

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
POSGRADO EN ESPECIALIDADES MEDICAS**



**EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS EN
PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE ARTRITIS REUMATOIDE, ARTRITIS
SPSORIÁSICA, GRANULOMATOSIS CON POLANGEITIS Y
ESPONDILOARTROPATÍA. EL CONSULTORIO DE ESPECIALIDADES DEL ISSS
EN EL PERIODO DE ENERO DE 2004 A MAYO DE 2014.**

Informe final de tesis de grado presentado por:

Dr. Dennis René Flores Chávez

Para optar al título de especialista en:

Reumatología

Asesores de tema:

Dr. Rubén Montúfar

Dr. Roberto Acosta

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, MARZO DE 2015.

INDICE DE CONTENIDOS.

A. RESUMEN DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN	1
B. INTRODUCCIÓN	3
C. MATERIALES Y METODOS	7
D. RESULTADOS	8
E. DISCUSIÓN	14
F. BIBLIOGRAFIA	16

RESUMEN

Introducción: Los medicamentos biotecnológicos son los fármacos más innovadores y efectivos en las últimas dos décadas, los cuales han permitido controlar y modular la respuesta inflamatoria en muchas enfermedades autoinmunes. El presente trabajo evalúa la eficacia y seguridad de los diferentes biotecnológicos disponibles en el consultorio de especialidades del ISSS, en el periodo comprendido de Enero de 2004 a Diciembre de 2014, en los pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriatica, espondilitis anquilosante y granulomatosis con polangeitis.

Objetivo: Evaluar la efectividad y seguridad del uso de medicamentos biotecnológicos en pacientes con Artritis Reumatoide (AR), Espondiloartropatía (EA), Artritis Psoriásica (AP) y Granulomatosis con poliangeitis (GP), atendidos en la consulta externa de reumatología en el consultorio de especialidades del Seguro Social, en el periodo de Enero del 2004 a Diciembre del 2014.

Materiales y Método: Es un estudio analítico, tipo cohorte, ambispectivo, longitudinal, en el que se incluyeron los pacientes con enfermedad reumatológica refractaria al tratamiento convencional y que recibieron medicamentos biotecnológicos. Para el seguimiento de los pacientes se utilizaron escalas para evaluar la actividad de la enfermedad (DAS28 y BASDAI), la capacidad funcional (HAQ y BASFI), conteo articular y algunos otros parámetros de laboratorio como son la hemoglobina y el valor de eritrosedimentación.

El análisis estadístico de las variables continuas se realizó mediante medidas de tendencia central (promedio y desviaciones estándar) y t de student. Nivel de significancia $p < 0.05$.

Resultados: Se incluyeron un total de 34 pacientes, 26 pacientes con Artritis Reumatoidea (AR), 4 con Espondilitis Anquilosante (EA), 3 con Artritis Psoriásica (AP) y un paciente con Granulomatosis con Poliangeitis (GP). El 92% de la población eran mujeres, con edades promedios de 45.3 ± 11.4 años. En AR se presentaron los siguientes resultados: DAS 28 inicial fue de 6.51 y al final del período de 3.3; $p < 0.001$. El HAQ inicial fue de 2.01 y el de los 18 meses fue de 0.77 $p < 0.001$. La ERS disminuyó de 46 a 38 mm/h;

p=0.47 y la hemoglobina se incrementó de 11.9 a 12.9 mg/dl; p =0.06. El grupo de EA con los siguientes resultados: BASDAI inicial fue de 4.6 y al final del periodo 1.9; p < 0.01. En cuanto al índice de funcionabilidad BASFI, se encontró un valor inicial de 4.4 y al final 1.9; p < 0.01. En cuanto a los valores de hemoglobina se observó una mejoría de 0.8 gr/dl en promedio (13.3 gr/dl a 14.1 gr/dl); además se obtuvo una reducción de los valores de eritrosedimentación de 49 a 17 mm/hr. Tres pacientes fueron incluidos en el grupo de AP con mejoría de valor de hemoglobina (12.5 gr/dl a 14 gr/dl), con mejoría clínica tanto de la actividad articular como en piel. En el caso de GP un paciente fue evaluado con una mejoría de su valor de hemoglobina (14.8 a 16.8gr/dl). Además el paciente presentó remisión de la enfermedad con disminución en las recaídas de cuadros de sinusitis y disminución en el tamaño de nódulos pulmonares.

Conclusión: Los medicamentos biotecnológicos son efectivos y seguros en el control de AR, EA, AP y GP, sin embargo las irregularidades en el tratamiento (34%) puede condicionar falta de eficacia en el tratamiento. El retraso en el inicio de estos medicamentos (11 ± 3.9 años) podría condicionar un menor grado de respuesta y permitir un grado de discapacidad permanente.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinmunes a las cuales pertenecen las enfermedades reumatológicas, son una serie de trastornos del sistema inmunológico donde la respuesta generada es inapropiada al estímulo desencadenante, la cual tiene la característica de estar ausente o ser excesiva, generando una reacción de hipersensibilidad, lo que conduce a una falta de diferenciación de lo “propio” y lo “extraño”. En este caso, el sistema inmunitario se convierte en agresor atacando las propias células del cuerpo ¹.

Con el advenimiento de los avances médicos en las últimas dos décadas, los medicamentos biotecnológicos han revolucionado el pronóstico de las enfermedades reumatológicas. Estos fármacos han demostrado ser seguros y efectivos, permitiendo controlar y modular la respuesta inflamatoria en las enfermedades autoinmunes a través de diferentes mecanismos de acción, tales como: inhibidores de citoquinas inflamatorias, agentes que actúan sobre células B, bloqueadores de coestimulación e inhibición del complemento ².

En El Salvador, la atención en salud se distribuye de la siguiente manera: Centros de Atención de la Red Nacional (73%), Centros de Atención de la Seguridad Social (24%) y el 3% restante es atendidos por otras entidades prestadoras de salud, como es el caso de Instituto Salvadoreño de Bienestar Magisterial y la Consulta privada.

A nivel institucional, según un estudio realizado en la Consulta de Reumatología del Consultorio de Especialidades del ISSS, se encontró que las principales patologías atendidas son: Artritis Reumatoide (54.7%), Lupus Eritematoso Generalizado (13.4%) y las Espondiloartropatías (2.6%); encontrando además que en AR hasta un 10% de los pacientes son refractarios a los medicamentos convencionales ³.

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad inmunológica multisistémica, de origen multifactorial, que se caracteriza por una poliartritis inflamatoria simétrica. A nivel mundial presenta una prevalencia de 1%, siendo más frecuente en el sexo femenino con una relación

de 3:1 ⁴. Es una enfermedad de respuesta inmune aberrante. en un huésped predispuesto genéticamente que lleva a inflamación sinovial progresiva, crónica y destrucción de la arquitectura de las articulaciones.

El objetivo actual en el manejo de la AR es inducir a la remisión o en su defecto alcanzar una actividad leve de la enfermedad, el tratamiento precoz y activo en la fase inicial de la enfermedad es fundamental para obtener un buen pronóstico a largo plazo ^{5,6}.

El tratamiento de la artritis reumatoide se basa principalmente en el uso de medicamentos llamados fármacos modificadores de la enfermedad (FARME) y glucocorticoides, estos medicamentos comúnmente tienen la capacidad de reducir y revertir los signos y síntomas, lo que disminuye la progresión del daño a nivel articular.

En el grupo de las Espondiloartropatías se encuentran: la Espondilitis Anquilosante, la Artritis Psoriática, las Artritis Reactivas y la Enfermedad de Crohn.

A nivel mundial se estima una prevalencia de este grupo de padecimientos de 7.2 por 100,000 habitantes, con una relación de 3:1 hombres: mujeres.

La Espondilitis Anquilosante (EA), es una enfermedad inflamatoria crónica, que afecta principalmente el esqueleto axial, lo cual produce dolor lumbar de tipo inflamatorio, lo cual puede acompañarse de dolor en la región lumbar baja, secundario a sacroileitis; presentando además episodios de entesitis y artritis periférica principalmente en miembros inferiores. La EA también puede condicionar manifestaciones extra articulares entre las que tenemos: manifestaciones gastrointestinales, cardíacas, pulmonares, renales, neurológicas, subluxación atlanto-axial y oftalmológicas como la uveítis ^{7,8,9}.

La Artritis Psoriásica (AP) es una artritis inflamatoria asociada a psoriasis. Considerada inicialmente como una variante de la artritis reumatoide, se le distinguió de ésta al descubrir que la mayor parte de los pacientes con artritis psoriásica eran seronegativas para el factor reumatoide.

La prevalencia en la población general es de 0.1% al 2.8%, es de naturaleza inflamatoria y difiere de la artritis reumatoide por la falta de preferencia en el género, la frecuente afectación de articulaciones interfalángicas distales, la tendencia a la asimetría, la ausencia de factor reumatoide, la presencia de espondiloartropatías y la asociación con el antígeno leucocitario humano (HLA-B27) ^{10,11}.

Existen 5 patrones generales de artritis psoriásica: artritis de las articulaciones interfalángicas distales, artritis mutilante, poliartritis simétrica, oligoartritis y espondiloartropatía.

El tratamiento de la artritis psoriásica está dirigido a controlar el proceso inflamatorio. Aunque no en todos los pacientes existe una clara correlación entre la inflamación cutánea y la articular, los aspectos cutáneos y articular deben ser tratados simultáneamente. El manejo inicial debe ser con fármacos antiinflamatorios no esteroideos e inmunosupresores como: Metotrexate o Sulfasalazina, si hay fallo en estos, la utilización de medicamentos biotecnológicos es la opción recomendada por ensayos clínicos ¹².

Las vasculitis primarias o idiopáticas son una constelación de enfermedades que se caracterizan por inflamación de los vasos sanguíneos. En 2012, el consenso de Chapel Hill, clasifica las vasculitis de la siguiente manera: según el tamaño de los vasos sanguíneos afectados (Grandes vasos, medianos vasos y pequeños vasos) ó según se encuentran o no asociados a anticuerpos de citoplasma de neutrófilos (ANCA) ¹³.

La incidencia anual de las vasculitis asociadas a ANCA es de 20 casos por 1,000,000 de habitantes, siendo estas entre 2.1 a 15 en Granulomatosis con Poliangeitis (GP), 2.1 a 17.5 en Poliangeitis microscópica (PAM) y de 0.5 a 3.1 en Granulomatosis con Poliangeitis y eosinofilia (GPE), mostrando variaciones geográficas inter-étnicas. El pico de incidencia de las mismas se observa en el grupo etario de 55 a 74 años ¹⁴.

Las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos son comprendidas por tres patologías: Granulomatosis con Poliangeitis (GP), la Poliangeitis Microscópica (PAM) y la Granulomatosis con Poliangeitis y Eosinofilia (GPE). Éstas se caracterizan por

presentarse con inflamación y necrosis en la pared vascular. La presencia de ANCA es variable en cada caso en particular. Se estima que aproximadamente el 90% de los pacientes lo presentan.

Dentro de las vasculitis asociadas a ANCA la GP es la más frecuentemente observada, las manifestaciones clínicas son variadas, las cuales pueden limitarse solo al riñón, o comprometer la vía aérea superior, los pulmones, piel y otros órganos.

El compromiso renal ocurre en el 70% de los pacientes y suele manifestarse como una glomerulonefritis rápidamente progresiva. La afección pulmonar se observa en la mitad de los casos y puede variar clínicamente de infiltrados pulmonares y nódulos hasta formas severas como la hemorragia pulmonar ¹⁵.

El tratamiento se basa principalmente en el uso de inmunosupresores para inducción a la remisión y mantenimiento de la remisión. Cuando estos medicamentos fallan o la severidad del cuadro clínico lo demanda la utilización de medicamentos biotecnológicos es segura y eficaz. Existen muchos estudios como el RITUXVAS y RAVE donde la utilización de Rituximab ha demostrado ser superior a los inmunosupresores convencionales ^{16,17}.

Actualmente el ISSS, cuentan con diferentes biotecnológicos que están disponibles para pacientes con enfermedades reumáticas, los cuales son aprobados previa evaluación del caso por medio del equipo de staff de reumatología del consultorio de especialidades, el cual es presentado en conferencia donde se toma la decisión según sea la patología y la evaluación del paciente. Entre los biotecnológicos utilizados tenemos: Infliximab (Remicade®), Etanercept (Enbrel®), Adalimumab (Humira®), Tocilizumab (Actemra®) y Rituximab (Mabthera®).

El presente trabajo evalúa la eficacia y seguridad de los diferentes biotecnológicos disponibles en el consultorio de especialidades del ISSS, en el periodo comprendido de Enero de 2004 a Diciembre de 2014, en los pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriatica, espondilitis anquilosante y granulomatosis con polangeitis.

MATERIALES Y METODOS

Es un estudio analítico, tipo cohorte, retrospectivo y prospectivo (ambispectiva), longitudinal, en el que se incluyeron todos los pacientes con enfermedad reumatológica refractaria al tratamiento convencional que recibieron medicamentos biotecnológicos y que fueron atendidos en el Consultorio de Especialidades del ISSS, en el periodo comprendido de Enero 2004 a Diciembre 2014 y que tuvieran toda la información necesaria completa. Las patologías reumatológicas que se incluyeron son: artritis reumatoide (26 pacientes), espondilitis anquilosante (4 pacientes), artritis psoriásica (3 pacientes) y granulomatosis con polangeitis (1 paciente).

La recolección de la información se realizó mediante un instrumento diseñado para ello, en el cual se recolectaron datos procedentes de entrevistas clínicas, de la revisión de expedientes clínicos y de información obtenida de la base de datos de la consulta de reumatología, en la cual se llevan las mediciones regulares y periódicas de la evolución clínica de los pacientes (clinimetría) desde que iniciaron su medicamento biotecnológico, tomando en consideración las siguientes variables: edad, sexo, fecha de inicio de la enfermedad, la clinimetría correspondiente a la patología en estudio y su evolución en el tiempo, tomando en consideración además aspectos de farmacovigilancia y de seguridad.

En el caso de la AR se utilizaron la siguiente clinimetría: DAS28 (Disease Activity Score) para evaluar la actividad de la enfermedad, el cual tiene un rango de 0 a 9.4, considerando como remisión < 2.6 y actividad severa > 5.1 , además la escala de HAQ (Health Assessment Questionnaire) para evaluar la capacidad funcional, con un rango de puntaje de 0 a 3; siendo 0 sin dificultad y 3 incapacidad para hacerlo. En el caso de EA, BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) para actividad, con una escala de 0 a 10; siendo 0 cuando no existe limitación y 10 limitación severa. Se realizó además la escala de BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) para determinar el grado de limitación funcional, al igual que en la escala de BASDAI con un puntaje de 0 a 10.

Se recolectó información adicional como velocidad de eritrosedimentación y valores de hemoglobina para determinar actividad en GP y AP. Algunos otros datos como CAI

(conteo de articulaciones inflamadas), CAD (Conteo de articulaciones dolorosas) y EVA (escala visual del dolor) también fueron utilizados.

Los efectos adversos de los medicamentos fueron registrados en el expediente, los cuales serían catalogados como leves, moderados o severos, y la decisión si el efecto era o no relacionado con el medicamento, en aquellos casos que existiera duda, fue tomada por el grupo de expertos reumatólogos del Servicio de Reumatología del ISSS.

Tanto los datos de clinimetría, como el reporte de efectos adversos fueron tomados de los controles periódicos de los pacientes en la consulta externa de reumatología, es decir cada 3 ó 4 meses según fuera el caso.

Para el análisis estadístico se utilizaron los programas Excel 2010 y SPSS 17.0. En el caso de variables continuas se utilizaron medidas de tendencia central y para comparar las medias de los grupos se utilizó T de Student.

RESULTADOS

Aspectos demográficos.

Se incluyeron un total de 34 pacientes, 26 pacientes con Artritis Reumatoidea (AR), 4 con Espondilitis Anquilosante (EA), 3 con Artritis Psoriásica (AP) y un paciente con Granulomatosis con Poliangeitis (GP). El 92% de la población eran mujeres, con edades promedios de 45.3 ± 11.4 años y con una evolución de la enfermedad de 11 ± 3.9 años. Los pacientes fueron asignados a diferentes medicamentos biotecnológicos según las condiciones propias de cada caso en particular: Etanercept (12), Adalimumab (11), Rituximab (6), Tocilizumab (3) e Infliximab (2). La hipertensión arterial fue la comorbilidad mas frecuente en un 34% y la diabetes mellitus tipo 2 en un 14%.

Efectividad del tratamiento.

Artritis Reumatoide

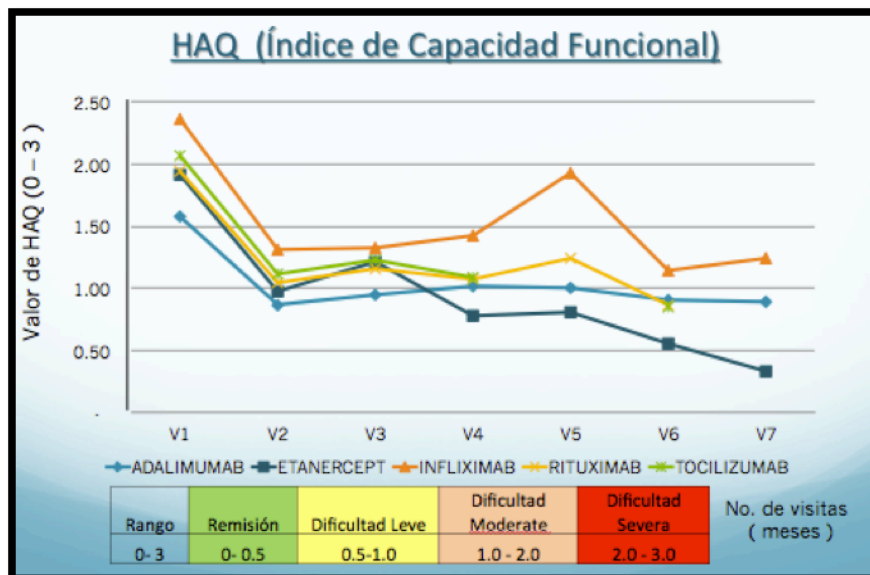
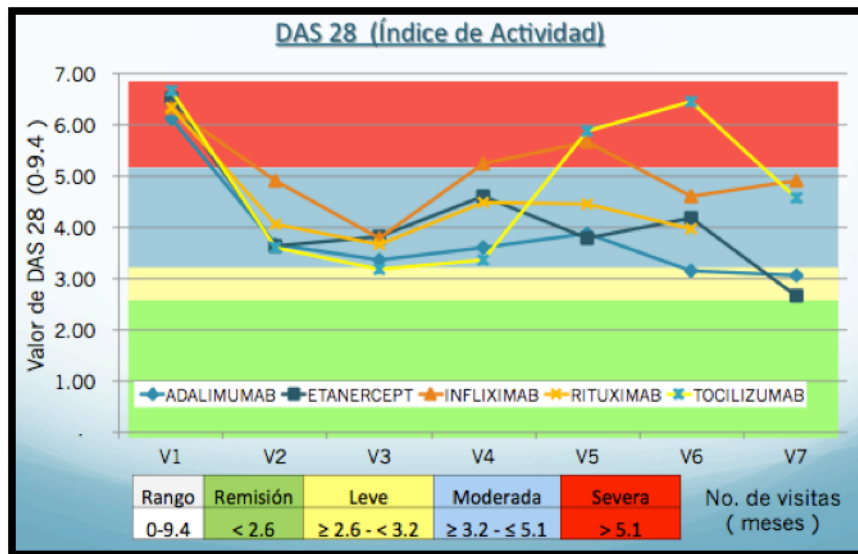
Se incluyeron 26 pacientes quienes cumplían criterios de clasificación de AR del Colegio Americano de Reumatología/EULAR, quienes eran refractarios a tratamientos convencionales. Se les administro medicamentos biotecnológicos de la siguiente forma: Etanercept (8), Adalimumab (8), Rituximab (5), Tocilizumab (3) e Infliximab (2).

La efectividad del tratamiento fue medida en base a una disminución en los siguientes parámetros clínicos: DAS 28, HAQ, CAI y a una disminución en la dosis de esteroides y de inmunosupresores; además se consideró cambios en algunos parámetros de laboratorio como la disminución en la eritrosedimentación (ERS) y la elevación en el valor de hemoglobina.

EL DAS 28 inicial fue de 6.51 (actividad severa) y al final del período de 3.3 (actividad leve); $p < 0.001$. El HAQ inicial fue de 2.01 (discapacidad severa) y el de los 18 meses fue de 0.77 (discapacidad leve); $p < 0.001$. El CAI inicial fue de 14 y al final de 3, $p < 0.001$. La ERS disminuyó de 46 a 38 mm/h; $p=0.47$ y la hemoglobina se incrementó de 11.9 a 12.9 mg/dl; $p=0.06$

Promedio de seguimiento AR						
	Inicial	4 meses	8 meses	12 meses	16 meses	20 meses
DAS28	6.51	3.9	3.5	3.4	3.4	3.3
HAQ	2.01	1.3	1.2	1.2	1.03	0.77

El 45.8% de los pacientes alcanzó la remisión de su enfermedad (DAS 28 < 2.8), demostrando una mayor efectividad los pacientes tratados con Rituximab (100%), Adalimumab (50%) y Etanercept (43%). Es importante mencionar que los pacientes tratados con Tocilizumab presentaron una respuesta terapéutica más rápida, pero las irregularidades en el abastecimiento del medicamento generaron recaídas en los pacientes.



Las recaídas y la falta de eficacia esperada en algunos de los casos fue debido a **irregularidades en el suministro del medicamento (14%)**, siendo esta mayor para los casos de Tocilizumab y Adalimumab (16%) y de un 12% para el caso de Etanercept.

Infliximab fue el biotecnológico que mayor refractariedad presentó en un 11.5% de los casos por lo que fue necesario cambio en el mecanismo de acción.

Espondilitis Anquilosante.

Se incluyeron 4 pacientes quienes cumplían Criterios de Clasificación de Espondilitis Anquilosante ASAS, el 100% pertenecientes al género masculino, con edad promedio de 35.7 ± 6.8 años y un tiempo de evolución promedio de la enfermedad de 10.2 ± 9.8 años. Los biotecnológicos utilizados en el presente grupo fueron: Etanercept (3) y Adalimumab (1). Es de hacer notar que durante el seguimiento un paciente inició con Infliximab, pero presentó refractariedad al mismo, por lo que fue necesario cambiarlo por Adalimumab.

La efectividad del tratamiento fue medida en relación a la mejoría de los índices de actividad (BASDAI) y capacidad funcional (BASFI), con valores en el puntaje menor de 4. Además se tomó como efectividad la disminución de los valores de Eritrosedimentación y mejoría de los valores de hemoglobina.

Promedio de seguimiento EA							
	Inicial	4 meses	8 meses	12 meses	16 meses	20 meses	
BASDAI	4.6	3.8	2.8	2.5	2	1.9	
BASFI	4.4	3.5	2.6	2	2	1.9	

El BASDAI inicial fue de 4.6 (actividad moderada) y al final del periodo 1.9 (actividad leve). En cuanto al índice de funcionabilidad BASFI, se encontró un valor inicial de 4.4 (limitación moderada) y al final 1.9 (limitación leve). En cuanto a los estudios de laboratorio se observó una elevación promedio del nivel de hemoglobina de 0.8 gr/dl (13.3 gr/dl a 14.1 gr/dl) y además se obtuvo una reducción de los valores de eritrosedimentación de 49 a 17 mm/hr. Es de hacer notar que se evidenció una reducción en el uso de analgésico e inmunosupresores durante el estudio en el 100% de los pacientes.

Artritis Psoriásica.

En el grupo de Artritis Psoriásica (AP) fueron incluidos 3 pacientes, de los cuales 2 pacientes pertenecían al género masculino, con edades promedio de 40.3 ± 9.5 años, con un tiempo de evolución de la enfermedad de 6.5 ± 3.5 años, los medicamentos utilizados fueron: Adalimumab (2) y Etanercept (1).

La efectividad fue evaluada en relación a la mejoría de los valores de hemoglobina, disminución del valor de eritrosedimentación, disminución en la dosis de esteroide y mejoría clínica del paciente.

En relación a la actividad articular y la afección en piel, se observó remisión de la enfermedad en todos los pacientes, en un período menor de 6 meses, igualmente en los parámetros de laboratorio se demostró un incremento promedio del valor de hemoglobina de 1.5 gr/dl (12.5 a 14 gr/dl) y una reducción en el valor de eritrosedimentación de 48 a 10 mm/hr. También se demostró la reducción en la dosis de esteroides de 15 mg a 5 mg en un periodo menor a 4 meses de iniciado el tratamiento biotecnológico. Es importante mencionar que en el presente grupo se obtuvo un 28% de los datos incompletos.

Granulomatosis con Poliangeitis.

Únicamente un paciente masculino fue incluido, con un cuadro de 7 años de presentar Granulomatosis con Poliangeitis y quien fue tratado con Rituximab.

La efectividad del tratamiento fue evaluada en base a la mejoría de la sintomatología de la enfermedad (disminución de los cuadros de sinusitis y síntomas pulmonares como la reducción de nódulos pulmonares y cuadros hemoptoicos), aumento de valores de hemoglobina y reducción de la eritrosedimentación. El paciente alcanzó la remisión en un periodo de 15 meses, fue observado un aumento del valor de hemoglobina de 2 gr/dl (14.8 a 16.8 gr/dl), con una reducción de eritrosedimentación de 50 a 8 mmHr al final del periodo.

Seguridad de los tratamientos.

En cuanto a la seguridad de los medicamentos biotecnológicos, se observó en el seguimiento de los casos que dos pacientes presentaron efectos indeseables posterior a la utilización del medicamento. Un efecto leve que requirió cambio de mecanismo de acción en el medicamento (edema de manos) y un efecto grave (Neumotórax espontáneo), el cual concluyó con la suspensión de la terapia biotecnológica.

Continuidad del tratamiento.

La continuidad del tratamiento fue evaluada en base a la disposición regular y periódica del medicamento durante su tratamiento, el cual se evaluó de la siguiente manera: suministro óptimo (90%), sub óptima (70-90%), regular (50-70%) y mal suministro (<50%).

La irregularidad del suministro en el presente trabajo fue regular, ya que se observaron irregularidades en la disposición regular del medicamento en el 34% de los casos, siendo el desabastecimiento institucional la principal causa de ello.

DISCUSIÓN.

Las enfermedades reumatológicas son el resultado de anomalías en los mecanismos autoinmunes y que se caracterizan por una respuesta excesiva o inapropiada del organismo, ante diferentes estímulos, y lo que condiciona daño a diferentes órganos blanco y la diversidad de manifestaciones clínicas que caracterizan a las enfermedades autoinmunes. En 1950, Philip Hench, descubre la molécula de cortisona, obtiene el premio nobel de medicina y revoluciona con ello el pronóstico de los pacientes con éste tipo de padecimientos. Posteriormente, con la era de los Fármacos Modificadores de la Enfermedad (FARME), nuevamente los pacientes con estos padecimientos son beneficiados y la esperanza y calidad de vida a largo plazo se ve modificada favorablemente; finalmente, en las últimas dos décadas, los medicamentos biotecnológicos han llegado a cambiar de una manera drástica el pronóstico y control de la enfermedad en aquellos pacientes que son considerados refractarios a tratamientos convencionales.

En nuestro medio, El ISSS, dispone como parte de su arsenal terapéutico de las enfermedades reumatológicas, este tipo de medicamentos, los cuales actúan sobre diferentes moléculas de inflamación como lo son: el factor de necrosis tumoral, la Interleucina 6 y sobre las células blancas en maduración CD 20 positivas.

El presente trabajo de investigación, que incluye un período de 10 años, se recopila la información del uso de medicamentos biotecnológicos en Reumatología, los cuales definitivamente demuestran una efectividad satisfactoria en el control de las diferentes enfermedades reumáticas incluidas en el estudio, lo cual se evidencia en una reducción significativa en la actividad de la enfermedad, mejoría en su capacidad funcional y mejoría de los parámetros de laboratorio. Al comparar nuestro estudio con los realizados a nivel internacional, definitivamente podemos encontrar resultados muy similares en los cuales se utiliza terapia combinada, es decir el uso de un agente biotecnológico en combinación con fármacos modificadores de la enfermedad, y en los que demuestran una mayor eficacia en la reducción de los índices de actividad y capacidad funcional ^{18, 19, 20}.

Algunos elementos que consideramos importantes resaltar son los relacionados con las recaídas secundarias a las irregularidades en la continuidad de los tratamientos (34%), y

como ello puede posteriormente condicionar refractariedad incluso a medicamentos biotecnológicos. Igualmente es importante mencionar, que en algunas de las patologías estudiadas, como es el caso de la Artritis Reumatoide, el retraso de la instauración en el inicio del tratamiento con este tipo de medicamentos es de 11 ± 3.9 años, lo cual podría condicionar un grado de discapacidad permanente al momento que se están iniciando este tipo de medicamentos.

Mucho se ha escrito en cuanto al efecto de inmuno modulación que presentan los agentes biotecnológicos como el riesgo de infección y malignidad, tal riesgo comparado con respecto a terapias convencionales es moderado en magnitud relativa y pequeño en términos absolutos. A pesar de los diferentes mecanismos de acción, no existen datos claros que sugieran que algunas terapias sean más seguras que otras, estudios reportados sugieren que existe un riesgo de efectos adversos en un 3.5% de los pacientes tratados con biotecnológicos ²¹, en el seguimiento realizado a estos pacientes, pareciera presentar un grado de seguridad notable a pesar de la idiosincrasia de nuestra población, ya que solo se evidencio en dos pacientes, resultado que no se encuentra alejado de las estadísticas de países de primer mundo, donde la fármaco vigilancia es un pilar fundamental para los estudios y continuidad de los tratamientos. Es importante mencionar, que el tamizaje y la elección personalizada del medicamento a utilizar en cada caso en particular probablemente influyan en estos resultados favorables.

Una de las limitantes principales de nuestro estudio, fue la información incompleta de algunos expedientes y en algunos ocasiones extravió de ellos, por lo que recomendamos la necesidad de un sistema computarizado, donde la información sea de mas fácil acceso para el investigador.

En conclusión, se puede afirmar que los medicamentos biotecnológicos han demostrado efectividad y seguridad en patologías como lo son Artritis Reumatoide, Espondilitis Anquilosante, Artritis Psoriásica y Granulomatosis con Poliangeitis. Además es evidente como la principal causa de recaída de la enfermedad, lo constituye la falta de suministro periódico del medicamento.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Georg C. Systemic Lupus Erythematosus, Mechanisms of Disease. *N Engl J Med* 2011; 365:2110-21.
- 2- Robert S. Ruderman M. Safety of biologic therapy in rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 7, 636-652 (2011).
- 3- Montufar R. Castellanos C, Rodriguez R. et al, Epidemiological profile of rheumatology outpatient clinics in El Salvador. *Journal of Clinical Rheumatology* 2012; 18; (3): S 32.
- 4- Smolen J. Landéwe R. Buch M. Et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:492-509.
5. Carmona L, Descalzo MA, Ruiz-Montesinos D, Manero-Ruiz FJ, Perez-Pampin E, Gomez-Reino JJ, BIOBADASER 2.0 Study Group. Safety and retention rate of off- label uses of TNF antagonists in rheumatic conditions: data from the Spanish registry BIOBADASER 2.0. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:85–92.
6. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of a task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:631–7.
- 7- Van Der Linden S, Van Der Heijde D. Ankylosing spondylitis: clinical features. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24:663-676.
- 8- Gladman DD. Clinical aspects of the spondyloarthropathies. *Am J Med Sci* 1998;316: 234-238.
- 9- Rudwaleit M, Van Der Heijde D, Khan MA, et al. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis* 2004;63:535-543.
- 10- Gladman DD. Criteria for psoriatic arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 9.319, 1995.
- 11- Wright V. psoriatic arthritis. In seronegative polyarthritis. Amsterdam, Elsevier Scientific Publishing, 1976, p 169.

- 12- Bruce I, et al. Psoriatic arthritis: Recognition and management. *Biodrugs* 9:271, 1998.
- 13- Jennette et al. 2012 Revised International Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitis. *Arthritis and Rheumatism*. Vol. 65. No.1, January 2013, pp 1-11.
- 14- Gibelin A, Maldini C, Mahr A. Epidemiology and etiology of Wegener granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and Goodpasture syndrome: vasculitides with frequent lung involvement. *Semin Respir Crit Care Med* 2011; 32: 264-73.
- 15- Niles JL, Böttinger EP, Saurina GR, et al. The syndrome of lung hemorrhage and nephritis is usually an ANCA-associated condition. *Arch Intern Med* 1996; 156: 440-5.
- 16- Specks U. Et al. Efficacy of Remission induction Regimens for ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2013, Aug 1;309 (5) 417-27.
- 17- Woodrick, R. S. & Ruderman, E. M. *Nat. Rev. Rheumatol.* 7, 639–652 (2011).
- 18- Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 675–81.
- 19- St.Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3432–43.
- 20- Ferdinand C, Michael H. Et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis and Rheumatism*. Volumen 54, issue 1, pages 26-27, January 2006.
- 21- Rodríguez C. Et al. Seguridad de las terapias biológicas: nuevos datos de BIOBADASER. *Reumatol Clin*. 2011; 6(S3):S1-S6.