El concepto de reumatismo fue descrito por Galeno en el s. II d. C. Tiene su origen en el término “*rheos*” que significa fluir, relacionado en la época con el flujo de “humor” procedente del cerebro hasta las articulaciones.

La reumatología es la especialidad médica centrada en las alteraciones del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo. Es una especialidad amplia y abarca un gran número de enfermedades. Otras enfermedades inflamatorias de las articulaciones similares a la artritis reumatoide (AR) serían la artritis idiopática juvenil, la artritis psoriásica, la espondilitis anquilosante y el lupus eritematoso, por poner algunos ejemplos.

La AR se define como una patología inflamatoria sistémica de carácter crónico y autoinmune. Esta artropatía produce degeneración y destrucción progresiva en las articulaciones causando deformidades, impotencia funcional que puede conllevar una importante pérdida de calidad de vida e incluso una disminución de la esperanza de vida. Afecta fundamentalmente a articulaciones sinoviales, aunque también tiene efectos sistémicos en ojos, piel, pulmones y aparato circulatorio. La inflamación sostenida destruye el cartílago articular, dañando las epífisis de los huesos. A pesar de que su etiología es desconocida, sí se sabe que el sistema inmune tiene una gran influencia tanto en su inicio como en su desarrollo^{1,2,3}.

La AR es la poliartritis crónica con mayor prevalencia y un mayor impacto social y sanitario, afecta al 0,5-1% de la población adulta en España (valor muy similar al resto de Europa)⁴ y su coste asciende a 1262 millones de euros, de los cuales, según un estudio llevado a cabo por la Sociedad Española de Reumatología (SER), el 56% de ese gasto corresponde a fármacos⁵. Estadísticamente, las mujeres son más propensas a sufrir la enfermedad en comparación con los hombres, con una proporción de 3:1. En cuanto a edad, puede desarrollarse en cualquier etapa de la vida, aunque es más frecuente encontrarla entre los 40 y 60 años⁶.

En el desarrollo de la enfermedad podemos encontrar el inicio en una o varias articulaciones y de manera progresiva irá afectando a más. Un síntoma indicativo es la rigidez que se siente a primera hora de la mañana o tras un periodo de inactividad. En raras ocasiones puede iniciarse la enfermedad con afectación extraarticular (que se describirá más adelante).

Se producen hiperplasia e hipertrofia en la membrana sinovial y también acúmulo de fibrina en las superficies articulares causando anquilosis fibrosa y degeneración epifisaria que conlleva alteraciones en la alineación, luxaciones y subluxaciones articulares. Los ligamentos y las cápsulas articulares se retraen.

En situaciones avanzadas de la AR se puede formar una masa que se proyecta en la cavidad articular formando un “pannus” (pañó en latín) con comportamiento destructivo del cartílago articular y de ligamentos y acción erosiva del hueso subcondral.

La sinovitis cursa con dolor ante la presión y el movimiento, con tumefacción articular debido a la hipertrofia sinovial y con acúmulo de líquido sinovial, aumento de calor local y disminución de la movilidad. La persistencia de la artrosis causa debilidad y atrofia muscular de forma precoz. En las manos es característica la atrofia de músculos interóseos y en las rodillas, del cuádriceps. La inflamación de las vainas tendosinoviales flexoras del carpo causa síndrome del túnel carpiano.

En fases avanzadas de la enfermedad, especialmente si el tratamiento ha fracasado, aparecen deformidades articulares como consecuencia de la destrucción del cartílago, epífisis articulares dañadas, alteraciones ligamentosas, contracturas y subluxaciones.

Son características las siguientes deformidades articulares:

- Desviación cubital asociada a subluxación volar de las articulaciones metacarpofalángicas.
- Dedos en cuello de cisne debido a la hiperextensión de las articulaciones interfalángicas proximales asociada a una flexión compensadora.
- Dedos en ojal: deformidad opuesta a la anterior.

- Pulgar en Z: debido a la flexión de las articulaciones metacarpofalángicas e hiperextensión de la interfalángica.
- Las muñecas adoptan una posición de flexión, disminuyendo su fuerza.
- El codo adopta una posición de flexión y el hombro sufre una subluxación craneal.
- El pie pierde los arcos de la bóveda plantar.
- Las rodillas adoptan actitud de flexión e inestabilidad lateral.
- La afectación de cadera es muy dolorosa e invalidante y está en actitud de flexión.
- La afectación de la articulación temporomandibular produce dificultad para la apertura de la boca y disfonía.

La columna cervical es el único segmento de la columna vertebral afectado por la AR.

Como manifestaciones clínicas extraarticulares, desde el inicio de la enfermedad son habituales la astenia, la anorexia y la pérdida de peso. En casos de inicio agudo se puede presentar fiebre.

Además, pueden aparecer:

- Nódulos reumatoides: aparecen en un 25% de los casos habitualmente en pacientes con enfermedad grave. Son subcutáneos y se localizan en las zonas de roce o presión. De manera excepcional pueden aparecer en pleura y pericardio, también en páncreas y alguna vez se han descrito en laringe, meninges y retroperitoneo. Suelen ser indoloros, de consistencia firme y rara vez se ulceran.
- Manifestaciones pulmonares: predominan en varones y consisten en pleuritis, enfermedad intersticial pulmonar, bronquiolitis obliterante y derrame pleural que es la complicación más frecuente.
- Manifestaciones cardíacas: existe un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. La pericarditis es la más frecuente, aunque también pueden aparecer aortitis (inflamación de la pared aortica) y bloqueos de distinto grado.
- Vasculitis: más frecuente en varones y con una larga evolución. En

función de los vasos afectados podemos observar gangrena digital, úlceras cutáneas, infarto en las arterias mesentéricas o incluso del hígado, bazo, páncreas y testículos.

- Manifestaciones oculares: pueden aparecer epiescleritis, síntomas de síndrome de ojo seco y escleritis.
- Manifestaciones neurológicas: suelen relacionarse con inestabilidad cervical y pinzamientos nerviosos.
- Hematológicas: aquí incluimos anemia hipocrómica-microcítica, síndrome de Felty y crioglobulemia^{1,2,3,6}.

3.2. Medios diagnósticos.

Para el diagnóstico de esta patología se pueden emplear tanto pruebas de laboratorio como diagnóstico por imagen:

- Pruebas en laboratorio: se deben determinar los índices serológicos, factor reumatoide (FR) y anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (ACPA). El FR debe valorarse a nivel basal y a los 6 y 12 meses, ya que un 50% de los pacientes con esta enfermedad obtienen un resultado positivo en los 6 primeros meses de la enfermedad, y hasta un 85% se vuelven positivos a lo largo de los 2 primeros años.

Unos valores bajos de FR se pueden relacionar con otros procesos inflamatorios crónicos como la hepatitis C o la endocarditis bacteriana. El 15% de las personas con AR mantendrá una serología negativa a lo largo de su enfermedad.

Entre el 20 y 30% de pacientes tienen anticuerpos antinucleares (AAN) positivos y la velocidad de sedimentación globular (VSG), junto con la proteína C reactiva, puede aportar información, aunque estos parámetros no son específicos de la AR.

La artrocentesis del líquido sinovial puede ser útil a la hora de descartar infecciones o artritis cristalina en el caso de observar inflamaciones desproporcionadas de una articulación en particular.

Para completar el estudio, se recomienda realizar una analítica de orina, pruebas de la función hepática, electrolitos y recuento hematológico.

- Diagnóstico por imagen: las radiografías de articulaciones inflamadas no aportan una gran información en etapas tempranas o en estadios leves de la enfermedad, pero son útiles para valorar y vigilar su progreso.

El cambio radiológico más temprano es un edema en tejidos blandos y de manera simétrica alrededor de las articulaciones. En etapas avanzadas aparece atrofia de tejidos blandos y nódulos reumatoideos subcutáneos.

La resonancia magnética y la ecografía son medios diagnósticos más sensibles a la hora de detectar erosiones articulares tempranas y sinovitis^{1,3,6}.

3.3. Criterios de clasificación de la artritis reumatoide.

En 1987 se establecieron una serie de criterios para diferenciar a aquellos pacientes con AR ya diagnosticada de aquellos que padecían otras enfermedades reumáticas, sin embargo, estos criterios no permiten la identificación de la AR en pacientes con corta evolución.

En 2010 se publicaron nuevos criterios tras el trabajo conjunto de la *American College of Rheumatology (ACR)* y de la *European League Against Rheumatism (EULAR)* cuyo objetivo principal era crear una mejor clasificación de la AR desde su inicio. La principal diferencia, y uno de los puntos más controvertidos, era establecer cuál es el patrón que define a la AR. La conclusión obtenida sería que un paciente en concreto padecería AR en el caso de que iniciase un tratamiento con Metotrexato (MTX) al cabo de un año de su primera visita al reumatólogo. Este concepto excluye el resto de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) clásicos, muy utilizados en el tratamiento de esta enfermedad, y el motivo de eliminarlos de la definición es evitar confusiones y también que se incluya a pacientes con otras enfermedades como la espondiloartropatía.

Los principales cambios que se plantean en estos criterios son el uso de nuevos fármacos, como la Leflunomida y los FAME biológicos, el uso de biomarcadores, como los anticuerpos frente a péptidos/proteínas citrulinados

(ACPA), y cambios en las pautas de medicación, como podría ser el inicio precoz del tratamiento e incluso comenzar el tratamiento con FAME en pacientes que no han desarrollado AR pero sí tienen un importante riesgo de sufrir una enfermedad erosiva antes de cumplir los criterios diagnósticos⁷.

La población diana a la que se aplicaran los nuevos criterios ha de cumplir los siguientes requisitos:

- Al menos una articulación inflamada (sinovitis) y que no pueda explicarse por ninguna otra patología.
- Obtener una puntuación igual o superior a 6 en la siguiente valoración (Tabla 1) y que los cambios a nivel serológicos sean iguales o superiores a las 6 semanas.

Tabla 1. Puntuación de las diferentes variables en los nuevos criterios de clasificación⁸.

<i>Afectación articular</i>	
1 articulación grande afectada	0
2-10 articulaciones grandes afectadas	1
1-3 articulaciones pequeñas afectadas	2
4-10 articulaciones pequeñas afectadas	3
> 10 articulaciones pequeñas afectadas	5
<i>Serología</i>	
FR y ACPA negativos	0
FR y/o ACPA positivos bajos (< 3 VN)	2
FR y/o ACPA positivos alto (> 3 VN)	3
<i>Reactantes de fase aguda</i>	
VSG y PCR normales	0
VSG y/o PCR elevadas	1
<i>Duración</i>	
<6 semanas	0
≥6 semanas	1

ACPA: anticuerpos contra péptidos citrulinados; FR: factor reumatoide; PCR: proteína C reactiva; VN: valor normal; VSG: velocidad de sedimentación globular.

3.3.1 Diferencias entre los criterios establecidos en 2010 y en 1987.

La población diana es uno de los aspectos que más llama la atención; los nuevos criterios se aplican únicamente a pacientes con AR indiferenciada que no se explica por otros motivos, mientras que el diseño de los de 1987 permite aplicarlos a cualquier persona. También desaparecen como criterios diagnósticos la rigidez matutina y la sintomatología simétrica. Los nódulos reumatoideos no son considerados para su diagnóstico ya que son un síntoma presente en estadios avanzados. Como principal novedad se hallan los marcadores serológicos, ya que no solo se valoran, sino que se establece una ponderación y se tienen en cuenta sus niveles. Las lesiones encontradas a nivel radiológico también desaparecen en los nuevos criterios, ya que, si se encuentran, el paciente ya debería estar diagnosticado de AR.

Los criterios establecidos en 2010 eliminan los de 1987 que son los que se han utilizado hasta ahora^{2,8,9}.

Como ya se ha remarcado, estos nuevos criterios pretenden la identificación de una manera precoz permitiendo un ahorro de tiempo muy valioso en el comienzo del tratamiento y el uso de la ventana terapéutica.

3.4. Factores de riesgo en la artritis reumatoide.

Los principales factores de riesgo más influyentes se clasifican en genéticos y no genéticos. El tabaco se tratará aparte debido a que numerosos estudios recientes han demostrado la existencia de evidencias científicas sobre su influencia en esta enfermedad.

- Factores genéticos: existe una influencia genética que predispone al individuo a desarrollar la enfermedad en un 50% de los casos y se ha observado la existencia de una correlación de la enfermedad en familiares de primer grado de entre el 2% y 4% de los casos. Por lo tanto, las personas que encuentren en su familia un caso de AR en familiares de primer grado tienen de 2 a 10 veces más riesgo de padecer la enfermedad

que si se comparan con el resto de población sana.

- Factores no genéticos:
 - Niveles hormonales: como ya se ha comentado anteriormente, las mujeres tienen un mayor riesgo de desarrollar AR, lo que nos hace sospechar de la influencia hormonal. Además muchas mujeres embarazadas experimentan una mejoría de la enfermedad durante este periodo. Estudios recientes concluyen que una menarquia temprana o la lactancia de más de 12 meses disminuyen el riesgo. En pacientes varones con una AR activa se han encontrado niveles de testosterona por debajo de los valores considerados normales.
 - Factores socioeconómicos: el desarrollo de la enfermedad se ve influido por el estatus social, que puede influir, incluso, en el riesgo de sufrir la enfermedad.
 - Factores dietéticos: la dieta mediterránea tiene una capacidad protectora sobre esta patología debido a la gran cantidad de ácidos ω -3. No existe evidencia de que la carne roja pueda ser considerada como factor de riesgo.
 - Alcohol: se le reconoce un efecto protector para la enfermedad.
 - Café: el incremento del riesgo de padecer la enfermedad se asocia a al consumo de grandes cantidades de café (por encima de 10 tazas diarias).
 - Factores infecciosos: existe una mayor cantidad de serologías positivas en el líquido sinovial de pacientes afectados, siendo *Porphyromonas gingivalis* (causante de la periodontitis) un desencadenante de la enfermedad.
 - Sílice: los cristales de sílice, muy presentes en la minería y en la construcción, duplican el riesgo de AR.
- Tabaco: es el factor de riesgo sobre el que más estudios se han realizado.

El tabaco causa efectos sobre los aparatos cardiovascular y respiratorio, sin embargo, también causa alteraciones en el sistema inmunitario aumentando la respuesta inflamatoria. El hábito tabáquico altera la respuesta inmune celular y humoral.

Se ha demostrado que el consumo de tabaco está asociado a un incremento del riesgo de desarrollar AR con FR o ACPA positivos, es decir que el tabaco aumenta la posibilidad de padecer una AR seropositiva y que no aumenta el riesgo de sufrirla seronegativa.

Este factor de riesgo no desaparece al abandonar el hábito, sino que se mantiene durante unos 10 años, siendo el factor más determinante el tiempo de consumo, aunque la cantidad de cigarrillos al día también influye sobre la enfermedad. Las personas fumadoras debutan de manera más temprana en la enfermedad, aunque el resto de características de esta, tales como la discapacidad o la duración, son similares a las de sujetos no fumadores. Las manifestaciones clínicas extraarticulares son más probables, sobre todo una mayor cantidad de nódulos reumatoides y manifestaciones pulmonares.

La efectividad del tratamiento también se ve influenciada por el tabaquismo, se ha demostrado que existe una disminución de la eficacia de los FAME y de los antagonistas del factor de necrosis tumoral, por lo que los pacientes fumadores tienen que emplear mayores dosis de fármacos para alcanzar los mismos objetivos que los pacientes no fumadores^{4,6}.

3.5. Tratamiento farmacológico tradicional en la artritis reumatoide.

El objetivo principal del tratamiento de la AR es el control de la inflamación con el fin de evitar la pérdida de la funcionalidad, o incluso considerar una baja actividad en pacientes con una larga evolución.

El tratamiento debe iniciarse lo antes posible una vez que se haya diagnosticado la AR, ya que la inflamación producida de manera continuada causaría daño articular y, por lo tanto, discapacidad. La importancia de que el tratamiento se inicie lo antes posible radica en la existencia de un periodo de tiempo de unos 6 meses desde que empiezan los primeros síntomas, en el que si se inicia un tratamiento efectivo se podría modificar la evolución de la AR; este concepto se conoce como “ventana terapéutica”¹⁰.

El tratamiento deberá aplicarse de manera individualizada y valorando cada poco tiempo la evolución del paciente mediante controles estrictos, buscando objetivos para dicho tratamiento y, en función de la consecución de estos, modificando tanto los fármacos como sus dosis.

En ocasiones se plantean tratamientos alternativos como la homeopatía y la fitoterapia, para los cuales no existe ninguna evidencia científica contrastada que apruebe su uso como tratamiento principal.

A lo largo de estos últimos años se ha producido una gran evolución en el tratamiento de la AR debido a que ha aumentado el conocimiento sobre la fisiopatología de esta enfermedad. Se han creado nuevos fármacos que actúan de manera específica, sin embargo también se dispone de los fármacos inmunosupresores clásicos que a pesar de no ser tan específicos, se siguen considerando como fármacos de primera elección.

Se puede hablar de los FAME clásicos o sintéticos, y de los FAME biológicos (Figura 1).

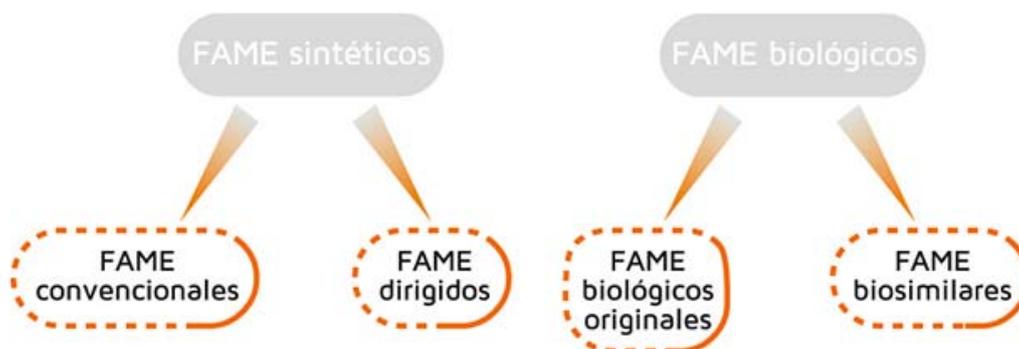


Figura 1. Clasificación de los FAME¹¹.

Antes de profundizar en los FAME clásicos, se va a hablar de los glucocorticoides, que, aunque no se incluyan en ninguno de los dos grupos de medicamentos nombrados, se han utilizado durante mucho tiempo por su alta capacidad antiinflamatoria¹².

- **Glucocorticoides.**

Los glucocorticoides han sido prescritos clásicamente, junto con los AINES, para el tratamiento sintomático de la AR.

Se pueden administrar a través de múltiples vías como son: oral, intramuscular, intravenosa, intrarticular y periarticular. En casos en los que una determinada articulación no reacciona al tratamiento se puede recurrir a la inyección de glucocorticoides por vía intraarticular, obteniendo una mejoría a nivel local. En la AR se deben emplear siempre en las dosis más bajas posibles y también, siempre, valorando sus efectos secundarios.

Se suele recurrir a ellos en pacientes con elevada actividad inflamatoria de inicio hasta la instauración de los FAME o hasta que hagan efecto^{13,14}.

- **FAME no biológicos**

Inhiben el sistema inmune consiguiendo una actividad antiinflamatoria e inmunosupresora, modificando así el transcurso de la enfermedad. En la mayoría de los casos se desconoce su mecanismo de acción. Los principales fármacos de este grupo son:

- Metotrexato.

Fármaco de elección, ya que suprime la sinovitis y produce una disminución de la progresión radiológica. Inhibe de manera competitiva a la enzima dihidrofolato reductasa por ser un análogo del ácido fólico y bloquea la reducción de dihidrofolato a tetrahidrofolato (Figura 2). Sus vías de administración son principalmente la vía subcutánea y la oral, siendo una dosis inicial de 10 mg/semana que se podrá aumentar a 15-20 mg semanales en una uncía dosis pudiendo alcanzar en algunos casos los 30 mg/semana. Debido a su mecanismo de acción sobre el ácido fólico se debe suministrar esta vitamina en dosis de 5 mg transcurridas 24 horas de la administración de MTX para evitar posibles efectos adversos. Su acción se puede apreciar a partir de la 3ª semana de tratamiento.

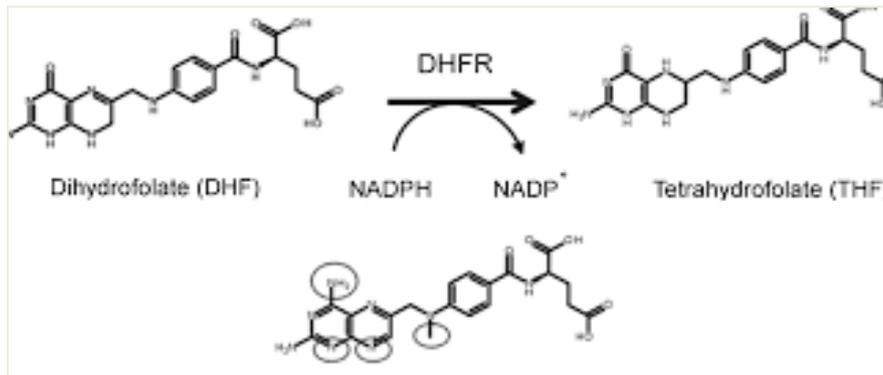


Figura 2. Mecanismo de acción del metotrexato¹⁵.

La supresión de este fármaco estaría indicada si el paciente presenta un aumento de transaminasas, triplicando su valor normal, y ante la aparición de leucopenia o trombopenia.

También se debe prestar especial atención a la posible existencia de una neumonitis aguda que curse con disnea, dolor torácico, fiebre o tos seca; siendo esto también motivo de supresión del tratamiento con MTX.

Los principales efectos adversos que puede producir son: mielosupresión, mucositis orointestinal, nódulos subcutáneos, insuficiencia renal, alopecia, afectación pulmonar intersticial y toxicidad hepática^{4,11,14}.

- Leflunomida.

En el caso de que el MTX no esté indicado o no se tolere, la Leflunomida es el tratamiento alternativo, ya que no muestra menor eficacia que este. Su acción es inmunomoduladora y actúa inhibiendo la síntesis de pirimidinas (Figura 3). Posee una vida media larga lo que hace aumentar su número de efectos adversos. Su dosis inicial por vía oral es de 20 mg/día. La mejora de síntomas se inicia sobre la 4^a semana de tratamiento y aumenta hasta la semana 20^a.

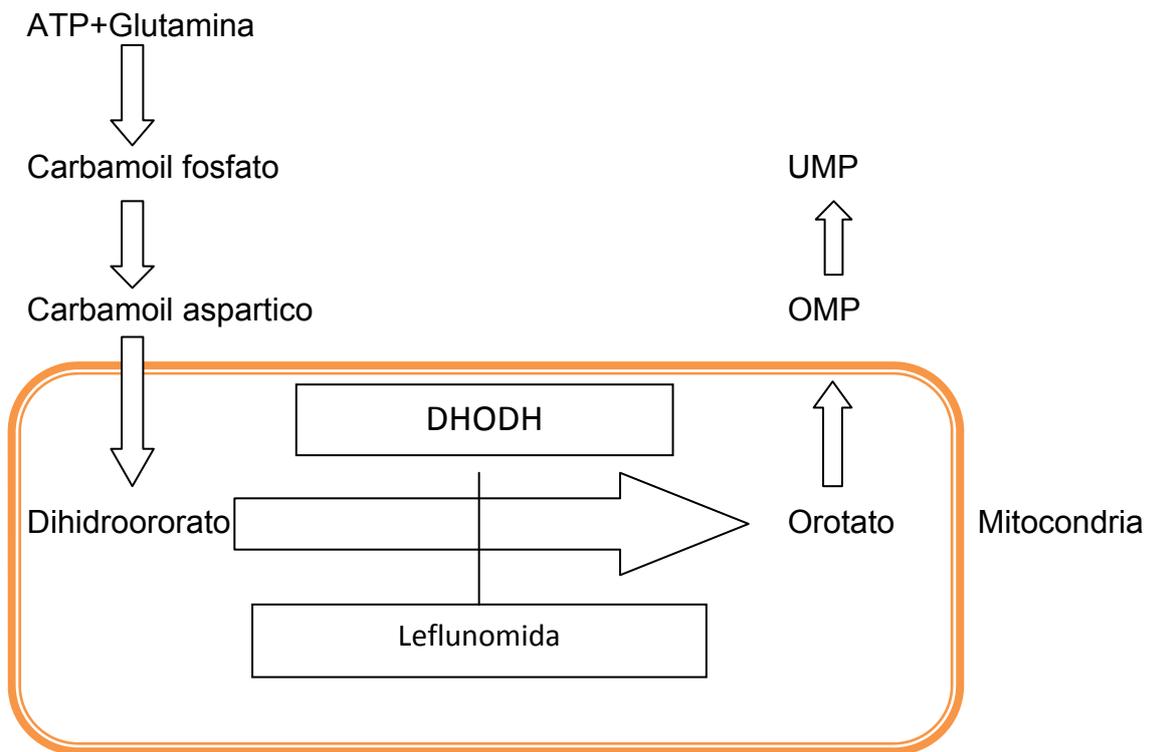


Figura 3. Mecanismo de acción de la Leflunomida.

CPSII: carbamoil-P sintetasa II. DHODH: dihidroorotato deshidrogenasa.

OMP:orotidina monofosfato.

El control de la función hepática es imprescindible ya que se han detectado casos de daño hepático durante los primeros 6 meses de tratamiento. Se debe prestar atención a los niveles de GPT (transaminasa glutámico-pirúvica, o alanina aminotransferasa, ALT), ya que si aumentan 2 o 3 veces sus valores normales se debe reducir la dosis de Leflunomida. Si a pesar de esto los valores de GPT se mantienen elevados se debe abandonar el tratamiento con este fármaco.

Los principales efectos adversos que puede producir son: erupciones cutáneas, alopecia reversible, pérdida de peso, intolerancia gastrointestinal, e infecciones respiratorias y urinarias leves.

- Sulfasalazina.

La Sulfasalazina (SSZ) está indicada en casos de AR leve o moderada y en casos en los que no se pueda recurrir ni al MTX ni a la Leflunomida.

Es un derivado de la mesalazina, se sitúa dentro del grupo de las sulfamidas y tiene acción antiinflamatoria, inmunomoduladora; también actúa como agente antibacteriano.

Su administración es de 500 mg por vía oral dos veces al día, pudiendo aumentarse a 1 g, tres veces al día.

Sus principales efectos adversos son: náuseas vómitos, diarrea, erupciones, fiebre, déficit de folato, neutropenia y trastornos hematológicos con anemia por cuerpos de Heinz¹⁶.

- Hidroxicloroquina (HCQ).

Este medicamento también está indicado en casos de artritis reumatoide temprana y leve. Puede ser usado como coadyuvante junto con el MTX.

Su mecanismo de acción es desconocido, aunque posee propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias. Sus efectos aparecen a partir de la 4ª semana de tratamiento. Debido a sus efectos adversos sobre los ojos es recomendable un seguimiento de la afectación ocular ya que pueden aparecer infiltración corneal reversible, retinopatía irreversible y ceguera en los casos más graves^{2,4}.

Respecto a los distintos FAME considerados, el más empleado es el MTX, sin embargo, la combinación de varios de ellos puede proporcionar mejores resultados, aunque teniendo como coste una mayor probabilidad de sufrir efectos secundarios. A pesar de esto, y siempre que no esté contraindicado, es habitual asociar un segundo FAME al MTX^{6,12}.

En casos en los que no se consigue una respuesta al tratamiento con los FAME clásicos se tendrían en cuenta otros tipos de fármacos, y estaríamos hablando de los FAME biológicos, anticuerpos, o moléculas híbridas con acción inmunoreguladora¹⁶.

3.6. Terapias biológicas en la artritis reumatoide.

Según la EMEA (Agencia Europea del Medicamento), los fármacos elaborados partir a células cultivadas de bancos celulares, exceptuando moléculas de bajo peso molecular (como antibióticos) y metabolitos microbianos, son los denominados fármacos biológicos. El gran avance científico en patología inmunitaria ha permitido desarrollar fármacos que actúen sobre nuevas dianas terapéuticas, cuyo objetivo es actuar de una manera más específica contra los procesos inflamatorios e inmunológicos ¹⁷.

Uno de los avances más importantes ha sido el avance sobre el estudio de las citocinas, destacando el papel del TNF que junto con la IL-1 (interleucina 1) y la IL-6 (interleucina 6) son las principales citocinas inflamatorias que intervienen en la AR mediando en la inflamación y en la degeneración articular.

Los FAME clásicos han sido la única opción farmacológica hasta la aparición de los FAME biológicos, abriendo en la actualidad un gran abanico terapéutico.

Existen 5 grupos de FAME biológicos autorizados para el tratamiento de la AR: anticuerpos anti-TNF, anticuerpos anti-IL-1 (Anakinra), anti-IL-6 (Tocilizumab), anticuerpos anti-CD20 (Rituximab) y anticuerpos anti-CD28 (Abatacept)^{12,16,19}.

Anticuerpos anti-TNF: son fármacos antagonistas del TNF, de los cuales se comercializan 5 indicados para la AR. Los primeros en aparecer fueron el Adalimumab, el Etanercept y el Infliximab. A estos se les añadirían después el Certolizumab y el Golimumab. Las diferencias entre estos 5 fármacos anti-TNF se encuentran en su farmacodinamia y, en cuanto a su acción terapéutica, ninguno ha demostrado una mayor eficacia o superioridad frente a los otros.

Estos fármacos, que fueron la primera terapia biológica empleada para el tratamiento de la AR, permiten un control de la inflamación y retrasan la progresión radiológica. Se les considera fármacos seguros, aunque como efectos secundarios se destacan las infecciones cutáneas, del aparato respiratorio y del tracto urinario. No están indicados en caso de infecciones en fase activa ni tuberculosis latente, ya que en este caso existe un riesgo de

reactivación. Tampoco está indicado su uso en el caso de padecer enfermedades desmielinizantes^{20,21}.

- Adalimumab: anticuerpo monoclonal humano indicado en aquellos casos en los que el tratamiento con FAME clásicos ha fracasado o el MTX está contraindicado. Se administra por vía subcutánea en dosis de 40 mg con un intervalo de 15 días. Como efectos secundarios se destaca la aparición de infecciones, fibrosis pulmonar, neuropatías periféricas e insuficiencia cardíaca y en el lugar de inyección puede aparecer una reacción cutánea. Se comenzó a emplear como tratamiento para la AR en el año 2003. Este fármaco no afecta al desarrollo fetal, aunque sí es capaz de atravesar la placenta.
- Etanercept: anticuerpo monoclonal empleado en humanos por primera vez en 1992; está indicado como monoterapia en casos en los que haya fracasado el MTX como primera opción terapéutica. Al igual que el Adalimumab, se puede administrar por vía subcutánea por el propio paciente en dosis de 25-50 mg semanales. Sus efectos secundarios son menos frecuentes que los de otros anti-TNF, aunque también se han encontrado un incremento de las infecciones y reacciones en el lugar de punción y, de manera aislada, insuficiencia cardíaca y fibrosis pulmonar. Este fármaco también atraviesa la placenta y se recomienda suspender el tratamiento por lo menos 15 días antes de buscar un embarazo.
- Infliximab: anticuerpo monoclonal quimérico comercializado en Europa desde 1999, se debe administrar de forma intravenosa a lo largo de 1-3 horas en dosis de 3 mg por cada kg de peso cada dos semanas, y a partir de la 6ª semana de tratamiento cada 8 semanas. Se emplea en casos en los que no existe respuesta al MTX y se puede utilizar en terapia combinada. Ante una exposición prolongada al Infliximab, se puede llegar a desarrollar anticuerpos anti-infliximab, disminuyendo su efecto, sin embargo, el uso de este medicamento junto con el MTX disminuye la presencia de anticuerpos anti-infliximab.

Con este fármaco también se ven incrementados el riesgo de infección y las reacciones tras la infusión; también han sido descritas la elevación de las transaminasas y cefaleas. Rara vez se pueden llegar a desarrollar insuficiencia cardiaca y enfermedad desmielinizante. Al igual que los anteriores, también atraviesa la barrera placentaria y se recomienda suspender el tratamiento 6 meses antes de la búsqueda del embarazo.

- Certolizumab: fragmento F_{ab} de un anticuerpo monoclonal unido a dos moléculas de polietilenglicol aprobado por la EMEA en 2009 como nuevo tratamiento disponible para la AR. Como no es un anticuerpo completo, su capacidad inmunogénica es menor. Se emplea de manera conjunta con el MTX o como monoterapia en dosis de 400 mg iniciales por vía subcutánea cada dos semanas. Comparte los mismos efectos secundarios que el resto de anti-TNF, pero a diferencia de ellos, el Certolizumab no es capaz de atravesar la placenta siendo una opción adecuada durante la gestación.
- Golimumab: anticuerpo monoclonal autorizado por la EMEA en España en 2009. Se recomienda su uso en terapia combinada con el MTX en dosis de 50 mg cada 30 días. Se administra por vía subcutánea. Como efectos adversos se encuentran infecciones tales como neumonías y tuberculosis. También se pueden dar trastornos demielinizantes, insuficiencia cardiaca y reactivación de la hepatitis B. Las reacciones en el lugar de aplicación son muy frecuentes. En caso de búsqueda de un embarazo, es aconsejable esperar 6 meses sin tratamiento^{6,16,17,18,20,21}.

- Anticuerpos anti-IL-1:

Anakinra: antagonista que inhibe la IL-1 empleado desde el 2002 para la AR. A pesar de llevar más años autorizado para su uso que otros FAME biológicos, se ha empleado poco y se emplea principalmente para la artritis idiopática juvenil. En AR se usa combinado con el MTX en dosis subcutáneas de 100 mg al día. Las reacciones cutáneas en el lugar de inyección son bastante frecuentes e incluso puede llevar a la supresión del tratamiento. También aumenta el riesgo de infecciones y está contraindicado en casos de insuficiencia renal. Por lo que respecta a la gestación, debido a su corta vida media, se aconseja pausar el tratamiento una semana previa al inicio de la búsqueda de gestación.

- Anticuerpos anti-IL6:

Tocilizumab: es un anticuerpo monoclonal recombinante que actúa bloqueando al receptor de la IL-6. Su vía de administración es intravenosa en dosis de 8 mg/kg cada 4 semanas. Su uso se autorizó en el año 2009, en un inicio combinado con FAME sintéticos, pero estudios realizados en 2012 demuestran que la monoterapia con Tocilizumab tiene una eficacia similar a la de la terapia combinada de Tocilizumab con FAME sintético²³. Se considera un fármaco seguro y con buena tolerancia entre los pacientes, sus efectos secundarios son leves y entre ellos destacan: alteraciones en el perfil lipídico (incremento del LDL y triglicéridos), neutropenia, disminución de neutrófilos e infecciones tales como neumonía y celulitis. Tras la infusión pueden aparecer prurito, cefaleas e hipertensión^{16,17}.

- Anticuerpos anti-CD20:

Rituximab: se trata de un anticuerpo quimérico autorizado en el año 2003 y dirigido contra los receptores CD20. Está indicado en casos graves y avanzados de AR en los que ya no sea efectivo el tratamiento con FAME sintéticos y/o fármacos anti-TNF. Se puede emplear junto con el MTX en dosis de 1 gramo mediante vía intravenosa en la 1ª semana de tratamiento y en la 15ª, a partir de aquí se pueden establecer ciclos cada 24 semanas. La acción es retardada y sus efectos son valorables a partir de los 3 meses. Debido a las frecuentes reacciones que presenta a la hora de su infusión (tales como cefaleas, prurito y urticaria), se administran antihistamínicos y metilprednisolona como premedicación. Este fármaco tiene la capacidad de deplecionar las

células B exponiendo a los pacientes a un mayor número de infecciones. Está contraindicado en la gestación, por lo que se aconseja el uso de anticonceptivos durante un año antes de la búsqueda de embarazo²².

- Anticuerpos anti-CD28:

Abatacept: se trata de una proteína formada por el dominio extracelular del antígeno 4 asociado a un linfocito T citotóxico y un fragmento modificado de la región F_c de la IgG1 (inmunoglobulina G1).

No se debe usar en pacientes con infección activa pues incrementa el riesgo de infección, al igual que con el resto de terapias biológicas. Se debe aplicar cada 4 semanas en dosis de 500 mg (en pacientes con peso inferior a 60 kg), de 750 mg (si el paciente pesa entre 60 y 100 kg) o de 1000 mg (en el caso de superar los 100 kg de peso corporal). Como alternativa, se puede emplear por vía subcutánea en dosis únicas de 125 mg a la semana tras haber recibido una dosis intravenosa de 10mg/kg. Su uso se reguló en el año 2007 por la EMEA.

El Abatacept se considera como fármaco de primera elección para el tratamiento de la AR en adultos una vez se haya descartado el uso de MTX y los anti-TNF haya fracasado, pero se recomienda su uso junto con el MTX. Ha demostrado ser un fármaco seguro, aunque presenta los mismos inconvenientes que el resto de terapias biológicas (infecciones urinarias, neumonías, bronquitis) pero con un menor número de infecciones que el resto de FAME biológicos²³.

La eficacia de estas nuevas terapias biológicas ha demostrado ser superior que los tratamientos clásicos presentándose ya no solo como alternativa, sino como opción principal tras el fracaso terapéutico de FAME sintéticos.

Debido a la constante evolución en este campo se están estudiando en la actualidad fármacos que bloquean la IL-17 como el Secukinumab, múltiples inhibidores de la JAK (quinasa Janus) como el Baricitinib e inhibidores de quinasas como el Apremilist. El Ustekinumab ha sido uno de los últimos fármacos aprobados para el tratamiento de la AR. Autorizado por la EMEA en 2013, actúa inhibiendo la interleucina 23; con escasa experiencia en uso terapéutico debido a su reciente incorporación^{16,17}.

4. OBJETIVOS.

Objetivos generales:

- Abordar de una manera general la AR y conocer sus características principales.
- Conocer su tratamiento farmacológico.

Objetivos específicos:

- Conocer los diferentes grupos de fármacos empleados en la AR.
- Conocer las diferentes combinaciones de fármacos.
- Comparar las diferentes combinaciones de fármacos.

5. MATERIAL Y MÉTODOS.

En este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica sobre la AR y sus principales tratamientos farmacológicos. La búsqueda y la recopilación de información proceden de libros y artículos, tanto publicados en revistas como presentes en bases de datos electrónicas.

Los términos utilizados en la búsqueda fueron: artritis reumatoide, tratamiento, factores de riesgo, enfermería, enfermedad autoinmune, fármacos biológicos, FAME, terapia biológica, Metotrexato, Tocilizumab, Abatacept y Cetrolizumab.

Para realizar una búsqueda más acotada se ha empleado el operador booleano “AND” y como filtro “Free full text” en algunas bases de datos.

La recopilación de bibliografía se ha realizado en los meses de Marzo, Abril y Mayo de 2016.

Las bases de datos de donde procede la mayoría de información son: Medline-PubMed, CUIDEN, Cinhal, Science Direct, Scopus, Dialnet y SciELO.

- Criterios de inclusión de artículos:
 - Trabajos científicos cuyo tema principal sea la AR.
 - Trabajos científicos que aborden terapias biológicas.
 - Artículos con fecha de publicación comprendida entre 2006-2016.
 - Publicaciones científicas tanto en español como en inglés.
 - Artículos que incluyan o actualicen información sobre el tratamiento en la AR.
- Criterios de exclusión:
 - Artículos que se centren en otras enfermedades inflamatorias o autoinmunes diferentes de la AR.
 - Publicaciones anteriores al año 2006, exceptuando una publicación relevante.
 - Artículos en idiomas diferentes del español y del inglés.
 - Artículos que no aporten datos relevantes.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

6.1. Comparativa de tratamientos.

El tratamiento con FAME clásicos/sintéticos ha demostrado una mejoría por lo que respecta a sintomatología y signos de la enfermedad, siendo este grupo de fármacos la principal elección y hallándose en todas las recomendaciones terapéuticas.

Basándose en la existencia de una ventana terapéutica, un tratamiento precoz está relacionado con una menor duración de los síntomas, por lo que se recomienda un inicio agresivo en fases tempranas

El uso de FAME sintéticos combinado con terapias biológicas en el inicio del tratamiento quedaría fuera de uso, ya que existen estudios en los que el uso de esta terapia combinada no aporta ventajas significativas, por lo que se recomienda un uso exclusivo de FAME sintéticos al inicio del diagnóstico, dejando de lado los FAME biológicos para etapas más avanzadas¹⁰.

En el tratamiento inicial, dentro de los FAME sintéticos, el MTX es el fármaco de primera elección pudiéndose emplear como fármaco único o de manera conjunta con otros fármacos de este mismo grupo. La eficacia demostrada del MTX a lo largo de muchos años de uso y su buena tolerancia en la mayoría de casos hacen de él un fármaco seguro y de primera elección. Solamente un fármaco usado en monoterapia ha demostrado una mayor efectividad que el MTX, el tocilizumab²⁴.

Por lo que respecta al uso de glucocorticoides, se aconseja emplearlos en el inicio del tratamiento asociados a FAME sintéticos y siempre con dosis mínimas y procurando reducir su dosis progresivamente.

Según diversos ensayos, el uso de glucocorticoides no debe superar los 2 años de tratamiento. Esta afirmación se basa en estudios en los que el uso de 7,5 mg diarios de glucocorticoides redujo la progresión radiológica cuando se empleaban de manera continuada y junto a FAME sintéticos. Otro estudio posterior ratificaba esta opción terapéutica usando 10 mg de prednisona, ya que demostró obtener una menor progresión radiológica e incrementó las

posibilidades de responder a tratamientos posteriores, por lo que el uso de glucocorticoides en dosis únicas y/o durante más de 24 meses queda desaconsejado^{13,14}.

La principal alternativa al MTX es la Leflunomida, pudiéndose utilizar en monoterapia y obteniendo resultados similares al MTX. También es empleada como alternativa al MTX ya que la Leflunomida sí es compatible con el embarazo.

Las sales de oro fueron muy utilizadas hasta la llegada del MTX, pero debido a su elevada toxicidad y gran cantidad de efectos adversos fueron desaconsejadas por la EULAR en el año 2013¹⁶.

Otros FAME clásicos con menor eficacia, como la cloroquina y la HCQ, son considerados seguros, pero descartados en la monoterapia ya que apenas interfieren en la actividad inflamatoria. Se consideran coadyuvantes útiles junto con el MTX y en el uso durante la gestación¹¹.

A pesar de todos los beneficios de la monoterapia con MTX, numerosos estudios han encontrado una clara superioridad de la terapia combinada con más de un FAME sintético²⁵. Sin embargo, en la realización de esta revisión bibliográfica, un estudio ha planteado que el uso de un FAME sintético en monoterapia, alternando de fármaco en el caso de no encontrar una mejoría de síntomas, es igual de eficaz que la terapia combinada²⁶.

Estudios en los que se compara el uso de MTX junto con un glucocorticoide, en este caso prednisolona en dosis descendentes (grupo 1) frente al uso de MTX + SSZ + prednisona (grupo 2), concluye que ambas terapias no tienen diferencias significativas²⁷.

Otro estudio que pone de manifiesto la igualdad de la monoterapia de FAME sintéticos frente a la terapia combinada es la comparación del MTX en monoterapia, el MTX combinado con SSZ y HCQ y por otro lado Etanercept (FAME biológico) más MTX. Tras más de 100 semanas, los pacientes tratados con MTX en monoterapia obtienen resultados similares y sin grandes diferencias que la terapia combinada²⁸.

Sin embargo, el uso de la monoterapia o de la combiterapia puede no ser suficiente debido a la persistencia de signos, síntomas o a un incremento de la progresión radiológica, por lo que se debe avanzar un escalón terapéutico y recurrir a los FAME biológicos. A diferencia de los FAME clásicos, que pueden combinarse entre ellos, no es aconsejable usar más de un FAME biológico a la vez por el incremento de efectos adversos y por no existir un aumento de la eficacia²⁹.

Según estudios comparativos, cuyo fin era valorar las distintas estrategias de tratamiento que disminuían la progresión radiológica y una mayor capacidad funcional, se compararon cuatro estrategias de tratamiento: grupo 1 (monoterapia secuencial con FAME); grupo 2 (terapia *step-up*, en la cual la dosis de fármaco sigue una pauta ascendente); grupo 3 (terapia combinada de prednisona, MTX y SSZ); grupo 4 (Infliximab y MTX). Se realizó un seguimiento de 12 meses. Durante el estudio se observó que los grupos 3 y 4 mostraron una mejora más rápida. El estudio concluyó que el tratamiento combinado inicial proporciona una mejoría funcional más temprana junto con una disminución de la progresión radiológica³⁰.

Los 9 principales FAME biológicos actuales en nuestro país han demostrado ser eficaces cuando se emplean de manera combinada con el MTX en situaciones en las que la respuesta no ha sido suficiente.

Solo en el caso de que todos los FAME sintéticos disponibles estén contraindicados, se podrá considerar la monoterapia con FAME biológicos, siendo el Tocilizumab el fármaco de primera elección.

Cuando el FAME biológico de primera elección no produce la respuesta adecuada, se recomienda continuar el tratamiento cambiando de FAME biológico. En el caso del que se iniciase el tratamiento con un anti-TNF, se podría emplear otro anti-TNF distinto o cualquiera de los FAME biológicos disponibles.

En situaciones en las que la enfermedad remite queda desaconsejada la supresión del tratamiento de manera radical. Se recomienda ajustar y reducir las dosis de FAME biológico evitando así posibles recaídas de la AR. Este

hecho queda probado en un estudio realizado después de 12 meses sin tratamiento con anti-TNF, en el cual el 57% de los sujetos estudiados sufrió un efecto rebote de AR, mientras que el 21% de pacientes que siguió una pauta decreciente de su fármaco no padeció ese efecto rebote³¹.

6.2. Impacto económico de las nuevas terapias biológicas.

La llegada de estos nuevos fármacos supone un impacto económico muy importante, no solo por su precio, sino porque su administración en la mayoría de los casos es hospitalaria y requiere de recursos materiales y personal cualificado, aumentando aún más su coste.

Esto hace que a la hora de distribuir recursos y conseguir un mayor ahorro sea de gran importancia la optimización de viales para aprovechar al máximo las dosis y así evitar desperdiciar los fármacos.

Algunos ejemplos del gran ahorro que se puede conseguir optimizando los viales y empleando aquellos con las dosificaciones adecuadas durante dos años de tratamiento aparecen en la Tabla 2.

Tabla 2. Comparativa de precios entre la optimización y no optimización de viales (pacientes con un peso de 69 kg)³².

	Abatacept	Tocilizumab	Cetrolizumab	Adalimumab	Infliximab
Con optimización de viales	27300 €	28000 €	25500 €	25700 €	20800 €
Sin optimización de viales	29400 €	28300 €	25500 €	25700 €	25400 €

Los casos más llamativos son los de Infliximab, Abatacept y, en menor medida, Tocilizumab. El Abatacept sería la opción terapéutica más económica.

Como las dosis de tratamiento son prescritas en función del peso del paciente, los márgenes de ahorro son mayores a medida que aumenta este

peso, pudiéndose llegar incluso a ahorros de 20.000 € en pacientes con un peso de 100 Kg en tratamiento con Abatacept (Tabla 3).

Tabla 3 .Coste en euros de las diferentes presentaciones³².

Costes unitarios empleados en la estimación de costes

Fármaco Denominación comercial	Costes farmacológicos unitarios			PVL envase, €
	Laboratorio titular	Administración	Presentación	
Abatacept Orencia®	BMS	IV	250 mg/vial; 1 vial por envase	334,82
		SC	125 mg/vial; 1 vial por envase	840,72
Certolizumab Cimzia®	UCB Pharma	SC	200 mg/jeringa; 2 jeringas por envase	948,00
Golimumab Simponi®	MSD	SC	50 mg/pluma; 1 pluma por envase	1.117,00
Etanercept Enbrel®	Pfizer	SC	50 mg/vial; 4 viales por envase	947,22
Infliximab Remicade®	MSD	IV	100 mg/vial; 1 vial por envase	536,28
Tocilizumab RoActemra®	Roche	IV	80 mg/vial; 1 vial/envase	139,60
			200 mg/vial 1 vial/envase	349,00
Costes de administración de fármacos intravenosos				
Fármaco	Coste empleado		Coste unitario, €	
Abatacept	Perfusión fármacos menor de 1/2 h		123,76	
Infliximab	Perfusión fármacos entre 1/2 h y 2 h		151,25	
Tocilizumab	Perfusión fármacos entre 1/2 h y 2 h			

6.3. Papel de la enfermería.

Por lo que respecta al personal de enfermería, sus principales funciones han de ser la vigilancia y la observación de la sintomatología física y de los posibles casos de toxicidad en el paciente. Desde enfermería también se pueden resolver dudas habituales sobre el tratamiento y valorar el dolor y la fatiga de diferentes articulaciones. El control y el manejo del estado tanto físico como psicológico es muy importante siendo un objetivo primordial, y desde donde más se puede ayudar y apoyar al paciente. Esto es posible haciéndole ver sus propios recursos y animándole a que tome sus propias decisiones en el transcurso de la enfermedad.

Debido a la cronicidad y a las recaídas, los enfermeros debemos educar al paciente y aumentar sus conocimientos sobre la AR, facilitando así su adhesión al tratamiento y una mayor independencia.

Para llevar a cabo estas acciones es necesario un personal enfermero con amplios conocimientos sobre el tratamiento en la AR y de sus posibles efectos adversos³³.

7. CONCLUSIONES.

Basándose en la bibliografía revisada se obtienen las siguientes conclusiones:

- Existen muchísimos fármacos empleados para la AR, esto, unido a la aparición constante de nuevas terapias, hace que sea una medicación difícil de manejar y de conocer en profundidad por parte del personal sanitario.
- En toda la bibliografía revisada se remarca de manera muy insistente la importancia de un diagnóstico precoz ya que esto permitirá un inicio más rápido del tratamiento farmacológico, conllevando una mejor evolución de la enfermedad en el futuro.
- A pesar de la cantidad de fármacos ya existentes para el tratamiento de la AR, así como de las nuevas terapias biológicas, el MTX sigue siendo la principal opción terapéutica dentro de los FAME clásicos/sintéticos y su seguridad y eficacia no han sido superadas por ningún fármaco.
- La utilización del MTX en terapia combinada está presente tanto en toda la bibliografía revisada como en las nuevas guías terapéuticas.
- El uso de glucocorticoides en la AR ha estado en continuo debate, pero actualmente están totalmente recomendados en los inicios de los tratamientos.
- El campo terapéutico de la AR está en constante evolución y las nuevas investigaciones siguen aportando nuevas alternativas.
- Aún hay falta de consenso a la hora de establecer ciertas combinaciones de fármacos ya que no existen estudios que aporten datos sólidos sobre los beneficios de una u otra terapia.
- Seguir con estudios comparativos en los que hallar combinaciones más eficaces con las nuevas terapias de reciente incorporación debe ser el reto en el futuro del tratamiento de la AR.

8. BIBLIOGRAFÍA.

1. Ankoor Shah S, William St. Clair E. Artritis reumatoide. En: Kasper DL, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson L, Loscalzo J. Harrison principios de medicina interna. 19ª ed. Madrid:McGraw-hill;2016.p . 2136-2149.
2. Calvo Aléb J, Cuadrado Lozano MJ, Freire González MªM, Martínez-Taboda VM, Muñoz Fernández S, Úcar Angulo E. Manual SER de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas. Madrid: Elsevier; 2014.
3. Ferreras-Rozman C. Compendio de medicina interna. Barcelona: Elsevier; 2014.
4. Ruiz-Esqvide V, Sanmartí Sala R. Tabaco y otros factores ambientales en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2012; 8 (6): 342-5.
5. Noa Puigi M, Más Ferreiro R, Mendoza Castaño S, Valle Clara M. Fisiopatología, tratamiento y modelos experimentales de artritis reumatoide. *Revista Cubana de Farmacia* 2011;45(2):297-308.
6. Gupta R, Ranganathan P. Artritis reumatoide. En: Leslie Kahl E. Manual Washington de especialidades clínicas. Reumatología. 2ª ed. Barcelona: Wolters Kluwer.p.105-117.
7. Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2007; 66:34–45.
8. Gómez A. Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide. *Reumatol Clin* 2011;6 Supl 3:33-7.
9. Arnett FC, Edworthy Sm, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988; 31:315–24.
10. Van Nies JA, Krabem A, Schoones JW, Huizinga TW, Kloppenbutg M, Van der Helm- Van Mil A H. What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 73: 861-70,2014.
11. Melvin Castro A. Nueva clasificación de FAME. *Meed*; 2013-[actualizada el 6 de marzo de 2014; acceso 9 de marzo de 2016]. Disponible en: <https://biologicosetal.wordpress.com/2013/11/04/nueva-clasificacion-de-fame/>
12. Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Leza JC, Moro MA, Portolés A. *Farmacología básica clínica.* 18ª ed. Madrid: Médica Panamericana; 2008.
13. Alonso Blanco-Morales E, Bravo Ferrer Acosta JMª, Rubio Romero E, Gil González E, Gantes Pedraza MA. Glucocorticoides en artritis reumatoide: ¿casi siempre o casi nunca? *Reumatol Clin* 2011;7 (6) :407-11.
14. García-Magallón B, Silva-Fernández L, Andréu-Sánchez J L. Actualización del uso de los glucocorticoides en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2013;9(5):297–302.
15. Zheng S, Kwon I. Controlling enzyme inhibition using an expanded set of genetically encoded amino acids. 2013;110(9):2361-70.

16. Bohórquez C, Turrión A, Movasat A, Álvarez Mon M. Actualización en el tratamiento de la artritis reumatoide. *Medicine*. 2014; 11 (69): 4112-21.
17. Salgado E, Maneiro JR. Nuevos tratamientos en artritis reumatoide. *Med Clin*. 2014; 143 (10): 461-466.
18. Tornero Molina J, Ballina García F, Calvo Alén J, Caracuel Ruiz MA, Carbonell Abellá J, López Meseguer A. Recomendaciones para el uso del metotrexato en artritis reumatoide: incremento y reducción de dosis y vías de administración. *Reumatol Clin* 2015;11 (1) :3-8.
19. Fernández-Cruz E, Alecsandru D, Rodríguez-Sainz C. Introducción a los fármacos biológicos. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99 Supl 4:2-6.
20. Ugarte-Gil MF, Acevedo-Vásquez EM, Alarcón G. Terapia biológica en enfermedades reumatológicas. *Rev Med Hered*. 2013; 24:141-155.
21. Bykerk VP, Ostor AJ, Alvaro-García J, Pavleka K, Ivorra JA, Graninger W, et al. Tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to DMARDs and/or TNF inhibitors: A large, open-label study closet o clinical practice. *Ann Rheum Dis*.2012;71: 1950-4.
22. Mena-Vázquez N, Manrique-Arija S, Ureña-Garnica I, Romero-Barco CM, Jiménez-Núñez FG, Irigoyen-Oyarzábal M^aV et al. Eficiencia de diferentes dosis de rituximab en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2016;12(3):139–145
23. Castañeda S, Martínez Calatrava MJ, Herrero-Beaumont G. Disyuntivas en el tratamiento de la artritis reumatoide: razones para el uso de abatacept. *Rev Clin Esp*. 2012;212 (5): 244-255.
24. Navarro Sarabia F, Blanco Francisco J., Álvaro Gracia JM^a, García Meijide JA, Poveda JI, Rubio-Rodríguez D et al. Evaluación económica de la monoterapia con tocilizumab frente a adalimumab en artritis reumatoide. *Rev. Esp. Salud Pública*. 2013; 87(4): 343-350.
25. De Jong PH, Hazes JM, Barendregt PJ, Huisman M, van Zeben D, van der Lubbe PA, et al. Induction therapy with a combination of DMARDs is better than methotrexate monotherapy: First results of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72:72–8.
26. Klarenbeek NB, Guler-Yuksel M, van der Kooij SM, Han KH, Roday HK, Kerstens PJ, et al. The impact of four dynamic, goal-steered treatment strategies on the 5-year outcomes of rheumatoid arthritis patients in the BeSt study. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70:1039–46.
27. Den Uyl D, Ter Wee M, Boers M, Kerstens P, Voskuyl A, Nurmohamed M, et al. A non-inferiority trial of an attenuated combination strategy ('COBRA-light') compared to the original COBRA strategy: Clinical results after 26 weeks. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73:1071–8.
28. O'Dell JR, Curtis JR, Mikuls TR, Cofield SS, Bridges SL Jr, Ranganath VK, et al. Validation of the methotrexate-first strategy in patients with early, poor-prognosis rheumatoid arthritis: Results from a two-year randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum*. 2013; 65:1985–94.
29. Sanmartí Sala R, García Rodríguez S, Álvaro Gracia JM, Andreu Sánchez JL, Balsa Criado A, Cáliz Cáliz R. et al Actualización 2014 del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin* 2015;11(5):279-94
30. Goekoop-Ruiterman, Y P, De Vries-Bouwstra J K, Allaart C F, Van Zeben D, Kerstens P J, Hazes JM. Clinical and radiographic outcomes of four different

- treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): A randomized, controlled trial *Arthritis Rheum*, 58 (2008), pp. S126-135
31. Smolen JS, Nash P, Durez P, Hall S, Ilivanova E, Irazoque-Palazuelos F, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;381: 918–29.
 32. Román Ivorra A, Ivorra J, Monte-Boquet E, Canal C, Oyagüez I, Gómez-Barrera M. Análisis de costes de la utilización de fármacos biológicos para la artritis reumatoide en primera línea de tratamiento tras respuesta inadecuada a metotrexato en función del peso de los pacientes. *Reumatol Clin*. 2016;12(3):123–129.
 33. De la Torre Aboki J. Aportación de la consulta de enfermería en el manejo del paciente con artritis reumatoide. *Reumatol Clin* 2011;6 Supl 3:16-9.