



UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

ESCUELA UNIVERSITARIA DE ENFERMERÍA "CASA DE SALUD DE VALDECILLA"

GRADO DE ENFERMERÍA

# ***INMUNOTERAPIA EN LA ARTRITIS REUMATOIDE***

*Immunotherapy in rheumatoid arthritis*

TRABAJO FIN DE GRADO

2016

AUTORA: INÉS ÁLVAREZ GONZÁLEZ

DIRECTORA: ESTHER TAMAYO REVUELTA

# ÍNDICE

| CONTENIDO                                                                        | Página |
|----------------------------------------------------------------------------------|--------|
| LISTADO DE ABREVIATURAS.....                                                     | 3      |
| RESUMEN.....                                                                     | 4      |
| INTRODUCCIÓN                                                                     |        |
| Contextualización y justificación del tema.....                                  | 5      |
| Objetivos.....                                                                   | 5      |
| Metodología.....                                                                 | 6      |
| Descripción de los capítulos.....                                                | 6      |
| CAPÍTULO 1. ARTRITIS REUMATOIDE (AR)                                             |        |
| 1.1. Definición y aspectos generales.....                                        | 7      |
| 1.2. Tratamiento.....                                                            | 9      |
| 1.3. Importancia socioeconómica y socio-sanitaria.....                           | 10     |
| CAPÍTULO 2. ANTICUERPOS MONOCLONALES                                             |        |
| 2.1. ¿Qué es un anticuerpo monoclonal?.....                                      | 11     |
| 2.2. Cómo se producen.....                                                       | 12     |
| 2.3. Tipos de anticuerpos monoclonales.....                                      | 14     |
| 2.4. Mecanismos de acción de los anticuerpos monoclonales.....                   | 15     |
| 2.5. AcMs para el tratamiento de la AR.....                                      | 16     |
| CAPÍTULO 3. EFECTOS BENEFICIOSOS Y ADVERSOS DE LA INMUNOTERAPIA<br>EN LA AR..... | 18     |
| CAPÍTULO 4. PAPEL DE LA ENFERMERÍA EN LA CLÍNICA DE LA AR.....                   | 20     |
| 4.1. Identificación y clasificación de los síntomas.....                         | 20     |
| 4.2. Valoración del estado inmunológico del paciente.....                        | 21     |
| 4.3. Pruebas de laboratorio.....                                                 | 21     |
| 4.4. Pruebas de imagen.....                                                      | 21     |
| 4.5. Suministro del tratamiento no farmacológico y farmacológico.....            | 22     |
| 4.6. Valoración de la evolución del paciente tratado.....                        | 24     |

|                                                              |           |
|--------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>4.7. Suministro de información y fuentes fiables.....</b> | <b>24</b> |
| <b>4.8. Diagnósticos enfermeros.....</b>                     | <b>25</b> |
| <b>CONCLUSIONES.....</b>                                     | <b>28</b> |
| <b>ANEXOS.....</b>                                           | <b>29</b> |
| <b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>                                     | <b>31</b> |

## LISTADO DE ABREVIATURAS

**Ac:** anticuerpo.

**AcM:** anticuerpo monoclonal.

**Anti-PCC:** autoanticuerpo anti-péptido citrulinado cíclico.

**AR:** Artritis Reumatoide.

**AINEs:** antiinflamatorios no esteroideos.

**Anti-TNF $\alpha$ :** agentes biológicos inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa.

**DeCS:** Descriptores en Ciencias de la Salud.

**FAMEs:** Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad.

**FDA:** Food and Drug Administration.

**FR:** Factor Reumatoideo.

**GCs:** glucocorticoides.

**HLA:** antígeno leucocitario humano (del inglés, *Human Leukocyte Antigen*).

**Igs:** inmunoglobulinas.

**IL:** interleucina.

**MeSH:** encabezados de temas médicos (del inglés, *Medical Subject Heading*).

**mg:** miligramo.

**ml:** mililitro.

**MTX:** metotrexato.

**PCR:** proteína C reactiva.

**PMN:** leucocito polimorfonuclear

**PCR:** proteína C reactiva.

**TBC:** Tuberculosis.

**TNF- $\alpha$ :** factor de necrosis tumoral alfa.

**VHB:** virus hepatitis B.

**VHC:** virus hepatitis C.

**VHS:** Velocidad Horaria de Sedimentación.

## RESUMEN

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica, inflamatoria y autoinmune. Afecta a la membrana sinovial de las articulaciones causando dolor, inflamación, rigidez, deformidad y finalmente su destrucción, provocando disminución funcional e incluso discapacidad de quien la padece.

No se puede prevenir y su etiología es desconocida, aunque hay cierta predisposición genética y factores ambientales externos e internos podrían contribuir como desencadenantes de la enfermedad. La investigación ha permitido identificar posibles dianas terapéuticas como el TNF, la IL-1 o la IL-6.

El conocimiento reciente sobre la genética y la estructura de las inmunoglobulinas, junto al desarrollo de técnicas de cultivo celular y manipulación genética, ha conducido a la producción de anticuerpos monoclonales con potencial terapéutico sobre la AR.

Esta inmunoterapia en constante revisión y estudio, ha mostrado eficacia, creando nuevas esperanzas para los enfermos pues frena la progresión de la enfermedad, mejorando su funcionalidad y calidad de vida. Es necesario informar y formar al personal enfermero ya los pacientes en esta nueva estrategia terapéutica, llevando a cabo un completo y correcto seguimiento de la enfermedad y de los posibles efectos adversos.

Palabras clave: artritis reumatoide, inmunoterapia, anticuerpos monoclonales, administración, enfermería.

## ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is a chronic autoimmune inflammatory disease. It affects the joints' synovial membrane causing pain, swelling, inflammation stiffness, deformation and finally their destruction, leading to reduced functionality, even long-term disability.

It cannot be prevented and its etiology is unknown, but certain genetic predisposition and outer and inner environmental factors could contribute as triggers of the disease. Research has allowed to identify potential therapeutic targets such as TNF, IL-1 or IL-6.

The recent understanding about gene sequences and structure of immunoglobulins, besides to the development of cell culture and genetic manipulation has led to monoclonal antibodies production with potential therapeutic power in RA.

Immunotherapy, which is steadily under review and study, has shown efficacy, breathing new hope for RA patients, given that it mitigates disease progression, improving their functionality and quality of life. It is necessary to inform and educate both nursing staff and patients about this new therapeutic strategy, together with carrying out a complete and fit monitoring the disease and the possible side effects.

Keywords: rheumatoid arthritis, immunotherapy, monoclonal antibodies, administration, nursing.

## INTRODUCCIÓN

### Contextualización y justificación del tema.

El término artritis procede de la raíz griega *artr-* (articulación) y el sufijo *-itis* (inflamación) que designa la inflamación de una articulación. El término reumatoide procede del griego *rheuma/rheumatosis* (algo que fluye) y del sufijo *-oid* (semejante). En conjunto se corresponde con inflamación articular<sup>1</sup>.

El término artritis reumatoide (AR) fue acuñado por Alfred Baring Garrod en 1859. Existen otras terminologías pero éste es el utilizado para referirse a la enfermedad en castellano y deriva de la terminología de la literatura inglesa: rheumatoid arthritis<sup>1</sup>.

Las enfermedades reumáticas existen desde que existe el hombre, lo que se demuestra por los restos arqueológicos humanos encontrados. La antigüedad de esta enfermedad, la prevalencia, el daño y la discapacidad a la que conduce en quien la padece, son motivos suficientes para investigar, indagar o realizar ensayos clínicos sobre nuevos tratamientos que consigan reducir o minimizar la progresión y el deterioro que produce. En este sentido, en los últimos 20 años se viene realizando un gran esfuerzo en el desarrollo de nuevas terapias específicas, basadas en el uso de anticuerpos monoclonales.

Por otro lado, al tratarse de una enfermedad crónica y cada vez de mayor prevalencia, la AR genera un importante coste económico, sanitario y social.

Por todo ello, es de sumo interés dar a conocer a los profesionales de enfermería los recientes avances terapéuticos en la AR, a fin de poder ofrecer unos cuidados de calidad a aquellos pacientes afectados por dicha enfermedad.

### Objetivos.

Objetivo general:

Dar a conocer los nuevos avances en el tratamiento de la artritis reumatoide así como la importancia de la labor que lleva a cabo el profesional de enfermería en este ámbito.

Objetivos específicos:

- Realizar una revisión bibliográfica sobre la inmunoterapia en la artritis reumatoide.
- Explicar y definir las características de la AR.
- Conocer los nuevos tratamientos basados en inmunoterapia.
- Identificar los efectos adversos y beneficiosos de la inmunoterapia.
- Conocer los protocolos de actuación en la administración de las terapias biológicas.
- Conocer y reconocer el papel del profesional de enfermería en este ámbito.
- Diseñar un plan de cuidados estándar que pueda ser adaptado a las necesidades individuales de cada paciente.

## **Metodología.**

Para la realización de este Trabajo Fin de Grado se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica a través de varias fuentes de consulta: libros, artículos de revistas científicas, ensayos, revisiones, guías de prácticas clínicas, tesis doctorales, etc. Todo ello a través de las bases de datos Pubmed, Fistera, Doyma Elsevier, Cochrane plus, Cuiden, del catálogo de la biblioteca de la Universidad de Cantabria y de la biblioteca pública de Santander “Menéndez Pelayo”.

La búsqueda bibliográfica ha sido realizada fundamentalmente en español aunque también se han hecho algunas búsquedas en inglés, utilizando palabras claves extraídas de los tesauros DeCS (artritis reumatoide, inmunoterapia, anticuerpos monoclonales, administración, enfermería) y MeSH (rheumatoid arthritis, immunotherapy, Monoclonal Antibodies, administration, nursing).

Se ha tratado de acotar la búsqueda a publicaciones con una antigüedad no superior a cinco años, salvo que la información aportada al tema fuera realmente relevante.

Por otro lado, se han consultado páginas web de interés como la página de la Sociedad Española de Reumatología, la página del Instituto Nacional de Cáncer y la página web de la FDA.

En cuanto al papel de la enfermería, se han aplicado los conocimientos adquiridos a través de las profesionales de enfermería de la planta 2ª del Hospital de Día Médico en el HUMV, durante las Prácticas de la carrera, ya que es un lugar que ingresa a muchos pacientes con artritis reumatoide para recibir tratamiento endovenoso o subcutáneo con terapias biológicas.

## **Descripción de los capítulos.**

Este Trabajo Fin de Grado consta de cuatro capítulos divididos a su vez en varios apartados.

En el primer capítulo “Artritis Reumatoide” se define brevemente la enfermedad, su etiología, los signos y síntomas, la prevalencia, el impacto socioeconómico y socio sanitario y cuáles son los distintos tratamientos empleados en la actualidad.

A continuación, se profundiza en el tratamiento de tipo biológico. Así, en el capítulo 2 “Anticuerpos Monoclonales (AcMs)”, se describe lo que son los AcMs, la manera de producirlos, cuáles están actualmente disponibles, cuáles están en desarrollo y qué aplicación tienen en la AR.

En el capítulo 3 “Efectos beneficiosos y adversos de la inmunoterapia en la AR”, se enumera una lista de efectos que producen los AcMs utilizados en la AR.

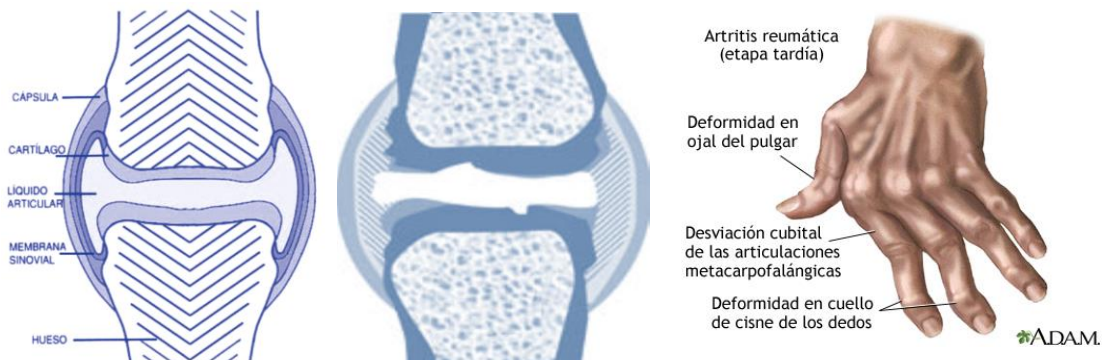
Por último, en el capítulo 4 “Papel de la enfermería en la clínica de la AR”, se describen las funciones que realiza el profesional de enfermería (de manera autónoma o en colaboración con otros profesionales) a lo largo de todo el proceso de la enfermedad (desde una valoración inicial al desarrollo de unos diagnósticos enfermeros).

## CAPÍTULO 1. ARTRITIS REUMATOIDE (AR).

### 1.1. Definición y aspectos generales.

- Qué es la artritis reumatoide.

“Es una enfermedad crónica y degenerativa que se caracteriza por provocar inflamación en la membrana sinovial (membrana que alimenta, protege y cubre los cartílagos) de las articulaciones”<sup>2</sup> (Figura 1).



**Figura 1. Daños de la AR sobre las articulaciones.** A la izquierda imagen de la articulación de la rodilla sin daño articular<sup>1</sup> y a su derecha articulación dañada<sup>Adaptada de 3, 4</sup>.

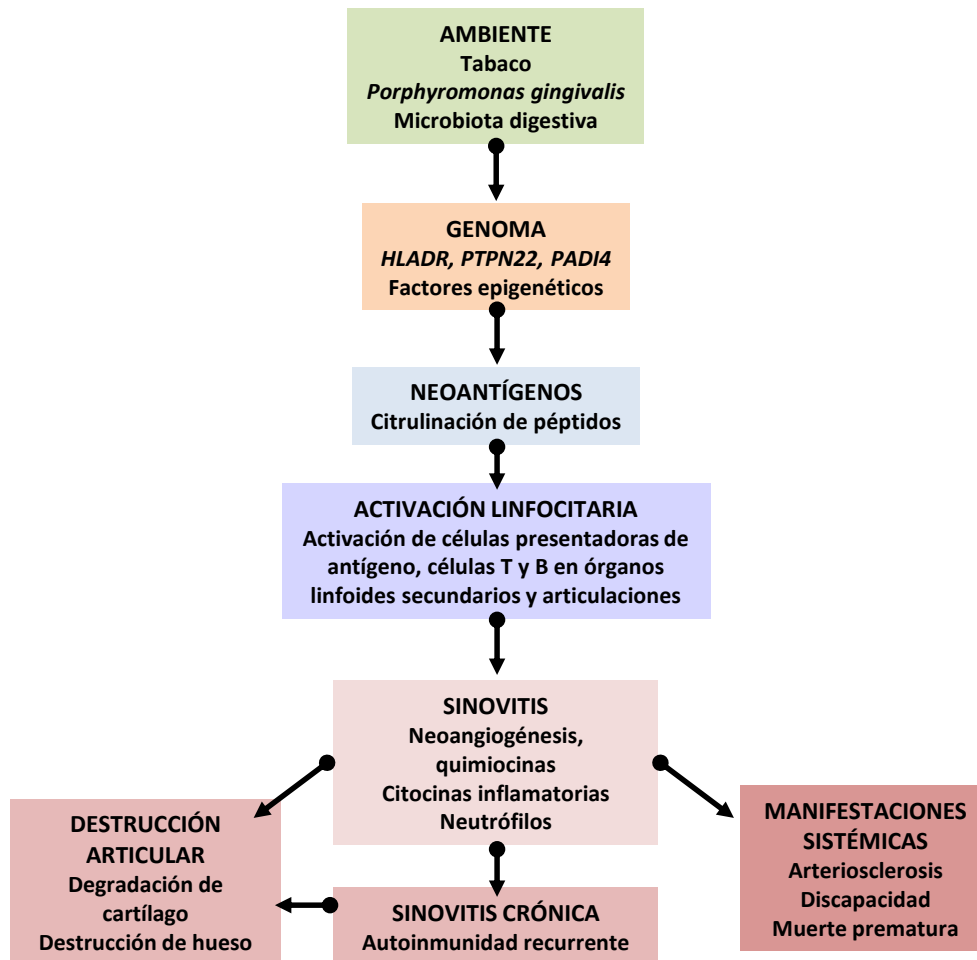
- Etiología.

La AR se presenta en personas con cierta predisposición genética (existe un factor de susceptibilidad genética que contribuye en un 50-60% al desarrollo de la enfermedad)<sup>2</sup>. Es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida y patogenia compleja, que se cree que puede tener su origen en una predisposición genética (ser portador de ciertas variantes alélicas en genes como los HLA) en combinación con determinados factores ambientales desencadenantes (infecciones, estrés, sexo femenino,...). Ello conduce a alteraciones en el sistema inmunológico del organismo que hacen que se produzca la infiltración en el tejido sinovial de células inflamatorias, sobre todo células T (de perfil Th1 y Th17), células B, macrófagos, células plasmáticas y células dendríticas. Estas células se activan de forma crónica ante la presencia de antígenos producidos por el propio cuerpo (Auto-antígenos) y liberan una alta concentración de citocinas (como IL-1, IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-17, etc.) con gran influencia en la neovascularización y reclutamiento celular del infiltrado inflamatorio y en la producción de metaloproteasas y colagenasas responsables del daño estructural de la articulación<sup>1, 5, 6</sup> (Figura 2).

- Prevalencia e incidencia.

La AR es una enfermedad bastante frecuente. Tiene una prevalencia poco variable entre los distintos países, entre el 0,5 % y el 1 %. En España la prevalencia es del 0,5 %, afectando a unas 200.000 personas y cada año se diagnostican en torno a 20.000 nuevos casos<sup>1, 8</sup>.

Afecta tanto a hombres como a mujeres con una proporción 1:4 y se presenta con mayor frecuencia entre los 45 y 55 años<sup>1, 8</sup>.



**Figura 2. Etiología y manifestaciones de la artritis reumatoide** <sup>Adaptada de 7</sup>.

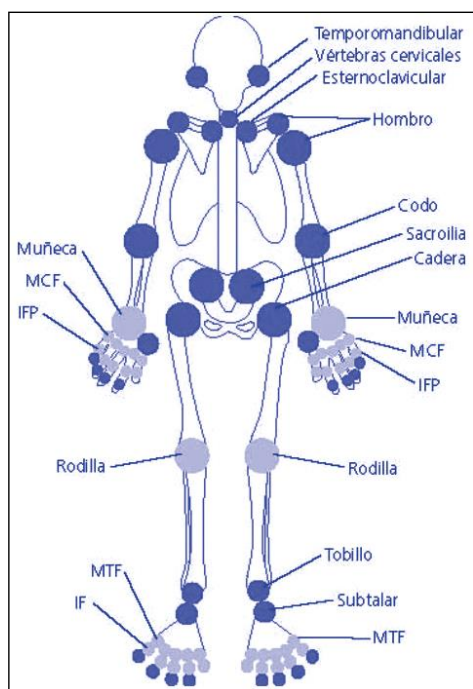
- Signos y síntomas de la AR.

El comienzo suele ser insidioso, se caracteriza por periodos de fatiga general. Además, debido a la inflamación articular, se produce dolor (síntoma más frecuente), hinchazón y rigidez matutina de duración variable (mínimo 30 minutos hasta varias horas)<sup>1, 3</sup>.

Las pequeñas articulaciones de las manos y de los pies o de las muñecas, codos o rodillas son generalmente las primeras en ser afectadas y las que se inflaman con mayor frecuencia junto con las de los codos, hombros y las caderas. La mayoría de los pacientes presentan poliartritis simétrica desde el principio de la enfermedad<sup>3</sup> (Figura 3).

Al progresar ésta, las articulaciones afectadas están tumefactas, dolorosas, enrojecidas y es cada vez más difícil moverlas. Se va produciendo daño en el cartílago y en el hueso debido a la persistencia de la inflamación provocando deformidad articular y reduciendo su amplitud de movimiento. También, hiperextensión de las falanges distales, contractura por flexión o desviación de los dedos. Contracción por flexión de las muñecas, rodillas y caderas. Además, aparecen nódulos subcutáneos (principalmente en las superficies extensoras, en áreas sometidas a presión)<sup>1, 3, 9</sup>.

Normalmente suelen presentarse otros síntomas extraarticulares como: fiebre, sequedad de mucosas, tendinitis, parestesias en manos y pies, tos continua, dolor en el pecho o costados, vasculitis, pericarditis, derrame pleural, sensación de arenilla en los ojos, osteopenia, etc. Por ello, la AR es considerada una enfermedad sistémica<sup>1,3</sup>.



**Figura 3. Articulaciones más afectadas por la AR<sup>1</sup>.**

#### - Diagnóstico.

A fin de iniciar un tratamiento lo antes posible, es importante lograr un diagnóstico precoz de AR. Éste debe basarse en un alto grado de sospecha clínica, apoyados por hallazgos radiológicos (no siempre precoces. Pruebas de radiografía convencional, resonancia magnética, gammagrafía ósea y densitometría ósea pueden evidenciar erosiones óseas, inflamación de partes blandas y osteoporosis) y analíticos (factor reumatoide o FR y/o anticuerpos anti-péptidos citrulinados cíclicos). Hay que tener en cuenta que antes de que aparezcan ciertos signos y síntomas característicos de la artritis reumatoide, ésta puede ser confundida con otras enfermedades autoinmunes o ciertas enfermedades infecciosas que arrojan resultados analíticos similares<sup>10</sup> (ver Tabla 1- Anexos. Criterios del ACR para el diagnóstico de la AR).

#### 1.2. Tratamiento.

La AR es una enfermedad crónica que no tiene tratamiento de curación pero sí tratamientos que permiten frenar su avance, prevenir o minimizar el daño estructural, mantener una función normal, controlar los síntomas y mejorar la calidad de vida de los enfermos. En los últimos años se han hecho importantes avances con la aparición de nuevos fármacos y nuevas estrategias terapéuticas (tratamiento combinado).

Para la elección del tratamiento se necesita una evaluación individualizada del paciente y del pronóstico de evolución de la enfermedad teniendo en cuenta índices como: edad de inicio, capacidad funcional, nódulos reumatoideos, inflamación de las articulaciones, marcadores genéticos, valores de FR, PCR o VHS, etc.

Múltiples estudios demuestran mayor efectividad en el curso de la enfermedad con una intervención precoz<sup>11</sup>.

A continuación se describen brevemente los tratamientos disponibles en la actualidad.

#### 1.2.1. Tratamientos tradicionales.

Existen dos grandes grupos: fármacos modificadores de los síntomas y fármacos modificadores de la enfermedad (no biológicos)<sup>1, 2</sup>.

- Fármacos modificadores de los síntomas: AINEs y GCs, alivian el dolor y disminuyen la inflamación y generalmente, se usan como puente al inicio de cualquier tratamiento con fármacos del siguiente grupo<sup>1, 2</sup>.
- Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (sintéticos, no biológicos), FAMEs: actúan contra las manifestaciones de la AR, reduciendo su actividad. Son el pilar fundamental sobre el que se asienta el tratamiento. En este grupo se encuentran: Metotrexato, D-Penicilamina, Leflunomida-Arava, Sulfasalazina- Salazopirina, Ciclosporina A-Sandimmun, cloroquina, azatioprina, sales de oro-Ridaura, etc.<sup>1, 2</sup>.

#### 1.2.2 Tratamientos actuales (inmunoterapia).

Han demostrado una gran eficacia en el tratamiento de la AR, frenando la progresión radiológica, y mejorando la funcionalidad y la calidad de vida de los pacientes, pero tienen un riesgo aumentado de infecciones y un precio muy elevado<sup>1, 2, 12</sup>.

- Fármacos modificadores de la enfermedad (biológicos): consisten en anticuerpos o proteínas de gran tamaño derivadas de ellos (p.ej. proteínas de fusión). Actúan de forma específica sobre una diana celular o soluble del sistema inmunitario (TNF- $\alpha$ , IL-6, CD20, etc.). Actualmente existen los siguientes: Anakinra, Abatacept, Rituximab, Tocilizumab, Adalimumab, Certolizumab pegol, Infliximab, Etanercept y Golimumab<sup>1, 2, 6, 12</sup>. Este tipo de inmunoterapia será tratada en profundidad en el siguiente capítulo.

1.2.3. Otros tratamientos: analgésicos, relajantes musculares, antidepresivos. Suelen usarse en combinación con los anteriores a fin de mejorar la calidad de vida del paciente.

### **1.3. Importancia socioeconómica y socio-sanitaria.**

La AR tiene un gran impacto socioeconómico y socio-sanitario ya que es la enfermedad muscular esquelética que produce mayor grado de discapacidad en Europa. Se trata de una enfermedad crónica que afecta enormemente a la calidad de vida de quien la padece, así como en la funcionalidad y acortamiento de la supervivencia. Es por esto por lo que tiene gran efecto en el uso y consumo de los servicios y recursos sanitarios<sup>3, 13</sup>.

La incapacidad funcional aparece pronto y avanza de forma lineal. En un período de 10 años el 50% de los pacientes son incapaces de desarrollar un trabajo en una jornada a tiempo completo. El pronóstico de la enfermedad es cada vez peor a medida que desciende la edad de inicio de la misma y se retrasa el inicio del tratamiento<sup>3, 13</sup>.

La demanda socio-sanitaria aumenta en las personas con AR. Aumentan las visitas a los profesionales de la salud y así como a los servicios de urgencias. Las visitas se producen en mayor proporción al médico de atención primaria, a especialistas médicos y a profesionales de enfermería<sup>3, 12, 13</sup>.

Conocer la repercusión económica de la AR en el conjunto de la sociedad puede permitir un mejor uso y distribución de los recursos disponibles. Además pone de manifiesto la necesidad de trabajar en nuevas investigaciones y nuevos tratamientos que reduzcan el impacto de la enfermedad a través de los años (controlando rápidamente la actividad de la enfermedad y evitando la progresión del daño), con la consiguiente inversión económica y personal. Ello conduciría a mejoras a nivel social (mejora de la calidad de vida del individuo afectado y de las personas que intervienen en su cuidado) y económico (aumento de la productividad laboral, disminución de las incapacidades)<sup>3, 12</sup>.

En España se ha estimado que la AR tiene un coste promedio aproximado de casi 6000 euros por paciente y año, suponiendo un coste global anual en torno a los 600 millones de euros. Esto da idea de la magnitud del problema social, personas que requieren una atención sanitaria especializada y que con frecuencia se ven obligadas a modificar y adaptar su vida familiar, social y laboral a causa de la enfermedad<sup>14</sup>.

Los costes pueden clasificarse en directos, indirectos e intangibles. Los directos son los que surgen de la atención médica a los pacientes por causa de la enfermedad: visitas médicas, exámenes de laboratorio y pruebas complementarias, medicamentos prescritos y sus posibles reacciones adversas, ingresos hospitalarios y procedimientos quirúrgicos, rehabilitación, gastos imputables a comorbilidad o de transporte al hospital o centro de salud donde son atendidos. Los indirectos incluyen todos los gastos no médicos que se originan a causa del problema de salud, sobre todo los derivados de la pérdida de actividad laboral. Por último, los costes intangibles, difíciles de medir y que se relacionan con la pérdida de función física, de salud mental y de calidad de vida que experimentan los pacientes<sup>13</sup>.

## **CAPÍTULO 2. ANTICUERPOS MONOCLONALES (AcMs)**

### **2.1. ¿Qué es un anticuerpo monoclonal?**

“Los anticuerpos son proteínas variables producidas por los linfocitos B del sistema inmunitario en respuesta a una infección”<sup>15</sup>. Son glucoproteínas pertenecientes a la superfamilia de las inmunoglobulinas. Circulan como uno de los componentes principales del plasma en la sangre y la linfa.

La función de los anticuerpos es reconocer y eliminar los microorganismos patógenos y sus toxinas cuando se encuentran en los espacios extracelulares del cuerpo. Los anticuerpos se unen a los “antígenos” (Ag), componentes de patógenos o productos derivados de éstos, generalmente de naturaleza proteica. Cuando un anticuerpo se une a un patógeno puede neutralizarlo (impidiendo su adhesión a células y/o la matriz extracelular de tejidos) y volverlo susceptible a la destrucción por otros componentes del sistema inmunitario (como fagocitos y complemento)<sup>15</sup>.

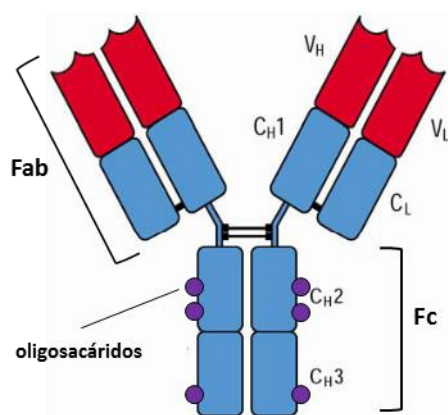
Los anticuerpos son específicos, pueden unirse a un solo antígeno o a un número muy pequeño de antígenos diferentes que compartan ciertas similitudes estructurales.

Los anticuerpos están formados por cuatro cadenas polipeptídicas, dos cadenas pesadas idénticas (H) y dos cadenas ligeras idénticas (L). Estructuralmente tienen forma de Y al asociarse las dos cadenas H entre sí y cada una de ellas con una cadena L mediante puentes disulfuro (Figura 4). Desde el punto de vista funcional presentan:

- Dos fracciones variables (Fab) conformadas por los dominios variables y constantes de las cadenas L y H asociadas. Es diferente de unos anticuerpos a otros, aportando la especificidad). Los fragmentos Fab forman el sitio de unión al antígeno (en concreto, las regiones determinantes de complementariedad), de modo que cada Ac contiene dos sitios de unión al antígeno idénticos.
- Una fracción cristalizable Fc): formada por los extremos de los dominios constantes de las dos cadenas H (es común a los anticuerpos del mismo isotipo), que pueden contener diferentes residuos de oligosacárido. Hay 5 tipos principales de cadena pesada, lo que da lugar a los isotipos M, G, D, A y E de las Igs.

El fragmento Fc es responsable de las funciones efectoras de los anticuerpos mediadas por el sistema del complemento o por los receptores celulares FcRs (expresados sobre células fagocíticas, células Natural Killer o NK, células B, mastocitos,...).

“Los anticuerpos *monoclonales* son anticuerpos de una sola especificidad que derivan de un clon de células productoras de anticuerpos idénticas”<sup>16</sup>. Son proteínas de alto peso molecular dirigidas contra un determinante antigénico único<sup>17</sup>.



**Figura 4. Estructura de un anticuerpo o inmunoglobulina** <sup>Adaptada de 15</sup>.

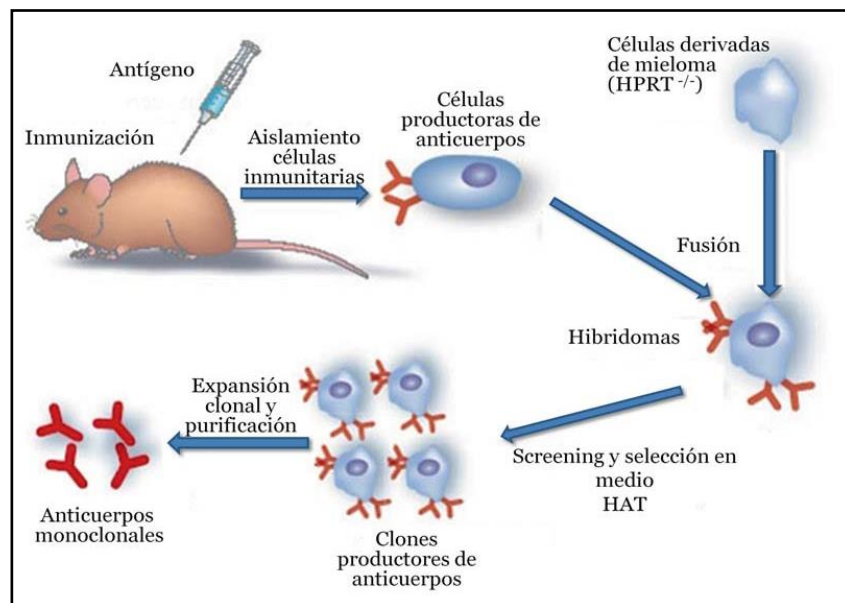
## 2.2. Cómo se producen.

La forma tradicional para fabricar Acs de una especificidad deseada consiste en inmunizar animales con el antígeno apropiado y, a partir de una muestra de sangre, preparar *antisueros*. Los antisueros específicos contra una proteína o hidrato de carbono solamente pueden fabricarse cuando el antígeno se encuentra en forma purificada<sup>15</sup>.

Al administrar el Ag a un ratón, los linfocitos B se activan en su bazo y proliferan. Entonces se diferencian en células plasmáticas secretoras de Acs específicos, cada una de las cuales puede secretar el Ac específico con un isotipo y afinidad por un epitopo concreto del Ag. Así se generan varios clones específicos y cada uno de ellos produce Acs que reconocen un epitoto distinto de ese Ag, es decir, se obtienen Acs policlonales útiles pero con varias desventajas: cada suero es diferente en cuanto a la especificidad antigénica y el tipo de Acs, la producción es limitada y, además, el suero puede contener otros Acs que provoquen reacciones cruzadas no deseadas.

Por ello se han desarrollado técnicas para obtener de forma homogénea Acs de la mayor especificidad y eficacia posible. Se elige el mejor clon de célula productora de Acs que será el punto de partida y secretará Acs de una sola especificidad y clase (monoclonales).

Georges Köhler y César Milstein inician en 1975 la producción de AcMs usando la tecnología basada en la generación y cultivo de hibridomas (Figura 5). Un hibridoma resulta de la fusión de un linfocito B con una célula de mieloma, de modo que conserva tanto la propiedad del linfocito B de producir Acs como la capacidad de la célula de mieloma de replicarse en cultivo, pudiendo mantenerse de forma indefinida. Esta técnica posee dos características: es un método básico de producción de AcMs contra un determinante antigénico conocido y a su vez se puede utilizar para identificar antígenos desconocidos presentes en una mezcla, ya que cada hibridoma es específico para un determinante antigénico<sup>17</sup>.



**Figura 5. Obtención de anticuerpos monoclonales a partir de hibridomas** Modificado de 18 .

Los AcMs son producidos por un único clon de células B. A diferencia de los Acs policlonales, son monoespecíficos y homogéneos, lo que les hace muy eficaces.

Sin embargo, estas técnicas tenían limitaciones, ya que tras la administración inicial los pacientes humanos fabrican Acs frente a los anticuerpos del ratón empleado. A través de la ingeniería genética se realizan una serie de transformaciones de tal forma que no sean inmunogénicos para el ser humano, surgiendo así diferentes tipos de AcMs (tratados en el

siguiente punto) para su uso en la clínica<sup>15, 17</sup>.

### 2.3. Tipos de anticuerpos monoclonales.

Según su el origen de sus componentes estructurales los anticuerpos monoclonales se dividen en cuatro grupos: murinos, quiméricos, humanizados y humanos<sup>19</sup> (Figura 6).

- Murinos (definidos con el sufijo “-omab”): son 0% humanos, completamente de ratón. Fueron los primeros anticuerpos monoclonales. Se producen mediante la técnica de hibridoma obtenido a partir de una célula B productora de un anticuerpo específico de un antígeno extraída de un ratón inmunizado con él. Los hibridomas pueden inyectarse en un ratón y posteriormente recolectar los AcMs del líquido ascítico o producirlos in vitro, en cultivo. Estos anticuerpos presentan el inconveniente de que son inmunogénicos en el ser humano, pues el sistema inmunológico reconoce los anticuerpos del ratón como proteínas extrañas, desencadena una respuesta frente a ellos y los elimina. Las consecuencias de esta inmunogenicidad pueden ser anafilaxis, reacciones de infusión, pérdida de eficacia, etc., dependiendo del estado de inmunosupresión, la dosis y la ruta de la terapia<sup>20</sup>.

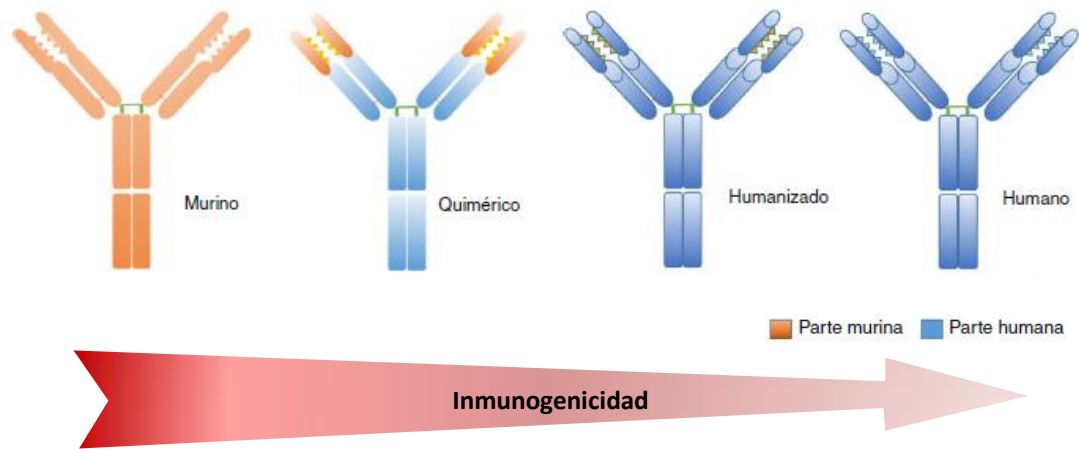
- Quiméricos (definidos con el sufijo “-ximab”): son humanos en un 66%. Se obtienen a través de la manipulación de los genes de las Igs mediante la unión de la región variable de las cadenas ligeras y pesadas de anticuerpos murinos a la región constante de las cadenas ligeras y pesadas de anticuerpos humanos. Se consigue un Ac específico y menos inmunogénico que los Acs murinos.

- Humanizados (definidos con el sufijo “-zumab”): el 90% es de la proteína es de origen humano. Son obtenidos mediante ingeniería genética por reemplazo de las regiones los determinantes de complementariedad (sitios de unión específica al antígeno) en región V humana por las murinas de la especificidad deseada. Se trata de Ac específicos con una baja inmunogenicidad.

- Humanos (definidos con el sufijo “-umab”): son 100% humanos. Pueden ser obtenidos a partir de células B de sangre humana, empleando la tecnología conocida como “phage display”. Se amplifican las regiones V de las cadenas pesada y ligera humanas, mutándolas para obtener especificidades y afinidades variadas y finalmente las regiones elegidas son clonadas en vectores de expresión (virus bacteriófagos que expresan la Ig en su superficie) que serán incorporados en células (bacterias, levaduras, células de insecto o de mamífero o plantas) para que éstas produzcan el anticuerpo deseado<sup>21</sup>.

Otro método de obtener AcMs humanos es su producción a partir de hibridomas generados con células B de un ratón transgénico llamado “Xeno mouse” que ha sido inmunizado. Éste es obtenido mediante el cruce de un ratón con inactivación de los loci necesarios para la producción de Igs con un ratón en cuyo genoma se han introducido los loci de las Igs humanas<sup>22</sup>.

Los AcMs humanos son los más ventajosos ya que no son inmunogénicos, conservan sus funciones efectoras y tienen mejor tolerancia. Además, tienen mayor tiempo en circulación en relación con los quiméricos.



**Figura 6. Evolución estructural de los anticuerpos monoclonales** <sup>Adaptado de 21.</sup>

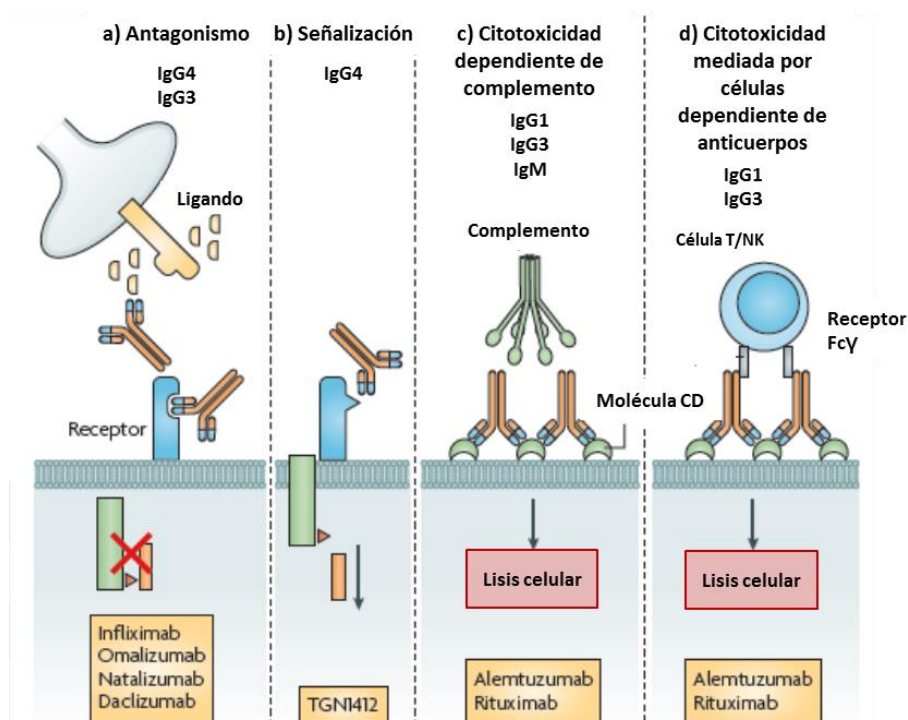
Además de anticuerpos completos, también pueden obtenerse fragmentos o productos terapéuticos derivados de ellos (fragmentos Fab, fragmentos variables unidos de forma no covalente o Fv, proteínas de fusión que actúan como receptores solubles, etc.)<sup>20</sup>.

Por otro lado, los AcMs pueden ser modificados con el fin de mejorar su potencial terapéutico o reducir sus posibles efectos adversos, muchos de los cuales están ligados a las funciones efectoras del fragmento Fc al unirse a proteínas del complemento o a receptores FcR. Algunas de estas manipulaciones consisten en la sustitución de la porción Fc de la Ig por polietilenglicol, mutaciones para evitar la glicosilación, uso de diferentes tipos celulares para su producción con el fin de obtener patrones de glicosilación más ventajosos, etc.

#### **2.4. Mecanismos de acción de los anticuerpos monoclonales<sup>23</sup>:**

Los anticuerpos monoclonales, dependiendo de las características de sus regiones Fab y Fc, pueden ejercer su acción terapéutica a través de diferentes mecanismos<sup>24</sup>:

- ✓ Bloqueo de una respuesta, previniendo el acceso de mediadores solubles (citoquinas), por unión al mediador o a su receptor (Figura 7a).
- ✓ Potenciación de la respuesta inmune de células T, dirigida contra antígenos tumorales: anti-CD40, anti-CD137, anti-CTLA-4, anti-BAT2 (Figura 7b).
- ✓ Transporte de sustancias radiactivas o citostáticas, de fármacos o de toxinas.
- ✓ Marcación de células diana por unión a antígenos específicos, permitiendo la opsonización y posterior destrucción de la célula, debido a lisis mediada por el AcM y dependiente bien del sistema del complemento (principalmente por AcM de tipo IgG1, Figura 7c) o bien de células del sistema inmunitario (T, NK, PMN,...) (Figura 7d). Esto también puede ocurrir de forma indirecta a través de la producción anticuerpos antiidiotipo frente al AcM que ha reconocido a su célula diana.



**Figura 7. Mecanismos de acción de los anticuerpos monoclonales terapéuticos:** a) Impedimento de la señalización por unión al ligando o a su receptor; b) Inducción de señalización por simulación de la unión del ligando a su receptor; c) Inducción de muerte por activación del complemento sobre la célula reconocida; d) Inducción de lisis de la célula recubierta por Acs mediada por células que expresan receptores del fragmento Fc <sup>Adaptado de 24</sup>.

Debido a su diversidad y a esta variedad de efectos biológicos, los AcMs son herramientas con potencial terapéutico en diversas patologías como tumores, enfermedades autoinmunes, infecciosas, cardiovasculares, respiratorias o del sistema nervioso.

## 2.5. AcMs para el tratamiento de la AR.

Como se mencionó en el capítulo 1, en la patogenia de la artritis reumatoide juegan un papel fundamental citocinas (como TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-17) y linfocitos T y B. Es por ello que estos elementos son las dianas principales de los anticuerpos monoclonales que tratan de atenuar o impedir el desarrollo y progresión de la enfermedad. Muchos de estos tratamientos pueden ser usados como monoterapia o combinarse con otros como el metotrexato.

A continuación, se describen AcM comercializados en España y los que se encuentran actualmente en desarrollo para su uso terapéutico en la AR, indicando el tipo de AcM y su mecanismo de acción.

### 2.5.1. Anticuerpos monoclonales comercializados en España. <sup>25, 26</sup>

- Anti-TNF- $\alpha$ :

- Adalimumab (Humira): AcM humano. La dosis recomendada en el adulto es de 40 mg/15 días.

Su semivida es de 10-20 días y la administración es subcutánea.

- Infliximab (Remicade): quimérico (75% humano, 25% murino). Dirigido contra la forma soluble y transmembrana del TNF (evitando la unión de esta citoquina con su receptor). Se administra por vía endovenosa de forma lenta (2 horas). Tiene una semivida de 8-10 días y la dosis recomendada para la AR es de 3mg/kg peso en cada perfusión. Recientemente se ha comercializado en España un biosimilar.

- Golimumab: anticuerpo humano bloqueante de la forma soluble y de membrana del TNF. La dosis para un adulto es de 50 mg una vez al mes. Se administra vía subcutánea y es eficaz en combinación con metotrexato.

- Certolizumab pegol: es el fragmento Fab de un AcM humanizado conjugado a polietilenglicol. La dosis para un adulto es de 400 mg alternando en varias semanas hasta reducir, posteriormente, a 200 mg cada dos semanas. Se administra vía subcutánea.

- Etanercept: es una proteína de fusión recombinante del receptor p75 del TNF- $\alpha$ . Actúa inhibiendo la unión del TNF- $\alpha$  a los receptores de la superficie celular evitando de así la actividad pro-inflamatoria inducida por el TNF- $\alpha$  en las articulaciones. La dosis para el adulto es de 25 mg dos veces por semana y se administra de forma subcutánea. Tiene una semivida de 4 días.

- Anti-IL-6:

- Tocilizumab (Roactemr): AcM humanizado inhibidor del receptor soluble y de membrana de la IL-6. Se administra vía endovenosa y la dosis óptima para un adulto es de 4 mg/kg seguida por un aumento a 8 mg/kg cada 4 semanas en función de la respuesta clínica.

- Anti-IL-17:

- Secukinumab: anticuerpo monoclonal anti-IL-17A, humanizado y de alta afinidad que se une selectivamente y neutraliza la IL-17A (asociada con una alta actividad inflamatoria y destrucción articular derivada de la estimulación de la IL-1 y TNF $\alpha$ ).

- Anti-CD:

- Rituximab (Mabthera): AcM quimérico compuesto por 2 regiones variables de origen murino, que se unen específicamente al receptor CD20 de los linfocitos B, y una región constante inmunoglobulina G1 de origen humano que facilita la activación de los mecanismos mediados por el complemento. La dosis para un adulto es de 375 mg/ml de superficie corporal una vez a la semana. La administración se realiza por vía endovenosa.

#### 2.5.2. Anticuerpos en desarrollo<sup>26</sup>.

Las constantes investigaciones han dado lugar al conocimiento de nuevas dianas terapéuticas y a nuevos tratamientos biológicos aún en fase de ensayo clínico. Fueron aprobados por la FDA en el año 2013 y son los siguientes:

- Mavrilimumab: anticuerpo monoclonal contra el receptor alfa del estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos que modula la activación leucocitaria y atenúa la respuesta

autoinmune.

- Tabalumab: anticuerpo monoclonal humanizado anti-BAFF. Neutraliza la fracción unida a la membrana y la fracción soluble del BAFF (citocina de la familia del TNF que es necesaria para la supervivencia de las células B).
- Clazakizumab: anticuerpo monoclonal subcutáneo anti-IL-6. Se ha demostrado su eficacia en monoterapia o en combinación con MTX con actividad moderada-grave.
- Sirukumab: anticuerpo monoclonal anti IL-6 de su ligando en individuos con AR activos a pesar de MTX.

### **CAPÍTULO 3. EFECTOS BENEFICIOSOS Y ADVERSOS DE LA INMUNOTERAPIA EN LA AR.**

Debido al impacto de la enfermedad de la AR y de los novedosos tratamientos existentes y en desarrollo, nos encontramos innumerables ensayos clínicos que demuestran los efectos beneficiosos y adversos que tiene la inmunoterapia en la AR.

De manera generalizada, son mayores los beneficios encontrados, no habiendo aparecido a largo plazo efectos adversos diferentes a los esperados y ofreciendo una buena respuesta clínica reduciendo la actividad de la AR.

Las terapias biológicas presentan inconvenientes a priori, ya que los AcMs tienen una cinética más lenta que la de los medicamentos tradicionales. Existen estudios del movimiento del anticuerpo por vía intravenosa en los que se encontró que debido a su alto peso molecular y a su tamaño aumentan su viscosidad disminuyendo así su velocidad<sup>27</sup>.

Además, hasta el momento el uso de terapias biológicas no ha conseguido controlar la actividad de la enfermedad en la totalidad de los pacientes. Un 30 % de los pacientes estudiados no responden al tratamiento y se desconoce con exactitud cuál es el mecanismo biológico por el que esto ocurre. De la misma manera, no existe ningún biomarcador validado que pueda ser utilizado como un predictor de respuesta en la práctica clínica<sup>28</sup>.

Los efectos adversos encontrados en los ensayos clínicos de la inmunoterapia en la AR son variados: reacciones cutáneas en el lugar de inyección, reacciones infusionales agudas o retardadas, mayor riesgo de infecciones, reacciones inmunes, linfoproliferación y otras neoplasias, enfermedades desmielinizantes, insuficiencia cardíaca congestiva, alteraciones hematológicas, formación de anticuerpos y autoinmunidad<sup>2,3,28</sup>.

Según la frecuencia de incidencia se pueden dividir en cuatro grupos: <sup>2,3,28</sup>

- Más frecuentes: reacción en el lugar de inyección: picor, dolor, enrojecimiento, tumefacción.
- Frecuentes: infección del tracto respiratorio superior e inferior. Infecciones por virus (fiebre, herpes), bacterias (tracto urinario) o por hongos. Dolor muscular, fiebre, fatiga. Mareos, náuseas, vértigo, diarrea, cefalea, trastornos sensitivos. Inflamación y úlceras en la boca. Aumento de enzimas hepáticas.

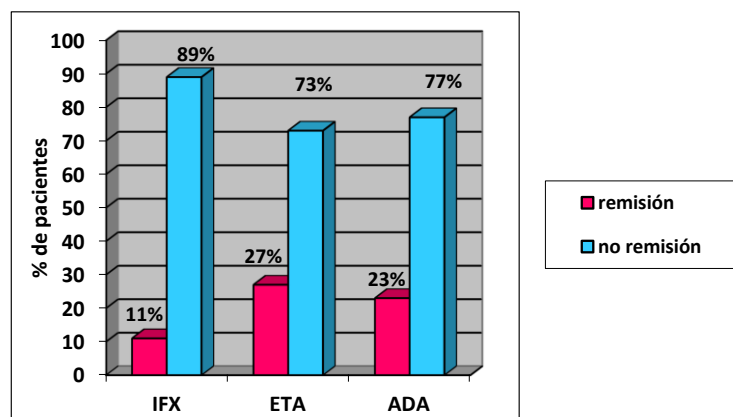
- Poco frecuentes: infecciones graves (TBC), neutropenia, trombopenia y pancitopenia. Hipertensión, anemia. Alteraciones en el gusto. Dificultades en la visión. Inflamación o infección del ojo. Molestias en los oídos. Reacción alérgica. Hinchazón de pies. Aumento del riesgo de padecer ciertas enfermedades (Lupus, insuficiencia cardíaca congestiva, depresión).
- Raros: linfoma, tumores sólidos malignos. Esclerosis múltiple. Hepatitis B. Aumento o disminución del nivel de calcio en sangre. Síndrome de Guillain-Barré. Alteraciones del tiroides. Proteinuria. Problemas renales. Trombocitopenia. Problemas cardíacos. Pancreatitis, Glaucoma.

Sin embargo, a pesar de todos estos posibles efectos adversos, existen múltiples beneficios. Entre los encontrados en los ensayos clínicos está el logro en la remisión de los signos y síntomas (tratados en el capítulo 1) en prácticamente todos los pacientes tratados con estos nuevos tratamientos. Además, se ha observado un retraso en la progresión del daño articular y detención de la progresión radiográfica, así como una disminución de la actividad de los factores del hemograma analizados en el laboratorio<sup>2, 29, 30</sup>.

De manera general, se observa una disminución en el índice de discapacidad junto con un aumento de la funcionalidad de los pacientes<sup>29, 30</sup>.

Otro beneficio que podemos añadir a estos nuevos tratamientos es el bajo nivel de toxicidad demostrado<sup>3</sup>.

**Figura 8. Remisión clínica en función del tratamiento anti-TNF $\alpha$**   
(IFX: Infliximab; ETA: Etanercept; ADA: Adalimumab)<sup>Adaptada de 30</sup>.



Podemos concluir diciendo que se cumple el objetivo de terapia biológica de alcanzar la remisión (Figura 8) o un grado mínimo de actividad de la AR utilizando la inmunoterapia de manera adecuada a cada paciente y llevando a cabo un control estricto de la actividad de la enfermedad y seguimiento del paciente por parte de los profesionales sanitarios implicados<sup>29, 30</sup>.

Este aspecto se trata en el siguiente capítulo, que describe la importante función asistencial, de acompañamiento e información al paciente de AR llevada a cabo por el personal de enfermería.

## **CAPÍTULO 4. PAPEL DE LA ENFERMERÍA EN LA CLÍNICA DE LA AR.**

El papel de los profesionales de enfermería en la AR es primordial debido a que prestan una atención integral al paciente acompañándole y actuando sobre el proceso relacionado con su enfermedad y resolviendo dudas y problemas de distinta índole<sup>2</sup>.

El profesional de enfermería de manera directa con el paciente y la enfermedad desarrolla diversas actividades: valoración clínica, administración y monitorización del tratamiento, realización de pruebas de laboratorio y educación sobre la enfermedad y autoadministración de fármacos, programa de ejercicios de mejora articular, etc. Además, planifica y coordina las distintas citas del paciente para las pruebas de control y para las consultas reumatológicas, etc<sup>2</sup>.

A parte de esto, los enfermeros son el enlace entre el paciente y médico especialista u otros profesionales, asociaciones de pacientes, etc<sup>2</sup>.

Por lo tanto, es muy importante el desarrollo de una comunicación efectiva, donde haya empatía y actitud positiva con el paciente, ya que esto va a permitir recabar información en relación con la enfermedad inicial o ya evolucionada. Además, sirve para mejorar la implicación del paciente y fomentar la adherencia al tratamiento por su parte para obtener los mejores resultados esperados.

El papel de la enfermería es prestar cuidados de calidad a los pacientes y esto lo lleva a cabo de manera autónoma y de manera colaborativa con otros profesionales.

### **4.1. Identificación y clasificación de los síntomas.**

Los profesionales de enfermería tienen una labor fundamental en la identificación de signos y síntomas ya que están en continuo contacto con el paciente que acude de manera periódica a la consulta de enfermería, ya sea para administración del tratamiento, resolución de dudas, recibir educación sanitaria, realizar los controles analíticos, etc.

Para ello se realizará una valoración global y focalizada mediante la entrevista con el paciente (ver Tabla 2-Anexos) y familiares y mediante la exploración física.

A través de la entrevista indagaremos sobre los antecedentes personales y familiares: presencia de hábitos tóxicos, alergias o historia familiar de patologías reumáticas. También, prestaremos especial interés en la evaluación de la calidad de vida del paciente y su capacidad funcional, ya que la repercusión de la enfermedad en las actividades de la vida diaria suele ser su principal preocupación y puede llevarle a una discapacidad en mayor o menor grado. Existen muchos cuestionarios que evalúan la discapacidad y la calidad de vida: cuestionario de capacidad funcional HAQ, Cuestionario BASFI, cuestionario WOMAC, cuestionario SF-36, European Quality of Life Measure, etc<sup>12</sup>.

A través de la observación y de la exploración física (inspección, palpación y movilización), el enfermero identificará síntomas como: dolor (el dolor inflamatorio es continuo, con exacerbación nocturna y se acompaña de rigidez tras la inactividad), tumefacción y rigidez (matutina) articular, calor y enrojecimiento articular (estos suelen aparecer en ataques inflamatorios), sensibilidad, fatiga, reducción de la movilidad articular, impotencia funcional

(para valorar este punto se utiliza la Tabla 3- Anexos que permite definir la limitación del movimiento)<sup>1, 2, 3, 12</sup>.

Se deben explorar, además de las articulaciones sintomáticas, todas las articulaciones que pueden estar afectadas: manos, pies, muñecas, codos, rodillas, caderas, articulación sacroilíaca, hombros<sup>1, 2, 3, 12</sup>.

Además, debemos tener en cuenta los síntomas extraarticulares nombrados en el capítulo 1 como: fiebre, nódulos reumatoideos, parestesias en manos y pies, tos continua, pericarditis, derrame pleural, sensación de arenilla en los ojos, osteopenia, etc<sup>1, 2, 3, 12</sup>.

#### **4.2. Valoración del estado inmunológico del paciente.**

Otro aspecto fundamental en el que participa el profesional de enfermería es el relacionado con la valoración del estado inmunológico del paciente.

El paciente deberá realizar una serie de pruebas antes de someterse a determinados tratamientos: radiografía de tórax, prueba de tuberculina, analítica y serología de VHC y VHB y vacunación<sup>2, 12</sup>.

- Radiografía de tórax: para descartar tuberculosis activa o signos de infección tuberculosa antigua.
- Prueba de tuberculina: para descartar la existencia de tuberculosis activa o contacto reciente con enfermos de tuberculosis.
- Analítica: no se recomienda el tratamiento con determinados fármacos en pacientes con antecedentes de sepsis o infecciones de repetición.
- Vacunación: se recomienda la vacunación de neumococo, gripe, hepatitis B.

#### **4.3. Pruebas de laboratorio.**

También, el profesional de enfermería participará activamente en las pruebas de laboratorio que son de gran utilidad para confirmar el diagnóstico, evaluar la progresión de la enfermedad y controlar el efecto del tratamiento en el paciente. Se realiza cada tres meses, generalmente: hemograma, FR, anti-PCC, PCR, VSG, creatinina plasmática, transaminasas y proteinuria. La anemia normocítica es una de las manifestaciones hematológicas más frecuentes en AR. Además, la trombocitosis aparece cuando hay un alto grado de actividad inflamatoria<sup>1, 2, 3, 12</sup>.

#### **4.4. Pruebas de imagen.**

La enfermería tiene un papel importante en las técnicas de imagen, al colaborar con el facultativo especialista planificando y coordinando las diferentes citas<sup>3, 12</sup>.

Los pacientes deben realizar controles radiográficos generalmente anuales de manos y pies. Además, se realizarán de otras articulaciones dependiendo de su afectación. En ellas podemos observar las lesiones óseas establecidas así como el nivel de osteoporosis

(complicación potencial principal en la AR)<sup>12</sup>.

También se realizan pruebas de ecográfica, escáner, gammagrafía ósea y resonancia magnética.

#### **4.5. Suministro del tratamiento no farmacológico y farmacológico.**

La AR no tiene tratamiento curativo por lo que los objetivos de dicho tratamiento serán:

- ✓ Ayudar al paciente a sentirse mejor.
- ✓ Ayudar al paciente a mantenerse activo.
- ✓ Eliminar el dolor.
- ✓ Reducir la hinchazón.
- ✓ Reducir o detener el daño articular.

La administración tiene lugar a través del profesional de enfermería que lo realiza de dos maneras: farmacológicamente y no farmacológicamente<sup>2</sup>.

##### **❖ Tratamiento no farmacológico:**

Tiene que ver con la educación al paciente. El profesional dará información usando un lenguaje comprensible a cada paciente y, estableciendo una relación empática, cercana y de confianza, dará respuesta a sus dudas. Cumple un papel muy importante en el tratamiento de la AR, porque ayuda a mejorar la calidad de vida de los pacientes<sup>1, 2, 3</sup>.

La terapia no farmacológica consiste en las siguientes recomendaciones<sup>1, 2, 3, 12</sup>:

- Informar sobre la AR.
- Informar sobre los tratamientos, efectos y administración.
- Educación de hábitos de vida saludable: dieta sana y equilibrada, no fumar, dormir un mínimo de ocho horas diarias, realizar un ejercicio aeróbico moderado (30 minutos tres veces por semana), reposo en las fases de inflamación activa, evitar actividades que precisen grandes esfuerzos físicos, evitar el consumo de bebidas alcohólicas.
- Recomendación e instrucción en el uso de dispositivos ortopédicos: evitan posiciones “viciosas”, evitan la sobrecarga articular, previenen la aparición de deformidades óseas.
- Medidas para prevenir las fracturas debido a la osteoporosis: utilizar zapatos con suelas antideslizantes, retirar obstáculos con los que se pueda tropezar, colocar barandillas en las escaleras, etc.
- Instruir en ergonomía articular, en la importancia de adoptar una postura adecuada.
- Enseñar la importancia de un calzado adecuado (elástico pero firme).
- Enseñar ejercicios de relajación.
- Educar en la importancia de mantener una buena musculatura alrededor de las

articulaciones.

- Enseñar la importancia del ejercicio: reduce el dolor, mejora la fuerza y la flexibilidad, mejora la forma física y proporciona beneficios psicológicos.
- Planificar una tabla de ejercicios: de amplitud de movimiento, de fortalecimiento (isométricos e isotónicos) y ejercicios aeróbicos (caminar, nadar, andar en bici).

#### ❖ Tratamiento farmacológico biológico<sup>1, 2, 3, 12.</sup>

Una vez establecido el diagnóstico, el profesional especialista decidirá el mejor tratamiento que se adecúe a cada paciente. Aquí nos centraremos en los aspectos relativos al tratamiento con fármacos biológicos.

Es fundamental la labor del personal de enfermería ya que, dependiendo del grado de evolución de la enfermedad, serán ellos los que administren el tratamiento al paciente (salvo en el caso de medicación oral o subcutánea que el propio paciente se podría autoinyectar). Frecuentemente se combina el tratamiento biológico con fármacos modificadores de los síntomas y algunos FAMES no biológicos. Además de la vigilancia y control del tratamiento con estos últimos, en el caso de suministrar FAMES biológicos (Anakinra, Abatacept, Rituximab, Tocilizumab, Adalimumab, Certolizumab pegol, Infliximab, Etanercept y Golimumab), el profesional enfermero deberá:

- Asegurarse de que administra la medicación teniendo en cuenta los cinco preceptos (paciente, medicación, dosis, vía y hora correcta).
- Desaconsejar el embarazo y la lactancia materna.
- Antes de la administración, asegurarse de que el paciente no presenta infección activa (sistémica o local).
- Asegurarse de que el paciente no tiene insuficiencia cardíaca congestiva (está contraindicado).
- Evitar el uso de estas terapias en personas con antecedentes de procesos desmielinizantes o neuritis óptica.
- Suspender el tratamiento temporalmente en caso de cirugía.
- Vigilar la aparición de infecciones, tuberculosis, infecciones respiratorias.
- Vigilar la aparición de reacción alérgica en el lugar de inyección (picor, dolor, rubor y tumefacción).
- Vigilar las analíticas (autoanticuerpos, neutropenia, pancitopenia, leucopenia).
- Vigilar la aparición de astenia, cefalea, exantema, linfomas, tumores sólidos, etc.
- En caso de auto inyección: enseñar la técnica, comprobar que el paciente lo ha entendido y que es capaz de realizarlo correctamente de forma autónoma.

Se hace primordial el conocimiento de estos tratamientos, su modo de administración y sus

efectos adversos por parte del personal de enfermería. Además, es fundamental llevar a cabo una valoración y vigilancia exhaustiva del paciente y sus síntomas durante la administración en busca de posibles reacciones adversas en cuyo caso se parará la administración y se tratarán los síntomas siguiendo los distintos protocolos de actuación dependiendo de la gravedad. A su vez, el especialista decidirá la nueva terapia alternativa.

#### **4.6. Valoración de la evolución del paciente tratado.**

El paciente enfermo de AR tiene un seguimiento constante por parte del personal de enfermería.

El paciente realiza constantes visitas a la consulta de Reumatología. Desde aquí, el enfermero llevará el control periódico y evolución de la enfermedad valorando, evaluando y monitorizando los siguientes aspectos:

- Mejoría o empeoramiento de la enfermedad.
- Mejora la funcionalidad y calidad de vida del paciente.
- Recuento de articulaciones dolorosas e inflamadas.
- Resultados de la terapia farmacéutica: ¿consigue buenos resultados?
- Existencia de efectos secundarios del tratamiento.

En muchos casos, en algunos pacientes existe la posibilidad o la necesidad de la cirugía como medida de reducción del dolor o mejora de la funcionalidad de una articulación. Consiste en colocación de prótesis, artroscopia, sinovectomía, resección ósea, artrodesis u osteotomía<sup>3, 12</sup>.

En este aspecto el profesional de enfermería colabora planificando y coordinando las citas, mediante la educación al paciente y mediante la realización de técnicas bien en quirófano o bien de manera ambulatoria mediante curas continuas hasta la recuperación post quirúrgica.

#### **4.7. Suministro de información y fuentes fiables.**

Es importante que los profesionales de enfermería, que aplican los cuidados a los pacientes con AR, eduquen a dichos pacientes y a sus cuidadores a la realización de consulta de datos, acerca de su enfermedad, a través de fuentes veraces, ya sea a través de profesionales de la salud con conocimientos sobre el tema o a través de bibliografía fiable. En este último caso, es importante que los enfermos conozcan las bases de datos donde buscar la información necesaria.

Además, existen asociaciones científicas de la AR donde los enfermos pueden buscar apoyo e información. También, pueden consultar guías de práctica clínica y visualizar el calendario de eventos que realizan para las personas que deseen acudir a los mismos.

Entre las distintas asociaciones se encuentran las siguientes:

- SER: Sociedad Española de Reumatología. [www.ser.es](http://www.ser.es)
- EULAR: Liga Europea contra los Reumatismos. [www.eular.org](http://www.eular.org)

- NIAMS: Centro Nacional de Distribución de Información del Instituto Nacional de Artritis y Enfermedades Musculoesqueléticas y de la Piel. [www.niams.nih.gov](http://www.niams.nih.gov)
- CONARTRITIS: Confederación Nacional de Artritis. [www.conartritis.org](http://www.conartritis.org)
- AVAAR: Asociación Valenciana de Afectados de Artritis Reumatoide. [www.avaar.org](http://www.avaar.org)

#### 4.8. Diagnósticos enfermeros.

Una vez hecha la valoración holística, el personal de enfermería realizará una valoración según las 14 necesidades de Virginia Henderson<sup>31</sup> buscando aquellas necesidades alteradas en las que el paciente sea dependiente y haya un problema real o potencial. A continuación, se identificarán los diagnósticos enfermeros, complicaciones potenciales y problemas de colaboración, planteando objetivos e intervenciones (NOC y NIC) para conseguir unos resultados esperados así como un plan de acción basado en la taxonomía NANDA<sup>32</sup>.

En este apartado sólo identificaremos los diagnósticos enfermeros comunes a muchos pacientes y que con más frecuencia se identifican en la consulta de reumatología<sup>2</sup> y plantearemos los objetivos (NOC) e intervenciones (NIC) junto con las actividades que llevaremos a cabo con el paciente tras haber establecido unos objetivos y un plazo de consecución de los mismos.

| <b>DIAGNÓSTICOS ENFERMEROS</b>                                                                                                                                                                                      | <b>NOC</b>                                                                                                                                                                                                                | <b>NIC</b>                                                                                    | <b>ACTIVIDADES</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>DETERIORO DE LA MOVILIDAD FÍSICA (00085)</b><br><br>m/p la limitación para realizar habilidades motoras finas y la limitación de la amplitud de los movimientos.<br><br>r/c el deterioro y la rigidez articular. | 0206. Movimiento articular.<br><br>Objetivo: el paciente realizará ejercicios de movilidad física y movilidad articular hasta la siguiente consulta, donde se le realizará una nueva valoración y evaluación de objetivos | 140. Fomentar la mecánica corporal.<br><br>224. Terapia de ejercicios de movilidad articular. | -Enseñar al paciente a utilizar la postura y mecánica corporal para evitar lesiones al realizar cualquier actividad física.<br><br>-Informar al individuo acerca de los beneficios de ciertos ejercicios para sus articulaciones.<br><br>-Fomentar la realización de ejercicios de rango de movimiento.<br><br>-Enseñar al paciente a realizar los ejercicios de rango de movimiento pasivos o activos. |

|                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>CONOCIMIENTOS DEFICIENTES (00126): régimen terapéutico.</b><br><br>m/p una conducta inapropiada (agitada, ansiosa)<br><br>r/c una información insuficiente sobre el régimen terapéutico. | 1813. Conocimiento.<br><br>Objetivo: el paciente conocerá el tratamiento prescrito, sus indicaciones, efectos beneficiosos y adversos antes del alta hospitalaria o (en caso de no estar ingresado) antes de que se lo modifiquen o se lo finalicen.                                            | 5520. Facilitar el aprendizaje.<br><br>5616. Enseñanza: medicación prescrita.                                                                                | -Ajustar la instrucción al nivel de conocimientos y comprensión del paciente.<br><br>-Establecer la información en una secuencia lógica.<br><br>-Utilizar un lenguaje familiar.<br><br>-Informar al paciente acerca del propósito y acción de cada medicamento.<br><br>-Proporcionar información acerca de los efectos secundarios, etc.            |
| <b>TEMOR (00148)</b><br><br>m/p sensación de temor, miedo y nerviosismo.<br><br>r/c la enfermedad crónica y el régimen terapéutico.                                                         | 1404. Autocontrol del miedo.<br><br>1402. Autocontrol de la ansiedad.<br><br>Objetivo: el paciente utilizará estrategias de superación del temor y la ansiedad y verbalizará sentir menos miedo en la siguiente consulta, donde se le realizará una nueva valoración y evaluación de objetivos. | 40403. Busca información para reducir el miedo.<br><br>5230. Aumentar el afrontamiento.<br><br>140407. Utiliza técnicas de relajación para reducir el miedo. | -Utilizar un enfoque sereno que dé seguridad.<br><br>-Proporcionar información objetiva respecto del diagnóstico, tratamiento y pronóstico.<br><br>-Fomentar un dominio gradual de la situación.<br><br>- Enseñar técnicas de relajación y autocontrol de la ansiedad.                                                                              |
| <b>RIESGO DE CAIDAS (00155)</b><br><br>r/c deterioro de la movilidad física y la medicación.                                                                                                | 1909. Conducta de prevención de caídas.<br><br>Objetivos: el paciente no presentará caídas hasta la siguiente consulta, donde se le realizará una nueva valoración y evaluación de objetivos.                                                                                                   | 6490. Prevención de caídas.                                                                                                                                  | -Revisar los antecedentes de caídas con el paciente y la familia.<br><br>-Controlar la marcha, el equilibrio y el cansancio al deambular.<br><br>-Asegurar que el paciente lleve zapatos que se ajusten correctamente, firmemente atados y con suelas antideslizantes.<br><br>-Identificar las características del ambiente que puedan aumentar las |

|                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                     | posibilidades de caídas (suelos resbaladizos y escaleras sin barandillas).                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>RIESGO DE ESTREÑIMIENTO (00015)</b><br>r/c la medicación. | 1902. Control del riesgo.<br><br>0501. Eliminación intestinal.<br><br>Objetivos: el paciente defecará y mantendrá su patrón intestinal habitual hasta la siguiente consulta, donde se le realizará una nueva valoración y evaluación de objetivos. | 5606. Enseñanza individual.<br><br>5246. Asesoramiento nutricional. | -Controlar los movimientos intestinales, incluyendo la frecuencia, consistencia, forma, volumen y color.<br><br>-Aumentar el consumo de verduras y frutas en la dieta.<br><br>-Aumentar el consumo de alimentos ricos en fibra.<br><br>-Enseñanza sobre la necesidad de aumento de líquidos. |

## CONCLUSIONES

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica vigente desde la existencia del hombre. Se ha intentado acabar con ella sin éxito debido a que es una enfermedad incurable, lo que ha hecho más necesario el aumento de fondos y esfuerzos en nuevas investigaciones.

Además, surge la necesidad de estudiar en profundidad sus características debido a su alta y creciente prevalencia, causando un gran daño que puede llegar incluso a la discapacidad de quien la padece. Ello junto a la cronicidad conlleva un notable impacto económico y sociosanitario.

Es fundamental un diagnóstico temprano a fin de iniciar un tratamiento adecuado lo antes posible, ya que parte del éxito del mismo radica en la rapidez de establecimiento terapéutico. Pero resulta complicado ya que la artritis reumatoide es una enfermedad que comparte ciertos signos y síntomas con otras enfermedades autoinmunes o ciertas enfermedades infecciosas por lo que el diagnóstico definitivo viene apoyado por hallazgos radiológicos (no siempre precoces) y analíticos.

Hoy en día se combinan tratamientos tradicionales (que consiguen aliviar el dolor del paciente, disminuir la inflamación articular, reduciendo la actividad de la AR) con tratamientos más modernos que frenan la progresión radiológica. De esta forma, el paciente mejora su nivel de funcionalidad y su calidad de vida. Es aquí donde entra en juego la inmunoterapia.

Tiene innumerables efectos adversos o posibles efectos secundarios como la mayoría de terapias farmacológicas, pero su éxito radica en actuar sobre la diana específica que desencadena el proceso y su posible combinación con otros fármacos para ajustar el tratamiento más adecuado para cada paciente, llevando un control exhaustivo de éste durante todo el proceso de su enfermedad y modificándolo a medida que las características de la enfermedad se van modificando.

Aunque estos nuevos fármacos inmunoterápicos llevan poco tiempo administrándose en pacientes (en el año 1998 se comercializaron los primeros en España) y están en continuo desarrollo, parece que es mayor el beneficio que el posible daño ocasionado.

Los profesionales de enfermería tienen una dura tarea por delante pues deben mantenerse activos en la ganancia de nuevos conocimientos y su transmisión al paciente receptor de este tipo de tratamiento, así como en su cuidado y vigilancia.

## ANEXOS

**Tabla 1. Criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) para el diagnóstico de la AR (1987).** (IFP) Interfalángica proximal; (MCF) Metacarpofalángica; (MTF) Metatarsofalángica<sup>28</sup>.

| Criterios básicos del ACR para el diagnóstico de AR (1987) |                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Rigidez matutina                                        | Rigidez de la articulación o alrededor de la misma con una duración mínima de una hora.                               |
| 2. Sinovitis en 3 o más articulaciones                     | Inflamación de 3 o más articulaciones (IFP, MCF, muñecas, codos, rodillas, tobillos y MTF derechas e izquierdas).     |
| 3. Artritis que afecte las articulaciones de las manos     | Al menos 1 área afectada en muñecas, MCF o IFP                                                                        |
| 4. Afectación simétrica de las articulaciones              | Afección de la articulación en ambos lados del cuerpo.                                                                |
| 5. Nódulos reumatoides                                     | Abultamientos subcutáneos, ubicados sobre las prominencias óseas, superficies extensoras o regiones yuxtaarticulares. |
| 6. Factor reumatoide (FR)                                  | Detectado por un método en el que se encuentra resultado positivo < 5% de los controles normales.                     |
| 7. Cambios radiológicos                                    | En las radiografías de manos y muñecas en proyección posteroanterior (erosiones, osteopenia yuxtaarticular).          |

**Tabla 2. Cuestionario sobre impotencia funcional<sup>12</sup>:**

| Cuestionario sobre impotencia funcional |                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Región cervical                         | ¿Puede girar la cabeza?                                                                                                                           |
| Temporo-mandibular                      | ¿Puede abrir completamente la boca?<br>¿Puede masticar sin dolor?                                                                                 |
| Hombro                                  | ¿Puede peinarse? ¿Puede llevarse la mano a la espalda?<br>¿Puede abrocharse el sostén?                                                            |
| Codo                                    | ¿Puede comer sin dificultad?                                                                                                                      |
| Cadera                                  | Estando sentado, ¿puede cruzar la pierna del lado enfermo sobre la otra?<br>¿Se calza con la misma facilidad en la pierna afectada?               |
| Región lumbar                           | ¿Aumenta en bipedestación? ¿Puede doblarse hacia delante? ¿Le dificulta levantarse de una silla? ¿Presenta un ritmo de claudicación intermitente? |

**Tabla 3. Criterios de clasificación de AR del colegio Americano de reumatología (ACR) y la liga Europea contra el reumatismo (EULAR) 2010. AR: artritis reumatoide; FR: factor reumatoide; Anti-CCP: anticuerpos contra el péptido citrulinado cíclico; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular<sup>28</sup>.**

| <b>Criterios de clasificación de AR del colegio Americano de reumatología (ACR) y la liga Europea contra el reumatismo (EULAR) 2010.</b>                                                                                         |                                                                           |         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------|
| <b>Población objeto; Los pacientes deben ser evaluados si:</b>                                                                                                                                                                   |                                                                           |         |
| 1                                                                                                                                                                                                                                | Al menos 1 articulación con sinovitis definida clínicamente (Inflamación) |         |
| 2                                                                                                                                                                                                                                | La sinovitis no es explicada por otra enfermedad.                         |         |
| <b>Criterios de clasificación para AR: Algoritmo de puntuación basado en la suma de las puntuaciones de las categorías A-D.</b><br>Es necesaria una puntuación $\leq 6/10$ para la clasificación de un paciente con AR definida. |                                                                           | Puntaje |
| <b>A. Implicaciones articulares</b>                                                                                                                                                                                              |                                                                           |         |
| 1 articulación grande                                                                                                                                                                                                            |                                                                           | 0       |
| 2-10 articulaciones grandes                                                                                                                                                                                                      |                                                                           | 1       |
| 1-3 articulaciones pequeñas (con o sin afección de articulaciones grandes)                                                                                                                                                       |                                                                           | 2       |
| 4-10 articulaciones pequeñas (con o sin afección de articulaciones grandes)                                                                                                                                                      |                                                                           | 3       |
| > 10 articulaciones (por lo menos una articulación pequeña)                                                                                                                                                                      |                                                                           | 5       |
| <b>B. Serología (por lo menos es necesario 1 resultado de la prueba para la clasificación)</b>                                                                                                                                   |                                                                           |         |
| FR y Anti-CCP negativos                                                                                                                                                                                                          |                                                                           | 0       |
| FR positivo-bajo o Anti-CCP positivo-bajo                                                                                                                                                                                        |                                                                           | 2       |
| FR positivo-alto o Anti-CCP positivo-alto                                                                                                                                                                                        |                                                                           | 3       |
| <b>C. Reactantes de fase aguda (por lo menos es necesario 1 resultado de la prueba para la clasificación)</b>                                                                                                                    |                                                                           |         |
| PCR y VSG normales                                                                                                                                                                                                               |                                                                           | 0       |
| PCR o VSG fuera del valor normal                                                                                                                                                                                                 |                                                                           | 1       |
| <b>D. Duración de los síntomas</b>                                                                                                                                                                                               |                                                                           |         |
| < 6 semanas                                                                                                                                                                                                                      |                                                                           | 0       |
| 6 semanas                                                                                                                                                                                                                        |                                                                           | 1       |

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. La Artritis Reumatoide. Sociedad Española de Reumatología. [Acceso julio 2016]. Disponible en <https://www.ser.es>
2. Pérez Ayuso, P, Mariz Vázquez, N, Herrero Benito, R. Guía de referencia para enfermería reumatológica. Salamanca: Arturo Editores S.L. 2012.
3. Romero Jurado M, Stajnsznajder P, Cassan A, Torralba A. Artritis reumatoide. Información para pacientes y familiares. Madrid: Letramédica SCP. 2010.
4. Institutos Nacionales de la Salud. Biblioteca Nacional de Medicina de los EE. UU. MedLine Plus [Internet]. [Citado 21 sep 2016] Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000431.htm>
5. González-Álvaro I, Ortiz AM, Tomero EG, Balsa A, Orte J, Sabando Suárez P et al. El bloqueo terapéutico del factor de necrosis tumoral disminuye la concentración sérica de interleucina 15 en pacientes con artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2009; 5(1): 23-7.
6. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson J. H. Principios de medicina interna. 13ª ed. Madrid: Interamericana Macgraw-Hill; 1994, Vol I.
7. Boissier M-C, Semerano L, Challal S, Saldenberg-Kermanac'h N, Falgarone G. Rheumatoid arthritis: From autoimmunity to synovitis and joint destruction. J Autoimmun. 2012 Sep; 39(3): 222-8.
8. Guía de práctica clínica para el manejo de la artritis reumatoide 2007 (versión HTML completa) [Internet]. [Acceso julio 2016]. Disponible en: [http://www.ser.es/practicaClinica/GUIPCAR\\_2007/Menu0\\_Principal.php](http://www.ser.es/practicaClinica/GUIPCAR_2007/Menu0_Principal.php)
9. Serra-Valdés M. Las enfermedades reumáticas: de la teoría a la realidad. Revista Finlay [revista en Internet]. 2013 [citado julio 2016]; 3 (4): 7-10. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/245>
10. Jiménez-Alonso J, Hidalgo-Tenorio C, Sabio-Sánchez JM, Jáimez Gámiz L. Manual de enfermedades sistémicas. Madrid: ERGON, Sweden Diagnostics (Spain), S.L. 2007. p. 109-27.
11. González-Álvaro I, García-Vicuña R. Artritis reumatoide a día de hoy. Med Clin (Barc). 2016; 146(3): 112-4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2015.06.004>
12. Cañete Crespillo JD, Gómez-Reino Carnota JJ, González-Gay Mantecón HA, et al. Manual SER de las Enfermedades Reumáticas. 5ª ed. Buenos Aires; Madrid: Médica Paramericana; 2008. p.190-98.
13. Fernández Pérez A, Pérez Rodríguez N, Piñeiro Conde S, López Rodríguez I, López García V. Terapias biológicas en artritis reumatoide: Análisis del coste de las alternativas terapéuticas. Galicia Clin [Internet]. 2012 [citado julio 2016]; 73 (4): 143-46. Disponible en: <http://www.galiciaclinica.info/PDF/21/371.pdf>
14. Guía de la enfermedad para el paciente. Sociedad Española de Reumatología. [Acceso julio 2016]. Disponible en: <http://www.ser.es>

15. Parham P. The immune system . 4ª ed. Nueva York: Panamericana; 2015.
16. García Ramos SE, García Poza P, Ramos Díaz F. Utilización terapéutica de los anticuerpos monoclonales. *Ars Pharm.* [Internet]. 2011[citado 18 sep 2016]; 52(3): 46-57. Disponible en: <http://farmacia.ugr.es/ars>
17. Delgado CC, Milena Puentes S. Sobre la cinética de los anticuerpos monoclonales. *Revista CENIC.* [Internet]. Ciencias Biológicas. 2005 [citado 18 sep 2016]; vol. (36). Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=181220525074>
18. Michnick, SW. y Sidhu, SS. Submitting antibodies to binding arbitration. *Nat Chem Biol.*, 2008, 4:326-29.
19. Pellicer-Corbí M, García-Ramos SE, García-Poza P, Ramos-Díaz F, Matoses- Asensio SM. Actualización en terapéutica de anticuerpos monoclonales. *Ars Pharm.* [Internet]. 2014 [citado 18 sep 2016]; 55(1):8-22. Disponible en: <http://farmacia.ugr.es/ars>
20. Isaacs JD, Antibody engineering to develop new antirheumatic therapies. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(3):225: p.1-11.
21. Adams-Sánchez ChD. y Tobón-García GJ., Terapia con anticuerpos monoclonales en Cardiología y Medicina Interna. *Rev. Colomb. Cardiol.* 2016; 23(4):293-300.
22. Osbourn J, Jeremius L, Duncan A. Current methods for the generation of human antibodies for the treatment of autoimmune diseases. *Drug Discov Today.* 2003; 8 (18):845–851.
23. Aguillón JC, Contreras J, Dotte A, Cruzat A, et al. Nuevas armas inmunológicas para la medicina del siglo XXI: Terapia biológica basada en el uso de anticuerpos monoclonales de última generación. *Rev Méd Chile* 2003; 131:1445-53.
24. Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, Mitchell JA, George AJT. The safety and side effects of monoclonal antibodies. *Nat Rev Drug Discov.* 2010 Apr;9(4):325-38.
25. BotPlus 2.0: Base de datos de medicamentos del Consejo General de Colegios Farmacéuticos [Internet]. España: botplusweb; 2013 [Citado 21 sep 2016]. Disponible en: <http://www.botplusweb.portalfarma.com>
26. Castillo Muñoz MA; Ubago Pérez R; Flores Moreno S; Beltrán Calvo C. Terapias biológicas en el tratamiento de la artritis reumatoide. [Internet]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. 2011. [Citado 21 sep 2016]; Informe 3/2011. Disponible en: [www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA](http://www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA)
27. Delgado-Correal C, Daza C, Lizarazo HA. ¿Cómo se afecta la cinética de anticuerpos monoclonales por la variación de parámetros físicos? *Revista CENIC.* [Internet]. Ciencias Biológicas. 2010 [citado 18 sep 2016]; vol. (41): pp. 1-12. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=181220509017>
28. Uribe Botero L, Gómez Rojas L, Amariles Muñoz P. Guía de Actuación Farmacéutica en pacientes con Artritis Reumatoide. 1ª ed. Medellín- Colombia: Medicarte S.A.; 2010.

29. Prada Hernández Dinorah M, Rosabal Callejas Norge M, Molinero Rodríguez C, et al. Artritis Reumatoide: beneficios clínicos observados en pacientes tratados con anticuerpo monoclonal Itolizumab. (T1h mAB), 2 años después de recibir tratamiento. Revista Cubana de Reumatología [Internet]. 2011 [citado 18 sep 2016]; vol. (13), N. 17. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/reumatologia/temas.php?idv=23736>
30. Acosta Colman I, Ávila Pedretti G, Marsal S. Biomarcadores clínicos de remisión en pacientes con artritis reumatoide tratados con anti-TNF $\alpha$ . Rev Par Reumatol. 2015; vol. (1):30-39.
31. Salgado Quijano M, Espinosa Sánchez G. Proceso de atención de enfermería a un paciente con Parkinson más psicosis basada en las 14 necesidades de Virginia Henderson. Disponible en: <http://www.medigraphic.org.mx>
32. NANDA, NOC y NIC. Ed. Mosby-Harcourt. Barcelona; 2002.