

## Trabajo Fin de Grado

# ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

(Treatment update on rheumatoid arthritis)

Autora: IRENE DIÉGUEZ DE JUAN

Director: CARLOS BRUSCAS IZU

Facultad de Medicina

Curso 2019-2020

## ÍNDICE

1. Resumen.....	3
1.1. Abstract.....	3
2. Abreviaturas.....	4
3. Introducción a la AR.....	5
4. Objetivos planteados.....	8
5. Metodología.....	8
6. Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME)	
6.1. Introducción a los FAME.....	9
6.2. Clasificación de los FAME.....	9
6.3. Precauciones de uso y riesgo de los FAME.....	10
6.4. Modalidades de tratamiento.....	10
7. FAME sintéticos convencionales (FAMEsc)	
A. Metrotexato.....	11
B. Cloroquina e hidroxiclороquina .....	12
C. D-Penicilamina .....	13
D. Sales de oro .....	14
E. Leflunomida.....	15
F. Sulfasalacina.....	15
G. Ciclosporina A .....	16
H. Azatioprina .....	16
I. Ciclofosfamida .....	17
8. FAME biológicos (FAMEb)	
8.1. Introducción y nomenclatura.....	17
8.2. Recomendaciones previas al uso de FAMEb.....	18
8.3. Seguimiento durante el tratamiento y efectos secundarios.....	19
A. Infliximab.....	20
B. Adalimumab.....	21
C. Golimumab.....	22
D. Certolimumab pegol.....	23
E. Etanercept.....	25
F. Rituximab.....	24
G. Tocilizumab.....	25

H. Sarilumab.....	25
I. Abatacept .....	26
J. Anakinra.....	27
9. FAME sintéticos dirigidos (FAMEsd).....	27
A. Tofacitinib.....	28
B. Baricitinib.....	29
C. Upadacitinib.....	29
10. Otras moléculas en estudio.....	30
11. Conclusiones.....	31
12. Bibliografía.....	32

#### Imágenes y tablas

○ Imagen 1. Patogenia de la AR.....	6
○ Imagen 2. Afectación articular en la AR.....	6
○ Imagen 3. Nódulos reumatoides.....	7
○ Imagen 4. Farmacología del MTX .....	12
○ Imagen 5. Interpretación del quantiferón en función del resultado del Mantoux.....	19
○ Imagen 6. Estructura de INF.....	20
○ Imagen 7. Estructura de ADA.....	21
○ Imagen 8. Estructura de CER.....	23
○ Imagen 9. Estructura de ETA.....	23
○ Imagen 10. Mecanismo de acción de ABT.....	26
○ Imagen 11. Acciones de las JAK.....	28
○ Tabla 1. Criterios diagnósticos de la AR.....	8

## 1. Resumen

La artritis reumatoide (AR) es una conectivopatía inflamatoria crónica que afecta en torno al 1% de la población mundial. La estrategia actual de abordaje radica en un tratamiento lo más precoz posible. En este sentido, los fármacos que han conseguido mejorar su morbilidad son los FAME (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad), un grupo heterogéneo de moléculas con diferentes mecanismos de acción y toxicidades. Los más antiguos son los FAME sintéticos convencionales (FAMEsc), de entre los cuales siguen encontrándose en el primer escalón terapéutico de la AR moderada-grave la leflunomida y el metotrexato, siendo este último el de primera elección. El empleo del resto de FAMEsc (salvo la hidroxiquina que se emplea en las formas leves y AR del anciano), se encuentra prácticamente en desuso debido a su gran toxicidad. Los FAME biológicos (FAMEb) y FAME sintéticos dirigidos (FAMEsd) se usan como segundo escalón terapéutico, en combinación con metotrexato o en monoterapia, ya que a pesar de sus reacciones adversas, principalmente la reactivación de infecciones latentes como la tuberculosis y el herpes zóster, el beneficio a alcanzar es superior al riesgo de las mismas. Los fármacos de ambos grupos, tanto los de primera generación como los más recientes (en este caso los FAMEsd o también llamados inhibidores de las JAK quinasas), han demostrado su eficacia y efectividad. Actualmente existe una gran variedad de fármacos y están previstos nuevos lanzamientos, con mecanismos de acción novedosos, implicados en la patogenia de esta enfermedad que permitan abordar los casos más resistentes.

### 1.1 Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory connective disease that affects about 1% of the world's population. The current strategy of approach is to treat it as early as possible. In this sense, the drugs that have managed to improve its morbidity are DMARDs (disease-modifying anti-rheumatic drugs), a heterogeneous group of molecules with different mechanisms of action and toxicities. The oldest are the conventional synthetic DMARDs (csDMARDs), of which leflunomide and methotrexate are considered the first therapeutic step in moderate-severe RA, the latter representing the first choice. The use of the rest of the csDMARDs (except for hydroxychloroquine, which is used in mild forms) is practically abandoned due to its high toxicity. Biological DMARDs (bDMARD) and targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs) are used as a second therapeutic step, in combination with methotrexate or as monotherapy, since despite their adverse reactions the benefit to be achieved is greater than the risk. Those risks are mainly the reactivation of latent infections such as tuberculosis and herpes zoster. The drugs in both groups, both first generation and newer drugs (in this case tsDMARDs or also called JAK kinase inhibitors), have demonstrated their efficacy and effectiveness. There is currently a wide variety of drugs and new launches are planned, with novel mechanisms of action, involved in the pathogenesis of this disease to deal with the most resistant cases.

## 2. Abreviaturas

AR: Artritis reumatoide

HLA: complejo mayor de histocompatibilidad

FR: Factor reumatoide

TNF $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral  $\alpha$

sTNF: Forma soluble del TNF

tmTNF: Forma transmembrana del TNF

IL: Interleucina

GM-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos.

IFN-  $\gamma$  : Interferón gamma

RANK: activador del receptor del factor nuclear K $\beta$

NF- K $\beta$ : Factor Nuclear K $\beta$

AntiCCP: Anticuerpo antipéptido citrulinado

PCR: Proteína C reactiva

VSG: Velocidad de sedimentación glomerular

FAME: Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

FAMEsc: FAME sintéticos convencionales

FAMEsd: FAME sintéticos dirigidos

FAMEb: FAME biológicos

FAMEbo: FAME biológicos originales

FAMEbb: FAME biológicos biosimilares

MTX: Metotrexato

CQ: Cloroquina

HCQ: Hidroxicloroquina

LEF: Leflunomida

CsA: Ciclosporina A

AZA: Azatioprina

6-MP: 6-Mercaptopurina

CF: Ciclofosfamida

TOFA: Tofacinib

BARI: Baricitinib

Vía JAKSTAT: Vía “Janus kinase-Signal Transducer & Activator of Transcription”

JAK: Janus Quinasa

JACKinib: Fármacos inhibidores de la JAK

TBC: Tuberculosis

EPID: Enfermedad pulmonar intersticial difusa.

ACR: American College of Rheumatology

EULAR: European League Against Rheumatism Management

AEM: Agencia Europea del Medicamento

FDA: Food and Drug Administration

ADAbs: Anticuerpos anti-fármacos biológicos (anti drugs antibody)

INF: Infliximab

ADA: Adalimumab

CER: Certolizumab pegol

ETA: Etanercept

GLM: Golimumab

TCZ: Tocilizumab

ABT: Abatacept

RTX: Rituximab

TOFA: Tofacitinib

BARI: Baricitinib

### 3. Introducción a la Artritis Reumatoide

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria del tejido conectivo de curso crónico y con afectación multisistémica. La lesión más característica es la sinovitis con destrucción del cartílago articular.

Esta patología afecta aproximadamente al 1 % de la población mundial, aunque con distinta variabilidad geográfica. En España se estima una prevalencia del 0,82 % a partir de los 20 años, lo que supone un ligero aumento de prevalencia desde el año 2000 (de 0,5 %) (1). La edad de inicio más frecuente es entre los 25 y 55 años. La guía Episer2016 recoge un ligero aumento de prevalencia en hombres respecto a mujeres (la proporción entre ambos es aproximadamente de 3/1 a favor de las mujeres) (1,2). Este hecho, junto con el aumento de prevalencia global, puede deberse al cambio de criterios diagnósticos de la AR en el año 2010, persiguiendo un diagnóstico más precoz de la enfermedad.

La etiología de la AR es desconocida, pero se presupone que esta enfermedad es el resultado de la acción de factores ambientales sobre un individuo genéticamente predispuesto. Entre los factores de riesgo ambientales se incluyen el consumo de tabaco y el estatus socioeconómico más bajo (3), habiendo una mayor prevalencia de la enfermedad en personas con menor nivel de estudios (1). La AR ha sido asociada también a agentes infecciosos como *E.coli*, *Proteus*, el virus de *Epstein-Barr* y *Porphyromonas gengivalis* (bacteria anaerobia periodontopatógena). Respecto a los factores genéticos, un historial familiar positivo aumenta el riesgo de AR de 3 a 5 veces. No obstante, la herencia de la AR es objeto de debate, estimándose entre el 40 y el 65 % para la enfermedad seropositiva, pero menos del 20 % para la seronegativa. Concretamente, determinados alelos del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) de clase 2 como el HLA DR4 y HLA-DR1 parecen tener la mayor influencia (3).

La actuación de desencadenantes ambientales sobre una predisposición hereditaria produce el trastorno autoinmunitario que ocasiona la enfermedad (4). Para su desarrollo, un autoantígeno o un péptido desconocido (por ejemplo, un péptido viral o bacteriano que genera una reacción cruzada con un autoantígeno) es presentado por una célula presentadora de antígenos (macrófagos y células del revestimiento sinovial) vía HLA clase 2 (portadora del epítipo correspondiente) a un linfocito T virgen (Ver imagen 1). Estos linfocitos se activan y se diferencian en TH1, TH17 o LT helper, siendo así capaces de liberar citoquinas, como el interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) y la interleucina 17 (IL-17), que activan a macrófagos y a linfocitos B. Estos últimos se diferencian localmente en células plasmáticas productoras de anticuerpos contra esos primeros antígenos. Los anticuerpos se unen a sus respectivos autoantígenos formando inmunocomplejos en la sinovial de la articulación. Los inmunocomplejos inducen a otros linfocitos B a formar anticuerpos anti IgG (el denominado factor reumatoide), incrementando a su vez el número de inmunocomplejos y la activación del complemento (5). Se liberan factores quimiotácticos, como C5A y leucotrieno B4, que atraen neutrófilos polimorfonucleares hacia el líquido sinovial. Estas células se desgranulan liberando proteinasas que participan en la destrucción del cartílago articular (4).

Por otra parte, los linfocitos efectores T estimulan a los macrófagos sinoviales y los fibroblastos para secretar mediadores proinflamatorios, como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), interleucinas 1 y 6 (IL-1, IL-6) y el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos

(GM-CSF) (4). Bajo la influencia de las citoquinas, los condrocitos reducen su producción de matriz intercelular y secretan enzimas que desintegran la matriz existente. Este proceso empieza en la unión del cartílago con el hueso. Los fibroblastos y los macrófagos también sintetizan enzimas proteolíticas como colagenasa y estromelicina. La erosión de hueso subcondral es en gran parte atribuible a activación de osteoclastos por citoquinas como el ligando LRANK (activador de receptor del factor nuclear  $\kappa B$  o NF-  $\kappa B$ ) que se une a su receptor (RANK) en la superficie de los precursores de osteoclastos (2, 4). Todo ello contribuye a la formación de un *Pannus* inflamatorio que destruye irreversiblemente el cartílago articular, el hueso subcondral, los tendones y la cápsula articular. Si se pierde mucho cartílago articular, el tejido de granulación formado puede llegar a fibrosarse (anquilosis fibrosa) (4).

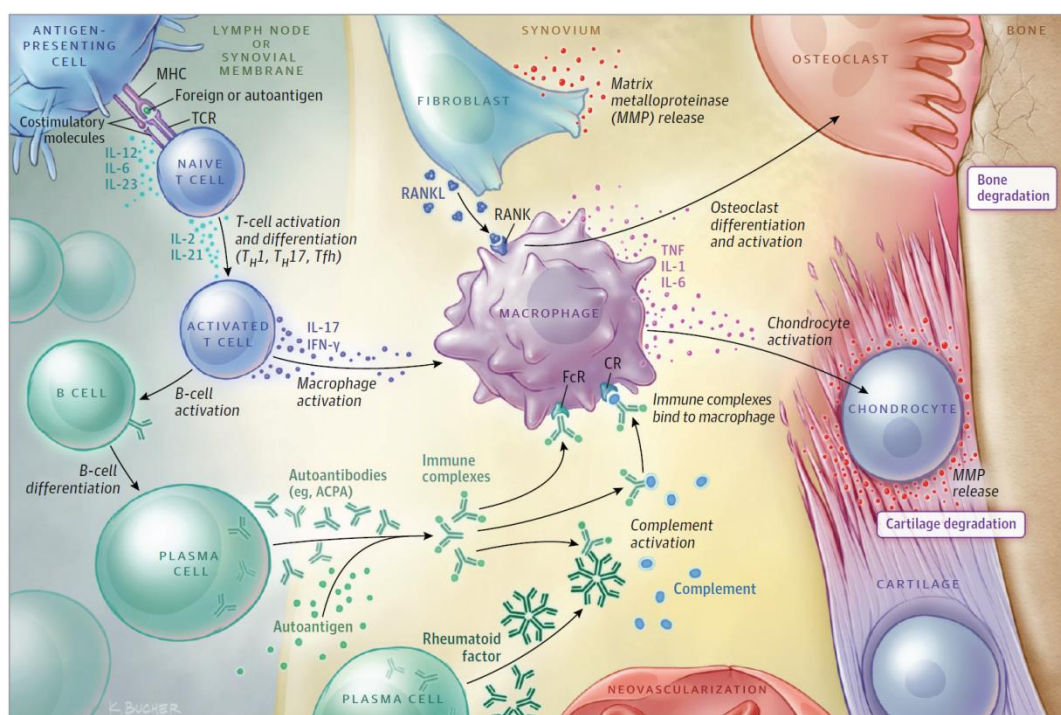


Imagen 1. Patología de la AR (5). En la esquina superior izquierda se representa el primer paso, la presentación del antígeno a un linfocito T virgen

En cuanto a la clínica es habitual el comienzo insidioso de la enfermedad, con manifestaciones generales inespecíficas como astenia, anorexia, pérdida de peso y febrícula durante varios meses. La afectación articular suele ser gradual en varias articulaciones y característicamente de forma simétrica. La AR puede afectar múltiples articulaciones sinoviales, pero es casi constante la afectación de las muñecas, las metacarpofalángicas (MCF), las interfalángicas proximales (IFP) y metatarsofalángicas (Imagen 2). No se ven afectadas las interfalángicas distales ni el esqueleto axial (salvo la región cervical). Cuando se establece la enfermedad, los pacientes presentan dolor de características inflamatorias, acompañado de rigidez matutina durante más de 1 hora y mejora con el movimiento. A la inspección, la articulación presenta signos de inflamación local con hiperemia e hinchazón debida al derrame articular e hiperplasia sinovial. Pueden ser características la



Imagen 2. Afectación de MCP, IFP y leve deformación en "ráfaga cubital" en la AR (2).

desviación cubital de la muñeca (“ráfaga cubital”), “deformidad en ojal” (flexión de las articulaciones interfalángicas proximales), “dedos en cuello de cisne” (hiperextensión de interfalángicas proximales y flexión compensadora de las distales). Por último, es característica la subluxación atloaxoidea, que puede originar una mielopatía compresiva (2, 4).

Entre la sintomatología hallada en los afectados por AR se encuentra la debilidad, la atrofia muscular y la osteoporosis (20-30 % prevalencia de esta última). Los nódulos reumatoides (imagen 3) también aparecen en un 20-30 % de los casos, siendo característicos de los individuos seropositivos. Son firmes, adheridos, palpables y no dolorosos, pudiéndose encontrar en cualquier localización, la más frecuente en el codo. Finalmente, la afectación ocular más característica es la escleritis bilateral, aunque la más frecuente es la queratoconjuntivitis seca pues en torno al 10 % de los pacientes con AR desarrollan un síndrome de Sjögren (2).



Imagen 3. Nódulos reumatoides (6).

La afectación pleuropulmonar más frecuente es la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID), en concreto la neumonía intersticial usual. Si aparece en el contexto de una silicosis se denomina síndrome de Caplan (2, 6). Así mismo, los pacientes afectados de AR presentan mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares siendo esta la mayor causa de mortalidad (2).

Un síndrome particular es el de Felty, definido por la triada de esplenomegalia, neutropenia y AR. Tiene lugar muy raramente, pero se asocia a una mayor susceptibilidad a infecciones, desarrollo de linfomas y afectación extraarticular (vasculitis, pericarditis y amiloidosis secundaria renal) (2).

Referente al diagnóstico, en fases precoces es útil la ecografía de la articulación, especialmente el modo doppler, pues detecta sinovitis y erosiones articulares de forma temprana (7). En fases avanzadas se encuentran signos radiológicos sugestivos de AR en radiografía convencional, lo cual es útil para determinar el grado de destrucción del cartílago y erosión ósea. Por otro lado, mediante artrocentesis podemos obtener un líquido sinovial inflamatorio, con aumento de proteínas, disminución de glucosa y un recuento celular mayor a 2500 células/ $\mu$ L (2).

Los pacientes cuyo suero contiene anticuerpos se conocen como seropositivos, relacionándose estos con un curso más agresivo. El FR puede identificarse en el líquido sinovial y en el suero en torno al 60-90 % de los casos. Es mayoritariamente de isotipo IgM (75-80 %) y en menor proporción IgG e IgA. No obstante, se trata de un hallazgo inespecífico pues se eleva en otras conectivopatías, enfermedades infecciosas y población sana, aumentando su prevalencia en mayores de 65 años. En contraposición, los anticuerpos antipéptido citrulinado (antiCCP) poseen una especificidad del 95% para el diagnóstico de AR (2). En cuanto a los reactantes de fase aguda, la proteína C reactiva (PCR) es el parámetro que mejor corresponde en el tiempo con la actividad de la inflamación (5). Otro hallazgo frecuente en el hemograma es el de la anemia normocítica normocrómica (2).



Actualmente para los criterios diagnósticos de la AR (Tabla 1) no se necesita técnica de imagen, sino que se debe establecer mediante un test diagnóstico en pacientes con sinovitis en los que se valora el número de articulaciones afectas, serología, reactantes de fase aguda y duración de los síntomas. El diagnóstico se establece con 6/10 puntos. Estos criterios poseen una sensibilidad del 82% y una especificidad del 61% (5).

Debido al carácter erosivo de la AR debemos realizar un diagnóstico diferencial especialmente con las espondiloartropatías, la enfermedad de Lyme y las artritis metabólicas.

Con respecto al pronóstico, la enfermedad puede seguir distintos cursos clínicos. Tradicionalmente, se describía de manera mayoritaria una evolución de remisiones parciales o completas, y recaídas repetidas, con pérdida adicional de la función con cada recaída. En otras ocasiones, la enfermedad podía progresar con rapidez, con destrucción articular y minusvalía grave (2). No obstante, con la aparición de los nuevos tratamientos y la aplicación de estos de manera cada vez más precoz, se ha conseguido que las deformaciones óseas y la afectación sistémica sean cada vez menos frecuentes, mejorando notablemente el pronóstico, disminuyendo la actividad de la enfermedad y recuperando casi completamente la calidad de vida del paciente.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la AR (5).

Clasificación	Puntos
<b>Afección articular (0-5 puntos)</b>	
1 gran articulación	0
2-10 grandes articulaciones	1
1-3 pequeñas articulaciones (grandes articulaciones no contadas)	2
4-10 pequeñas articulaciones (grandes articulaciones no contadas)	3
>10 articulaciones (incluyendo al menos una pequeña articulación)	5
<b>Serología (0-3 puntos)</b>	
FR negativo y antiCPP negativo	0
FR positivo bajo o antiCPP positivo bajo	2
FR positivo alto o antiCPP positivo alto	3
<b>Duración de los síntomas en semanas (0-1 puntos)</b>	
<6	0
≥6	1
<b>Reactivos de Fase Aguda</b>	
PCR normal y VSG normal	0
PCR anormal o VSG anormal	1

#### 4. Objetivos planteados.

- Realizar una revisión de la epidemiología actual, actualización de los criterios diagnósticos, manejo e indicaciones de tratamiento de la AR.
- Revisar las características más destacables de los FAME actualmente disponibles en el tratamiento de la AR: su mecanismo de acción, indicaciones, efectos adversos y precauciones de uso, destacando en esta revisión las moléculas más novedosas que han sido comercializadas desde el año 2016 hasta ahora.
- Perfilar las próximas líneas de investigación de los próximos tratamientos farmacológicos de la AR.

#### 5. Metodología

El planteamiento de este trabajo es una revisión bibliográfica actualizada sobre el tratamiento de la AR y, para ello se ha realizado una exhaustiva búsqueda de literatura científica. En cuanto a la estrategia de búsqueda, se han empleado fundamentalmente las bases de datos de artículos

científicos Pubmed y Science Direct y los recursos electrónicos públicos de las Agencias de Medicamentos. También se han utilizado libros actualizados para llevar a cabo los apartados de epidemiología y patogenia de la enfermedad. Respecto a la búsqueda por palabras clave, se ha escrito el nombre de cada fármaco junto al término “rheumatoid arthritis”. De los resultados obtenidos en las bases de datos, se han establecido los siguientes criterios de inclusión y exclusión: mayor evidencia científica (añadiendo términos como “revision” o “metaanalysis”), idiomas (español e inglés). Se han excluido todos aquellos artículos con una fecha de publicación más antigua que el año 2016, con el objetivo de incluir en este trabajo solo la información más reciente.

Debido a la gran cantidad de artículos e información publicada respecto a este tema, se han seleccionado los artículos con mayor impacto y, posteriormente se ha comprobado en esta revisión el apartado de declaración de interés por parte del investigador para contrastar la información entre las empresas desarrolladoras de fármacos, otros equipos de investigación y organismos públicos.

## 6. Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME)

### 6.1. Introducción a los FAME

El tratamiento de la AR debe ir dirigido fundamentalmente al control de la inflamación, las secuelas estructurales y las comorbilidades de la misma. La denominada estrategia actual de tratamiento se denomina “treat to target” (“T2T” o “hasta el objetivo”) la cual radica en la necesidad de ser más ambiciosos en el objetivo terapéutico para intentar lograr cuanto antes la remisión de la enfermedad, tratando con FAME desde el primer momento del diagnóstico. Este tratamiento precoz con FAME se asocia a mayores probabilidades de conseguir la remisión clínica de la enfermedad y por tanto que ésta no progrese estructural y funcionalmente. El tratamiento T2T propone reducir la actividad inflamatoria al menos en un 50% dentro de los 3 primeros meses de la enfermedad y conseguir la remisión sostenida a los 6 meses (5). En esta línea se han modificado los criterios diagnósticos de la AR, como se ha comentado anteriormente, con el propósito de hacerlos más aplicables a pacientes con AR más precoz (7).

Entre los FAME se incluye a un grupo heterogéneo de compuestos con diferentes mecanismos de acción y toxicidades que se utilizan en la AR para detener la inflamación y evitar los desenlaces de la enfermedad en todos los aspectos: minimizar los signos y síntomas de la AR, mejorar la capacidad funcional e inhibir la progresión del daño de la articulación (7). Otros fármacos, como los antiinflamatorios no esteroideos y corticoides, únicamente mejoran los síntomas, pero no interfieren en la progresión de la enfermedad ni revierten los daños por lo que, consecuentemente, no son considerados FAME (5).

### 6.2. Clasificación de los FAME

Actualmente, los FAME están separados en dos grandes categorías:

- FAME sintéticos (FAMEs)
  - FAME sintéticos convencionales (FAMEsc): medicamentos cuya actividad antirreumática se descubrió empíricamente y posteriormente se describió su mecanismo de acción. Son

metotrexato (MTX), cloroquina (CQ), hidroxicloroquina (HCQ), leflunomida (LEF), ciclosporina A (CsA), azatioprina (AZA) y ciclofosfamida (CF) (5, 7).

- FAME sintéticos dirigidos o “targeted” (FAMEsd): fármacos sintéticos diseñados contra dianas específicas. Son baricitinib (BARI), tofacitinib (TOFA) y upadacitinib, todos ellos inhibidores de la vía de señalización “Janus kinase-Signal Transducer & Activator of Transcription” (JAKSTAT) (8).
- FAME biológicos (FAMEb): anticuerpos monoclonales o moléculas biológicas dirigidas contra una diana específica involucrada en la patogenia de la AR (7). Dentro de los FAMEb encontramos los compuestos originales y sus biosimilares (producto bioterapéutico que muestra ausencia de diferencias relevantes en términos de calidad, seguridad y eficacia a un producto de referencia ya autorizado) (9).

### 6.3. Precaución de uso y riesgos de los FAME.

El uso de los FAME en general puede acarrear efectos no deseados tanto a corto plazo como a largo plazo. No obstante, ciertos efectos adversos están más ligados a un tipo que a otro de FAME. Como precaución, tanto previamente al inicio del tratamiento y como monitorización en cada visita, se debe realizar análisis de sangre que incluya hemograma y recuento leucocitario, transaminasas, función renal, VSG y PCR. Esto permitirá descartar: infecciones activas, que contraindicarían el inicio del tratamiento; citopenias y alteraciones renales o hepáticas que limiten el uso de FAME, ya que algunos de éstos están ligados a hepato y nefrotoxicidad (7).

Los FAME, tanto sintéticos como biológicos, se han asociado a mayor riesgo de aparición de linfoma, cáncer de piel no melanocítico y patología pulmonar intersticial en comparación con la población general (10). El desarrollo de EPID como efecto adverso de determinados FAME junto a la propensión de los pacientes con AR a desarrollarlo, hacen que sea una complicación frecuente y grave del tratamiento. Es por ello que se realiza un estudio radiográfico de torax antes de comenzar el tratamiento con FAME. De esta manera se puede comparar esta radiografía inicial con la posible aparición de una EPID debida al tratamiento. Sin embargo, esta técnica es muy poco sensible para estadios iniciales, por lo que si se tiene un alto nivel de sospecha se debería realizar una espirometría, medir la capacidad de difusión pulmonar o realizar una tomografía computarizada (7).

Particularmente, el uso de FAMEb y FAMEsd en comparación con los FAMEsc está más asociado al aumento del riesgo de infecciones graves, por patógenos oportunistas o habituales, además de reactivación de infecciones latentes. Esto puede conllevar una mayor hospitalización del paciente y en última instancia a su incapacitación (10, 11). Por ello como precaución, antes de tratar con cualquier FAME, es preciso realizar un cribado para virus de la hepatitis C, B, VIH y TBC, el cual se desarrollará en el apartado de FAMEb. Existe un mayor riesgo de desarrollar las citadas patologías en pacientes con distintos factores coexistentes como pueden ser las comorbilidades, tratamiento con esteroides, infecciones previas, edad, etc; por lo que debemos analizarlos junto al riesgo que admitimos antes de iniciar el tratamiento (7).

### 6.4. Modalidades de tratamiento

Tanto la American College of Rheumatology (ACR) como la European League Against Rheumatism Management (EULAR), recomiendan en sus guías una modalidad de tratamiento escalonado (5). Primeramente, para los adultos recientemente diagnosticados de AR, se debe

ofrecer una línea de tratamiento con FAMEsc en monoterapia usando MTX, LEF o SSZ, idealmente dentro de los 3 meses desde el debut del cuadro, escalando la dosis hasta encontrar la máxima tolerada (12). Preferentemente se debe prescribir MTX, pues se considera el FAME más eficaz y de elección en monoterapia (5, 7, 10, 13).

El objetivo del tratamiento es disminuir la actividad de la enfermedad en un plazo de 3 meses o haber alcanzado la remisión completa a los 6 meses (5). Cuando esta no se ha alcanzado con MTX existe discrepancia respecto al siguiente paso a realizar. Algunos autores consideran añadir un segundo FAMEsc (12) o añadir un FAMEsd o FAMEb, por lo que esta decisión debe tomarse en función de las características del paciente. Para ello se debe realizar una estratificación pronóstica del paciente teniendo en cuenta factores de mal pronóstico como enfermedad severa activa, paciente seropositivo y actividad erosiva alta corroborada con técnicas de imagen. Si consideramos la progresión radiográfica de la enfermedad, se consigue mayor remisión con FAMEb que añadiendo otro FAMEsc (7, 13), por tanto en estos pacientes es preferible añadir a MTX un FAMEb (en combinación tienen mayor eficacia que en monoterapia) o un FAMEsd. Con este segundo escalón un 75% de los pacientes alcanzan la remisión (5). Para los pacientes con falta de respuesta a MTX pero sin características de mal pronóstico, la triple terapia con MTX, SZS y HCQ es la alternativa más eficaz y menos tóxica y, según la EULAR el siguiente paso a realizar (10).

Si no hay contraindicación, se debe añadir glucocorticoides equivalentes a 10-30 mg/día de prednisona durante un corto periodo de tiempo al empezar con el tratamiento con FAMEsc, con el fin de potenciar sus efectos y conseguir más rápidamente la remisión clínica (12, 7).

## 7. FAME Sintéticos convencionales (FAMEsc)

### A) Metotrexato (MTX)

Dada la profunda implicación del sistema inmunológico en las enfermedades reumáticas, determinados fármacos citotóxicos e inmunodepresores pueden ser útiles por su capacidad de alterar la proliferación de las células más directamente implicadas en su patogenia (14). A mediados del siglo XX se desarrolló el MTX como fármaco antitumoral y, posteriormente, se descubrió su aplicación en enfermedades inflamatorias como la AR. Es por todo ello que pertenece al grupo de los FAMEsc. Dentro de dicho grupo, MTX es el más eficaz y, como hemos expuesto anteriormente, de primera elección en el tratamiento de la AR.

El mecanismo de acción del MTX se basa en bloquear la síntesis de las proteínas necesarias para sintetizar el material genético y la duplicación celular. Actuando como falso sustrato (antimetabolito) de la dihidrofolato reductasa (DHF), impide la reducción del ácido dihidrofólico en tetrahidrofólico. Conjuntamente, el MTX intracelular en forma de poliglutamatos, impide la síntesis de purinas al bloquear la 5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleótido transformilasa (ATIC), la enzima terminal de la ruta metabólica. Así mismo, inhibe la vía de síntesis de pirimidinas al bloquear la enzima timidilato sintetasa. No obstante, este mecanismo principal no parece estar implicado en su efecto como fármaco antiartrítico.

Son varias las hipótesis que podrían explicar la eficacia del MTX en el tratamiento de la AR. Una de ellas se basa en que MTX disminuye la producción de citoquinas proinflamatorias, como la IL-12 y el IFN- $\gamma$ , y aumenta la expresión de genes codificadores de proteínas antiinflamatorias, como IL-4 e IL-10 (11). Otra de las hipótesis defiende que MTX en forma de poliglutamatos interacciona con diversas enzimas citoplasmáticas (por ejemplo, la AICAR o icoadenosín-imidazol-carboxamida-ribonucleótido) e incrementa la síntesis de AMPC y adenosina. La adenosina se une al receptor ADORA2a del linfocito, lo que favorece la síntesis de pKA. Esta enzima bloquea la síntesis de NF- $\kappa$ B y con ello la síntesis de citoquinas inflamatorias. Recientemente se ha planteado que MTX bloquea la vía JAKSTAT, de forma independiente a la vía principal de la DHF reductasa (14, 15).

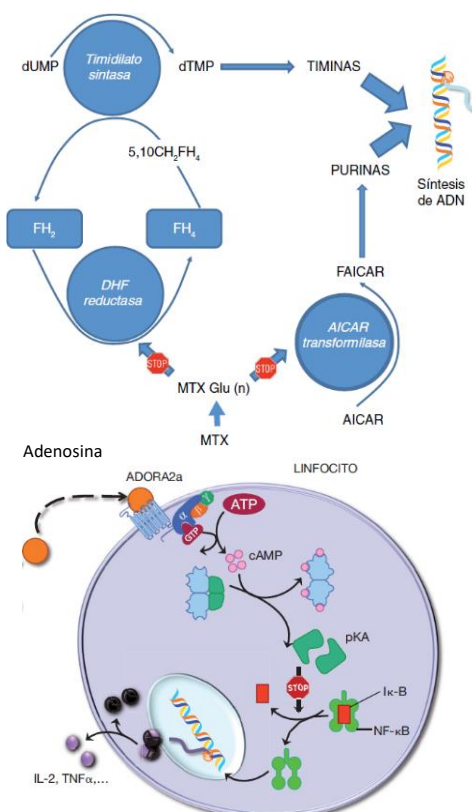


Imagen 4. Farmacología del MTX (15)

Con una dosis máxima de 25 mg semanal (vía oral o subcutáneo) se consigue alcanzar el objetivo terapéutico en el 40-50 % de los pacientes (5, 7).

Menos del 5 % de los pacientes tratados con MTX han tenido que dejar el tratamiento por sus efectos adversos ya que pueden ser parcialmente mitigados al administrarse junto a ácido fólico o folínico (5-15 mg semanales 24 horas después de administrar de MTX) (5). Respecto a dichos efectos adversos, el uso de MTX está ligado frecuentemente (>10%) a estomatitis, úlceras bucales, pancitopenia e incremento de los valores de transaminasas, fosfatasa alcalina y bilirrubina (16). El uso de MTX puede provocar oligoespermia reversible. La reacción más grave puede ser la fibrosis pulmonar intersticial (EPID) que, pese a ser poco frecuente, puede provocar una mortalidad en torno al 17% (15). Como se ha comentado, se realizará un estudio radiográfico inicial para que sirva a modo de comparación en el caso de desarrollar esta complicación. Por otra parte, MTX está contraindicado en pacientes embarazadas pues puede provocar muerte fetal, anomalías cráneo-faciales, acortamiento de extremidades y retraso mental (7). Determinados fármacos (penicilina, glucopéptidos, sulfonamidas, ciprofloxacino y cefalotina) pueden reducir el aclaramiento renal del MTX, lo que puede provocar un aumento de la toxicidad hematológica y gastrointestinal (15).

#### B). Cloroquina (CQ)-Hidroxicloroquina (HCQ)

La hidroxicloroquina y la cloroquina son fármacos antimaláricos sintéticos ampliamente utilizados con este fin desde hace décadas. De hecho, existe constancia del uso del precursor de la CQ, la quinina, desde el siglo XVII. Del mismo modo, la CQ y la HCQ, han sido comúnmente empleadas en el tratamiento de la AR, inicialmente de manera empírica (18). Es más empleada la HCQ que la CQ puesto que se asocia a menor incidencia de efectos adversos. HCQ es el FAMEsc de menor eficacia (5), por lo que se asocia con otros FAMEsc, como en la triple terapia con MTX y SSZ (17), si bien está indicada en monoterapia para la AR leve, reumatismo palindrómico (12), AR del

anciano y en el síndrome RS3PE (sinovitis simétrica seronegativa remitente con edema con fovea o síndrome de McCarty) (18).

Su mecanismo de acción radica en su efecto inmunomodulador y antiinflamatorio, en particular inhibiendo la presentación del antígeno, mediante la reducción de la señalización de los receptores tipo Toll, y el ulterior desarrollo de la respuesta inmunológica humoral. Además, inhibe la proliferación de linfocitos T, al reducir la expresión de CD154. HCQ se acumula ávidamente en el entorno ácido vesicular de las células (lisosomas y aparato de Golgi), donde afecta al pH y logra inhibir la acción de determinadas enzimas como proteasas ácidas, catepsina B y fosfolipasa A2. Mediante la inhibición de esta última se reduce la síntesis de eicosanoides y factor activador de plaquetas. No solo impide la actividad lisosómica, sino que altera la estabilidad de las membranas celulares y altera las vías de señalización y la transcripción, impidiendo la liberación de citoquinas. Por tanto, interfiere en la replicación del ADN, mecanismo de acción por el que se usa como antiparasitario (18).

El tratamiento con HCQ requiere realizar previamente o durante el primer año un examen de la retina y un estudio del campo visual. Esto es debido a que su uso puede originar desde una infiltración corneal, reversible al suspender el tratamiento, hasta una retinopatía, que puede hacerse irreversible y provocar ceguera (7, 18). El mayor factor de riesgo para la toxicidad retiniana lo constituye la combinación de una dosis acumulativa superior a 800 g y una edad por encima de los 70 años (14). Sería conveniente descartar la existencia de una miocardiopatía o arritmias previas, puesto que la HCQ puede producir cardiotoxicidad y prolongación del intervalo QT (16). Sin embargo, comparada con el resto de FAMEsc la HCQ es la menos tóxica, siendo bien tolerada a dosis de 200-400 mg/día durante muchos años. Es de los pocos FAME que puede ser usado sin riesgos durante el embarazo (16). Por contraposición, su uso está desaconsejado en pacientes con psoriasis, alcohólicos, hepatópatas, deficientes de G6PD (glucosa-6-fosfato deshidrogenada), durante la lactancia (14) y los que padezcan miastenia gravis, retinitis pigmentaria o maculopatía (16).

### C) D-Penicilamina (DPA)

La penicilamina (b,b-dimetilcisteína) es un tiol producto de la hidrólisis de la penicilina. La dosis de mantenimiento es de 700 mg/día y entre sus indicaciones terapéuticas se encuentran la intoxicación por plomo, la enfermedad de Wilson y la cistinuria. En cuanto a la AR, aunque la DPA carece de acción antiinflamatoria directa, tras un periodo de latencia variable entre 3 y 9 meses, consigue mejorar la sintomatología clínica, radiológica y descender los niveles de FR (14).

El grupo tiol puede reducir los disulfuros por el intercambio tiol-sulfuro y de esta forma alterar la función de determinados receptores de membrana que se encuentran en muchas células inmunocompetentes como linfocitos T, monocitos, macrófagos y *natural killers*, por lo que reduce los niveles de FR, así como la liberación de IL-1 (14, 19). Además, se ha propuesto que los peróxidos generados por la oxidación de la DPA pueden impedir la proliferación de linfocitos T, células endoteliales y fibroblastos. Por último, interfiere con la maduración del colágeno (14), lo que dificulta la proliferación de las células de la membrana sinovial. La aparición de algunas enfermedades autoinmunes durante el tratamiento con DPA (miastenia gravis o lupus eritematoso sistémico) parece deberse al desarrollo de linfocitos T específicos frente a un determinante antigénico D-penicilamina-proteína (14).

El uso de la DPA se acompaña de una incidencia elevada de reacciones adversas, la más frecuente la aparición de una erupción cutánea precoz o tardía (hasta el 50 %) (14). La DPA produce proteinuria dosis dependiente hasta en el 30% de los pacientes por lo que en caso de proteinuria persistente mayor de 2g/24h, no relacionada con otra causa orgánica, debe suspenderse el tratamiento, salvo que se conserve la función renal dentro de la normalidad. Tras la suspensión, puede persistir 1-2 años o progresar a una glomerulonefritis membranosa por formación de inmunocomplejos (16). La mielodepresión, la pancitopenia, el tinnitus, la neuritis óptica y la ageusia son reacciones menos frecuentes (14). Se han descrito interacciones clínicamente relevantes con fármacos tan ampliamente usados como antiácidos, sales de hierro, digoxina, indometacina y levodopa (19). Es por todo ello que DPA, al requerir controles muy estrictos, se encuentra prácticamente en desuso. (14).

#### D) Sales de oro

La crisoterapia fue introducida en el tratamiento de la AR en 1930 y se convirtió en un procedimiento común para el tratamiento de la enfermedad severa hasta que fue gradualmente reemplazada por las formas más modernas de FAMEsc (20). Las sales de oro son compuestos orgánicos en los que el oro está unido a un átomo de azufre (grupo aurotio). Su eficacia en pacientes con AR es similar a la DPA (14), con capacidad de inducir remisión en un 50 % de los pacientes (20). Su mecanismo de acción es esencialmente desconocido. Se ha propuesto que son capaces de inhibir la fagocitosis y generación de superóxido de los polimorfonucleares y de disminuir la proliferación de células endoteliales y la expresión de ciertas moléculas de adhesión endotelial. Esto reduciría la diapédesis leucocitaria hacia las áreas de inflamación. Estas acciones pueden estar relacionadas con la elevada afinidad del átomo de oro por el azufre de los grupos sulfhidrilo, presentes en diversos sistemas enzimáticos del organismo (14).

Las sales de oro pueden ser de dos tipos:

- a) Uso parenteral (hidrosolubles): aurotiomalato sódico y aurotioglucosa. Por esta vía son más frecuentes las erupciones dérmicas (39 %) que varían desde una simple erupción maculopapular o eccematosa hasta la dermatitis exfoliativa grave (14). Desde que se introdujo esta terapia se han descrito casos de hepatitis aguda, normalmente colestásica y autolimitada, pero potencialmente severa y mortal (20).
- b) Uso oral (liposoluble): auranofina. Por vía oral son más frecuentes (42,5%) las reacciones adversas que afectan el aparato digestivo, seguidas por las erupciones dérmicas (hasta el 25%), prurito, ulceraciones bucales y corneales y queratitis (14). Los preparados orales están asociados a un aumento ligero de las enzimas hepáticas, pero no parecen estar ligadas directamente con daño hepático (20).

La terapia con sales de oro está a menudo limitada por su toxicidad, que es acumulativa. El efecto puede tardar semanas o meses en producirse, pero la terapia debe interrumpirse si se alcanza una dosis acumulativa de 1 gr en ausencia de resultados beneficiosos (20). La función renal puede verse afectada, observándose una proteinuria moderada y transitoria en más del 50 % de los pacientes. Sin embargo, la lesión renal más característica es la nefropatía membranosa, normalmente reversible con el cese del tratamiento. En cualquier caso, la crisoterapia no consigue la curación de la enfermedad y, bien por ello o por sus efectos tóxicos, su uso actual es extremadamente inusual (14).

### E) Leflunomida (LEF)

Leflunomida es un derivado isoxazólico que se transforma en su metabolito activo, una malononitroloamida, en la submucosa intestinal posterior a un primer paso hepático (17). Este metabolito bloquea el enzima mitocondrial dihidroorotato dihidrogenasa (DHODH), que cataliza un paso clave en la síntesis de novo de bases pirimidínicas en los linfocitos B y T, e inactiva al NF-κB (19).

La dosis de mantenimiento es de 20 mg al día vía oral presentando, en términos comparativos, una eficacia clínica y radiográfica comparable a la de SSZ y MTX en formas moderadas y severas de la enfermedad, considerándose un FAMEsc del primer escalón (16). Esto implica que, ante contraindicación de MTX, este puede ser sustituido por LEF junto a terapia biológica sin perder eficacia. LEF es también empleada como segundo escalón (ante el fallo de MTX) en pacientes sin alto riesgo, mediante la triple terapia con HCQ y SS, antes que introducir un biológico (7).

Entre sus efectos adversos destacan los casos de hepatotoxicidad grave e incluso mortal. Son más frecuentes durante los 6 primeros meses de tratamiento y en asociación con otros fármacos hepatotóxicos, por lo que en este periodo de tiempo debemos realizar un mayor seguimiento (14). Su uso también está relacionado con el agravamiento de hipertensión arterial preexistente o de novo, debiéndose en consecuencia monitorizar la tensión arterial. Se han citado pocos casos de Síndrome de Stevens-Johnson o de necrólisis epidérmica tóxica en pacientes tratados con LEF pero tan pronto como se observen reacciones epidérmicas o mucosas compatibles, o nos encontremos ante una infección severa no controlada, se debe suspender el fármaco y valorar un lavado con Colestiramina (17). Como LEF permanece en el organismo durante mucho tiempo, cualquier cambio a otro FAME o el tratamiento reciente con fármacos hepatotóxicos o hematotóxicos como MTX), sin período de lavado prolongado, podría incrementar la posibilidad de riesgos adicionales, incluso tras un largo período de tiempo (19). De hecho, se contraindica en la embarazada y debe ser retirada 2 años antes de la concepción (17). No obstante, una ventaja frente a MTX y determinados FAMEb es la ausencia de relación con la EPID en población occidental. Parece que sí podría verse implicado en otras poblaciones como la japonesa, por lo que es aspecto a valorar (7).

### F ) Sulfasalazina (SSZ)

Sulfasalazina se emplea tradicionalmente en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Resulta de la combinación covalente de un salicilato, el ácido 5-aminosalicílico, y una sulfamida, la sulfapiridina (14, 17). Se trata de un fármaco de primera línea en el tratamiento de la AR, junto al MTX y la LEF (12). La dosis de mantenimiento es de 2-3 g/día, tanto en monoterapia como en combinación con otros FAMEsc o FAMEb (17).

El mecanismo de acción de SSZ es parcialmente conocido, pero propicia la disminución de la síntesis de TNF-α, IL-1 e IL-6, la inactivación de NF-κB, la inhibición de los linfocitos T y por tanto menor producción de FR por parte de los linfocitos B. Por otra parte, SSZ produce una inhibición competitiva de la enzima folato-conjugasa localizada en la mucosa yeyunal, por lo que podrían producirse déficits de ácido fólico durante su uso (17).

Las manifestaciones alérgicas leves (fiebre, rash cutáneo, etc.) no guardan relación con los niveles en plasma y pueden ser evitados en el 75 % de los casos mediante un proceso de



desensibilización gradual. Esta práctica conlleva la retirada del fármaco, seguida de su reinstauración a dosis bajas con aumentos progresivos. Los cuadros moderados de hemólisis y neutropenia pueden ser revertidos disminuyendo la dosis. Sin embargo, se debe cesar el tratamiento si aparecen reacciones más graves como hepatitis, pancreatitis, neumonitis, neuropatías y agranulocitosis. Todas las reacciones adversas dosis dependiente pueden verse agravadas en los acetiladores lentos. Del mismo modo, debe ser suspendido cuando aparece infertilidad masculina, un cuadro reversible atribuido a la sulfapiridina y achacado bien a una disminución de la movilidad espermática o a la supresión de la espermatogénesis por el antagonismo del ácido fólico (17). Por otra parte, ni el embarazo ni la lactancia son motivo de modificaciones en las pautas de tratamiento con SSZ por lo que sería una buena opción de tratamiento inicial para la embarazada con AR moderada-grave (17, 21).

#### G) Ciclosporina A (CsA)

La ciclosporina A (CsA) es un péptido aislado a partir de los hongos *Tolypocladium inflatum* y *Cylindrocarpon lucidium* con un alto efecto inmunodepresor, de probada utilidad en el tratamiento del rechazo en los trasplantes (22).

CsA ejerce su acción uniéndose a proteínas intracelulares específicas, las ciclofilinas, formando un complejo que se une a la calcineurina y de esta manera bloquea su actividad. La calcineurina es necesaria para permitir la translocación de la subunidad citoplásmica del factor nuclear de las células T activadas (NFAT) al núcleo. NFAT estimula la transcripción y producción de ARNm para la IL-2. De esta manera, CsA inhibe los estadios iniciales de la activación y proliferación de linfocitos T y la producción de citoquinas, logrando así su actividad inmunosupresora y antiinflamatoria (14).

CsA produce nefrotoxicidad, hipertensión arterial y predisposición al desarrollo de diversas infecciones bacterianas, fúngicas, parasitarias y víricas, a menudo con patógenos oportunistas. Durante el tratamiento, es necesario realizar determinaciones periódicas de sus niveles séricos (2 veces por semana, especialmente al comienzo del tratamiento). Induce a una ligera hiperlipemia, hiperuricemia e incrementa el riesgo de hiperkalemia, especialmente en pacientes con disfunción renal. Otros efectos característicos son la hiperplasia gingival e hipertricosis (16). La alta incidencia de todos estos efectos adversos ha hecho que, actualmente, la CsA se haya visto desplazada por otros fármacos con un perfil riesgo-beneficio mayor y con una mayor comodidad de seguimiento (23).

#### H) Azatioprina (AZA)

AZA es un fármaco inmunodepresor que se utiliza tanto en las enfermedades autoinmunes como en el trasplante de órganos, para prevenir el rechazo. Es el derivado 5-imidazólico de la 6-mercaptopurina (6-MP). Esta reacciona no enzimáticamente con compuestos sulfhidrilo como el glutatión. Al inhibir la síntesis del ADN, obstaculiza la actividad proliferativa, en respuesta al estímulo antigénico, de los clones de linfocitos T y B, una vez activados por la IL-2. Los linfocitos T son más sensibles al efecto de la AZA que los B (20).

La liberación en los tejidos de 6-MP es lenta, por lo que el efecto terapéutico es a largo plazo (20). En cuanto a las reacciones adversas, destaca la toxicidad sobre la médula ósea. Esta se ve incrementada en los pacientes con déficit de la enzima tiopurina metiltransferasa. Así mismo,

pueden producirse infecciones, hepatotoxicidad y, en menor frecuencia peliosis hepática (14). La interacción más conocida tiene lugar si se combina con alopurinol, que al inhibir la oxidación de AZA incrementa su actividad y su riesgo de toxicidad; por este motivo se debe reducir la dosis un 25 % (14). El uso de AZA a largo plazo ha sido asociado con un riesgo aumentado de tumores malignos, entre ellos el linfoma y el carcinoma hepatocelular (20).

#### I) Ciclofosfamida (CF)

Es un poderoso agente alquilante e inmunodepresor perteneciente al grupo de las mostazas nitrogenadas (14). Entre sus indicaciones actuales se haya el tratamiento del cáncer de mama, leucemia, linfoma y enfermedades autoinmunes graves que comprometan la vida (16, 19). Puede ser administrado tanto por vía oral como intravenosa, en pulsos. Esta última posee la misma eficacia, pero menor toxicidad, debido a una menor absorción y primer paso hepático (24). Tanto la CF como la aldofosfamida, su metabolito activo, se eliminan por la orina de forma activa (14).

La actividad citotóxica alquilante es dependiente del sistema de oxidasas mixtas P-450. Actúa inhibiendo la síntesis de ADN, ARN y proteínas, específicamente sobre la fase S del ciclo celular. Al ser compuestos electrófilos, forman enlaces covalentes con sustancias nucleofílicas del organismo, como grupos fosfato, amino, sulfhidrilo, hidroxilo, carboxilo e imidazol. Como inmunodepresor, su acción terapéutica más importante es la reducción de los niveles de autoanticuerpos e inmunocomplejos circulantes, derivada de su acción inhibidora sobre linfocitos B (14).

Aunque estudios de larga duración han demostrado su eficacia sobre la progresión radiológica de la AR, su elevada toxicidad y alta incidencia de reacciones adversas (depresión de médula ósea, cistitis hemorrágica, neumonitis, toxicidad hepática, esterilidad y carcinogénesis) restringe su utilización a pacientes con AR grave complicada con vasculitis necrosante (14, 24). Tanto así que en las recomendaciones de la EULAR para el manejo de la vasculitis, limitan el uso de la CF a pacientes en los que otros tratamientos han fracasado o no han sido tolerados (25).

### 8. FAME biológicos (FAMEb)

#### 8.1. Introducción y nomenclatura.

Los FAMEb son fármacos biológicos recombinantes que reconocen receptores celulares de superficie o moléculas extracelulares con alta especificidad (26). Los medicamentos biológicos son aquellos que contienen uno o más principios activos sintetizados o derivados de una fuente biológica. Esta fuente puede provenir del propio organismo o ser biosintetizada a partir de células vegetales o animales, bacterias, levaduras y virus, mediante técnicas de biología molecular o biotecnológicas que implican la manipulación del material genético. Los primeros medicamentos biológicos fueron fabricados mediante técnicas de ADN recombinante y se aprobaron en la década de los 80. Por ello, muchos de ellos han visto caducar sus patentes facilitando la aparición de sus biosimilares (similar al medicamento de referencia), los cuales tienen un coste mucho menor (27). Debido al número creciente de nuevos fármacos, el equipo del Dr. Smolen en 2014 propuso la nomenclatura con la que actualmente se denominan los

FAME, diferenciando los FAMEb en dos grupos: FAME biológicos originales (FAMEbo) y FAME biológicos biosimilares (FAMEbb) (28).

Aunque pueden existir ligeras diferencias entre ellos, debidas a la complejidad de su naturaleza y a los métodos de producción, los FAMEbb se autorizan por parte de la AEM (Agencia Europea del Medicamento) cuando han demostrado que la variabilidad y las diferencias frente al medicamento de referencia no afectan a la calidad, ni a la seguridad, ni a la eficacia de los mismos (27). El hecho de abrir el mercado a los biosimilares supone una bajada importante del precio de los FAMEb, lo cual permitiría el acceso y las oportunidades de curación o mejoría de la AR en todo el mundo, sobre todo en los lugares con un nivel socioeconómico más bajo, que es precisamente donde hay una mayor prevalencia de esta enfermedad (1).

La recomendación de uso es combinar el FAMEb junto a MTX. A pesar de ello, de 1/3 a 1/4 de los pacientes usan los FAMEb en monoterapia. Esto puede ser debido a múltiples razones: que el tratamiento con MTX esté contraindicado o rechazado por parte del paciente (FAMEsc-“naive”), que se iniciara el tratamiento con MTX pero haya sido discontinuado (pacientes FAMEsc no respondedores, intolerantes o sin adherencia al tratamiento) y, por último, en aquellos pacientes que se encuentran en remisión y están reduciendo la dosis de FAMEsc (26). No obstante, según la EULAR, tanto en los pacientes con contraindicación de MTX o no respondedores con ausencia de factores pronósticos negativos, se debería probar la triple terapia o los FAMEsc LEF y SSZ en monoterapia. Con respecto a su nomenclatura, los FAMEb se denominan según su mecanismo de acción específico (28).

- Inhibidores del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ): Adalimumab (ADA), Certolizumab pegol (CER), Etanercept (ETA), Golimumab (GLM) e Infliximab (INF).
- Moduladores de Células T: Abatacept (ABT).
- Antagonistas de receptores de interleucina 1 (IL-1): Anakinra.
- Antagonista de receptores de interleucina 6 (IL-6): Tocilizumab (TCZ) y Sarilumab
- Depletores de linfocitos B: Rituximab (RTX)

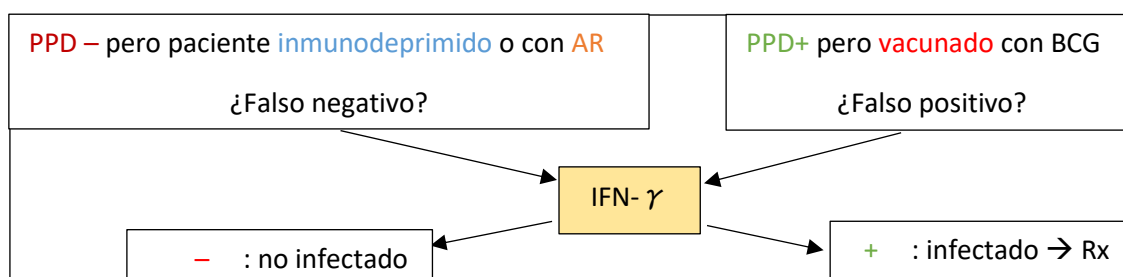
Hasta ahora, la prescripción de FAMEb sigue un esquema que combina la táctica “ensayo- error” con la evaluación de factores propios del paciente, como la preferencia por una determinada vía de administración, frecuencia de uso, apoyo familiar y accesibilidad al hospital, comorbilidades asociadas, así como de la experiencia previa del médico prescriptor. Sin embargo, la llegada de los FAMEbb y el creciente desarrollo de nuevas moléculas y terapias han puesto sobre la mesa factores de índole económico que deben tenerse en cuenta para la sostenibilidad del sistema sanitario (8).

## 8.2. Precauciones previas al tratamiento con FAMEb

En las últimas décadas, la introducción y el creciente uso de agentes biológicos han representado un gran avance en el manejo de las enfermedades inflamatorias. Sin embargo, su uso va ligado a determinados efectos adversos y consecuentemente eso implica una mayor precaución a la hora de su prescripción. En este sentido, antes de iniciar la primera dosis, se debe haber recopilado suficiente información sobre los riesgos potenciales del paciente al que se ha prescrito el medicamento realizándole una serie de medidas de cribado o despistaje de comorbilidad.

Además de lo previamente citado en la introducción sobre la búsqueda de infecciones y citopenias previas al uso de terapias biológicas, se debe intentar evitar su uso en pacientes con alto riesgo de desarrollar una infección. Concretamente existe un riesgo específico de reactivar una TBC latente, conllevando en muchos casos el desarrollo de una enfermedad tuberculosa diseminada y extrapulmonar. Es por tanto necesario realizar la prueba cutánea de la tuberculosis (PPD o Mantoux), que debe ser repetida en 1-2 semanas si es < 5mm de induración por un posible efecto Booster o empuje. Este efecto se produce en personas que hayan estado antiguamente en contacto con el bacilo o vacunadas, y su reacción inicial al PPD está retardada. Actualmente, se prefiere solicitar la cuantificación del IFN- $\gamma$  (quantiferón), el cual elimina los posibles falsos negativos y falsos positivos (ver imagen 3). Si resulta positivo, se realizará la quimiopprofilaxis con Isoniacida durante 9 meses, un mes antes del tratamiento con biológicos (29). Otros autores, apuntan que el inicio simultáneo del tratamiento antituberculoso y la terapia con FAMEb es seguro, especialmente cuando se inicia en dosis más bajas (30). No obstante, antes de empezar la profilaxis, se recomienda solicitar también una radiografía de tórax para excluir enfermedad activa y reducir la posibilidad de falsos negativos, frecuentes en pacientes con AR. Paralelamente, ante el aumento de la población inmigrante, y en función de su procedencia geográfica, se recomienda valorar la posible reactivación de infecciones poco habituales en nuestro entorno (7, 31).

Imagen 5. Interpretación del quantiferón en función del resultado del Mantoux (PPD)



Específicamente en relación con el uso de FAMEb, se debe realizar un despistaje de insuficiencia cardíaca pues es posible un agravamiento de esta durante el tratamiento. Únicamente se permite su uso en el grado funcional I y II de la NYHA (New York Health Association). Así mismo, se debe evaluar la existencia de enfermedad desmielinizante (como esclerosis múltiple), EPID y enfermedad linfoproliferativa previas, ya que son patologías que pueden empeorar o aparecer de novo durante el tratamiento. Se recomienda por tanto evitar su uso en personas con antecedentes claros de tales procesos (3, 17). Por otra parte, se recomienda el uso de vacuna neumocócica y antigripal, contraindicándose aquellas con microorganismos vivos atenuados. Los FAMEb están contraindicados en la lactancia y están clasificados con categoría B de la OMS en el embarazo (7) por lo que se tiende a evitar su uso. Las excepciones son CER y ADA en los que sí se ha aprobado su administración (16). Finalmente, la asociación de varios FAMEb incrementaría el riesgo de infecciones graves y efectos secundarios, sin beneficio clínico demostrado, por lo que actualmente no está permitido (7).

### 8.3. Seguimiento durante el tratamiento y efectos secundarios

La monitorización del paciente debe ser regular y adaptarse a las características propias del mismo, siendo recomendable al menos una evaluación al mes y posteriormente cada 1-4 meses.

Siempre que se indique un tratamiento con terapia biológica se debe instruir al paciente sobre los síntomas de alarma que debe vigilar como posible indicio de algún riesgo de desarrollar un efecto adverso (31). Además de los previamente citados, también se han descrito, aunque infrecuentemente, la aparición de convulsiones, fallo renal, supresión de la medula ósea, síndrome de Stevens Johnson y síndrome lupus-like (7, 17).

A los 3 meses del inicio del tratamiento se debe constatar la mejoría o alcanzar la remisión completa a los 6 meses. Si no, la terapia con FAMEb debe ser ajustada o sustituida por otro biológico, con el mismo o con distinto mecanismo de acción.

Un riesgo importante del tratamiento con fármacos biológicos es que, debido a su inmunogenicidad, pueden producir el desarrollo de anticuerpos anti-fármacos (en inglés anti drugs antibody o ADAbs) (17). Se ha identificado la presencia de ADAbs como un factor importante que contribuye al fracaso del tratamiento y al aumento del riesgo de efectos adversos en los pacientes que FAMEb. Esto es debido a la formación de inmunocomplejos entre los ADAbs y los FAMEb, pudiendo aumentar la eliminación y reducción de sus niveles séricos, con un efecto neutralizante directo impidiendo la unión del fármaco con su diana. Muchos factores pueden influir en la inmunogenicidad, incluyendo factores específicos del FAMEb (su estructura), factores relacionados con el tratamiento (uso de terapias concomitantes, dosificación, administración continua o intermitente) y factores relacionados con el paciente (predisposición genética, comorbilidades, situación de la enfermedad en ese momento) (32).

#### A. Infliximab (INF)

En 1994 se realizó el primer ensayo clínico aleatorizado con infliximab en pacientes con AR progresiva que previamente habían fracasado con al menos una terapia FAMEsc (33). La aprobación en 1998 de este antiTNF- $\alpha$  junto a Etanercept, supuso una revolución en el tratamiento de la AR resistente (32). El nombre del FAMEbo es Remicade®, pero actualmente existen tres biosimilares comercializados: Flixabi®, Inflectra®, Remsima®. INF es un anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino (75%: 25%). La región constante está hecha de IgG1 humana, y la región variable murina (17).

Las inmunoglobulinas se componen de dos tipos de cadena: cadena pesada (H) y cadena ligera (L). Cada una de las cadenas tiene una región variable (VH y VL) y una región constante (CL, CH1, CH2, CH3). Entre las cadenas pesadas encontramos una “bisagra” que separa un segmento superior (Fab o fracción de unión con el antígeno) e inferior (fracción cristalizable o Fc). Fc puede unirse a proteínas o un receptor específico de los basófilos, eosinófilos o células cebadas, por lo que induce la respuesta inmunológica específica que eliminará al antígeno. Los dominios variables de cada inmunoglobulina en el fragmento Fab garantizan su especificidad por un antígeno determinado. El dominio CH2 activa el primer componente de activación del complemento (C1). Una región del dominio CH1 sirve como plataforma de activación del complemento C3, de los cuales 3 están involucrados en su unión covalente (34).

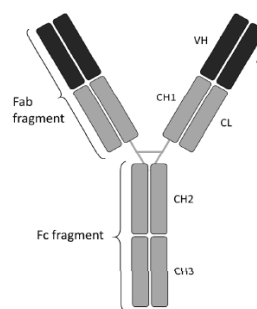


Imagen 6. Estructura de INF (35).

Para entender el mecanismo de acción de INF es preciso conocer más en detalle cuál es el papel que desempeña el TNF- $\alpha$  en la respuesta inflamatoria, ya que es la diana contra la que actúa. Como se ha expuesto en la introducción, TNF- $\alpha$  es una citoquina proinflamatoria que ejerce un efecto pleiotrópico en varios tipos de células mediante la activación del NF- $\kappa$ B, la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK) y la activación de la vía de las caspasas. En la respuesta inflamatoria no solo está implicada su forma soluble madura (sTNF), sino también su forma precursora transmembrana (tmTNF) (35). El tmTNF actúa como un ligando de los receptores de TNF- $\alpha$ , y transmite señales a otras células portadoras de tmTNF (células productoras de TNF- $\alpha$ ) como neutrófilos, macrófagos, células endoteliales y fibroblastos, desempeñando un papel clave en la regulación de la inflamación local (34, 35). Mediante este mecanismo, el TNF- $\alpha$  realiza una serie de funciones biológicas fundamentales para la defensa contra los patógenos: promueve la cascada de citoquinas inflamatorias (IL-1, IL-6 y IL-8), promueve la diferenciación de monocitos/macrófagos, y aumenta la diapédesis leucocitaria al incrementar la permeabilidad endotelial y la expresión de las moléculas de adhesión celular (34).

INF forma rápidamente complejos estables con TNF- $\alpha$ , impidiéndole unirse a sus receptores (20) y por tanto desempeñar su acción biológica proinflamatoria, en el caso de la AR, tanto a nivel local como sistémico. Cada molécula de INF es capaz de unirse y, por tanto, de neutralizar, a dos moléculas de TNF- $\alpha$  (35). Además, cada homotrimerico TNF- $\alpha$  puede ser neutralizado por hasta tres moléculas diferentes de INF, bloqueando así todos los sitios de unión de los receptores (34).

La vía de administración de este fármaco es intravenosa, con dosis de 3-10mg/kg cada 4-8 semanas (31). Esta vía de administración es causa de reacciones relacionadas con la inyección debido a su porción murina, que actúa como inmunógeno (33). Los efectos adversos más frecuentes son el rash cutáneo y la fiebre. Por otra parte, en diversos estudios se detectaron ADABs hasta en el 50% de los pacientes tratados con INF o sus biosimilares (32).

Además de su uso en la AR, tanto combinado con FAMEsc como en monoterapia, INF está aprobado para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, artritis psoriásica, psoriasis en placas y espondilitis anquilosante (34, 16).

#### B. Adalimumab (ADA)

Adalimumab (Imagen 4) es un anticuerpo monoclonal antiTNF- $\alpha$  (35) que lleva en comercialización desde 2003 bajo el nombre de Humira®. La dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas. Está indicado como segundo escalón en el tratamiento de la AR, combinándolo con MTX ante la falta de respuesta del mismo. ADA en monoterapia también es seguro y eficaz, pero en menor medida que en la terapia combinada (36).

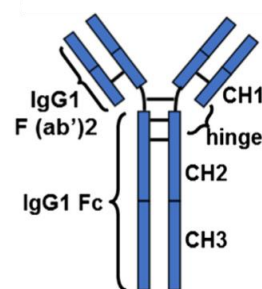


Imagen 7. Estructura de ADA (35).

ADA es un anticuerpo monoclonal antiTNF- $\alpha$  totalmente humanizado indistinguible del IgG1 humano. Junto a Golimumab e Infliximab inducen citotoxicidad mediada por el complemento más potentemente que ETA, debido a que posee la porción FC de la inmunoglobulina, cuyo dominio CH2 activa al primer componente del complemento (C1). Los dominios CH2 y CH3 de la IgG1 humana, están involucrados en la unión a los receptores Fc de las células efectoras, lo que

conduce a su lisis. ADA induce, junto a INF, mayor apoptosis que GLM, posiblemente debido a la diferencia de epítomos entre estos anticuerpos (35).

ADA es normalmente bien tolerado, siendo su tasa de discontinuación debido a efectos adversos menor al 10 % (37). Los efectos secundarios más comunes son las reacciones del lugar de inyección 20% (37) y las infecciones del tracto respiratorio superior. Como el resto de su grupo, incrementa el riesgo de padecer infecciones, entre las que se encuentran la reactivación de TBC e infecciones fúngicas (35).

Además de los efectos secundarios comunes al resto de FAMEb, se ha descrito la aparición o agravamiento de lesiones psoriásicas en pacientes tratados con ADA, lo cual es llamativo pues se utiliza en el tratamiento de dicha patología. Otras patologías dermatológicas que se han descrito con el uso de ADA son infecciones cutáneas, eczema, tumores, queratosis actínica, vasculitis y úlceras (37).

ADA es el FAMEb con mayor número de indicaciones terapéuticas aprobadas del grupo: AR, artritis psoriásica, artritis juvenil idiopática, placa psoriásica, enfermedad inflamatoria intestinal, hidradenitis supurativa y uveítis (34).

#### C. Golimumab (GLM)

Con similares características a ADA (Imagen 4), se aprobó en 2009 Golimumab, con el nombre original Simponi®. Es un antiTNF- $\alpha$  de segunda generación más reciente y por esta razón la experiencia clínica es menor en comparación con los más antiguos como el INF, ETA y ADA (inhibidores de TNF de primera generación). El GLM es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 producido por una línea celular de hibridoma murino con tecnología de ADN recombinante (38). Al igual que el resto de agentes antiTNF- $\alpha$ , forma complejos estables de gran afinidad con las dos formas bioactivas del TNF- $\alpha$ . Al poseer la estructura completa del anticuerpo, GLM al igual que ADA e INF es capaz de producir citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y del complemento de las células efectoras que expresan tmTNF $\alpha$ , pero con un efecto apoptótico más débil que los anteriormente citados FAMEb. No obstante, ninguno de ellos se une al TNF- $\beta$  (34).

Tiene la ventaja de su comodidad de administración, pues se realiza mediante inyección subcutánea 1 vez al mes en dosis de 50 mg, lo cual favorece el cumplimiento terapéutico por parte del paciente (34). El GLM muestra una farmacocinética proporcional a la dosis y por eso los pacientes con mayores pesos corporales pueden tener que aumentar la dosis a 100 mg al mes, teniendo en cuenta el aumento del riesgo de ciertas reacciones adversas graves (38).

El GLM es generalmente una opción terapéutica bien tolerada. Los efectos adversos más comunes son las infecciones de las vías respiratorias superiores, la elevación de transaminasas y reacciones en relación al lugar de la inyección. La incidencia de TBC, infecciones oportunistas, linfoma y desmielinización parece ser mayor entre los pacientes que recibieron la dosis de 100 mg (38). En cuanto a la inmunogenicidad, el GLM y el ETN fueron los menos inmunogénicos, mientras que los más inmunogénicos fueron el INF, ADA y el CTZ respectivamente (34, 38).

GLM está indicado en el tratamiento de la colitis ulcerosa, artritis psoriásica, artritis juvenil y espondilitis anquilopoyética. Aunque esté aprobado su uso en monoterapia y en combinación con MTX, se suele usar como FAMEb de segunda línea, ante el fallo de un primer biológico (34).

#### D. Certolizumab pegol (CER)

Certolizumab pegol (Imagen 5) (original Cimzia®) es un fragmento Fab de un anticuerpo humanizado recombinante antiTNF- $\alpha$  (16). Se clasifica como recombinante pues el anticuerpo del que proviene se ha sintetizado insertando las regiones determinantes de la complementariedad (CDR) de un anticuerpo murino, en un anticuerpo humano de clase IgG1. Las CDR son las regiones encargadas de contactar con el TNF- $\alpha$ . CER debe su nombre a su conjugación con dos moléculas de polietilenglicol (PEG). Mediante esta pegilación, se persigue mejorar la farmacocinética y la eficacia terapéutica al aumentar la hidrofiliidad, la vida media del fármaco (34, 16), la reducción de los eventos adversos relacionados con el lugar de la inyección y la ausencia de paso a la placenta (17). CER se autoadministra por vía subcutánea en dosis de 400 mg en las semanas 0, 2 y 4, seguido de una dosis de mantenimiento de 200 mg cada 2 semanas (7).

A diferencia de los demás anticuerpos antiTNF- $\alpha$ , el CER no contiene la región Fc. Esto implica que no podrá fijar el complemento, siendo incapaz de inducir citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y dependiente del complemento de las células efectoras que expresan tmTNF $\alpha$ . Su mecanismo de acción radica en la formación de complejos estables con las dos formas bioactivas del TNF- $\alpha$ , sTNF $\alpha$  y tmTNF $\alpha$ , consiguiendo su neutralización (34).

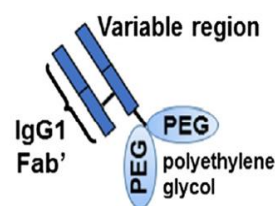


Imagen 8. Estructura de CER (35)

Al igual que el resto de su grupo, CER puede aumentar el riesgo de infecciones severas respecto a la población general. Algunos estudios lo han asociado a un mayor riesgo de infección respecto a otros agentes antiTNF- $\alpha$  como GLM, ADA o ETA (34). Algo a destacar es que junto a ADA, el empleo de CER está permitido en el embarazo. Por último, además de su indicación en la AR, la EMA aprueba su uso en espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y psoriasis en placas. La FDA lo incluye en el tratamiento en la enfermedad de Chron (16, 17, 34).

#### E. Etanercept (ETA)

En noviembre de 1998, Etanercept (Imagen 6) es aprobado por la FDA para el tratamiento de la AR moderada-severa, con el nombre Enbrel®. ETA es una proteína de fusión dimérica con dos sitios de unión de ligandos extracelulares al TmTNF2, unido por la región bisagra a los dominios CH2 y CH3 de la región Fc de la IgG1 humana. Al actuar como un receptor señuelo, el ETA bloquea la unión del sTNF $\alpha$  a los receptores de la superficie celular del TmTNF2 siendo capaz de producir citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. Además de actuar contra el TNF- $\alpha$ , actúa contra el TNF- $\beta$ , producida por linfocitos T activados (linfotóxina). Sin embargo, la falta del dominio CH1 (que sirve como el principal sitio de unión para el factor de complemento C3) confiere una citotoxicidad dependiente del complemento significativamente menor en comparación con los anticuerpos de longitud completa (32).

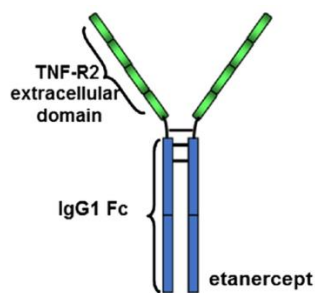


Imagen 9. Estructura de ETA (35).

Por otra parte, cada molécula de ETA sólo es capaz de unirse a un TmTNF2 en una relación de 1:1, dejando un sitio de unión al receptor libre incluso a grandes concentraciones. Su



especificidad por TNFR2 supone una desventaja si lo comparamos con otros antiTNF- $\alpha$ , los cuales pueden unirse tanto al tipo 1 como al 2. Esto es debido a que la tasa de disociación ligando receptor es más rápido para el TNFR2 que para el TNFR1, lo que sugeriría que el ETA conduce a una neutralización más transitoria de las funciones biológicas del TNF $\alpha$  en comparación con los otros agentes del grupo (34).

No obstante, ETA tiene la ventaja de que es considerado en distintos análisis como el agente antiTNF- $\alpha$  con un menor riesgo asociado de complicaciones (34). Por ejemplo, comparándolo con INF, éste induce TBC e infecciones granulomatosas más frecuentemente que ETA (35). Otros estudios destacan la menor incidencia de desarrollo de tumores malignos en los 6 primeros meses de tratamiento, en comparación con CER y Tocilizumab los cuales son indicados como de alto riesgo (39). Al igual que el resto de FAMEb, se han notificado reacciones hematológicas (pancitopenia, anemia aplásica), neurológicas (desmielinización central y periférica) y autoinmunes graves (lupus y vasculitis).

El biosimilar de ETA aprobado en España (Benepali®) y otros biosimilares aprobados por la FDA, han demostrado un perfil de eficacia y seguridad comparable al original (37), con una inmunogenicidad aparentemente menor que el mismo (13). La incidencia de aparición de ADABs en los estudios de ETA es de un 20%, mucho menor que Rituximab (34).

Su uso está aprobado en monoterapia, pero los estudios respecto a su eficacia en esta indicación son controvertidos. Las guías indican que no se ha demostrado mayor eficacia en monoterapia que en combinación con MTX, siendo esta la principal indicación (7). Se administra por vía subcutánea, de manera que el paciente puede autoadministrarse 25 mg dos veces por semana o 50 mg cada semana (26). Sus indicaciones aprobadas incluyen también la espondilitis anquilosante, artritis juvenil idiopática, artritis psoriásica y psoriasis en placas (34).

#### F. Rituximab (RTX)

Los agentes anti-CD20 son Rituximab (original Mabthera®) y el biosimilar Truxima® (19). RTX recibió en julio de 2006 la aprobación de la AEM para el tratamiento de la AR (41). En este caso, su acción como inmunodepresor se debe a su unión específica al antígeno CD20, una fosfoproteína transmembrana no glucosilada, expresada en los linfocitos pre-B y B maduros (19). De esta manera, representa una estrategia biológica novedosa y diferente del tratamiento de la enfermedad. Su objetivo persigue disminuir el número de células B responsables de la inflamación y presentación de antígeno que da lugar a la activación de los linfocitos T, producción de autoanticuerpos y de citoquinas proinflamatorias. RTX produce una depleción selectiva de linfocitos B (linfocitos CD20 positivos) a través de tres mecanismos: lisis del linfocito B mediada por complemento, citotoxicidad celular e inducción de apoptosis (40).

Al igual que los FAMEb antiTNF- $\alpha$ , su uso puede aumentar el riesgo de padecer infecciones o reactivar las latentes. La reacción más frecuente es la debida al punto de inyección. Otro de los efectos adversos más frecuentes son la hipertensión arterial y exacerbación inicial de la AR, lo que puede llevar a discontinuar precozmente el tratamiento (40). La terapia con RTX está menos relacionada con el agravamiento de enfermedad intersticial pulmonar (EPID) debido a la AR, lo cual lo hace una alternativa preferible a los antiTNF- $\alpha$  en este tipo de pacientes (41).

La administración se realiza en dos dosis de 1g, separadas con un intervalo de 2 semanas. RTX está ampliamente extendido en el tratamiento del linfoma No Hodgkin, estando también indicado en el pénfigo vulgar, granulomatosis con poliangéitis, poliangéitis microscópica y leucemia linfática crónica. En el caso de la AR, ha demostrado beneficios en el tratamiento de complicaciones como la vasculitis y la crioglobulinemia (42).

#### G. Tocilizumab (TCZ)

Tocilizumab (Roactemra®) fue aprobado en España en 2009 de tal manera que su eficacia y efectividad en el tratamiento de la AR están bastante bien establecidas. TCZ es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une específicamente a los receptores de interleucina 6 (IL-6R) solubles y de membrana, bloqueando la señalización bioquímica de estos. La IL-6 es una citoquina proinflamatoria pleiotrópica producida por diversos tipos celulares incluidas células T y B, monocitos y fibroblastos. Actúa junto con la IL-1 en la inducción de la síntesis de proteínas de fase aguda hepática, sobre todo de fibrinógeno (19), participa en la activación de los linfocitos T, en la inducción de secreción de inmunoglobulina y la estimulación de la hemopoiesis. Al antagonizar a la IL-6, TCZ consigue disminuir, en un plazo de 2 semanas, los biomarcadores de la AR en los pacientes tratados y frenar la progresión de su enfermedad (43).

En cuanto a sus interacciones, TCZ puede disminuir la expresión de los citocromos CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 (las IL aumentan su expresión durante los procesos inflamatorios crónicos), por lo que puede aumentar el metabolismo de los fármacos que son sustratos de estas enzimas (43). La inhibición de la IL-6 puede interferir con la homeostasis endotelial intestinal y tiene un mayor riesgo de perforaciones intestinales en pacientes con factores de riesgo, como la diverticulitis (5). Como fármaco biológico inmunodepresor, las contraindicaciones y precauciones previas a su empleo son similares al resto de FAMEb, hallando entre sus reacciones adversas más frecuentes las infecciones de vías respiratorias altas y la hipercolesterolemia. También se ha descrito hipertensión arterial, elevación de transaminasas, teratogenicidad, infecciones relacionadas con el lugar de inyección y empeoramiento inicial de los síntomas de la enfermedad. El riesgo de inmunogenicidad es muy bajo en comparación con otros FAMEb, solo el 1.6% de pacientes desarrollaron ADAb a los 6 meses de tratamiento con TCZ (43).

Este biológico se administra con una dosis de 8mg/kg por semana (tanto por vía intravenosa como subcutánea), debido a lo cual aumenta la adherencia terapéutica pues el paciente puede autoadministrarse su dosis semanal. Su bajo riesgo de inmunogenicidad, la flexibilidad de administración y su mecanismo de acción, parecen tener algunas ventajas en comparación con otros biológicos lo que le convierte en un FAMEb de primera línea en el tratamiento de la AR, tanto en monoterapia (en los supuestos ya descritos) como combinado con MTX (16, 43). Otras indicaciones aprobadas para el uso de TCZ son la artritis idiopática juvenil sistémica, la poliartritis idiopática juvenil, la esclerodermia y la arteritis de células gigantes en adultos (43).

#### H. Sarilumab

Sarilumab (Kevzara®) es un anticuerpo monoclonal humano de la subclase IgG1 dirigido contra el receptor de la IL-6, el mismo mecanismo de acción que TCZ. Es un FAMEb muy novedoso, ya que se aprobó en España muy recientemente, en octubre de 2018, para el tratamiento de la AR moderada-grave (44).

La principal fuente de variabilidad farmacocinética del sarilumab es el peso molecular del fármaco. Al igual que el TCZ, interacciona con los fármacos sustratos de la CYP3A4 (como la simvastatina) y al ser una molécula muy similar produce los mismos efectos adversos. Otra diferencia es la frecuencia de administración, en vez de semanalmente se administra cada 2 semanas (45).

Ha demostrado tanto su efectividad y su seguridad, empleando en su comparación como fármaco de referencia a ADA (45). En general, la información disponible no permite establecer diferencias entre sarilumab y otros fármacos biológicos, incluido TCZ, o FAMEsd, en el manejo de la AR. En relación a la seguridad, no se han observado hasta la fecha nuevas señales o reacciones previamente no descritas para agentes biológicos. Es por todo ello que actualmente su uso se reserva como segunda o tercera línea de tratamiento (44).

### I. Abatacept (ABT)

Abatacept (Orencia®) (Imagen 7) es un FAMEb que se encuentra en el grupo de “moduladores de células T”. En 2016, la EMA aprobó su empleo (intravenoso y subcutáneo) para el tratamiento de la AR altamente activa y progresiva en pacientes no previamente tratados con MTX (46, 47).

ABT es una proteína de fusión soluble recombinante humanizada. Está formada por el dominio extracelular del antígeno 4 asociado al linfocito-T citotóxico humano (CTLA-4) y la porción Fc de una IgG1 humana, que ha sido obtenida mediante tecnología de ADN recombinante de ADN en células del ovario del hámster chino (46, 47). Ha sido modificado para reducir la capacidad de la región Fc de inducir citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y dependiente del complemento. ABT es el primer compuesto biológico cuyo objetivo principal es modular la activación de los linfocitos T para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias (46). Como se ha citado anteriormente, las células T CD4+ son las células predominantes en los infiltrados inflamatorios en la sinovial de los pacientes con AR (47).

EL CTLA-4 es una proteína reguladora transmembrana que solo es expresada sobre la superficie de los linfocitos T cuando están activados (19). La activación completa de los linfocitos T requiere dos señales proporcionadas por las APC (células presentadoras de antígeno): el reconocimiento de un antígeno específico por un receptor del linfocito T, capaz de unirse al complejo antígeno-HLA presente en los macrófagos y las células dendríticas (señal 1) y una segunda señal coestimuladora (señal 2). La vía de coestimulación mayor implica la unión de las moléculas CD80 y CD86, sobre la superficie de las APC, al receptor CD28 en los linfocitos T. El mecanismo de acción de ABT radica precisamente en bloquear la segunda señal coestimuladora de los linfocitos T producida a través de la interacción CD80/86-CD28. (46, 47).

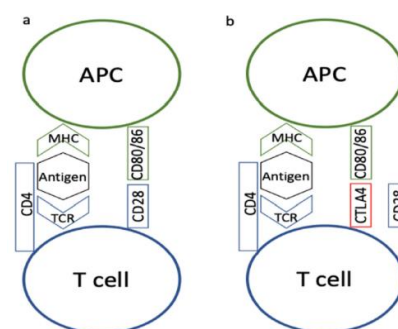


Imagen 10. Mecanismo de acción de ABT (47).

Tanto el CD28 como el CTLA-4 pueden unirse a las proteínas CD80 y CD86, por lo que ABT (poseedor del CTLA-4), compite directamente con el CD28. De hecho, el CTLA-4 se une a las proteínas CD80/86 con mayor afinidad que el CD28 (19). Al desplazar al CD28 inhibe la señal

coestimuladora y, de esta manera, impide la activación de las células T. Con ello, consigue disminuir la producción de TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-6 y los niveles de FR y PCR (46, 47).

Al igual que los demás FAMEb, los pacientes presentan más riesgo de infecciones graves, especialmente si se usa junto con MTX. Las reacciones adversas son similares al resto de FAMEb, con la excepción de que ABT se considera más seguro, sobre todo comparándolo con MTX, con respecto a la aparición de EPID (48). Aunque no existe una recomendación fuerte al respecto, se prefiere su uso frente al resto de tratamientos en pacientes que ya tenían enfermedad pulmonar intersticial o que la han desarrollado fruto del tratamiento (7).

#### J. Anakinra

La IL-1 es una de las principales responsables de la activación de los osteoclastos presentes en el espacio articular, directamente relacionados con la formación del pannus, responsable de la destrucción del cartílago, de los ligamentos y, en definitiva, del hueso subcondral en la AR (19). Además, los niveles de IL-1 de clase B en el plasma y en el líquido sinovial de los pacientes con AR están fuertemente correlacionados con la actividad de la enfermedad y la enfermedad erosiva. La IL-1 liberada en la inflamación que se produce en la AR, debe unirse a sus receptores específicos para desarrollar sus efectos proinflamatorios. Por lo tanto, se formuló la hipótesis de que un desequilibrio entre los receptores y la IL, podría modificar el curso de la enfermedad (49). Con este objetivo se desarrolló Anakinra (Kineret®), una forma recombinante del receptor de la IL-1 (IL-1R), que actuaría como antagonista de dicho receptor. Anakinra fue sintetizado mediante tecnología del ADN recombinante a partir de células de *Escherichia coli* (19).

Característicamente, además de los efectos adversos comunes al resto de FAMEb, entre las infecciones graves de los pacientes tratados con Anakinra se encuentran la neumonía, la osteomielitis, la celulitis, la bursitis, el herpes zoster, y la gangrena, pudiendo llevar a la muerte. Sin embargo, la TBC y las infecciones oportunistas tienen una menor incidencia durante el tratamiento, lo que probablemente refleja su impacto diferencial, en comparación con los antiTNF- $\alpha$ , sobre los microorganismos intracelulares. El riesgo de mayores efectos adversos se incrementa a mayor dosis de la habitual ( $\geq 100$  mg/día). Su inmunogenicidad se encuentra entre las más altas, hasta el 50 %. Otra desventaja respecto a determinados FAMEb es su forma de administración porque la dosis es diaria vía subcutánea, luego podría ser determinante en la adherencia terapéutica. Al igual que los inhibidores de la IL-6, Anakinra disminuye la actividad del CYP450 (49).

Anakinra está igualmente indicado en la enfermedad Still del adulto y los síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS, por sus siglas en inglés) en los niños (16).

### 9. FAME sintéticos dirigidos (FAMEsd)

Ante la necesidad de proporcionar otro escalón de tratamiento a los pacientes que no habían respondido a los FAMEb, se desarrollaron los FAMEsd. Son fármacos sintetizados (no biológicos) para actuar contra una diana terapéutica específica. Los actualmente comercializados son los inhibidores de la vía de señalización JAKSTAT o JAKinibs (8).

Las Janus Quinasas (JAK) son una familia de cuatro enzimas, las tirosincinasas no receptoras (JAK-1, JAK-2, JAK-3 y TYK-2) que son críticas en la señalización intracelular de las citoquinas y están fuertemente implicadas en muchas enfermedades inflamatorias (13). Las JAK actúan por parejas y cada uno de los pares tiene unas determinadas acciones biológicas (Imagen 8) (7).

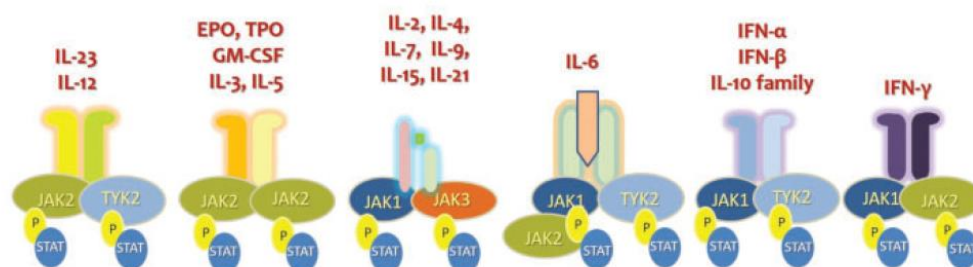


Imagen 11. Acciones de las JAK (51)

Los receptores celulares, al ser activados mediante otras moléculas como por ejemplo las citoquinas, activan al grupo de proteínas de las JAK, que forman parte de las vías de señalización destinadas a la regulación de la expresión génica (7). Al activarse, las JAK quinasas se auto y/o transfosforilan entre sí, seguido de la fosforilación de los transductores de señal y los activadores de transcripción (STAT). Los STAT migran al núcleo para modular la transcripción de genes efectores, muchos de ellos implicados en la patogénesis de la inflamación y la patogenia de la AR (13). De esta forma, la transducción de señales intracelulares JAK/STAT da lugar a los interferones (IFN), a una variedad de citoquinas y factores endocrinos. Dada la amplia gama de citoquinas y hormonas de señalización que se pueden modular a través de la vía JAK/STAT, múltiples enfermedades pueden ser moduladas terapéuticamente a través de la inhibición de las JAK (7).

- JAK-1 es uno de los objetivos en el área de la enfermedad inmunoinflamatoria. Interactúa con los otros JAK para transducir la señalización proinflamatoria impulsada por las citoquinas.
- JAK-2 participa en una serie de señales de diferenciación en hematopoyesis modulando proteínas como la eritropoyetina (EPO), trombopoyetina (TPO), hormona del crecimiento y GM-CSF. JAK-2 está implicada en distintas enfermedades como los síndromes mieloproliferativos crónicos.
- La expresión de JAK-3 se limita al linaje linfóide y su pérdida conduce a la deficiencia inmune combinada severa. Por ello, su inhibición es beneficiosa para el tratamiento del rechazo del trasplante de órganos y en enfermedades inmunoinflamatorias (7).

#### a) Tofacitinib (TOFA)

Tofacitinib (Xeljanz®) fue el primer FAMEsd aprobado por la FDA en 2012, en monoterapia o en asociación con MTX, para el tratamiento de la AR moderada-grave en pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a este último (13). Sin embargo, no fue aprobado por la AEM hasta Marzo de 2017, un mes después que BARI. La aparición de este fármaco en el tratamiento de la AR, supuso un gran hito tanto por su novedoso mecanismo de acción, como por su vía de administración. TOFA se administra diariamente por vía oral (dosis de 5 mg cada 12 horas), lo que favorece la adherencia al tratamiento y evita efectos adversos relacionados con la administración subcutánea, como las infecciones del lugar de inyección (50).

Su mecanismo de acción radica en su capacidad para atravesar la membrana citoplasmática e inhibir principalmente el JAK-1 y el JAK-3 (13). Sin embargo, los JAKinib de primera generación, como TOFA y BARI, no muestran una especificidad tan alta como se desearía ya que realmente producen la inhibición de los 4 miembros de la familia JAK. La selectividad contra JAK específicos es una característica deseable de los JAKinib más recientes, lo que tendrá beneficio principalmente en la mitigación de los efectos secundarios (51).

Entre sus reacciones adversas destacan la hipercolesterolemia, las elevaciones de creatinina, enzimas hepáticas y creatina fosfoquinasa (CPK), las infecciones pulmonares graves, trombocitosis, leucopenia, infección de las vías respiratorias o del tracto urinario y linfoma (13). Uno de los eventos más característicos acompañados al tratamiento con FAMEsd es la reactivación de herpes zóster. También está asociado a un riesgo elevado de tromboembolismo pulmonar y trombosis venosa profunda (52).

En los últimos años, varios estudios mostraron el perfil de eficacia y seguridad de TOFA en pacientes con AR, por lo que se ha incluido en la recomendación de la EULAR para el tratamiento de la AR después del fracaso de al menos un FAMEb (13). También está aprobado su uso para el tratamiento de la artritis psoriásica y para la colitis ulcerosa (50).

#### b) Baricitinib (BARI)

En 2017 se aprobó el Baricitinib (Olumiant®) por la AEM como tratamiento para la AR moderada-grave tanto en monoterapia como combinado con MTX. BARI debe su acción antiinflamatoria e inmunomoduladora a la inhibición selectiva y reversible de JAK-1 y JAK-2 (13).

Al compartir el mismo mecanismo de acción, no existen grandes diferencias respecto a los efectos adversos entre BARI y TOFA, salvo determinados aspectos. Entre estos, se encuentra una mayor incidencia de reactivación del herpes zoster, alteraciones menores en el recuento linfocitario y plaquetario y un mayor grado de anemia. Esto podría explicarse por el efecto sobre el JAK-2 (51). En general, las infecciones graves como efecto adverso se producen con una incidencia similar a las otras terapias de la AR grave como los FAMEb (52).

La dosis habitual de BARI son 4 mg al día por vía oral pero si se logra mitigar la enfermedad se puede reducir a 2 mg (50). Los diferentes ensayos clínicos y estudios comparativos entre los distintos FAMEb o FAMEsd indican una eficacia similar entre ellos, aunque algunos estudios han demostrado una mayor eficacia a BARI + MTX que la terapia de control con ADA + MTX (5). No obstante, según las vías de posicionamiento terapéutico y basándose éstas en la mayor experiencia de uso con los FAMEb de primera generación, se debe dar preferencia a estos últimos. La AEM considera importante el beneficio de la administración oral de los FAMEsd, pero afirma que para realizar la selección correcta, a igual eficacia y similar seguridad, debe primar el criterio de eficiencia (53).

#### c) Upadacitinib

Upadacitinib (Rinvoq®) es un JAKinib autorizado por la AEM en diciembre de 2019 para AR activa de moderada a grave, y está pendiente de comercializarse en España (16). Está diseñado para dirigirse únicamente contra JACK-1, aunque probablemente actúe también frente a JAK-2. Ha demostrado su eficacia como 2º escalón y ante el fallo de otro FAMEb de la clase antiTNF (5). Está aprobado en monoterapia y en combinación con MTX a una dosis de 15 mg al día. No

obstante, parece que Upacitinib, al igual que le ocurría a BARI y TOFA, tiene un mayor riesgo de trombosis venosa, un efecto adverso cuya causa aún no es entendida completamente, lo que dificulta que pueda reducirse en los siguientes FAMEs que se desarrollen (51). En este sentido, además del riesgo común de reactivación de infecciones latentes, Upadacitinib produce una serie de alteraciones analíticas como el descenso de la hemoglobina, elevación de transaminasas, hiperlipidemia y disminución del recuento absoluto de linfocitos y neutrófilos que deben ser evaluados. En el caso de que el paciente tenga niveles bajos de dichos parámetros antes de iniciar el tratamiento, este se deberá posponer hasta su normalización. Es preciso vigilar también la posible aparición de linfoma y cáncer no melanoma. Por último, Upadacitinib se metaboliza mayoritariamente por el CYP3A4, por tanto su acción puede verse afectada por la administración concomitante de otros fármacos (16).

## 10. Otros fármacos en estudio

Desde que se conoció el novedoso mecanismo de acción y eficacia de los FAMEs se intentan desarrollar nuevas moléculas más específicas y con mejor perfil de seguridad. Es el caso de Filgotinib (contra JAK1) y Peficitinib (contra JAK3 y JAK1), encontrándose actualmente ambos en la fase 3 de su desarrollo. Los datos publicados hasta el momento de Filgotinib sugieren que podría tener un perfil de seguridad mejor, pues en los ensayos de laboratorio no se observaron alteraciones en la función hepática, descenso de la hemoglobina y linfocitos. Un caso remarcable es el de Solcitinib, un inhibidor selectivo del JAK1 que no pudo continuar su desarrollo debido a que producía el Síndrome de DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptom) (51).

En el campo de los anticuerpos monoclonales, el siguiente FAMEb contra el receptor de IL6 que pretendía ser aprobado en 2017 fue Sirukumab, pero fue denegado al parecer debido a la falta de seguridad a largo plazo (54). Otros anti IL-6 en fases menos avanzadas de desarrollo son Clazakizumab y Olokizumab (8).

Existen otros nuevos mecanismos de acción en desarrollo para el tratamiento de la AR incluyen la inhibición de GM-CSF, y la utilización de células madre mesenquimales. Mavrilimumab es el primer anticuerpo monoclonal dirigido contra la cadena  $\alpha$  del GM-CSF (8). Se trata de un factor estimulante de crecimiento hematopoyético responsable de la proliferación y diferenciación de células de la línea mieloide. Es secretado principalmente por linfocitos B y T, condrocitos, fibroblastos, osteoblastos. Al mismo tiempo, como se ha destacado en la introducción, juega un papel destacado como mediador inflamatorio junto al resto de citoquinas. Por ejemplo, favorece la diferenciación de los macrófagos a M1, inductores de la producción de IL6 e IL-23 quienes activan de nuevo a los linfocitos y a su vez de nuevo la cascada inflamatoria. Así mismo, GM-CSF es una molécula clave en la regulación de la homeostasis del surfactante pulmonar y, en consecuencia, se han planteado la posible toxicidad pulmonar como posible efecto adverso grave fundamental. Sin embargo, la mayor parte de los efectos adversos descritos en los ensayos de fase 2 han sido de carácter leve-moderado y en muy poca proporción neutropenia e infecciones graves. No obstante, es necesario un ensayo de fase 3 para demostrar su eficacia y su seguridad (55).

## 11. Conclusiones

Aunque el metotrexate (MTX) continúa siendo el fármaco inicial de elección, las nuevas terapias han supuesto una revolución en la forma de abordar la AR altamente activa (especialmente con alteraciones radiográficas). El hecho de tener terapias tan eficaces en los pacientes que no han respondido al primer escalón de tratamiento, supone un avance sin precedentes en el campo de la reumatología.

Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales (FAMEsc), entre los que se incluye el MTX, fueron los primeros tratamientos empleados para frenar la progresión de la AR. Sin embargo, estos fármacos no eran capaces de dar respuesta a todos los pacientes y, al no tener una diana específica del proceso inflamatorio implicado en la AR, daban lugar a múltiples efectos sistémicos indeseados sin alcanzar un balance riesgo-beneficio favorable. De hecho, algunos como la ciclosporina A, la ciclofosfamida y las sales de oro han sido prácticamente abandonados por este motivo.

Con el objetivo de disminuir el número de reacciones adversas y aumentar la efectividad de los FAMEsc, se desarrollaron los FAME biológicos (FAMEb). Los primeros en comercializarse fueron los inhibidores del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (antiTNF- $\alpha$ ) y, posteriormente, los antagonistas de los receptores de IL-1 e IL-6, rituximab (anti CD20) y abatacept (modulador de linfocitos T). Todos ellos son muy eficaces en combinación con MTX y, en el caso de que este no se pueda administrar, en monoterapia. En este sentido, no hay datos que indiquen la superioridad en la eficacia (entendida esta como disminución de la progresión radiográfica y la remisión clínica de la enfermedad) de uno sobre otro. De hecho, hay variaciones en cada paciente, que hacen que tras el fracaso de uno pueda responder a otro, incluso con el mismo mecanismo de acción. De modo que, la decisión de prescribir un FAMEb se basará en aspectos económicos, experiencia previa de uso y sobre todo su perfil de seguridad según comorbilidades del paciente, de manera que podamos en cada caso realizar una terapia más personalizada e individualizada.

Posteriormente, debido a que sigue habiendo pacientes que no responden a los fármacos anteriores, han seguido desarrollando nuevas moléculas con mecanismos de acción completamente distintos a los previos. Es el caso de los FAME sintéticos dirigidos (FAMEsd), sintetizados para actuar específicamente contra la vía intracelular de producción de IL, evitando la transducción de señales JAK/STAT y, en consecuencia, impidiendo el desarrollo de toda la cascada inflamatoria.

Actualmente, se investigan más dianas implicadas en la patogenia de la enfermedad, como la inhibición del factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), y se perfeccionan otras ya conocidas. La tendencia es a producir moléculas cada vez más selectivas para evitar efectos adversos en el tratamiento.

En relación a los efectos adversos, su aparición está asociada al grupo específico de FAME. A grandes rasgos, los FAMEsc producen mielodepresión, hepato y neurotoxicidad, entre otros. Los FAMEb y FAMEsd están especialmente relacionados con la reactivación de infecciones latentes, como tuberculosis y virus zóster, o desarrollo de infecciones graves. No obstante, teniendo precaución de seleccionar correctamente la terapia, está ampliamente reconocido que los beneficios son prevalecientes, pues la incapacidad que puede producir la enfermedad en el paciente justifica la administración de un tratamiento agresivo.

Finalmente, habría que considerar el aspecto económico. Las moléculas más novedosas tienen un precio notablemente mayor y por esto se reservan a casos muy refractarios, empezando



primero con los fármacos con más experiencia de uso y años en el mercado. Con este objetivo de abaratar el coste directo del medicamento, disponemos de los biosimilares (FAMEbb). En la actualidad, se encuentran disponibles los biosimilares de algunos FAMEb como etanercept, infliximab, adalimumab y rituximab, posibilitando un menor coste pero con la misma eficacia y seguridad.

## 11. Bibliografía

1. Grupo de Trabajo del Proyecto EPISER 2016. Prevalencia de enfermedades reumáticas en población adulta en España. Estudio Episer2016. Madrid: Sociedad Española de Reumatología; 2018.
2. Ankoor Shah, William E. Artritis Reumatoide. En: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison principios de medicina interna. Vol2. 20a ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2019. p.2738-2751.
3. Smolen et al. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2016;388 (10055):2023-2038. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8).
4. Robin Red. El Sistema locomotor. En: Levison D, Reid R et al. Patología de Muir Torre. 14ª ed. Mexico: McGraw-Hill; 2008. p.330-372.
5. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. JAMA. 2018;320(13):1360–1372. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.13103>
6. Turrión Nieves A, Martín Holguera R, Pérez Gómez A, Álvarez de Mon-Soto M. (2017). Artritis reumatoide. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, 12(28), 1615–1625. <https://doi.org/10.1016/j.med.2017.02.010>
7. Grupo GUIPCAR de trabajo de la GPC para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide. Guía de práctica clínica SER, 2018. <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2018/09/Gu%C3%ADa-de-Pr%C3%A1ctica-CI%C3%ADnica-para-el-Manejo-de-Pacientes-con-Artritis-Reumatoide.pdf>
8. Castañeda S, González-Álvaro I. Novedades en el panorama terapéutico de la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2017;13(2):63-5. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2017.02.001>
9. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs). Geneva; 2009. [http://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010.pdf](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf).
10. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. Annals of the Rheumatic Diseases Published Online First: 22 January 2020. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>
11. Simon Tarp, Daniel Eric Furst, Maarten Boers, George Luta, Henning Bliddal, Ulrik Tarp, Karsten Heller Asmussen, Birgitte Brock, Anna Dossing, Tanja Schjødt Jørgensen, Steffen Thirstrup, Robin Christensen, Risk of serious adverse effects of biological and targeted drugs in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review meta-analysis, Rheumatology. 2017;56(3):417-425. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew442>

12. Rheumatoid arthritis in adults: management. NICE guideline. En: National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Julio 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng100>
13. Ferro F, Elefante E, Luciano N, Talarico R, Todoerti M. One year in review 2017: novelties in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(5):721-34.
14. Fera M. Fármacos analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos. Antiartríticos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. *Farmacología Humana*. 6a ed. Barcelona: Elsevier; 2014. p. 348-74.
15. Goicoechea C. Metrotexato: novedades de un clásico. *Reumatol Clin Supl*. 2016;11(1):3-7
16. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en Enero 2020]. <http://www.aemps.gob.es>
17. Negrei C, Bojinca V, Balanescu A, Bojinca M, Baconi D, Spandidos DA, et al. Management of rheumatoid arthritis: Impact and risks of various therapeutic approaches. *Exp Ther Med*. 2016;11(4):1177-83. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3045>
18. Changfeng Hu, Lu Lu, Jie-Ping Wan, Chengping Wen. "The Pharmacological Mechanisms and Therapeutic Activities of Hydroxychloroquine in Rheumatic and Related Diseases", *Current Medicinal Chemistry* (2017) 24: 2241. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170316115938>
19. Base de Datos de medicamentos del Consejo General de Farmacéuticos (Bot PLUS 2.0): <https://botplusweb.portalfarma.com>.
20. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Gold Preparations. [Updated 2017 Aug 2]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548786/>
21. De Vera, M.A., Baldwin, C., Tsao, N.W. et al. Management of Inflammatory Arthritis in pregnancy: a National Cross-Sectional Survey of Canadian rheumatologists. *BMC Rheumatol* 3, 18 (2019). <https://doi.org/10.1186/s41927-019-0065-8>
22. Girona Quesada E. Tratamiento de la artritis reumatoide con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME): ciclosporina A. *Rev Esp Reumatol*. 2002;29(3):105-7.
23. Gremese E, Ferraccioli G. Benefit/risk of cyclosporine in rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2004;22(5): NaN-NaN.
24. Teles KA, Medeiros-Souza P, Lima FAC, Araújo BG de, Lima RAC. Cyclophosphamide administration routine in autoimmune rheumatic diseases: a review. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. diciembre de 2017;57(6):596-604. <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2016.09.008>
25. Hellmich B, Agueda A, Monti S, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79:19-30.
26. Emery P, Pope JE, Kruger K, Lippe R, DeMasi R, Lula S, et al. Efficacy of Monotherapy with Biologics and JAK Inhibitors for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Adv Ther*. 2018;35(10):1535-63. <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0757-2>
27. Medicamentos biosimilares: aclarando conceptos. Información Farmacoterapéutica de la Comarca. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco. 2016;24(3).

- [https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime\\_infac\\_2016/es\\_def/adjuntos/INFAC\\_Vol\\_24\\_n\\_3\\_biosimilares.pdf](https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2016/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_24_n_3_biosimilares.pdf)
28. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, et al. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014; 73:3-5. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204317>
  29. Juliana Barbosa Brunelli, Karina Rossi Bonfiglioli, Clovis A. Silva, Katia Tomie Kozu, Claudia Goldenstein-Schainberg, Eloisa Bonfa, Nadia Emi Aikawa. Latent tuberculosis infection screening in juvenile idiopathic arthritis patients preceding anti-TNF therapy in a tuberculosis high-risk country. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2017. 57(5): 392-396. <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2016.11.004>.
  30. Vaidya, Binit & Nakarmi, Shweta. (2019). Simultaneous Adalimumab and Antitubercular Treatment for Latent Tubercular Infection: An Experience from Nepal. *International Journal of Rheumatology*. 2019. 1-6. <https://doi.org/10.1155/2019/2034950>.
  31. Reino JG, Loza E, Andreu JL, Balsa A, Batlle E, Cañete JD, et al. Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin*. 2011;7(5):284-98. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2011.05.002>
  32. Strand V, Balsa A, Al-Saleh J, Barile-Fabris L, Horiuchi T, Takeuchi T, et al. Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review. *BioDrugs*. 2017;31(4):299-316. <https://doi.org/10.1007/s40259-017-0231-8>
  33. Downey C. Serious infection during etanercept, infliximab and adalimumab therapy for rheumatoid arthritis: A literature review. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(6):536-50. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12659>
  34. Mario Fernández-Ruiz. José María Aguado (2018): Risk of infection associated with anti-TNF- $\alpha$  therapy, Expert Review of Anti-infective Therapy. <https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1544490>
  35. H. Mitoma et al., Molecular mechanisms of action of anti-TNF- $\alpha$  agents – Comparison among therapeutic TNF- $\alpha$  antagonists. *Cytokine* (2016). <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.08.014>
  36. Navarro-Sarabia F, Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Villanueva I. Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD005113. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005113.pub2>.
  37. Hannawi, Suad. (2017). Benefits vs. side effects of Adalimumab treatment in Psoriasis/Psoriatic Arthritis. *The Journal of Medical Research*. 3. 82-85.
  38. Pelechas E, Voulgari PV, Drosos AA. Golimumab for Rheumatoid Arthritis. *J Clin Med*. 2019;8(3). <https://doi.org/10.3390/jcm8030387>
  39. Etanercept: Chadwick L, Zhao S, Mysler E, Moots RJ. Review of Biosimilar Trials and Data on Etanercept in Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20(12):84. <https://doi.org/10.1007/s11926-018-0799-0>
  40. Carretero Colomer M. Rituximab. *Offarm*. 2007;26(5):107-9.
  41. Md Yusof MY, Kabia A, Darby M, Lettieri G, Beirne P, Vital EM, et al. Effect of rituximab on the progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: 10 years' experience at a single centre. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(8):1348-57. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex072>

42. Bullock J, Rizvi SAA, Saleh AM, Ahmed SS, Do DP, Ansari RA, et al. Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment. *Med Princ Pract.* 2018;27(6):501-7. <https://doi.org/10.1159/000493390>
43. Scott LJ. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs.* 2017;77(17):1865-79. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0829-7>
44. Informe de Posicionamiento Terapéutico de sarilumab (Kevzara®) en artritis reumatoide. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2018. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-sarilumab-Kevzara-artritis-reumatoide.pdf?x17133>
45. A review of sarilumab for the treatment of rheumatoid arthritis. Eun Bong Lee. *Immunotherapy* 2018 10:1, 57-65. <https://doi.org/10.2217/imt-2017-0075>
46. Bonelli M, Scheinecker C. How does abatacept really work in rheumatoid arthritis? *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(3):295-300. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000491>
47. Manuel Pombo-Suarez & Juan J. Gomez-Reino (2019): Abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis, *Expert Review of Clinical Immunology.* <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1579642>
48. Fernández-Díaz C, Loricera J, Castañeda S, López-Mejías R, Ojeda-García C, Olivé A, et al. Abatacept in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease: A national multicenter study of 63 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48(1):22-27. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.12.012>
49. Julio Ramírez & Juan D Cañete (2018): Anakinra for the treatment of rheumatoid arthritis: a safety evaluation, *Expert Opinion on Drug Safety.* <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1486819>
50. European Medicines Agency [en línea]. [Consultado en Febrero 2020]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
51. George E Fragoulis, Iain B McInnes, Stefan Siebert, JAK-inhibitors. New players in the field of immune-mediated diseases, beyond rheumatoid arthritis, *Rheumatology.* 2019;58(1):i43–i54. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key276>
52. Comparison of Janus kinase inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic literature review. Jehanya Jegatheeswaran, Matthew Turk, and Janet E Pope. *Immunotherapy.* 2019;11(8):737-754. <https://doi.org/10.2217/imt-2018-0178>
53. Informe de Posicionamiento Terapéutico de baricitinib (Olumiant®) en artritis reumatoidea. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2017. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-baricitinib-Olumiant-artritis-reumatoide.pdf?x17133>
54. Withdrawal of the marketing authorisation application for Plivensia (sirukumab). European Medicines Agency. November 2017. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-answers-withdrawal-marketing-authorisation-application-plivensia-sirukumab\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-answers-withdrawal-marketing-authorisation-application-plivensia-sirukumab_en.pdf)
55. Chiara Crotti, Martina Biggioggero, Andrea Becciolini, Elena Agape & Ennio Giulio Favalli Mavrilimumab: a unique insight and update on the current status in the treatment of rheumatoid arthritis, *Expert Opinion on Investigational Drugs.* 2019;28(7):573-581. <https://doi.org/10.1080/13543784.2019.1631795>