



**Trabajo de Fin de Grado**

**ACTUALIZACIÓN DE LAS TERAPIAS  
BIOLÓGICAS Y PEQUEÑAS  
MOLÉCULAS EN EL TRATAMIENTO  
DE LA ARTRITIS REUMATOIDE**

**UPDATE OF BIOLOGICAL  
THERAPIES AND SMALL  
MOLECULES IN THE TREATMENT  
OF RHEUMATOID ARTHRITIS**

Autor

Dueñas García, Jorge

Director:

Bruscas Izu, Carlos

Facultad de Medicina Zaragoza

2018-2019

## 1. Índice

1. Índice.....	2
2. Resumen .....	3
3. Abstract.....	3
4. Metodología.....	4
5. Introducción.....	5
6. Tratamiento de la Artritis Reumatoide (AR) .....	6
6.1. Tratamiento sintomático .....	6
6.1.1. Paracetamol .....	6
6.1.2. Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).....	6
6.1.3. Glucocorticoides .....	7
6.2. Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME).....	8
6.2.1. FAME sintéticos convencionales (FAMEsc).....	8
6.2.2. FAME sintéticos específicos o dirigidos (FAMEse).....	13
6.2.3. FAME biológicos (FAMEb).....	20
7. Conclusiones .....	31
8. Anexos.....	33
9. Bibliografía .....	41

## 2. Resumen

La **Artritis Reumatoide (AR)** es una enfermedad autoinmune, crónica, inflamatoria y sistémica de predominio articular. En el pasado, el pronóstico de esta enfermedad era sombrío dado su carácter insidioso pero progresivo y la falta de tratamiento más eficaces en comparación con los actuales.

El signo característico de la AR es la sinovitis persistente, generalmente en articulaciones periféricas y de forma simétrica, capaz de producir la destrucción del cartílago articular y deformidades óseas, aunque su evolución puede ser variable.

Terapias, como las sales de oro, supusieron un cambio en el paradigma de esta enfermedad, aunque fue con la llegada del metotrexato (MTX), incluido dentro del grupo de los **Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad** (FAME), entre otros, lo que modificó el curso de esta enfermedad.

En la actualidad, han aparecido **nuevas terapias** tales como los FAME biológicos (FAMEb), los agentes biosimilares (FAMEbs) y los FAME sintéticos específicos o dirigidos (FAMEse) que, más allá de cambiar el curso de la enfermedad, otorgan una nueva oportunidad para aquellos pacientes refractarios al tratamiento con FAME sintéticos convencionales (FAMEsc), intolerantes o que por cualquier otro motivo no pueden aplicarse en estos enfermos.

Además, existe una gran evidencia que demuestra que un tratamiento oportuno y precoz en una “ventana oportunidad” concreta y con un objetivo dirigido (“Treat to Target”) supone un antes y un después en el futuro de estos pacientes, mejorando así su calidad de vida.

**Palabras clave:** Artritis Reumatoide (AR), Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FAME), FAME sintéticos convencionales (FAMEsc), FAME sintéticos específicos o dirigidos (FAMEse), FAME biológicos (FAMEb), biosimilares (FAMEbs), tratamiento, estudio, revisión.

## 3. Abstract

**Rheumatoid Arthritis (RA)** is an autoimmune, chronic, inflammatory and systemic disease, with a predominance of articular affection. Previously, the prognosis of this disease was hopeless, given its insidious but progressive character and the lack of effective treatments.

The persistent synovitis is the characteristic sign of AR. Joints are generally affected in a symmetrical pattern, causing the destruction of articular cartilage and bone deformities, although its evolution may be variable.

Treatments such as the gold salts therapy meant a paradigm shift of this disease. Methotrexate (MTX) is one of the most important drugs in AR. It is included within the group of **Disease-Modifying Antirheumatic Drugs** (DMARDs). This, among others, allowed change the course of this disease.

Nowadays, **new therapies** have been developed, such as the biological DMARDs (bDMARDs), biosimilar agents (bsDMARDs) and targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs). These drugs give a new opportunity for intolerant and refractory patients to treat them with conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (csDMARDs), or that for any other reason they cannot be applied in these sick.

In addition, there is extensive evidence that a prompt and early treatment in a particular "window of opportunity", with a targeted goal ("Treat to Target"), implies a before and after in the future of these patients, improving their life quality.

**Keywords:** Rheumatoid Arthritis (RA), Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs), Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (csDMARDs), Targeted Synthetic DMARDs (tsDMARDs), Biological DMARDs (bDMARDs), Biosimilar Agents (bsDMARDs), treatment, trials, review.

## 4. Metodología

Para la realización de este trabajo se han usado **bases de datos** tales como: Pubmed, Science Direct, Cochrane, Elsevier, Alcorze, Trip y UpToDate. A lo largo de la revisión se han buscado, leído y analizado un total de 142 artículos de los cuales he seleccionado 93, escogiéndose éstos en base a su novedad y más reciente publicación, su calidad y su nivel de evidencia, principalmente para aquellas terapias más novedosas y de mayor relevancia para esta revisión. En algunos casos se ha necesitado de artículos antiguos al hablarse de fármacos en desuso. De hecho, de los 93 artículos mencionados, 57 tienen una horquilla temporal en cuanto a su publicación de 5 años (hasta 2013), el 65%, siendo el resto anteriores al año 2000. Estos últimos han sido citados a pesar de su antigüedad debido a su gran nivel de evidencia, a las pocas publicaciones en lo referente al tema en cuestión o por la antigüedad de la terapia a comentar. Tan solo dos artículos distan más temporalmente, incluyéndose por los mismos motivos.

La **comprobación de la terapia aprobada para Artritis Reumatoide (AR)** ha requerido de la “Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide” del grupo GUIPCAR del año 2017, con edición en 2018. También se ha hecho uso de libros como “Medicina Interna” de *Rozman, C* y *Cardellach López, F*, “Farmacología humana” de *Flórez, J* y “Manual de Reumatología” de *Plasencia Rodríguez, C*. Así mismo, se han empleado fichas técnicas de distintos medicamentos para corroborar su vigencia, eficacia en el tratamiento de esta enfermedad, mecanismos de acción y efectos adversos.

Las **imágenes incluidas** en los anexos han sido obtenidas de la propia “Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide”, de los libros anteriormente mencionados y de los artículos utilizados en este trabajo.

## 5. Introducción

La **artritis reumatoide (AR)** es una enfermedad autoinmune, crónica, inflamatoria y sistémica con afectación predominantemente articular. Su **importancia** radica en el gran impacto que tiene sobre la calidad de vida del enfermo, su coste económico, médico y social (1,2). Desde el **punto de vista epidemiológico**, su prevalecia oscila entre el 0.5% – 1% en los distintos países (1,3), siendo más cercano a un 0.5% en España (1,2,4–6) con una incidencia de 25 casos/100.000 habitantes (4). Puede darse a cualquier edad, presentando un pico máximo entre los 40 y 60 años y un predominio femenino de 3:1 sobre el varón (2,3).

La **etiología** no es totalmente conocida, aunque se acepta que sea fruto de la acción de un antígeno sobre un individuo con una base genética predisponente, siendo el factor desencadenante desconocido. Éste podría ser un antígeno exógeno o un autoantígeno (2–4,7), además de otros factores asociados como sería el consumo de tabaco (2,8). Dicha base genética muestra una agregación familiar y una asociación significativa con el haplotipo HLA-DR4 en un 70% de los individuos, existiendo otras expresiones genéticas menos importantes (3,4). La acción de estos antígenos daría lugar a una respuesta inmune en el enfermo, derivando en una reacción inflamatoria. Esto conduciría a la activación de linfocitos T y B, siendo éstos últimos responsables de la activación de células plasmáticas productoras de anticuerpos como el factor reumatoide (FR) (3,4).

El inicio de esta artropatía se da en la membrana sinovial (2–4). A medida que progresla lesión, se engruesa y forma vellosidades que hacen relieve en la cavidad articular, lo que se conoce como hipertrofia vellosa de la sinovial. Este tejido se adhiere a los bordes del cartílago hialino y se transforma en un tejido de granulación o pannus que destruirá el cartílago. Este *pannus* tiene por tanto un comportamiento pseudotumoral, al invadir y destruir el tejido adyacente. Los cambios de destrucción más precoces se dan en las intersecciones capsulares. Sobre las superficies articulares se depositan masas de fibrina que se organizan y llegan a provocar anquilosis fibrosa u ósea. Además, la destrucción de la epífisis dará procesos de luxación y subluxación articular, sobre todo en manos y pies. Otros cambios que pueden producirse son: la destrucción del cartílago, la esclerosis del hueso subcondral y la formación de osteofitos en los bordes de éste o artrosis secundaria. Los tendones también pueden deteriorarse hasta el punto de occasionar necrosis y su rotura (3,4).

La **clínica** típica de la AR es una poliartritis inflamatoria, simétrica, bilateral, aditiva, erosiva, deformante y anquilosante, con afectación de pequeñas y grandes articulaciones. Progresivamente las **articulaciones** se van sumando, principalmente muñecas, manos (metacarpofalángicas, más frecuentemente, e interfalángicas proximales, segundas en frecuencia), rodillas y pies (metatarsofalángicas). Algunos **síntomas comunes**, aunque no patognomónicos, son la rigidez matutina y el dolor nocturno (1,3,4). Algunos de los signos clínicos más relevantes se muestran en *Anexos* (1–3). No se deben menospreciar las **manifestaciones extraarticulares**, viéndose algunas con relativa frecuencia como: nódulos reumatoideos (*anexo 4*), clínica pulmonar, cardiaca, neurológica, etc, condicionando algunas de éstas un mal pronóstico (2–4).

En cuanto al **diagnóstico**, nos valdremos de algunas herramientas de laboratorio para la detección de anticuerpos como el FR o los anticuerpos anti-péptidos citrulinados (anti-CPP). La radiología no tiene valor al inicio, observándose más adelante signos como un aumento de la transparencia ósea en la epífisis, conocida como *osteopenia en banda* o *descalcificaciones localizadas* (*anexo 5*). La ecografía es más resolutiva en esta fase, permitiendo detectar modificaciones articulares inflamatorias y/o destructivas no detectables en el estudio radiológico, aportando mejores datos más precozmente. La RM tiene también una gran sensibilidad para identificar cambios tempranos, pero dada su menor disponibilidad se realiza en menos ocasiones (3,4). Para asegurar y homogenizar una mayor certeza diagnóstica, se utilizan los criterios diagnósticos ACR/EULAR 2010 (*Anexo 6*) (1-4).

## 6. Tratamiento de la Artritis Reumatoide (AR)

Uno de los pilares del tratamiento se basa en el control de la enfermedad desde sus inicios mediante el uso de **Fármacos Modificadores de la Enfermedad (FAME)**, asumiendo una “ventana de oportunidad” en la que la respuesta al tratamiento sería mucho más eficaz, hasta unas 20 semanas desde el inicio de los síntomas. Recordamos que la AR se trata de una enfermedad insidiosa y que inicialmente podemos encontrar fases preclínicas asintomáticas, lo que justifica el diagnóstico y el tratamiento precoz para un buen pronóstico de la enfermedad a largo plazo (2,7,9). El **objetivo terapéutico** sería conseguir una remisión sostenida o al menos una baja actividad, lo que se conoce como “Treat to Target (T2T)” (2,10).

### 6.1. Tratamiento sintomático

#### 6.1.1. Paracetamol

No existen muchos estudios en los que se intente comprobar la eficacia del paracetamol en la AR. De los pocos ensayos encontrados, en uno de ellos se comenta una mejora no significativa en comparación con placebo en términos de alivio del dolor o satisfacción del paciente, siendo la prednisona y la indometacina mejores (11). Otro ni siquiera llega a una conclusión clara y plantea la necesidad de un ensayo grande con métodos explícitos para medir y analizar el dolor y los efectos adversos (12).

#### 6.1.2. Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

El uso de estos fármacos se basa en su acción analgésica y antinflamatoria, fundamentándose en el dolor y la rigidez matutina. Habría que tener en cuenta sus efectos secundarios antes de la instauración de estos fármacos, pues el uso de algunos se asocia a un mayor riesgo de eventos adversos cardiovasculares, renales y gastrointestinales. La elección de uno u otro vendrá derivada precisamente de la evaluación del riesgo del paciente en base a esto (2).

- Riesgo gastrointestinal: el uso de un AINE clásico frente a un inhibidor de la COX-2 deberá decidirse en función de su riesgo gastrointestinal. Algunos estudios indican que el uso de Coxibs, como el etoricoxib, en pacientes con AR no aumenta el riesgo gastrointestinal en comparación con el placebo y lo reduce en comparación con otros AINES como el naproxeno. En la enfermedad intestinal inflamatoria deben evitarse (13).
- Riesgo cardiovascular: en contra del punto anterior, los inhibidores de la COX-2 se relacionan con un mayor riesgo cardiovascular, viéndose que fármacos como el naproxeno tendrían menores efectos adversos en este ámbito.
- Riesgo renal: éstos se asocian a un aumento del riesgo de efectos adversos renales, por lo que se deberá limitar su uso y evitarlo en la enfermedad renal crónica.

Para finalizar, cabe mencionar que excluyendo el uso de AAS a dosis antiagregantes, no deberán usarse más de dos AINES de forma concomitante (2).

Las dosis habituales en la AR se exponen en el *anexo 7*.

#### 6.1.3. Glucocorticoides

Los glucocorticoides se usan en la AR por su actividad antiinflamatoria e inmunosupresora. Algunos estudios han llegado a la conclusión de que el uso de corticoides junto con FAME son capaces de reducir la progresión radiológica de la AR (2,14). Además, las bajas dosis usadas en la enfermedad hacen que los efectos adversos no causen demasiada preocupación a priori, ni hagan necesaria la realización pautada de controles tras su prescripción, salvo en casos de detección de osteoporosis, factores de riesgo para glaucoma, aparición de edemas en los tobillos o la evaluación en ayunas de los niveles de glucosa (2,15). También, puede ser útil la inyección intraarticular de glucocorticoides, viéndose limitado su uso clínico al control local de las articulaciones afectadas (2).

Las actuales recomendaciones de la GUIPCAR (2) son que ha de añadirse glucocorticoides equivalentes a **dosis de 10 – 30 mg/día** de prednisona inicialmente **en combinación con uno o más FAME, seguida de una reducción progresiva**. Esto se extrae de los distintos estudios que investigaron la combinación de distintas dosis de glucocorticoides. En los que se analizó el uso de 60 mg de corticoides, la conclusión fue que los distintos FAME junto con dicha dosis de corticoide proporcionaba una mejoría clínica y radiológica a largo plazo. De la misma manera, los que usaban 30 mg no han resultado ser inferiores. También se comparó el uso de MTX + placebo vs MTX + 10 mg de prednisona durante dos años, resultando superior la combinación con corticoide. Lamentablemente, no hay estudios que comparen las distintas dosis de corticoide por lo que se asume en la práctica clínica habitual el uso de 30 mg en la terapia inicial, haciendo una reducción progresiva hasta suspenderlos, generalmente en un plazo de 3 meses posteriores al inicio del tratamiento y excepcionalmente a los 6 meses, usándolos así como terapia puente hasta que el FAME alcance su máximo efecto (2,9,10).

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

Los FAME constituyen hoy en día el grueso de fármacos más usados en la terapia de la AR. De todos éstos, el más usado tradicionalmente y hasta nuestros días es el **metotrexato (MTX)** (2,9,10). En los últimos años, se han encontrado nuevas moléculas específicas contra las que actuar y esto ha permitido el desarrollo de una nueva gama de terapias. Se clasifican los FAME en dos grandes grupos (2):

A. **FAME sintéticos (FAMEs).** Éstos a su vez se dividen en dos grupos:

- FAME sintéticos convencionales (FAMEsc): los más tradicionalmente usados como el MTX.
- FAME sintéticos específicos o dirigidos (FAMEse): fármacos que interaccionan de manera específica con pequeñas moléculas como el tofacitinib (TOFA) o el baricitinib (BARI).

B. **FAME biológicos (FAMEb):** fármacos que actúan sobre moléculas específicas.

- Originales.
- Biosimilares (FAMEbs).

En el *anexo 8* se adjunta tablas con las dosis y nombres comerciales de los distintos FAME. En el *anexo 9* figura un algoritmo de uso de los FAME.

### 6.2.1. FAME sintéticos convencionales (FAMEsc)

En la actualización de 2016 sobre el uso de FAME en la AR, se postula la **necesidad de iniciar tratamiento con FAMEsc nada más se realice el diagnóstico de enfermedad**, sin necesidad de incluir de inicio tratamiento con FAMEb (9).

En la Guía de Práctica Clínica de la GUIPAR se incluye la siguiente **pregunta clínica y su correspondiente recomendación** (2):

- A. En pacientes con AR, ¿cuál es la eficacia del tratamiento de inicio con la combinación de FAMEsc en triple terapia?
- Aunque no se recomienda la triple terapia como tratamiento de inicio en la AR, se puede considerar su utilización en aquellos pacientes en los que el uso de glucocorticoides estuviese contraindicado.

Dentro de este grupo, los fármacos pasarán a ser descritos inmediatamente:

#### 1. Metotrexato (MTX):

Su **mecanismo de acción** consiste en la inhibición competitiva de la didrofolato reductasa. También inhibe al sistema inmunitario, reduciendo la inflamación articular autoinmunitaria (16). En el *anexo 10* se exponen las principales interacciones del MTX.

Se considera el **fármaco de referencia para el tratamiento de la AR**. Como ya se ha mencionado, es importante aportarlo en cuanto tengamos el diagnóstico de AR, siendo parte de la primera línea de tratamiento, pues se ha visto que reduce la morbimortalidad de los pacientes con AR (2,10,16,17). Aunque las actuales recomendaciones hacen mención de comenzar con MTX en monoterapia, también podría hacerse un uso combinado de éste con otros FAME o incluso una combinación de otros distintos en caso de contraindicación a MTX (2,18).

Las **dosis** de MTX oscilan entre los 10 mg (como mínimo) y los 25 mg (como máximo), administrándose semanalmente por vía oral o vía parenteral. Además, es necesario iniciar su administración de forma escalonada, de manera que si tras 4 – 6 semanas de toma de 15 mg/semana no se alcanza el objetivo se deberá aumentar hasta los 25 mg. Para dosis inferiores a 20 mg a la semana se prefiere la toma por vía oral, pero para dosis mayores la vía parenteral aporta una mejor biodisponibilidad y una mayor tolerabilidad digestiva. De igual manera, ante la falta de respuesta, toxicidad gastrointestinal o incumplimiento terapéutico se optará por la vía parenteral (16,17). Además, se debe aportar ácido fólico a las 24 horas de la toma de la dosis de MTX (5 – 15 mg/semanales), ya que, si bien no interfiere en su eficacia, disminuye la toxicidad del fármaco (2,10,16,17).

Es importante la **monitorización** de la respuesta al fármaco en la enfermedad activa, revisándose cada mes o mes y medio hasta la estabilidad y luego cada 3 meses (2,10,16,17). Antes de iniciar el tratamiento debe realizarse un hemograma y bioquímica con creatinina y enzimas hepáticas y descartar la infección por el VHB y VHC. Durante su uso, debemos monitorizar distintos parámetros como el hemograma y bioquímica con función hepática y renal cada 2 semanas para ajuste de dosis inicialmente y, después, cada 4 – 12 semanas. También realizaremos una radiografía de tórax y gasometría si existe sospecha de neumonitis (10).

Debemos tener en cuenta diversas **reacciones adversas (RAMs)** en relación con su uso. Los principales efectos adversos se detallan como: mielosupresión, hepatotoxicidad, teratogenicidad, neumonitis e infecciones (10). De igual manera, se deben mencionar las principales **contraindicaciones** (18):

- a. Alteraciones pulmonares sugestivas de patología intersticial, aclaramiento de creatinina inferior a 30ml/min, leucopenia ( $<3,0 \times 10^9/l$ ), trombocitopenia ( $<100 \times 10^9/l$ ) o hipalbuminemia. Tampoco en aquellos que padecan infección aguda o crónica, hepatopatía viral o consumo abusivo de alcohol.
- b. En pacientes con AR en tratamiento con AAS a dosis antiinflamatorias no debe usarse MTX, mientras que la asociación con otros fármacos antiinflamatorios puede ser segura.

- c. Está contraindicado durante el embarazo y debe recomendarse un método anticonceptivo eficaz en pacientes en edad fértil. En caso de producirse la concepción bajo su exposición, debe interrumpirse el tratamiento inmediatamente.
  - d. Ante el deseo gestacional, el tratamiento con MTX debe interrumpirse al menos 3 meses antes.
  - e. Se recomienda la suspensión de MTX durante la lactancia, ya que se excreta a bajas concentraciones en la leche materna.
2. **Leflunomida (LEF):** Es un derivado isoxazólico cuyo metabolito activo, la teriflunomida, posee actividad inmunosupresora. También tendría efecto en la inhibición de la síntesis de pirimidinas, impidiendo la expansión clonal de los linfocitos T activados (19). Es también un fármaco de mención en el manejo de la AR, tanto en el control clínico como radiológico. Se considera el **fármaco por excelencia en caso de contraindicación o intolerancia con MTX a dosis diaria de 20 mg en monoterapia** (2,9,10). Entre sus principales **efectos adversos**, los síntomas gastrointestinales serían los más frecuentes (diarrea, náuseas, vómitos), así como las infecciones respiratorias altas (20). Otros de más gravedad serían: mielosupresión, hepatotoxicidad, infecciones y teratogenicidad. **Previo a su uso**, se debe desestimar la infección por VHB y VHC, así como realizar un hemograma y una bioquímica con creatinina y enzimas hepáticas. Posteriormente, deben controlarse datos analíticos como el hemograma y bioquímica con GPT cada 4 semanas los primeros 6 meses y, después, cada 8 semanas. Si se produjera una elevación de los niveles de GPT de 2 a 3 veces el límite superior de la normalidad, debe reducirse la dosis diaria a 10 mg y se deben determinar los niveles de transaminasas semanalmente. Si aún con esto la elevación de GPT persiste o aumenta, hay que interrumpir el tratamiento (10). Asimismo, es importante el control de la presión sanguínea, ya que este fármaco puede aumentarla (21). Tampoco debería vacunarse a estos pacientes con agentes vivos mientras dure el tratamiento (20).
3. **Sulfasalazina (SSZ):** Es una combinación de ácido salicílico y sulfapiridina (20). De igual manera que con la LEF, se postula como una buena alternativa. La ventaja de esta frente a LEF y MTX es su **seguridad durante el embarazo**. La **dosis diaria** oscilaría entre 2 – 3 gramos y la eficacia tanto clínica como radiológica se asemejaría a la del MTX (2,10,20). **Durante su uso**, debemos realizar hemogramas y bioquímicas cada 4 semanas durante 3 meses y, luego, cada 12 semanas. Serían necesarios también análisis de orina con cierta periodicidad (10).

Las **RAMs** más frecuentes que pueden suponer la suspensión del tratamiento cursan como: síntomas digestivos, cefalea, mareo y exantema, apareciendo, por regla general, en los primeros meses de tratamiento. También se han descrito otras más graves como: mielosupresión o síndrome de DRESS, que se manifiesta en forma de fiebre, exantema, eosinofilia y alteración de enzimas hepáticas, lo que empuja a la rápida interrupción del fármaco.

4. **Antipalúdicos. Cloroquina (CQ), Hidroxicloroquina (HCQ):** Son derivados de 4-aminoquinolona (10). Están indicados especialmente en AR leves, con poca actividad inflamatoria y sin factores de mal pronóstico (9,10,20). De hecho, la HCQ tendría un buen perfil de seguridad y podría plantearse para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en paciente con AR (22).

La **dosis de CQ** usada es de 250 mg/día por vía oral, no debiendo superarse los 4 mg/kg/día y la de **HCQ** es de 200 mg/día vía oral, no debiendo superarse los 6,5 mg/kg/día (2). Esta última podría ser usada en la AR del anciano y en el síndrome RS3PE (23,24). Mencionando este último, a propósito de un caso publicado por Bruscas Izu, C et al, comenta que este síndrome podría ser la primera manifestación de un carcinoma de vejiga, por lo que podría considerarse importante la búsqueda sistemática de neoplasias cuando aparece este síndrome (25).

Sus **efectos adversos** no son muy importantes, siendo los más frecuentes la toxicidad gastrointestinal y cutánea que habitualmente no requieren la suspensión del fármaco (20). Más grave sería la retinopatía, más frecuente en pacientes en tratamiento durante más de 10 años o con insuficiencia renal, que obligaría a que se les realice una revisión oftalmológica al inicio del tratamiento para descartar una retinopatía preexistente y seguidamente cada 6 – 12 meses (10,20).

5. **Sales de oro:** hace años se consideraba en la terapia de la AR, pero sus reacciones adversas y el auge del MTX acabaron desbancoando este fármaco (10,26). Su vía de administración es intramuscular, a **dosis** crecientes de 10, 25 y 50 mg semanales, manteniendo posteriormente la dosis de 50 mg durante 6 – 24 meses o ajustándola en base al efecto o las RAMs (10,20).

El **efecto adverso** más frecuente es la toxicidad mucocutánea y menos comunes, pero más graves, las complicaciones hematológicas y renales, pudiendo provocar aplasia medular potencialmente mortal (10).

6. **Azatioprina (AZA):** es un análogo de las purinas que inhibe la síntesis de ácidos nucleicos (10). Se usa a **dosis** de 1,5 – 2,5 mg/kg/día por vía oral, comenzando por dosis bajas de alrededor de 1 mg/kg/día e incrementándose en 4 – 6 semanas hasta la dosis de mantenimiento de 100 – 150 mg/día (2). Tendría utilidad en el tratamiento de la AR (2,10) y también podría ser usada para el tratamiento inicial de la enfermedad pulmonar intersticial en estos pacientes (2), aunque en una revisión Cochrane realizada

en el año 2000, los autores concluyeron que la toxicidad de esta terapia era mayor a la de otros FAME, por lo que no existe evidencia de su recomendación por encima de otros (27).

**En caso de usarlo,** se deberán hacer hemogramas cada 1 – 2 semanas mientras se ajusta la dosis y, ulteriormente, cada 1 – 3 meses. También, perfiles hepáticos cada 6 – 8 semanas. Sus **efectos secundarios** más frecuentes son: intolerancia gastrointestinal, alteraciones hematológicas y susceptibilidad a infecciones por neutropenia (10).

7. **Ciclosporina A (CsA):** se trata de un péptido obtenido a partir de un hongo que inhibe selectivamente la transcripción de IL-2 y otras citoquinas en los linfocitos T. Es un FAME efectivo como tratamiento de la AR, sobre todo en combinación con MTX, aunque su inicio de acción es de 2 a 3 meses. Se administra en una **dosis** de 2,5 mg/kg/día por vía oral, incrementándose en 0,5 mg/kg/día cada dos semanas hasta alcanzar los 5 mg/kg/día (2,10).

Sin embargo, no se suele usar por los **efectos adversos** graves y relativamente frecuentes como son: nefrotoxicidad e hipertensión arterial, hipertricosis, hipertrrofia gingival, parestesias y temblor, aunque suelen ser dosis-dependientes y reversibles.

**Deberemos controlar** la tensión arterial, el perfil renal y los electrolitos cada 2 semanas durante 3 meses y, después, cada mes. Si se alteran, se harán cada semana hasta la estabilización (10).

8. **Ciclofosfamida (CFA):** es un agente alquilante citotóxico, usado en el tratamiento de manifestaciones graves de AR como la vasculitis reumatoide, tanto por vía intravenosa como por vía oral (20). Las **dosis** usadas habitualmente son de 1,5 – 2,5 mg/kg/día por vía oral, comenzando por 50 mg/día y pudiendo aumentarse cada 4 – 6 semanas hasta conseguir una respuesta, pero sin sobrepasar los 2,5 mg/kg/día (2).

Entre sus **efectos adversos** se incluyen la depresión medular reversible y dosis-dependiente, así como otras RAMs hematológicas reversibles tras la suspensión del fármaco. También se asocia a un mayor riesgo de neoplasias (linfomas, leucemias, cáncer cutáneo y cáncer de vejiga) y de infecciones habituales y oportunistas (20). Una revisión Cochrane concluye que, a pesar del efecto beneficioso sobre la enfermedad, su toxicidad es severa, limitando su uso debido a la baja relación beneficio/riesgo en comparación con otros FAME (28).

9. **D-Penicilamina (DPC):** en la actualidad apenas tiene indicación en el tratamiento de la AR. El tratamiento se inicia con **dosis** de 125 mg/día y si no hay mejoría se puede ir aumentando la dosis en 125 mg/día cada 8 semanas hasta una dosis máxima de 500 – 750 mg/día.

Entre sus **RAMs**, las afectaciones renales son relativamente frecuentes (hasta un 30%), presentándose en forma de proteinuria acompañada de hematuria microscópica, síndrome nefrótico secundario a una glomerulonefritis membranosa y, más raramente,

una insuficiencia renal aguda secundaria a una glomerulonefritis rápidamente progresiva (20). Debido a esto, aunque parece tener un efecto beneficioso clínica y estadísticamente significativo, su toxicidad es significativamente mayor (29).

#### 6.2.2. FAME sintéticos específicos o dirigidos (FAMEse)

Las **citoquinas** son clave en el control del crecimiento celular y el sistema inmune. Muchas citoquinas funcionan mediante su unión y activación de los receptores de éstas (ya sea tipo I o II). Seguidamente, activan otras proteínas entre las que están las **Janus quinasas** (JAK), las cuales cobran importancia en las vías de señalización destinadas a la regulación de la expresión génica (2). Las JAK son tirosin-cinasas intracelulares que se asocian estrechamente a las porciones citoplásmicas de los receptores de las citocinas. La interacción de las citocinas con sus receptores induce dimerización u oligomerización de éstos, y, en consecuencia, aproxima las JAK asociadas a receptores vecinos. Este acercamiento de las JAK permite su fosforilación recíproca, lo cual aumenta su actividad enzimática. A continuación, las JAK fosforilan residuos de tirosina en las porciones intracelulares de los receptores, creando puntos de anclaje para la unión de las STAT. Una vez unidas al receptor, las STAT (proteínas intracelulares en estado latente) están al alcance de la actividad cinasa de las JAK y son fosforiladas por éstas, tras lo cual se trasladan al núcleo, donde se unen al ADN y activan la transcripción génica. Estas STAT son, por tanto, proteínas transductores de señal y activadoras de la transcripción (30). En el *anexo 11* se detalla esta vía intracelular.

De esta forma, los **inhibidores de JAK** son fármacos que bloquean la actividad de las enzimas de la familia de las *Janus quinasas*, interfiriendo con la vía de señalización JAK-STAT. Existen 4 tipos de JAK que actúan en parejas, teniendo cada pareja acciones biológicas diferentes. Los fármacos que actúan sobre éstos tienen aplicaciones terapéuticas en el tratamiento del cáncer y enfermedades inflamatorias, entre las que está la AR (2). En el *anexo 12* se describen las acciones de éstas.

- B. **JAK1:** es uno de los objetivos en el área de la enfermedad inmune-inflamatoria. Interactúa con los otros JAK para transducir la señalización proinflamatoria impulsada por las citoquinas. Sería por tanto uno de los objetivos para conseguir beneficio terapéutico en distintas enfermedades inflamatorias (2).
- C. **JAK2:** participa en una serie de señales de diferenciación en hematopoyesis, modulando principalmente proteínas como EPO, TPO, GM-CSF. Es responsable de enfermedades proliferativas tales como: la leucemia mieloide crónica, la policitemia vera y la trombocitemia esencial. El objetivo de su inhibición estaría relacionado con la patología oncológica (2).
- D. **JAK3:** se limita al linaje linfoide. La pérdida de JAK3 conduce a la deficiencia inmune combinada severa y, por esta razón, JAK3 se ha considerado como blanco principal para la inmunosupresión. Se usó inicialmente para el rechazo del trasplante de órganos, pero después se aplicó también a las enfermedades inmunoinflamatorias (2).

E. **TYK2**: objetivo potencial para las enfermedades inmunoinflamatorias (2).

Pasando a comentar los fármacos comercializados y usados hoy en día en el tratamiento de la AR, éstos son:

**1. Tofacitinib (TOFA):** es un inhibidor potente y selectivo de la familia de las JAK. En concreto, **inhibe JAK1 y JAK3**. Tiene también un alto grado de selectividad frente a otras quinasas en el genoma humano. En las células humanas, TOFA inhibe preferentemente las señales de transducción activadas por receptores de citoquinas heterodiméricos que se unen a JAK3 y/o JAK1, con una selectividad funcional superior a la de los receptores de citoquinas que activan señales de transducción a través de pares de JAK2.

La inhibición de JAK1 y JAK3 por TOFA atenúa las señales de transducción activadas por las interleucinas (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15 y IL-21) y los interferones de tipo I y II, lo que da lugar a la modulación de la respuesta inmune e inflamatoria (31). Este fármaco está **aprobado para su uso en combinación con MTX en AR moderada o grave en pacientes que no han respondido de manera correcta a otros FAME o con ciertas intolerancias**. También podría administrarse en monoterapia (sin MTX) en caso de intolerancia a este o cuando no esté indicado su uso.

Diversos estudios demuestran su eficacia. Entre ellos, en uno se concluye que el uso de TOFA en pacientes con AR que no hayan recibido previamente MTX puede ser útil tanto clínica como funcional y radiológicamente, si bien deben tenerse en cuenta sus RAMs (32).

La **dosis recomendada** es de 5 mg dos veces al día (2,31), no siendo necesario ajustar la dosis en su combinación con MTX. Su uso no está indicado en combinación con otros medicamentos biológicos como los Anti-TNF (31).

Las **reacciones adversas** más graves y frecuentes derivadas de su uso son las infecciones graves, tales como: neumonías, herpes zóster, celulitis, diverticulitis o apendicitis. También, infecciones oportunistas como TBC u otras micobacterias, entre otras. De todas éstas, las infecciones que dieron lugar con más frecuencia a la interrupción del tratamiento fueron el herpes zóster y la neumonía. Otras RAMs que se han descrito son: cefalea, infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, diarrea, náuseas e hipertensión.

Deben tenerse en cuenta algunas **advertencias a la hora de su uso**, ya que puede incrementar algunos efectos adversos (31):

- a. **Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos**: se aconseja a la hora de uso, mantener un control en relación con un posible contexto neoplásico por la propia inmunosupresión que provoca.
- b. **Enfermedad pulmonar intersticial**: se recomienda además precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica ya que pueden ser más propensos a infecciones.

- c. Riesgo cardiovascular: los factores de riesgo cardiovascular deben ser tratados como parte de la práctica clínica habitual.
- d. Hipersensibilidad: se han descrito algunos casos graves de angioedema y urticaria.
- e. Vacunas: No se recomienda administrar vacunas de microorganismos vivos simultáneamente con TOFA.
- f. Embarazo y lactancia: no se recomienda su uso durante el embarazo ni durante la lactancia.
- g. Alteraciones analíticas:
  - i. *Enzimas hepáticas*: se ha relacionado con un aumento de las enzimas hepáticas en algunos pacientes. Por tanto, estaría indicado tener precaución a la hora de iniciar el tratamiento en personas con niveles elevados de ALT o AST, sobre todo cuando se use en combinación con otros fármacos especialmente hepatotóxicos como el MTX. Una vez iniciada la terapia, se tiene que hacer un control rutinario analítico y descartar los motivos de su elevación en caso de que se dé.
  - ii. *Linfocitos*: se pueden observar casos de linfopenia en estas personas tratadas con TOFA, incrementándose el riesgo de infecciones con valores por debajo de 750 cel/mm<sup>3</sup>, no debiendo indicarse en pacientes con cifras por debajo de éstas. Se debe controlar el recuento de linfocitos al inicio del tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces.
  - iii. *Neutrófilos*: han sido reflejados casos de neutropenia. No se recomienda comenzar el tratamiento con TOFA en pacientes con un recuento inferior a 1.000 células/mm<sup>3</sup>. Se debe vigilar al inicio dicho recuento, después de 4 a 8 semanas, y cada 3 meses a partir de entonces.
  - iv. *Hemoglobina*: la reducción de los niveles de hemoglobina obligaría a no prescribirlo en pacientes con valores por debajo de 9 g/dl, vigilando esto con la misma periodicidad que los neutrófilos.
  - v. *Lípidos*: en las 6 primeras semanas de tratamiento puede verse un aumento en el colesterol total, LDL y HDL. Se debe evaluar a las 8 semanas siguientes desde el inicio de su instauración, tratándose en caso de elevación tal y como dictan las guías clínicas de hiperlipidemia. El uso de estatinas consigue reducir los niveles a parámetros de pretratamiento en estos pacientes.

2. **Baricitinib (BARI)**: actúa sobre las **JAK1** y **JAK2** inhibiéndolas de manera selectiva y reversible.

Su uso está aprobado para la AR activa moderada a grave en pacientes con una respuesta insuficiente a otros FAME o con intolerancias. Al igual que TOFA, se puede usar en combinación con MTX o en monoterapia.

## ACTUALIZACIÓN DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS Y PEQUEÑAS MOLÉCULAS EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

La **dosis recomendada** es de 4 mg una vez al día (2,33). La dosis de 2 mg una vez al día es apropiada para pacientes con edad  $\geq 75$  años, con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes, con insuficiencia renal (30 – 60 ml/m ClCr) y en aquellos que hayan alcanzado un control sostenido de la actividad de la enfermedad con 4 mg una vez al día (2,33).

Es importante el conocimiento de las **RAMs** asociadas al uso de este fármaco (33):

- a. Las infecciones, se postulan como uno de los efectos más graves y frecuentes, debiendo limitarse, o al menos controlando su uso, en infecciones activas, crónicas o recurrentes, siendo de igual modo necesarias pruebas de detección de TBC previo al tratamiento con BARI.

Se pueden dar reactivaciones virales, tales como la reactivación del virus del herpes. En caso de que se desarrolle una infección por herpes zóster, se debe interrumpir temporalmente la terapia hasta que se resuelva el episodio.

- b. Se han comunicado episodios de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes tratados con BARI, por lo que debe ser usado con cautela en caso de existencia de factores de riesgo de TVP/EP.
- c. El riesgo de tumores malignos, incluyendo linfoma, se incrementa en pacientes con AR tratados con inmunomoduladores como éste.

Previo y durante su uso:

- a. No se recomienda el uso de vacunas vivas atenuadas y se aconseja que, previo a la instauración del fármaco, se tengan actualizadas todas las vacunas de acuerdo con el calendario vigente.
- b. Está contraindicado durante el embarazo y no se apoya su uso durante la lactancia.
- c. No se recomienda su uso en combinación con otros FAMEb y otros inhibidores JAK dado que no se puede excluir un riesgo de inmunosupresión adicional.

Mencionando las **modificaciones analíticas** que podrían ocurrir durante la terapia con BARI:

- a. Pueden producirse anomalías hematológicas con relación a una caída del recuento absoluto de neutrófilos (RAN), linfocitos (RAL) y hemoglobina. De esta forma, el tratamiento no se debe iniciar o se debe interrumpir temporalmente en pacientes con  $RAN < 1 \times 10^9$  células/l,  $RAL < 0,5 \times 10^9$  células/l o hemoglobina  $< 8$  g/dl observados durante el control rutinario del paciente. También aumenta el riesgo de linfocitosis en enfermos reumatoideos de edad avanzada.
- b. Aunque no se ha determinado un aumento de la morbilidad cardiovascular, sí que se ha visto un incremento de los niveles de lípidos dependientes de la dosis que, en los ensayos, se consiguieron disminuir con estatinas a niveles de pretratamiento. Se deben tratar a los afectados según las guías clínicas acerca del tratamiento de la hiperlipidemia y se efectuará un

seguimiento cada 12 semanas después de iniciar la terapia para, seguidamente, continuar acorde con las guías clínicas mencionadas.

- c. En menos de 1% de los pacientes se observó un aumento de las transaminasas ALT y AST, más frecuente en combinación con MTX en comparación a la monoterapia con BARI. Si se observan aumentos de ALT o AST durante el control rutinario del paciente y si sospecha daño hepático inducido por medicamentos, se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con BARI hasta que este diagnóstico se excluya.
- d. Se deberá monitorizar los niveles de RAN, RAL, Hb y transaminasas hepáticas antes de la introducción de BARI y, posteriormente, de acuerdo con el control rutinario del paciente.

Relativo a su **eficacia**, son múltiples y recientes los estudios que han comprobado ésta. En todos los ensayos, aquellos tratados con BARI 4 mg una vez al día alcanzaron respuestas estadísticamente significativas mayores en comparación con placebo, MTX o ADA, siendo el tiempo de inicio de la eficacia rápido, a partir de la primera semana (34).

Se observaron tasas de respuesta continuas y duraderas que se mantuvieron durante al menos 2 años incluyendo el estudio de extensión a largo plazo. Estas mejorías se produjeron en todos los componentes individuales de respuesta ACR en comparación con placebo o MTX en monoterapia (35–38).

En los 4 ensayos, los tratados con BARI 4 mg en comparación con placebo o MTX alcanzaron una baja actividad de la enfermedad o remisión (34–37). Sobre la progresión del daño estructural articular, el resultado fue una inhibición estadísticamente significativa (34,35,37).

Se consiguió una mejoraría significativa en la duración y gravedad de la rigidez articular matutina (34,37).

Cuando se comparó la eficacia de la dosis de 4 mg y 2 mg, los resultados fueron que la mayoría de los pacientes a los que se mantuvo el tratamiento con 4 mg mantuvieron una menor actividad y remisión de la enfermedad estadísticamente significativa al igual que los tratados con 2 mg, aunque en este último caso se obtuvo un menor porcentaje de pacientes con este logro. A pesar de esto, aquellos que perdieron el estado de baja actividad o remisión después de la reducción de la dosis pudieron recuperar el control de la enfermedad cuando volvieron a la de 4 mg (34,36,37).

Son inexistentes los estudios comparativos entre estos dos FAMEse, por lo que no hay evidencia de diferencias clínicas entre ambos. El uso de estos medicamentos y los estudios que los avalan se basan en su comparación en pacientes cuando los FAMEsc han fracasado, por lo que el uso de éstos mediante una terapia combinada con un FAMEb o con FAMEse se daría en función de las características clínicas del paciente, teniendo en cuenta también la facilidad de su administración por vía oral frente a la vía parenteral de los biológicos y que, aunque requiere una

monitorización estrecha y presentan un perfil de seguridad complejo, el seguimiento de éstos no difiere mucho de las terapias biológicas (2)

Por otra parte, en las actuales **recomendaciones de la EULAR 2016 sobre la AR**, se postulan una serie de recomendaciones con motivo de este género de tratamientos (9):

- A. Si el objetivo del tratamiento no se alcanza con la primera estrategia de FAMEsc, cuando se presentan factores de mal pronóstico, se debe considerar la adición de un FAMEb o un FAMEse. La práctica actual sería iniciar un FAMEb. Acerca de este punto, la recomendación de usar un FAMEb o un FAMEse no tiene una evidencia sentada, sino que se basa más bien en las opiniones de expertos. Dichos factores de mal pronóstico se incluyen en el *anexo 13*.
- B. FAMEb y FAMEse deben combinarse con un FAMEsc. En pacientes que no pueden usar estos FAMEsc como medicación, los inhibidores de la vía de IL-6 y los FAMEse pueden tener algunas ventajas en comparación con otros FAMEb.
- C. Si un FAMEb o un FAMEse ha fallado, se debe considerar el tratamiento con otro FAMEb u otro FAMEse. A pesar de esta recomendación, se debe tener en cuenta que actualmente no se sabe si un inhibidor de las JAK quinasas es efectivo una vez que otro ha fallado.

#### **6.2.2.1. FAME sintéticos dirigidos en estudio**

1. **Filgotinib:** se trata de un nuevo fármaco en estudio para el tratamiento de distintas enfermedades autoinmunes entre las que se encuentra la AR, el cual es un **inhibidor oral de Janus quinasa I** (39,40). Recientemente, se ha publicado **diversos estudios** que avalan su eficacia, aunque se necesitan más controles de éste.

En dos ensayos exploratorios de 4 semanas, doble ciego, controlados con placebo, de fase IIa, 127 pacientes con AR con una respuesta insuficiente al metotrexato (MTX) recibieron filgotinib (GLPG0634 / GS-6034) oral, 100 mg, dos veces al día o 30, 75, 150, 200 o 300 mg, una vez al día, o placebo, agregado a un régimen estable de MTX, para evaluar la seguridad, eficacia, farmacocinética y farmacodinámica de filgotinib. El resultado fue un inicio temprano de eficacia con un perfil de seguridad alejador en estos estudios exploratorios (40).

En otro estudio en fase IIb de 24 semanas, los pacientes con AR activa de moderada a grave que recibieron una dosis estable de MTX fueron aleatorizados para recibir placebo o 50, 100 o 200 mg de filgotinib, administrado una vez al día o dos veces al día. Filgotinib como complemento de MTX mejoró los signos y síntomas de la AR activa durante 24 semanas y se asoció con un rápido inicio de acción, siendo generalmente bien tolerado (39).

Se ha estudiado la eficacia de filgotinib vs placebo pacientes con AR de actividad moderada a grave, viéndose que, durante 24 semanas, filgotinib como monoterapia fue eficaz en el tratamiento de los signos y síntomas de la AR activa, teniendo un inicio de acción rápido (41). En este momento hay 4 ensayos clínicos en curso (FINCH 1, 2, 3 y 4) que aportarán más evidencia.

2. **Upadacitinib:** es un **inhibidor selectivo de Janus quinasa I** (JAK1) que ha demostrado seguridad y eficacia en el tratamiento de pacientes con AR activa (42,43). En el **estudio SELECT-NEXT**, un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, fase III, el objetivo fue evaluar la eficacia de upadacitinib en pacientes con respuesta inadecuada a los FAMEsc. Para ello se incluyeron a pacientes de 18 años o más con AR activa durante 3 meses o más, que habían recibido FAMEsc durante al menos 3 meses con una dosis estable durante al menos 4 semanas antes del ingreso al estudio y que tuvieran una respuesta inadecuada a al menos uno de los siguientes: MTX, SSZ o LEF. Los pacientes recibieron upadacitinib 15 mg o 30 mg, o placebo, una vez al día, durante 12 semanas junto con FAME a dosis estables. El resultado fue que upadacitinib (15 mg o 30 mg) en combinación con FAME mostró mejoras significativas en los signos y síntomas clínicos (43).  
En **SELECT-BEYOND** el objeto de estudio fueron enfermos con AR activa y una respuesta o intolerancia inadecuada previa a los FAMEb y que recibían FAMEsc de fondo, aportándoles 15 mg o 30 mg de upadacitinib o placebo durante 12 semanas y en adelante, comprobándose que ambas dosis de upadacitinib llevaron a mejoras rápidas y significativas en comparación con el placebo durante 12 semanas en pacientes con AR refractaria (42).
3. **Peficitinib:** la evidencia acerca de éste es menor, existiendo menos trabajos que estudien su efectividad. Es un **inhibidor de la JAK1 y JAK3** con acción inhibitoria sobre la proliferación de células T dependiente de IL-2 in vitro y la fosforilación de STAT5 in vitro y ex vivo (44).  
**Dos estudios** trataron a pacientes con peficitinib 25 mg, 50 mg, 100 mg o 150 mg. En uno de ellos se administró junto con MTX vs placebo durante 12 semanas (45) y en otro se administró conjuntamente junto a MTX en el mismo intervalo de tiempo en pacientes con AR moderada-grave que tuvieron una respuesta inadecuada al MTX (46). En el primero se destaca que, la administración oral de peficitinib una vez al día en combinación con MTX produjo una tasa de respuesta dependiente de dosis durante 12 semanas con una tolerabilidad satisfactoria (45), mientras que en el segundo, el grupo que recibió 50 mg de peficitinib más MTX fue significativamente diferente en comparación con los pacientes que recibieron placebo, pero no hubo respuestas aparentes dependientes de dosis y la tasa de respuesta al placebo fue alta (46).

**4. Decernotinib:** igualmente no existe mucha evidencia que respalde este fármaco hoy. **Tres estudios** lo han probado con resultados similares, aunque con advertencias en cuanto a su seguridad.

En uno se evaluó a pacientes con AR y respuesta a FAME inadecuada, aportándoles decernotinib (VX-509) 100 mg, 200 mg o 300 mg o placebo una vez al día durante 12 semanas (47).

En un segundo se administró placebo o decernotinib dos veces al día en monoterapia a dosis de 25 mg, 50 mg, 100 mg o 150 mg, en enfermos con AR activa que habían sido tratados sin éxito con  $\geq 1$  FAME (48),

Finalmente, en otro fueron pacientes con AR activa y respuesta a MTX inadecuada que recibieron placebo o VX-509 en dosis de 100 mg/día, 150 mg/día, 200 mg / día o 100 mg dos veces al día junto con MTX (49). En todos ellos se muestra una mejora significativa de los signos y síntomas (47–49), aunque en los dos últimos se observaron un aumento en la frecuencia de infecciones y en los niveles de transaminasas y lípidos (48,49).

#### 6.2.3. FAME biológicos (FAMEb)

En la “Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide” del grupo GUIPCAR se incluye las siguientes **preguntas clínicas** y las **correspondientes recomendaciones** (2):

1. En pacientes con AR con fracaso a MTX en monoterapia, ¿es más eficaz añadir un FAMEb o terapia combinada con FAMEsc?
  - En pacientes con AR y fracaso a MTX en monoterapia, se recomienda el uso de terapia combinada con FAMEsc o un tratamiento biológico, en función de las características del paciente.
2. En pacientes con AR tras el fracaso a FAMEsc, ¿es más eficaz añadir un FAMEb o un FAMEse?
  - En pacientes con AR y fracaso a FAMEsc se recomienda el uso de terapia combinada, con un FAMEb o un FAMEse, en función de las características del paciente.
3. En pacientes con AR, ¿cuál es la eficacia de la combinación de cualquier FAMEb con otro FAMEsc distinto a MTX?
  - En los pacientes con AR e indicación de tratamiento biológico que presentan contraindicación o intolerancia a MTX, se aconseja LEF en combinación con terapia biológica.

## ACTUALIZACIÓN DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS Y PEQUEÑAS MOLÉCULAS EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

4. En pacientes con AR, ¿cuál es la dosis de MTX óptima combinada con FAMEb que se asocia con mejores resultados clínicos, mayores niveles de fármaco y menor producción de anticuerpos?
  - En pacientes con AR que reciben tratamiento combinado con MTX y anti-TNF se recomienda el uso de MTX a dosis de, al menos, 10 mg/semana.
5. En pacientes con AR, ¿hay diferencias de eficacia entre los distintos FAMEb utilizados en primera línea?
  - En los pacientes con AR no es posible recomendar un determinado agente biológico en primera línea cuando se usa asociado a MTX.
  - En caso de monoterapia se recomienda el uso de un anti-IL6 frente a un anti-TNF.
6. En pacientes con AR, ¿cuál es la eficacia de los FAMEse en monoterapia frente a un FAMEsc en monoterapia o frente a un FAMEb en monoterapia?
  - En aquellos pacientes con indicación de tratamiento con FAMEb o FAMEse en los que por cualquier razón no se pueden utilizar combinados con FAMEsc, se considera que el uso de inhibidores de JAK en monoterapia es una alternativa terapéutica adecuada.
7. En pacientes con AR tras respuesta inadecuada al primer anti-TNF, ¿es más eficaz un segundo anti-TNF u otro FAMEb no anti-TNF?
  - En pacientes con AR tras respuesta inadecuada al primer anti-TNF, se puede usar un segundo anti-TNF o un biológico dirigido a otra diana terapéutica, en función del tipo de ineficacia y de las características del paciente.
8. En pacientes con AR tras el fracaso al primer anti-TNF, ¿es más eficaz un segundo FAMEb o un FAMEse?
  - En pacientes con AR, tras el fracaso a tratamiento con FAMEb, independientemente del número y mecanismo de acción, puede utilizarse tanto un FAMEb como un FAMEse.
9. ¿Cuál es la tasa de recaídas en pacientes con AR en tratamiento biológico que han alcanzado la remisión de la actividad, cuando se reduce la dosis de terapia biológica?
  - En pacientes con AR que estén en remisión o baja actividad con el tratamiento biológico durante al menos seis meses, se recomienda reducir gradualmente la dosis del biológico a pesar del riesgo de recaída.
10. En pacientes con AR y enfermedad pulmonar intersticial difusa, ¿cuál es el FAMEb más seguro?
  - El uso de TCZ se ha asociado a la aparición y empeoramiento de EPI en pacientes con AR. En algunos casos, el empeoramiento de EPI asociado a TCZ podría deberse a un mal control de la actividad inflamatoria.
  - En series cortas, el RTX no se ha asociado a agravamiento de EPI.

11. En pacientes con AR y enfermedad pulmonar intersticial, ¿qué fármacos han demostrado ser eficaces para el tratamiento de la neumopatía?
  - Aunque en algunos estudios retrospectivos parece que RTX y ABT pueden ser eficaces para el tratamiento de la neumopatía intersticial, especialmente en los tipos no usual (no NIU), el grupo elaborador considera que la evidencia disponible es insuficiente y/o inadecuada para emitir una recomendación concluyente en pacientes con AR y EPID.
12. En pacientes con AR en tratamiento biológico que han tenido una infección grave, ¿es seguro reiniciar el tratamiento biológico?
  - En pacientes con AR que han sufrido una infección grave durante el tratamiento biológico, se recomienda el uso de ABT. Si se prefiere utilizar un anti-TNF se recomienda ETN.
13. En pacientes con AR y antecedentes de cáncer, ¿cuál es el tratamiento biológico más seguro?
  - En pacientes con AR y antecedente de cáncer a los que se vaya a iniciar tratamiento biológico, se recomienda una valoración individualizada y consensuada con el paciente, oncólogo y otros especialistas implicados.
  - No existe evidencia para recomendar ningún tratamiento biológico específico.

#### **6.2.3.1. FAME biológicos de referencia**

Sin duda, la terapia biológica ha supuesto un gran avance y, en concreto, así lo ha sido en el tratamiento de la AR. Se trata de **moléculas dirigidas contra citoquinas específicas proinflamatorias con una mayor eficacia si cabe que los FAMEsc**. Son en general anticuerpos, ya sean humanos, humanizados o químéricos, o proteínas de fusión con una acción determinada sobre una diana específica, bloqueando una molécula, su receptor o la lisis de un subgrupo celular. Entre sus ventajas se encuentra la rapidez de acción en comparación con los FAMEsc (10).

Dentro de la terapia biológica incluimos otro grupo de fármacos: los biosimilares (FAMEbs) (*serán explicados posteriormente*) (2). Tenemos 9 fármacos biológicos de referencia comercializados para la AR (*referenciados en el anexo 14*). No existe gran evidencia sobre comparaciones entre ellos o su seguridad a largo plazo. Éstos se clasifican en base a su mecanismo de acción en (10):

1. **Anticuerpos anti-TNF  $\alpha$ :** infliximab (IFN), etanercept (ETN), Adalimumab (ADA), golimumab (GOL) y certolizumab (CTZ).
2. **Antagonista de la IL-1:** anakinra (ANK).
3. **Anticuerpo monoclonal anti-CD20:** rituximab (RTX).
4. **Proteína de fusión moduladora de la actividad de las células T:** abatacept (ABT).
5. **Antagonista de IL-6:** tocilizumab (TCZ).

6.2.3.1.1. *Anticuerpos anti-TNF α*

El TNF tiene su acción en la AR participando en la activación local de los leucocitos sinoviales, células endoteliales, plaquetas, fibroblastos sinoviales, condrocitos y osteoclastos. También tiene efectos sistémicos en la regulación de la IL-6, y, por tanto, en las respuestas de fase aguda. Actúa como citoquina en la cascada inflamatoria, de manera que los fármacos que bloquean su actividad pueden producir una mejoría clínica significativa en la prevención de la destrucción articular (10).

1. **Infliximab (INF)**: se trata de un **anticuerpo monoclonal quimérico inhibidor del TNF-α**. Está reservado para las **formas moderadas a graves con respuesta insuficiente a FAME o AR activa, grave y progresiva en pacientes no tratados previamente con FAMEsc y en monoterapia en caso de intolerancia a MTX** (10). Su **pauta de administración**, según la guía GUIPCAR, es de 3 mg/kg por vía intravenosa durante 2 horas para, a continuación, aportar dosis adicionales de 3 mg/kg en perfusión en la 2<sup>a</sup> y 6<sup>a</sup> semana siguientes a la primera, y, posteriormente, una cada 8 semanas. La dosis puede aumentarse a 5 mg/kg en caso de ineficacia o recidiva. En algunos pacientes puede necesitarse acortar el intervalo de infusión a 4 – 6 semanas, en lugar de las 8 recomendadas para el mantenimiento. Este deberá administrarse concomitantemente con MTX u otro inmunomodulador (como LEF o AZA) (2). **Dos estudios** que usaron combinación de MTX + INF frente a placebo, mostraron que los pacientes tratados con esta combinación conseguían una mejora significativa, tanto clínica como radiológica (50,51).
2. **Etanercept (ETN)**: se trata de una **proteína dimérica humana** compuesta por el receptor p75 del factor de necrosis tumoral y la porción Fc de la IgG1 humana. Está **indicada en la AR activa moderada-grave, preferentemente en combinación con MTX, cuando la respuesta a FAME ha sido inadecuada** (10). Su **dosis** de uso se basa en 50 mg una vez por semana por vía subcutánea, en combinación y en monoterapia (en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento continuo con MTX no es apropiado) (2,10). En niños, la dosis sería de 25 mg semanales. **Un estudio** en el que se comparó ETN frente a placebo mostró una mejora clínica significativa en los pacientes tratados con este fármaco (52).
3. **Adalimumab (ADA)**: es un **anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe la función biológica del TNF** (10). **Para su uso** se emplea 40 mg/14 días, en inyección subcutánea, si bien algunos pacientes requieren acortar el intervalo de administración a cada 7 – 10 días en lugar de los 14 días recomendados. La adición de MTX puede mejorar la respuesta terapéutica en pacientes seleccionados y también está indicado en monoterapia o en combinación con FAMEsc (2,10).

**Dos estudios** han corroborado su efectividad. Un estudio aleatorizado en el que se comparaba la acción de ADA en combinaciones de ADA + MTX y MTX + placebo, demostró que la acción conjunta de este FAMEb + FAMEsc es superior tanto al MTX como a ADA en monoterapia, consiguiendo una mejor respuesta clínica y una menor progresión radiológica (53). De igual manera, otro estudio en el que se comparaba acción de ADA + MTX o MTX + placebo, corroboró que el uso combinado de ADA + MTX otorgaba una mejor respuesta frente a MTX (54).

4. **Golimumab (GOL)**: es un **anticuerpo monoclonal humano que se une al TNF- $\alpha$  humano impidiendo así la unión de éste a sus receptores** (10). Está indicado en la **AR activa moderada-grave cuando la respuesta a FAME ha sido inadecuada**.

**Para su uso** se requiere de 50 mg una vez al mes por vía subcutánea, el mismo día de cada mes, debiendo administrarse de forma conjunta con MTX (2,10).

**Tres estudios** avalan su empleo. Un estudio en el que se comparaba la respuesta de GOL en a distintas combinaciones (MTX + placebo; GOL 100 mg + placebo; GOL 50 mg + MTX; GOL 100 mg + MTX) demuestra que GOL 100 mg no es más eficaz que MTX oral en monoterapia, ni tampoco lo es una dosis de 100 mg frente a 50 mg (junto a MTX), dejando claro que es suficiente con una dosis de 50 mg y que es necesario su uso junto a MTX (55).

Tras dos años de seguimiento se mantuvo la mejoría clínica y no se identificaron nuevas señales de seguridad de GOL + MTX (56).

Otro ensayo en el que participaron pacientes con AR activa a pesar de haber recibido tratamiento con algún anti-TNF, afirma que GOL redujo los signos y síntomas de éstos a pesar de su tratamiento previo (57).

5. **Certolizumab (CTZ)**: consiste en un **anticuerpo humanizado** en el que el fragmento Fab recombinante que reconoce el TNF se conjuga con una cadena de polietilenglicol. La pegilación del fragmento Fab aumenta su semivida y también puede disminuir su capacidad inmunógena, sin alterar la afinidad ni la especificidad del anticuerpo.

Está **indicado en la AR activa moderada-grave cuando la respuesta a FAME no ha sido la esperada** (10).

Sus **dosis de uso** es de 400 mg en las semanas 0, 2 y 4, seguido de una dosis de mantenimiento de 200 mg cada 2 semanas. Durante su tratamiento se debe continuar utilizando MTX cuando sea apropiado (2), pudiendo administrarse en monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el uso continuado de éste no sea apropiado y en el tratamiento de la enfermedad grave, activa y progresiva en adultos no tratados previamente a MTX u otros FAME (10).

**Dos estudios** en los que se comparaba la acción de este fármaco junto a MTX o placebo confirman que su acción combinada con MTX fue más eficaz que el placebo más MTX, mejorando rápida y significativamente los signos y síntomas de la AR y la función física e inhibiendo la progresión radiográfica (58,59).

6.2.3.1.2. *Antagonista de la IL-1*

1. **Anakinra (ANK):** Es una **forma recombinante no glicosilada del antagonista del receptor de IL-1** que ejerce su acción de la misma forma que el antagonista endógeno (10).

Su **administración** es de 100 mg/día en inyección subcutánea (2,10). Aunque ha demostrado ser efectivo tanto en monoterapia como en combinación con MTX, no ha conseguido una aceptación tan extensa en la práctica clínica habitual, ya que puede ser menos efectivo que los anti-TNF en la AR (10). Puede ser útil en el tratamiento de la enfermedad de Still del adulto (3).

6.2.3.1.3. *Anticuerpo monoclonal anti-CD20*

1. **Rituximab (RTX):** es un **anticuerpo monoclonal químérico** que al unirse a las células que expresan CD20 ocasiona la muerte celular mediante diversos mecanismos como lisis mediada por complemento, destrucción celular dependiente de anticuerpo e inducción de la apoptosis (10).

Se administra en dos **dosis** de 1000 mg en infusión intravenosa, espaciadas por 2 semanas y en combinación con MTX (2,10). Su uso se limita a los **pacientes con AR grave y una respuesta inadecuada a FAME o con intolerancia a éstos, incluyendo uno o más tratamientos con anti-TNF**.

En **dos estudios** se ha demostrado su eficacia. Mostró superioridad en uno de ellos en el que se comparaba RTX vs placebo en AR activa resistente a MTX o con fracaso a otros FAME, incluso FAMEb (60). También en otro se demostró su eficacia en pacientes con AR activa con respuesta insuficiente o intolerante a los anti-TNF (61)

6.2.3.1.4. *Proteína de fusión moduladora de la actividad de las células T*

1. **Abatacept (ABT):** es una **proteína de fusión** modula selectivamente una señal coestimuladora clave que es necesaria para la activación completa de los linfocitos T que expresan CD28 (10).

**Para su uso,** puede administrarse por vía intravenosa o vía subcutánea. La forma intravenosa requiere infusión durante 30 minutos. A continuación, se administrarán dosis adicionales 2 y 4 semanas después de la primera infusión y, posteriormente, una dosis cada 4 semanas, ajustándose la dosis en base al peso (< 60 kg: 500 mg; 60 – 100 kg: 750 mg; > 100 kg: 1.000 mg). La forma subcutánea se administra a dosis de 125 mg semanales. Ambas pueden usarse en monoterapia o junto con otro FAME (2,10).

Sería adecuado su uso en **AR moderada – grave, en adultos con respuesta inadecuada/insuficiente a un tratamiento previo con uno o más FAME, incluyendo MTX o un anti-TNF α** (10).

Su eficacia se demostró en el **estudio AIM**, en el que se incluyeron pacientes con AR activa a pesar de MTX (62) o el **estudio ATTAIN** en el que se enfrentó ABT vs placebo en enfermos con AR y fracaso al menos a un anti-TNF (63).

6.2.3.1.5. *Antagonista de IL-6*

1. **Tocilizumab (TCZ)**: Anticuerpo monoclonal IgG-1 recombinante humanizado **antirreceptor de la IL-6 humana** (10). Se dispone de dos **formas de administración** (2,10):

- a. Vía intravenosa: 8 mg/kg, administrados una vez cada cuatro semanas. Para individuos cuyo peso corporal sea superior a 100 kg, no se recomiendan dosis que excedan de 800 mg y se recomienda la reducción de la dosis a 4 mg/kg en caso de aparición de neutropenia, trombocitopenia y elevación de enzimas hepáticas.
- b. Vía subcutánea: 162 mg/sc semanal.

Está indicado en **AR grave, activa y progresiva en combinación con MTX en adultos no tratados previamente con MTX, AR activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a un tratamiento previo con uno o más FAME o con anti-TNF**. Puede ser administrado como monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento continuado con MTX es inadecuado (10).

En **tres estudios** su eficacia quedó patentada. En el primero se usó TCZ vs MTX en AR activa, sin fracaso previo a MTX u otro biológico (64). En el segundo se enfrentó TCZ + MTX en comparación con placebo en AR activa con respuesta inadecuada a MTX (65). Finalmente, en el tercero se evaluó la misma combinación. La conclusión fue una mayor inhibición del daño articular y una mejora de la función física en comparación con MTX sólo, con un buen perfil de seguridad para TCZ (66).

Recientemente, se han realizado ensayos para su empleo en el tratamiento de la arteritis de células gigantes (enfermedad de Horton), en los que TCZ ha destacado por su seguridad y eficacia tanto en la nueva aparición como en la recaída de esta enfermedad (67). También puede ser útil en el tratamiento de la enfermedad de Still del adulto (3).

2. **Sarilumab**: es un **anticuerpo monoclonal humano que bloquea el receptor alfa de interleucina-6 (IL-6R $\alpha$ )** (68). Para comentar su evidencia se ha usado una orientación normativa del Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (69), la cual se basa en 5 ensayos de gran calidad para ratificar su uso. En ésta se plantean una serie de **recomendaciones de uso**:

- a. AR moderada y activa que no ha respondido adecuadamente a FAMEsc.
- b. AR severa y activa que no ha respondido adecuadamente a FAMEsc.
- c. AR severa y activa que no ha respondido adecuadamente a FAMEb.
- d. AR severa y activa que no ha respondido adecuadamente a FAMEb, cuando el RTX está contraindicado o retirado debido a eventos adversos.
- e. AR grave y activa que no ha respondido adecuadamente al RTX y FAMEb.

También podría ser usado en:

- a. AR moderada y activa que no ha respondido adecuadamente a FAMEsc.
- b. AR severa y activa que no ha respondido adecuadamente a FAMEsc.
- c. AR severa y activa que no ha respondido adecuadamente a FAMEb, que incluyen al menos 1 inhibidor de TNF- $\alpha$ .
- d. AR severa y activa que no ha respondido adecuadamente a FAMEb, cuando el RTX está contraindicado o retirado debido a eventos adversos.
- e. AR grave y activa que no ha respondido adecuadamente al RTX y FAMEb.

Las **conclusiones** que apoyan la evidencia de estas recomendaciones son:

- a. Sarilumab + MTX es más efectivo clínicamente que placebo + MTX (70) y sarilumab sólo es más efectivo clínicamente que el ADA en AR moderada-severa que ha respondido inadecuadamente a los FAMEsc (71).
- b. Sarilumab es más efectivo clínicamente que los FAMEsc para AR moderada-severa que ha respondido inadecuadamente a inhibidores TNF- $\alpha$  (72).
- c. Sarilumab tiene una mayor tasa de eventos adversos en comparación con MTX (70,71).
- d. Sarilumab + FAMEsc o en monoterapia funciona tan bien como los FAMEb (69).
- e. La monoterapia con sarilumab puede tener una eficacia clínica similar a la de sarilumab + FAMEsc (69).

#### *6.2.3.1.5.1. Antagonista de IL-6 en estudio*

Las actuales recomendaciones de la EULAR 2016 informan de que en este momento estos fármacos no están aprobados para su uso en la AR. Sin embargo, dice que tienen una eficacia y seguridad similares a TCZ (9).

3. **Sirukumab:** es un anticuerpo monoclonal completamente humano con una **alta afinidad y especificidad por la interleucina-6 (IL-6)**. Está destinado a ser usado como **segunda línea y posterior terapia para el tratamiento de la AR activa de moderada-grave en pacientes que han tenido una respuesta inadecuada o que son intolerantes a uno o más FAME y / o terapias inhibidoras de TNF** (73).

El perfil de **eventos adversos** parece ser similar al de TCZ, excepto por un aumento de la mortalidad debido a infecciones y eventos cardiovasculares (74). La evidencia de este fármaco se obtiene de los **estudios SIRROUND**.

En **SIRROUND-D** evaluó la eficacia y seguridad a largo plazo de sirukumab en pacientes con AR activa refractarios a FAMEsc. Para ello se aleatorizó a los pacientes a recibir sirukumab 100 mg cada 2 semanas, 50 mg cada 4 semanas o placebo por vía subcutánea. Tras dos años de seguimiento, el resultado fue una reducción sostenida en los signos y síntomas clínicos y una progresión mínima en el daño radiográfico (75).

En SIRROUND-H se comparó la monoterapia con sirukumab vs monoterapia con ADA. Para ello se usó 100 mg de sirukumab subcutáneo cada 2 semanas, 50 mg de sirukumab cada 4 semanas o ADA 40 mg cada 2 semanas. Se obtuvo que la monoterapia con sirukumab mostró mayores mejoras con respecto al valor inicial en la puntuación de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones (DAS28), pero tasas de respuesta similares según los criterios ACR50, en comparación con la monoterapia con ADA (76).

Finalmente, en SIRROUND-T los participantes fueron pacientes con AR activa que eran resistentes o intolerantes al tratamiento previo con al menos un medicamento anti-TNF, recibiendo 50 mg de sirukumab cada 4 semanas o 100 mg de sirukumab cada 2 semanas, todos administrados durante 52 semanas o menos, pudiendo continuar tomando cualquier FAME concomitante. Se consiguió demostrar así que ambos regímenes de dosificación de sirukumab fueron bien tolerados y mejoraron significativamente los signos y síntomas de la enfermedad (77).

4. **Clazakizumab**: es un anticuerpo monoclonal humanizado que **se une a la citoquina interleucina-6 (IL-6)**. En **un estudio** se evaluó la eficacia y la seguridad de clazakizumab en combinación con metotrexato (MTX) o clazakizumab en monoterapia vs MTX sólo y una respuesta inadecuada a MTX. En estos pacientes el tratamiento con clazakizumab en combinación con MTX o clazakizumab en monoterapia fue bien tolerado y los pacientes lograron mejoras significativas en la actividad de la enfermedad, incluidas mayores tasas de remisión, en comparación con los pacientes que recibieron MTX sólo (78).

#### ***6.2.3.2. Otros FAME biológicos en estudio***

Estos fármacos no están indicados actualmente en el tratamiento de la AR, aunque se ha ensayado con ellos en los últimos años con resultados diversos, algunos de ellos satisfactorios.

1. **Secukinumab**: es un **anticuerpo monoclonal antiinterleucina-17A** completamente humano. Se han encontrado **dos investigaciones recientes** en las que se ha empleado para la terapia de la AR.

Una revisión sistemática expone los resultados de un estudio aleatorizado de fase II, en los que, aunque no se cumplió el criterio de valoración principal (ACR20), demostró una eficacia mejorada en la reducción de la actividad de la enfermedad sobre el placebo, según lo medido por DAS28 y otros criterios de valoración secundarios (79).

Otra investigación primaria clave concluye su eficacia en la reducción de la actividad de la enfermedad sobre el placebo, medido por ACR20 en pacientes con AR activa que tuvieron una respuesta inadecuada a los inhibidores de TNF, con un perfil de seguridad similar al de otros productos biológicos aprobados actualmente para la AR (80). Se permite también su uso en el tratamiento de la Artritis Psoriásica (3).

2. **Apremilast:** es molécula pequeña que se administra por vía oral y que **inhibe la fosfodiesterasa 4** (PDE4). Actúa dentro de la célula modulando una red de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios. La inhibición de PDE4 eleva los niveles intracelulares de AMPc, disminuyendo la respuesta inflamatoria mediante modulación de la expresión de TNF- $\alpha$ , IL-23, IL-17 y otras citocinas inflamatorias. El AMP cíclico modula también los niveles de citocinas antiinflamatorias como IL-10. Estos mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios están implicados en la artritis psoriásica y en la psoriasis (81).

Para estudiar su eficacia y seguridad, en **un estudio** se comparó con placebo en pacientes AR que tuvieron una respuesta inadecuada a MTX. En este ensayo la eficacia de apremilast no se demostró a pesar de la terapia estable con MTX (82).

3. **Mavrilimumab:** es un anticuerpo monoclonal humano **dirigido a la subunidad  $\alpha$  del receptor del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos**.

Se evaluó en **un estudio** aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, de fase II, para investigar la eficacia y la seguridad en sujetos con AR. En éste, mavrilimumab indujo respuestas clínicamente significativas rápidas en sujetos con AR, lo que sugiere que la inhibición de la vía de los fagocitos mononucleares puede proporcionar un nuevo enfoque terapéutico para la AR (83).

#### 6.2.3.3. *Biosimilares (FAMEbs)*

Como ya se ha comentado, dentro de la terapia biológica encontramos los **agentes biosimilares (FAMEbs)**. Es un FAMEb que es similar, pero no idéntico, al producto innovador que copia. Esta diferencia podría explicarse por la propia definición de la OMS que lo define como un producto bioterapéutico que muestra ausencia de diferencias relevantes en términos de calidad, seguridad y eficacia a un producto de referencia ya autorizado. Éstos tienen la misma secuencia de aminoácidos primaria que el producto copiado. En este campo, se han investigado **distintos FAMEbs**: varios inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$  (infliximab (IFN), etanercept (ETN), adalimumab (ADA)) y rituximab (RTX) de cara al tratamiento de la AR (2).

Una preocupación en torno a estos productos es la seguridad en cuanto a la **intercambiabilidad de uno de referencia por un FAMEbs**. Dado que las terapias biológicas se usan de forma crónica, esto ha creado una rama de estudio (2):

En varios estudios, se sugiere que el intercambio entre versiones comparables no supone un incremento de la inmunogenicidad (84,85), aunque se suscita también que puede implicar una disminución del tiempo de eficacia (86), por lo que esto requerirá de futuros estudios.

En una revisión sistemática se comparó la farmacocinética, la eficacia clínica, los eventos adversos o la inmunogenicidad de un inhibidor de TNF- $\alpha$  biosimilar con una referencia biológica, apoyándose la biosimilitud y la intercambiabilidad de los inhibidores biosimilares y de referencia del TNF- $\alpha$  (87).

Los FAMEbs disponibles hoy día son:

1. **Biosimilares de infliximab:** el **CT-P13** es un **anticuerpo monoclonal humano-murino químérico IgG1**, que se desarrolló como un anticuerpo monoclonal anti-TNF- $\alpha$  biosimilar al IFN original. Tiene una secuencia de aminoácidos idéntica, se produce en el mismo tipo de línea celular y muestra una farmacodinámica *in vitro* e *in vivo*, especificidades y afinidades de unión y otras características biológicas y farmacológicas muy similares al original (84,85). Presenta una eficacia clínica y de seguridad similar al IFN de referencia en el tratamiento de la AR (84).

Recientemente se ha comercializado otro FAMEbs de IFN, el **SB2**, el cual muestra una eficacia, seguridad, inmunogenicidad y progresión radiológica similar al de referencia tras un año de seguimiento (88,89). Están aprobados para el tratamiento de la AR, entre otras (2).

2. **Biosimilar de etanercept:** el **SB4** presenta propiedades estructurales, fisicoquímicas y biológicas similares, además de equivalencia terapéutica con la molécula de referencia de ETN, aunque se diferencian por un único aminoácido. También es comparable en cuanto a las RAMs y la inmunogenicidad (90).

Por otra parte, el **GP2015** fue estudiado inicialmente para el tratamiento de la psoriasis demostrando una eficacia equivalente y una seguridad e inmunogenicidad comparables (91). En el año 2018 se publicó un estudio para su empleo en el tratamiento de la AR en pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a los FAME y demostró una eficacia similar y un perfil de inmunogenicidad y seguridad comparable con ETN (92).

3. **Biosimilar de rituximab:** **CT-P10** es utilizado en pacientes con AR que han respondido inadecuadamente al menos a un agente anti-TNF- $\alpha$ . En un estudio multicéntrico, doble ciego, fase I, los pacientes fueron aleatorizados 2:1 para recibir CT-P10 a dosis de 1000 mg o 1000 mg de RTX en las semanas 0 y 2. La resolución fue que la eficacia, la seguridad y otros datos clínicos fueron comparables entre CT-P10 y RTX durante 72 semanas (93).

## 7. Conclusiones

Debido al coste, la experiencia de uso y la buena tolerancia, el Metotrexato, como parte de los FAME sintéticos convencionales (FAMEsc), sigue siendo el fármaco de referencia en el tratamiento de inicio para estos pacientes. Lamentablemente, un cierto porcentaje de enfermos no presenta una buena respuesta a los FAMEsc, por lo que los nuevos fármacos que han aparecido y siguen apareciendo están consiguiendo cambiar su pronóstico. Así, los fármacos biológicos (FAMEb), biosimilares (FAMEbs) y sintéticos específicos (FAMEse) suponen una nueva esperanza en aquellos en los que los FAMEsc no surten el efecto deseado.

En la práctica clínica habitual, las recomendaciones de tratamiento son las siguientes:

- De primera línea, en pacientes sin contraindicación (CI), intolerancia (I) o efecto adverso (RAM) a FAMEsc, se emplearía de primera opción Etanercept, Infliximab o Adalimumab junto con un FAMEsc, o un inhibidor de las JAK quinasas como Tofacitinib o Baricitinib si se cumple que: los Anti-TNF están contraindicados, existe una puntuación en la escala EVA del dolor superior a 5 o se ha usado otro tratamiento subcutáneo. Como segunda opción se emplearía Rituximab, Sarilumab, Tocilizumab, Golimumab, Certolizumab o Abatacept.
- En el caso de sí existiera CI, I o RAM a FAMEsc, la primera opción de tratamiento sería Baricitinib o Tofacitinib, Sarilumab, Tocilizumab o Abatacept, siendo de segunda opción Etanercept, Adalimumab o Certolizumab.

Antes de pasar a fármacos de segunda elección se puede optar por otra terapia de primera línea. El cambio a terapias de segunda elección se podrá realizar por fracaso, CI, I o RAM de al menos un FAMEb de primera opción durante un mínimo de 3 meses.

Posteriormente, de segunda línea:

- Ante un fallo primario a Anti-TNF se puede emplear Baricitinib o Tofacitinib, Rituximab, Sarilumab, Tocilizumab o Abatacept.
- Si existe un fallo secundario (los pacientes que experimentan pérdida de eficacia después de una respuesta inicial), CI, I o RAM de los Anti-TNF, podría usarse otro o cambiar a una línea de tratamiento distinta, usándose los mismos fármacos del caso anterior.
- Si se da un fallo, CI, I o RAM a otros FAMEb distintos de los Anti-TNF, se usará un Anti-TNF como primera opción o cualquiera de los fármacos de los anteriores puntos.

Las diferentes opciones terapéuticas de los anteriores puntos están dispuestas por orden de eficiencia, debiéndose elegir la más eficiente de las disponibles, considerándose siempre las características y la situación clínica del paciente. Además, en el caso de la existencia de biosimilares de una molécula se aconseja el uso de éstos por cuestiones económicas.

## ACTUALIZACIÓN DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS Y PEQUEÑAS MOLÉCULAS EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

Para finalizar, cabe destacar que los FAMEb pueden ser usados en combinación con otros FAMEsc, pero no entre ellos, dado que podría sumarse el efecto inmunosupresor de éstos, viéndose superados los beneficios por los riesgos. También mencionaremos que, en este momento, no es posible recomendar un FAMEb concreto de primera línea en contra de otro, si no hay contraindicación, debiendo emplearse en combinación con un FAMEsc. En caso utilizarlo en monoterapia sí que se recomienda un anti-IL6 o un inhibidor de las JAK quinasas frente a un FAMEb como los anti-TNF.

## 8. Anexos

### Anexo 1



Pulgar en Z



Desviación cubital

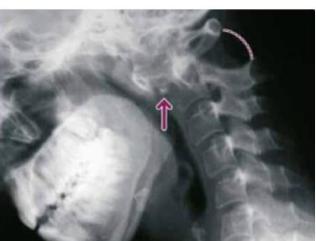
Deformidades en la Artritis Reumatoide. Tomadas de “*Manuales MSD*”.

### Anexo 2



Deformidades articulares en AR avanzada.

Luxación de metacarpofalángicas y dedos en “Cuello de Cisne”



Subluxación atloaxoidea



### Anexo 3

Deformidades en la Artritis Reumatoide. Tomadas de “*Medicina Interna. 18<sup>a</sup> ed*” y “*Manual de Reumatología. 11<sup>a</sup> ed*”.

Quiste de Baker. Tomada de “*Manual de Reumatología. 11<sup>a</sup> ed*”.

## ACTUALIZACIÓN DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS Y PEQUEÑAS MOLÉCULAS EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

*Anexo 4*



Nódulos reumatoideos. Tomada de “*Manual de Reumatología. 11<sup>a</sup> ed.*”.

*Anexo 5*



Erosiones articulares en la AR. Zonas con descalcificaciones localizadas o de “osteopenia en banda” (punta de flecha). Tomada de “*Manual de Reumatología. 11<sup>a</sup> ed.*”.

*Anexo 6*

Nº Art. Afectadas	Punt	Serología	Punt	Duración	Punt	Reactantes	Punt
de fase aguda							
<b>1 articulación grande</b>	0	FR Y CPP (-)	0	< 6 semanas	0	PCR y VSG normal	0
<b>2-10 art. grandes</b>	1	Títulos bajos de FR o CCP <sup>a</sup>	2	≥ 6 semanas	1	PCR y VSG altos	1
<b>1-3 art. pequeñas</b>	2	Títulos altos de FR o CPP <sup>b</sup>	3				
<b>4-10 art. pequeñas</b>	3						
<b>&gt; 10 art. (al menos 1 pequeña)</b>	5						
<b>Máxima puntuación</b>	5		3		1		1
<b>AR definida</b>	<b>6 puntos</b>						

a: Título bajo se considera aquel ≤ a 3 veces el título normal

b: Título alto se considera aquel > 3 veces el valor normal del AC

Criterios diagnósticos ACR/EULAR 2010 para artritis reumatoide.

## ACTUALIZACIÓN DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS Y PEQUEÑAS MOLÉCULAS EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

### Anexo 7

FÁRMACO	DOSIS TOTAL (mg/24 h)	INTERVALO DE ADMINISTRACIÓN
AAS	3.000 – 6.000	6-8 h.
Ibuprofeno	1.200 – 2.400	8 h.
Flurbiprofeno	200 – 300	12 h.
Flurbiprofeno Retard	200	24 h.
A. Mefenámico	750 – 1.500	8 h.
Meclofenamato Na	200 – 400	8 h.
Diflunisal	500 – 1.000	12 h.
Naproxeno	500 – 1.000	12 h.
Ketoprofeno	200	8-12 h.
Ketoprofeno Retard	200	24 h.
Aceclofenaco	200	12 h.
Diclofenaco	150 – 200	8-12 h.
Diclofenaco Retard	100	24 h.
Fenilbutazona	200 – 400	12-24 h.
Indometacina	75 – 150	8 h.
Sulindaco	200 – 400	12 h.
Tenoxicam	20	24 h.
Meloxicam	7,5 – 15	24 h.
Nabumetona	1.000 – 2.000	12-24 h.
Celecoxib	200 – 400	12-24 h.
Etoricoxib	90	24 h

Dosificación habitual de los AINE. Tomada de “Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide”.

## ACTUALIZACIÓN DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS Y PEQUEÑAS MOLÉCULAS EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

### Anexo 8

FÁRMACO	DOSIFICACIÓN	NOMBRES COMERCIALES
<b>ABATACEPT<sup>a</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>La dosis se ajusta al peso corporal:           <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;60 kg: 500 mg</li> <li>de 60 a 100 kg: 750 mg</li> <li>&gt;100 kg: 1.000 mg</li> </ul> </li> <li>Infusión intravenosa durante 30 minutos. A continuación, se administrarán dosis adicionales 2 y 4 semanas después de la primera infusión y, posteriormente, una dosis cada 4 semanas.</li> <li>La forma subcutánea se administra a dosis de 125 mg semanales.</li> <li>Puede usarse en monoterapia o asociado a otro FAME.</li> </ul>	<b>ORENCIA®</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Vial liofilizado de 250 mg para reconstituir.</li> <li>Jeringa precargada que contiene 125 mg de abatacept en un ml para administración semanal.</li> <li>Pluma precargada que contiene 125 mg de abatacept en un ml para administración semanal.</li> </ul>
<b>ADALIMUMAB<sup>a</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>40 mg/14 días, en inyección subcutánea.</li> <li>Algunos pacientes requieren acortar el intervalo de infusión a cada 7-10 días, en lugar de los 14 días recomendados.</li> <li>La adición de metotrexato puede mejorar la respuesta terapéutica en pacientes seleccionados.</li> <li>También indicado en monoterapia o en combinación con FAME.</li> </ul>	<b>HUMIRA®</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Jeringa precargada de 40 mg.</li> <li>Pluma precargada de 40 mg.</li> </ul>
<b>ANAKINRA<sup>a</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>100 mg/día, en inyección subcutánea.</li> </ul>	<b>KINERET®</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Jeringa precargada de 100 mg.</li> </ul>
<b>AZATIOPRINA<sup>bd</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1,5 – 2,5 mg/kg/día, vía oral.</li> <li>Se comienza a dosis bajas de alrededor de 1 mg/kg/día y se incrementa en 4–6 semanas hasta la dosis de mantenimiento de 100 – 150 mg/día.</li> </ul>	<b>IMUREL®</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Comprimido recubierto de 50 mg.</li> <li>Vial liofilizado de 50 mg.</li> </ul>
<b>CERTOLIZUMAB PEGOL<sup>a</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>400 mg en las semanas 0, 2 y 4, seguido de una dosis de mantenimiento de 200 mg cada 2 semanas.</li> <li>Durante el tratamiento con Cimzia se debe continuar utilizando MTX cuando sea apropiado.</li> </ul>	<b>CIMZIA ®</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Jeringa precargada de 200 mg.</li> <li>Pluma precargada de 200 mg.</li> </ul>
<b>CICLOFOSFAMIDA<sup>bd</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1,5 – 2,5 mg/kg/día, vía oral.</li> <li>Se comienza por 50 mg/día y se aumenta la dosis cada 4 – 6 semanas hasta obtener respuesta sin sobrepasar los 2,5 mg/kg/día.</li> </ul>	<b>GENOXAL®</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Comprimido de 50 mg.</li> <li>Ampolla IV de 1000 mg.</li> <li>Ampolla IV de 200 mg.</li> </ul>
<b>CLOROQUINA<sup>bd</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>250 mg/día, vía oral.</li> <li>No superar los 4 mg/kg/día.</li> </ul>	<b>RESOCHIN ®</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Comprimido de 250 mg.</li> </ul>
<b>CICLOSPORINA<sup>bd</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2,5 – 5,0 mg/kg/día, vía oral.</li> <li>La dosis inicial se puede incrementar en 0,5 mg/kg/día cada dos semanas hasta alcanzar los 5 mg/kg/día.</li> </ul>	<b>SANDIMMUN NEORAL®</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Comprimidos de 25, 50, 100 mg.</li> <li>Solución oral 100 mg/ml.</li> </ul>
<b>ETANERCEPT<sup>a</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>50 mg, una vez por semana.</li> <li>En niños, 25 mg semanales.</li> <li>En combinación y en monoterapia.</li> </ul>	<b>ENBREL®</b> <b>BENEPALI®</b> <b>ERELZY®</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Jeringa y pluma precargadas de 50 mg.</li> </ul>
<b>GOLIMUMAB<sup>a</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>50 mg una vez al mes, el mismo día de cada mes.</li> <li>Debe administrarse de forma conjunta con MTX.</li> </ul>	<b>SIMPONI ®</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Jeringa precargada de 50 mg.</li> <li>Pluma precargada de 50 mg.</li> </ul>
<b>HIDROXICLOROQUINA<sup>b</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>200 mg/día, vía oral.</li> <li>No superar los 6,5 mg/kg/día.</li> </ul>	<b>DOLQUINE ®</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Comprimido de 200 mg</li> </ul>
<b>INFILIXIMAB<sup>a</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>3 mg/kg en perfusión intravenosa durante un período de 2 horas.</li> </ul>	<b>REMICADE ®</b> <b>INFLECTRA ®</b>

## ACTUALIZACIÓN DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS Y PEQUEÑAS MOLÉCULAS EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

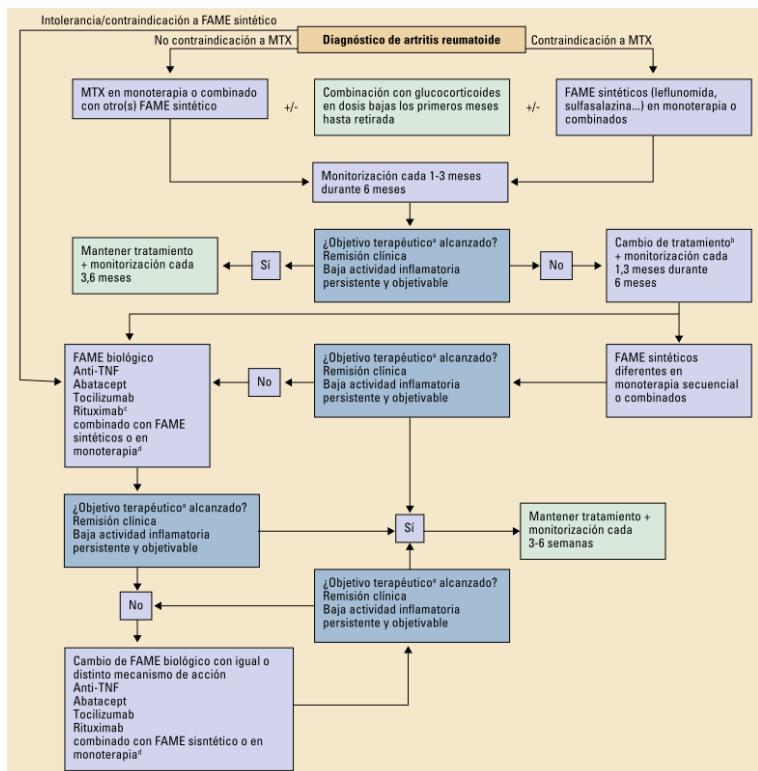
	<ul style="list-style-type: none"> <li>A continuación, se administrarán dosis adicionales de 3 mg/kg en perfusión, en la 2 y 6 semanas siguientes a la primera, y posteriormente una cada 8 semanas. La dosis puede aumentarse a 5 mg/kg en caso de ineficacia o recidiva. En algunos pacientes puede necesitarse acortar el intervalo de infusión a 4-6 semanas, en lugar de las 8 recomendadas para el mantenimiento.</li> <li>Infliximab debe administrarse concomitantemente con metotrexato u otro inmunomodulador (como leflunomida o azatioprina).</li> </ul>	<b>REMSIMA®</b> <b>FLIXABI®</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Vial liofilizado de 100 mg.</li> </ul>
<b>LEFLUNOMIDA<sup>b</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>20 mg/día, vía oral.</li> </ul>	<b>ARAVA® mg</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Comprimidos de 10, 20 mg.</li> </ul>
<b>METOTREXATO<sup>b</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>15 mg/semana vía oral o subcutánea durante 4 - 6 semanas y posteriormente, si no hay eficacia, aumentar hasta 20 - 25 mg/semana.</li> <li>Debe administrarse ácido fólico o folínico (5 - 15 mg/semanales) 24 horas después de la administración del metotrexato.</li> </ul>	<b>METOTREXATO ALMIRALL®</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Solución inyectable. Vial 50 mg/2 ml.</li> </ul> <b>METOTREXATO LEDERLE®</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Comprimido de 2,5 mg.</li> <li>Solución inyectable de 25 mg/ml.</li> </ul> <b>METOJECT®</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Jeringas precargadas de 7,5; 10; 12,5; 15; 17,5; 20; 22,5; 25; 27,5 y 30 mg.</li> </ul> <b>QUINUX®</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Jeringas precargadas de 7,5; 10; 15; 20; 25 mg.</li> </ul>
		<b>NORDIMET®</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Plumas precargadas de 7,5; 10; 12,5; 15; 17,5; 20; 22,5; 25 mg.</li> </ul> <b>IMETH®</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Plumas precargadas de 7,5, 10, 15, 20, 25, 12,5, 17,5, 22,5</li> </ul> <b>Bertanel®</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Plumas precargadas de 7,5; 10; 15, 20, 25, 30.</li> </ul> <b>Glofer®</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Plumas precargadas de: 7,5, 10, 15, 20, 25</li> </ul>
<b>BARICITINIB<sup>c</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4 mg una vez al día.</li> <li>2 mg una vez al día es apropiada para pacientes con edad ≥ 75 años y puede ser apropiada para pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes y en pacientes con insuficiencia renal (30 – 60 ml/m CrCl).</li> <li>También se puede considerar la administración de una dosis de 2 mg una vez al día en pacientes que hayan alcanzado un control sostenido de la actividad de la enfermedad con 4 mg una vez al día.</li> <li>Se puede administrar solo o en asociación con metotrexato.</li> </ul>	<b>OLUMIANT®</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Comprimidos de 2 y 4 mg.</li> </ul>
<b>RITUXIMAB<sup>a</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dos dosis de 1000 mg, en infusión IV, separadas 2 semanas, en combinación con MTX.</li> </ul>	<b>MABTHERA®</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Viales de 100 y 500 mg.</li> </ul> <b>TRUXIMA®</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Viales de 100 y 500 mg.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Para reducir la incidencia y gravedad de las reacciones a la infusión, se recomienda la administración de 100 mg IV de metilprednisolona (o su equivalente) 30 minutos antes de cada infusión.</li> </ul>	
<b>SARILUMAB<sup>a</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>200 mg una vez cada dos semanas administrada mediante inyección subcutánea.</li> <li>Se recomienda la reducción de la dosis a 150 mg una vez cada 2 semanas en caso de aparición de neutropenia, trombocitopenia y elevación de enzimas hepáticas.</li> </ul>	<b>KEVZARA®</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Jeringas y plumas precargadas de 150 mg y 200 mg.</li> </ul>
<b>SULFASALAZINA<sup>b</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2-3 gr/día, vía oral.</li> </ul>	<b>SALAZOPYRINA®</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Comprimido de 500 mg.</li> </ul>
<b>TOCILIZUMAB<sup>a</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>8 mg/kg de peso corporal, administrados una vez cada cuatro semanas.</li> <li>Para individuos cuyo peso corporal sea superior a 100 kg, no se recomiendan dosis que excedan de 800 mg.</li> <li>Se recomienda la reducción de la dosis a 4 mg/kg en caso de aparición de neutropenia, trombocitopenia y elevación de enzimas hepáticas.</li> <li>Administración subcutánea 162 mg/sc semanal.</li> </ul>	<b>ROACTEMRA®</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Viales de 80, 200 y 400 ml.</li> <li>Jeringa precargada de 162 mg/sc/semana.</li> </ul>
<b>TOFACITINIB<sup>c</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>5 mg dos veces al día.</li> <li>Se puede administrar solo o en asociación con metotrexato.</li> </ul>	<b>XELJANZ®</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Comprimido de 5 mg.</li> </ul>

a: FAME biológico, b: FAME sintético clásico, c: FAME sintético específico, d: de uso ocasional, e: de uso excepcional.

Fármacos modificadores de enfermedad: dosis y nombres comerciales. Tomada de “Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide”

## ACTUALIZACIÓN DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS Y PEQUEÑAS MOLÉCULAS EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

### Anexo 9



Algoritmo terapéutico de la artritis reumatoide. Tomada de:  
“Tratamiento de la artritis reumatoide. Movasat Hajkhan, A.”.

**FAME:** fármacos modificadores de la enfermedad; **MTX:** metotrexato; **TNF:** factor de necrosis tumoral. <sup>a</sup>Definir el objetivo terapéutico y la estrategia de tratamiento considerando la actividad inflamatoria, la progresión del daño estructural, la presencia de comorbilidades y la seguridad del fármaco. <sup>b</sup>Valorar la presencia de factores de mal pronóstico para definir si el próximo paso debe ser un FAME sintético (secuencial o combinado) o un FAME biológico. <sup>c</sup>Rituximab solo en condiciones especiales, ya que no está aprobado como primera línea de biológico. <sup>d</sup>En pacientes con intolerancia o contraindicación a FAME sintéticos se puede considerar como opción preferente tocilizumab. <sup>e</sup>Se puede considerar la reducción progresiva de la dosis de FAME biológico. No se recomienda suspender la terapia biológica sin reducción previa por el alto riesgo de recaída.

### Anexo 10

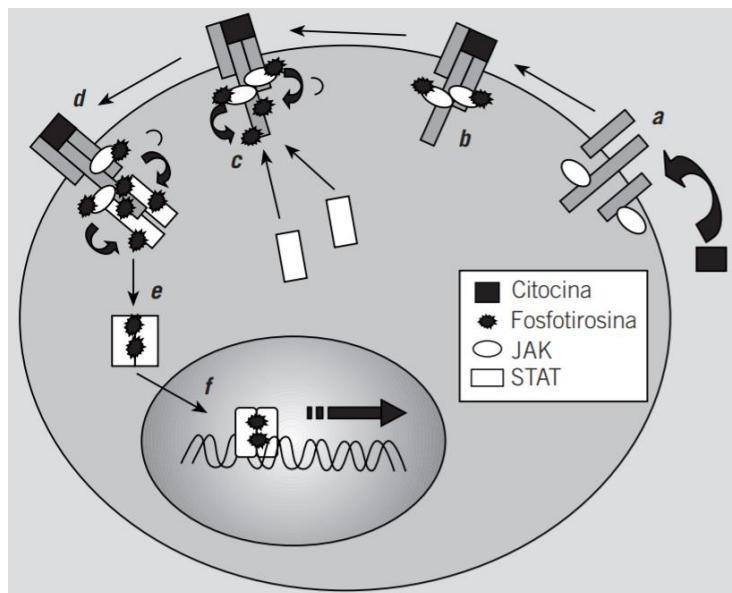
Tabla 1. Principales interacciones del metotrexato

Amoxicilina	Indometacina
Trimetoprima	Nabumetona
Triamtereno	Doxiciclina
Omeprazol	Penicilina G
Tamoxifeno	Flurbiprofeno
Ketoprofeno	AAS
Clotrimoxazol	Tazobactam
Piroxicam	Sulfametoxazol
Diflunisal	Mercaptopurina
Ketorolaco	Etodolaco
Diclofenaco	Aciclovir
Piperacilina	Fenilbutazona
Naproxeno	Citarabina
	Kanamicina

Principales interacciones del metotrexato Amoxicilina. Tomada de  
“¿Cómo hacer buen uso del metotrexato en artritis reumatoide? ¿Cómo hacer buen uso del metotrexato en artritis reumatoide?. Hernandez-Baldizon, S”

## ACTUALIZACIÓN DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS Y PEQUEÑAS MOLÉCULAS EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

### Anexo 11



Secuencia de activación de la vía JAK-STAT. Tomada de: “La vía JAK-STAT de señalización intracelular y su repercusión en oncogénesis, inmunomodulación y desarrollo. Duarte, RF”

*La interacción de las citocinas con sus receptores induce oligomerización de éstos y aproxima las JAK asociadas a ellos (a), que se fosforilan recíprocamente, aumentando así su actividad cinasa (b). A continuación, las JAK fosforilan residuos de tirosina en los dominios intracitoplásmicos de los receptores, creando puntos de anclaje para las STAT (c), que se unen específicamente a los receptores, y son igualmente fosforiladas por las JAK (d). Al ser fosforiladas las STAT se activan, dimerizan, se liberan de los receptores (e) y pasan al núcleo, donde se unen a secuencias específicas de ADN, y activan la transcripción génica (f).*

### Anexo 12

Receptor	JAK	Biología asociada	Afectación de la enfermedad
IFN tipo 1 ( $\alpha$ , $\beta$ )	JAK1 TYK2	Respuestas antivirales Inmunoregulación	LES/Conectivopatías Formación granuloma (Sarcoidosis)
IFN tipo II ( $\gamma$ )	JAK1 JAK2	Respuestas antivirales Inmunoregulación Activación de macrófagos por células T	LES/Conectivopatías Formación granuloma (Sarcoidosis)
Receptores GP130 (IL-6, IL-11, CNTF, CT-1, G-CSF, LIF, OSM)	JAK1 JAK2 TYK2	Desarrollo linfoide/mieloide Reabsorción ósea, etc.	AR Psoriasis
Cadena $\beta$ común (IL - 3, 5, GM - CSF)	JAK2	Desarrollo linfoide/mieloide	Eosinofilia Mielofibrosis
Cadena $\gamma$ común (IL - 2, 7, 9, 15)	JAK1 JAK3	Activación linfoide	Trasplante Psoriasis
Receptores Homodiméricos (EPO, TPO, PRL, GH)	JAK2	Erthropoyesis Trombopoiesis Lactancia, función sexual Metabolismo	Policitemia Trombocitemia Hiperprolactinemia Acromegalía

Biología y enfermedades mediadas por diferentes receptores acoplados a JAK. Tomada de “Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide”

## ACTUALIZACIÓN DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS Y PEQUEÑAS MOLÉCULAS EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

### Anexo 13

**Table 1** Glossary and definitions

Term	Definition
Poor prognostic factors	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Moderate (after csDMARD therapy) to high disease activity according to composite measures<sup>71</sup></li> <li>▶ High acute phase reactant levels<sup>72 73</sup></li> <li>▶ High swollen joint counts<sup>72-74</sup></li> <li>▶ Presence of RF and/or ACPA, especially at high levels<sup>72 75</sup></li> <li>▶ Combinations of the above<sup>69 76</sup></li> <li>▶ Presence of early erosions<sup>72</sup></li> <li>▶ Failure of two or more csDMARDs<sup>77</sup></li> </ul>
Low-dose glucocorticoid	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ ≤7.5 mg/day (prednisone equivalent)<sup>57 78</sup></li> </ul>
<i>Meanings of treatment reduction</i>	
Tapering	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Usually reduction of drug dose or increase of application interval ('spacing')</li> <li>▶ May include discontinuation (tapering to 0), but then only after slow reduction</li> </ul>
Cessation, discontinuation	Stopping of a particular drug
<i>Disease activity states</i>	
Remission	ACR-EULAR Boolean or index-based remission definition <sup>22</sup>
Low disease activity	Low disease activity state according to any of the validated composite disease activity measures that include joint counts <sup>79-81</sup>
Moderate, high disease activity	Respective disease activity state according to any of the validated composite disease activity measures that include joint counts <sup>79-81</sup>
<i>DMARD nomenclature<sup>12</sup></i>	
Synthetic DMARDs	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Conventional synthetic DMARDs (csDMARDs)</li> <li>▶ Targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs)</li> </ul>
Biological DMARDs	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Biological originator DMARDs (boDMARDs)</li> <li>▶ Biosimilar DMARDs (bsDMARDs)</li> </ul>

ACPA, anticitrullinated protein antibody; ACR, American College of Rheumatology; DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs; EULAR, European League Against Rheumatism; RF, rheumatoid factor.

Glosario y definiciones. Tomada de: “EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Gerlag, DM”

### Anexo 14

Fármaco	Dosis recomendada	Efectos secundarios	Monitorización
Anti-TNF	Infliximab: 3-5 mg/kg iv en semana 0, 2, 6 y luego cada 8 semanas Adalimumab: 40 mg cada 15 días, sc Etanercept: 50 mg cada semana, sc Golimumab: 50 mg al mes, sc Certolizumab: 400 mg en las semanas 0, 2 y 4, seguido de una dosis de mantenimiento de 200 mg cada 2 semanas, sc	Infecciones Mielosupresión Enfermedad desmielinizante	Hemograma y bioquímica general cada 4 semanas los 3 primeros meses, luego cada 3-4 meses Si se está recibiendo profilaxis anti-TBC: hemograma y perfil hepático cada 2 semanas durante 2 meses y posteriormente cada mes Vigilar aparición de infecciones, TBC, enfermedad desmielinizante, neuritis óptica, neoplasias
Rituximab	Dos infusiones de 1.000 mg iv con 15 días de intervalo, cada 6 meses	Infecciones	Hemograma y bioquímica mensual los 3 primeros meses, luego cada 3-4 meses Si se está recibiendo profilaxis anti-TBC: hemograma y perfil hepático cada 2 semanas durante 2 meses y posteriormente cada mes Vigilar aparición de infecciones, TBC, enfermedad desmielinizante, neuritis óptica, neoplasias
Abatacept	< 60 kg: 500 mg iv, 60-100 kg: 750 mg iv, > 100 kg peso: 1000 mg iv semanas 0,2 y 4, y después cada 4 semanas 125 mg semanales. Vía subcutánea	Infecciones	Hemograma y bioquímica mensual los 3 primeros meses, luego cada 3-4 meses Si se está recibiendo profilaxis anti-TBC: hemograma y perfil hepático cada 2 semanas durante 2 meses y posteriormente cada mes Vigilar aparición de infecciones, TBC, enfermedad desmielinizante, neuritis óptica, neoplasias
Tocilizumab	8 mg/kg/ mes, iv 162 mg/ semana	Infecciones Neutropenia	Hemograma y bioquímica mensual los 3 primeros meses, luego cada 3-4 meses Si se está recibiendo profilaxis anti-TBC: hemograma y perfil hepático cada 2 semanas durante 2 meses y posteriormente cada mes Vigilar aparición de infecciones, TBC, enfermedad desmielinizante, neuritis óptica, neoplasias
Anakinra	100 mg al día, sc	Infecciones Neutropenia	Hemograma y bioquímica mensual los 3 primeros meses, luego cada 3-4 meses Si se está recibiendo profilaxis anti-TBC: hemograma y perfil hepático cada 2 semanas durante 2 meses y posteriormente cada mes Vigilar aparición de infecciones, TBC, enfermedad desmielinizante, neuritis óptica, neoplasias

iv: intravenoso; sc: subcutáneo; TBC: tuberculosis; TNF: factor de necrosis tumoral.

Fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos. Tomada de: “Tratamiento de la artritis reumatoide. Movasat Hajkhan, A”

## 9. Bibliografía

1. Guía de Práctica Clínica para el manejo de la artritis reumatoide en España [Internet]. España; 2011. Disponible en: [https://www.ser.es/wp-content/uploads/2015/09/GUIPCAR\\_2011\\_V7\\_definitiva.pdf](https://www.ser.es/wp-content/uploads/2015/09/GUIPCAR_2011_V7_definitiva.pdf)
2. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide [Internet]. España; 2018. Disponible en: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2018/09/Guía-de-Práctica-Clínica-para-el-Manejo-de-Pacientes-con-Artritis-Reumatoide.pdf>
3. Plasencia Rodríguez C. Manual de Reumatología. 11.<sup>a</sup> ed. Campos Pavón J, editor. Madrid: Academia de Estudios MIR; 2018. 97 p.
4. Rozman C, Cardellach López F. Medicina Interna. 18.<sup>a</sup> ed. Barcelona: Elsevier; 2016. 2663 p.
5. Carmona L, Villaverde V, Hernández-García C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. enero de 2002 [citado 6 de marzo de 2019];41(1):88-95. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11792885>
6. Seoane-Mato D, Sánchez-Piedra C, Silva-Fernández L, Sivera F, Blanco FJ, Pérez Ruiz F, et al. Prevalence of rheumatic diseases in adult population in Spain (EPISER 2016 study): Aims and methodology. *Reumatol Clínica* [Internet]. marzo de 2019 [citado 10 de enero de 2019];15(2):90-6. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1699258X17301687>
7. Gerlag DM, Raza K, van Baarsen LGM, Brouwer E, Buckley CD, Burmester GR, et al. EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: report from the Study Group for Risk Factors for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. mayo de 2012 [citado 6 de marzo de 2019];71(5):638-41. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22387728>
8. Alpízar-Rodríguez D, Finckh A. Environmental factors and hormones in the development of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol* [Internet]. 27 de junio de 2017 [citado 11 de enero de 2019];39(4):461-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28451785>
9. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma F, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1 de junio de 2017 [citado 30 de enero de 2019];76(6):960-77. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28264816>
10. Movasat Hajkhan A, Turrión Nieves A, Bohorquez Heras C, Pérez Gómez A. Tratamiento de la artritis reumatoide. Med - Programa Form Médica Contin Acreditado [Internet]. 1 de marzo de 2017 [citado 11 de febrero de 2019];12(28):1626-38. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541217300446?via%3Dihub>
11. Lee P, Watson M, Webb J, Anderson J, Buchanan W. Therapeutic effectiveness of paracetamol in rheumatoid arthritis. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* [Internet]. enero de 1975 [citado 8 de marzo de 2019];11(1):68-75. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1171083>
12. Wienecke T, Götzsche PC. Paracetamol versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 26 de enero de 2004 [citado 8 de marzo de 2019];(1):CD003789. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14974037>
13. Feng X, Tian M, Zhang W, Mei H. Gastrointestinal safety of etoricoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: A meta-analysis. Russo E, editor. *PLoS One* [Internet]. 10 de enero de 2018 [citado 29 de enero de 2019];13(1):e0190798. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29320568>
14. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weissman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: The ARMADA trial. *Arthritis Rheum* [Internet]. enero de 2003 [citado 16 de febrero de 2019];48(1):35-45. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12528101>
15. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, Hsia EC, Strusberg I, Durez P, et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis: Twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind,. *Arthritis Rheum* [Internet]. agosto de 2009 [citado 16 de febrero de 2019];60(8):2272-83. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19644849>
16. Keystone EC, Genovese MC, Hall S, Miranda PC, Bae S-C, Palmer W, et al. Golimumab in Patients with Active Rheumatoid Arthritis Despite Methotrexate Therapy: Results Through 2 Years of the GO-FORWARD Study Extension. *J Rheumatol* [Internet]. julio de 2013 [citado 16 de febrero de 2019];40(7):1097-103. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23678153>
17. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewé R, Matteson EL, Wollenhaupt J, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor  $\alpha$  inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* [Internet]. 18 de julio de 2009 [citado 16 de febrero de 2019];374(9685):210-21. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19560810>
18. Keystone E, Heijde D Van Der, Mason D, Landewé R, Vollenhoven R Van, Combe B, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: Findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* [Internet]. noviembre de 2008 [citado 16 de febrero de 2019];58(11):3319-29. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18975346>
19. Smolen J, Landewe RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, Luijten K, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1 de junio de 2009 [citado 16 de febrero de 2019];68(6):797-804. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19015207>
20. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: Results of a phase IIIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* [Internet]. mayo de 2006 [citado 6 de marzo de 2019];54(5):1390-400. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16649186>
21. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for Rheumatoid Arthritis Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy Results of a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial Evaluating Primary Efficacy and Safety at Twenty-Four Weeks. *ARTHRITIS Rheum* [Internet]. 2006 [citado 6 de marzo de 2019];54(9):2793-806. Disponible en: <http://lmt.projectsinknowledge.com/Activity/pdfs/2016-03->

## ACTUALIZACIÓN DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS Y PEQUEÑAS MOLÉCULAS EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

14. Kirwan JR, Bijlsma JW, Boers M, Shea B. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 24 de enero de 2007 [citado 6 de marzo de 2019];(1):CD006356. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17253590>
15. Van der Goes MC, Jacobs JWG, Boers M, Andrews T, Blom-Bakkens MAM, Buttigereit F, et al. Monitoring adverse events of low-dose glucocorticoid therapy: EULAR recommendations for clinical trials and daily practice. Ann Rheum Dis [Internet]. 1 de noviembre de 2010 [citado 29 de enero de 2019];69(11):1913-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20693273>
16. Hernandez-Baldizon S. ¿Cómo hacer buen uso del metotrexato en artritis reumatoide? Reumatol clínica [Internet]. 1 de enero de 2012 [citado 30 de enero de 2019];8(1):42-5. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1699258X11001343>
17. Tornero Molina J, Ballina García FJ, Calvo Alén J, Caracuel Ruiz MÁ, Carbonell Abelló J, López Meseguer A, et al. Recomendaciones para el uso del metotrexato en artritis reumatoide: incremento y reducción de dosis y vías de administración. Reumatol Clínica [Internet]. 1 de enero de 2015 [citado 30 de enero de 2019];11(1):3-8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1699258X1400059X>
18. García-Vicuña R, Martín-Martínez MA, Gonzalez-Crespo MR, Tornero-Molina J, Fernández-Nebro A, Blanco-García FJ, et al. Documento de Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología para el manejo clínico del paciente con artritis reumatoide que no puede utilizar metotrexato. Reumatol Clínica [Internet]. 1 de mayo de 2017 [citado 30 de enero de 2019];13(3):127-38. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1699258X16301310>
19. Flórez, J; Armijo JA; Mediavilla A. Farmacología humana. 6.<sup>a</sup> ed. Madrid: Elsevier Masson; 2014. 1197 p.
20. Hernández García C, Martínez-Prada C. Uso de fármacos modificadores de la enfermedad en artritis reumatoide. Inf Ter Nac Salud [Internet]. 2009 [citado 31 de enero de 2019];33:99-109. Disponible en: [http://www.mscbs.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos\\_propios/infMedic/docs/vol33\\_4FarmacosArthritisReu.pdf](http://www.mscbs.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/vol33_4FarmacosArthritisReu.pdf)
21. Sociedad Española de Reumatología. Leflunomida [Internet]. [citado 10 de febrero de 2019]. Disponible en: [https://inforeuma.com/wp-content/uploads/2017/03/32\\_Leflunomida\\_TRATAMIENTOS-A4-v03.pdf](https://inforeuma.com/wp-content/uploads/2017/03/32_Leflunomida_TRATAMIENTOS-A4-v03.pdf)
22. Sharma TS, Wasko MCM, Tang X, Vedamurthy D, Yan X, Cote J, et al. Hydroxychloroquine Use Is Associated With Decreased Incident Cardiovascular Events in Rheumatoid Arthritis Patients. J Am Heart Assoc [Internet]. 13 de enero de 2016 [citado 30 de enero de 2019];5(1). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26727968>
23. Fernández Silva MJ, Vilariño Méndez CR. Síndrome RS3PE: Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema. A propósito de 3 casos. Semer - Med Fam [Internet]. octubre de 2012 [citado 8 de marzo de 2019];38(7):419-80. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1138359311003984>
24. Olivé Marques A. Artritis reumatoide del anciano. Rev Española Reumatol [Internet]. febrero de 2003 [citado 8 de marzo de 2019];30(2):45-93. Disponible en: <http://www.elsevier.es/revista-revista-espanola-reumatologia-29-articulo-artritis-reumatoide-del-anciano-13044004>
25. Bruscas Izu C, Puertas JR, Cabrerizo-García JL. RS3PE syndrome as a first manifestation of bladder carcinoma. Reumatol Clínica. 2013;9(1):74.
26. Sanmartí Sala R. Los otros fármacos modificadores de enfermedad (FAME) clásicos en la artritis reumatoide, ¿debemos olvidarlos? Rev Española Reumatol [Internet]. 1 de marzo de 2002 [citado 30 de enero de 2019];29(3):108-11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/122025.pdf>
62. Kremer JM, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, Szechinski J, Westhovens R, et al. Long-term safety, efficacy and inhibition of radiographic progression with abatacept treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: 3-year results from the AIM trial. Ann Rheum Dis [Internet]. 1 de octubre de 2011 [citado 6 de marzo de 2019];70(10):1826-30. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21893583>
63. Genovese MC, Becker J-C, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. N Engl J Med [Internet]. 15 de septiembre de 2005 [citado 6 de marzo de 2019];353(11):1114-23. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa050524>
64. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. Ann Rheum Dis [Internet]. 1 de enero de 2010 [citado 6 de marzo de 2019];69(01):88-96. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19297346>
65. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. Lancet [Internet]. 22 de marzo de 2008 [citado 6 de marzo de 2019];371(9617):987-97. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18358926>
66. Kremer JM, Blanco R, Brzisko M, Burgos-Vargas R, Halland A-M, Vernon E, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: Results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structu. Arthritis Rheum [Internet]. marzo de 2011 [citado 6 de marzo de 2019];63(3):609-21. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21360490>
67. Mollan S, Horsburgh J, Dasgupta B. Profile of tocilizumab and its potential in the treatment of giant cell arteritis. Eye Brain [Internet]. enero de 2018 [citado 26 de marzo de 2019];Volume 10:1-11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29416384>
68. Kivitz A, Baret-Cormel L, van Hoogstraten H, Wang S, Parrino J, Xu C, et al. Usability and Patient Preference Phase 3 Study of the Sarilumab Pen in Patients with Active Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis. Rheumatol Ther [Internet]. 5 de junio de 2018 [citado 7 de marzo de 2019];5(1):231-42. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29209946>
69. National Institute for Health and Care Excellence. Sarilumab for moderate to severe rheumatoid arthritis. 2017 [citado 7 de marzo de 2019]; Disponible en: <https://www.nice.org.uk/terms-and>
70. Genovese MC, van Adelsberg J, Fan C, Graham NMH, van Hoogstraten H, Parrino J, et al. Two years of sarilumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to MTX: safety, efficacy and radiographic outcomes. Rheumatology [Internet]. 1 de agosto de 2018 [citado 7 de marzo de 2019];57(8):1423-31. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29746672>
71. Burmester GR, Lin Y, Patel R, van Adelsberg J, Mangan EK, Graham NMH, et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy

## ACTUALIZACIÓN DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS Y PEQUEÑAS MOLÉCULAS EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

- http://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-reumatologia-29-articulo-los-otros-farmacos-modificadores-enfermedad-13029544
27. Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E. Azathioprine for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 23 de octubre de 2000 [citado 31 de enero de 2019];(4). Disponible en: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001461
28. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Tugwell P, Wells GA. Cyclophosphamide for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 23 de octubre de 2000 [citado 31 de enero de 2019];(4). Disponible en: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001157
29. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Spooner C. Penicillamine for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 23 de octubre de 2000 [citado 31 de enero de 2019];(4). Disponible en: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001460
30. Duarte RF, Frank DA. La vía JAK-STAT de señalización intracelular y su repercusión en oncogénesis, inmunomodulación y desarrollo. Med Clin (Barc). 2000;114(6):201-40.
31. (CIMA) AE de M y PS. Xeljanz 5 mg. Ficha Técnica [Internet]. [citado 29 de enero de 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171178003/FT\_1171178003.html
32. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, Wilkinson B, Bradley JD, Gruben D, et al. Tofacitinib versus Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med [Internet]. 19 de junio de 2014 [citado 10 de febrero de 2019];370(25):2377-86. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24941177
33. (CIMA) AE de M y PS. Olumiant 2 mg. Ficha Técnica [Internet]. [citado 29 de enero de 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1161170002/FT\_1161170002.pdf
34. Keystone EC, Taylor PC, Tanaka Y, Gaich C, DeLozier AM, Dudek A, et al. Patient-reported outcomes from a phase 3 study of baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis: secondary analyses from the RA-BEAM study. Ann Rheum Dis [Internet]. noviembre de 2017 [citado 6 de marzo de 2019];76(11):1853-61. Disponible en: http://ard.bmjjournals.org/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2017-211259
35. van der Heijde D, Durez P, Schett G, Naredo E, Østergaard M, Meszaros G, et al. Structural damage progression in patients with early rheumatoid arthritis treated with methotrexate, baricitinib, or baricitinib plus methotrexate based on clinical response in the phase 3 RA-BEGIN study. Clin Rheumatol [Internet]. 4 de septiembre de 2018 [citado 6 de marzo de 2019];37(9):2381-90. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30078086
36. Genovese MC, Kremer J, Zamani O, Ludivico C, Krogulec M, Xie L, et al. Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med [Internet]. 31 de marzo de 2016 [citado 6 de marzo de 2019];374(13):1243-52. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27028914
37. Dougados M, van der Heijde D, Chen Y-C, Greenwald M, Drescher E, Liu J, et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. Ann Rheum Dis [Internet]. enero de 2017 [citado 6 de marzo de 2019];76(1):88-95. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27689735
38. van Vollenhoven R, Helt C, Arora V, Zhong J, Correia AP, de la Torre I, et al. Safety and Efficacy of Baricitinib in Patients Receiving Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs or Corticosteroids. Rheumatol Ther [Internet]. 24 de diciembre de 2018 [citado 6 de marzo de 2019];5(2):525-36. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30357613
39. Westhovens R, Taylor PC, Alten R, Pavlova D, Enríquez-Sosa F, Mazur M, et al. Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), an oral JAK1 selective inhibitor, is effective in combination with methotrexate versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. Ann Rheum Dis [Internet]. mayo de 2017 [citado 7 de marzo de 2019];76(5):840-7. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27856432
72. Gabay C, Msihid J, Zilberstein M, Paccard C, Lin Y, Graham NMH, et al. Identification of sarilumab pharmacodynamic and predictive markers in patients with inadequate response to TNF inhibition: a biomarker substudy of the phase 3 TARGET study. RMD Open [Internet]. 14 de marzo de 2018 [citado 7 de marzo de 2019];4(1):e000607. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29556418
73. NIHR. Sirukumab for rheumatoid arthritis. 2015 [citado 7 de marzo de 2019]; Disponible en: http://www.hsrsc.nihr.ac.uk/topics/sirukumab-for-rheumatoid-arthritis/
74. Bartoli F, Bae S, Cometi L, Matucci Cerinic M, Furst DE. Sirukumab for the treatment of rheumatoid arthritis: update on sirukumab, 2018. Expert Rev Clin Immunol [Internet]. 3 de julio de 2018 [citado 7 de marzo de 2019];14(7):539-47. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29925278
75. Thorne C, Takeuchi T, Karpouzas GA, Sheng S, Kurrasch R, Fei K, et al. Investigating sirukumab for rheumatoid arthritis: 2-year results from the phase III SIRROUND-D study. RMD Open [Internet]. 16 de noviembre de 2018 [citado 7 de marzo de 2019];4(2):e000731. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30564449
76. Taylor PC, Schiff MH, Wang Q, Jiang Y, Zhuang Y, Kurrasch R, et al. Efficacy and safety of monotherapy with sirukumab compared with adalimumab monotherapy in biologic-naïve patients with active rheumatoid arthritis (SIRROUND-H): a randomised, double-blind, parallel-group, multinational, 52-week, phase 3 study. Ann Rheum Dis [Internet]. mayo de 2018 [citado 7 de marzo de 2019];77(5):658-66. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29483080
77. Aletaha D, Bingham CO, Tanaka Y, Agarwal P, Kurrasch R, Tak PP, et al. Efficacy and safety of sirukumab in patients with active rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF therapy (SIRROUND-T): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multinational, phase 3 study. Lancet [Internet]. 25 de marzo de 2017 [citado 7 de marzo de 2019];389(10075):1206-17. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28215362
78. Weinblatt ME, Mease P, Mysler E, Takeuchi T, Drescher E, Berman A, et al. The Efficacy and Safety of Subcutaneous Clazakizumab in Patients With Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results From a Multinational, Phase IIb, Randomized, Double-Blind, Placebo/Active-Controlled, Dose-Ra. Arthritis Rheumatol [Internet]. octubre de 2015 [citado 8 de marzo de 2019];67(10):2591-600. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26138593
79. Tlustochowicz W, Rahman P, Seriolo B, Krammer G, Porter B, Widmer A, et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous and Intravenous Loading Dose Regimens of Secukinumab in Patients with Active Rheumatoid Arthritis: Results from a Randomized Phase II Study. J Rheumatol [Internet]. marzo de 2016 [citado 8 de marzo de 2019];43(3):495-503. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26834211
80. Tahir H, Deodhar A, Genovese M, Takeuchi T, Aelion J, Van den

## ACTUALIZACIÓN DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS Y PEQUEÑAS MOLÉCULAS EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

- (MTX) in patients with active rheumatoid arthritis and insufficient response to MTX: results from a randomised, dose-finding study (DARWIN 1). *Ann Rheum Dis* [Internet]. junio de 2017 [citado 7 de marzo de 2019];76(6):998-1008. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27993829>
40. Vanhoutte F, Mazur M, Voloshyn O, Stanislavchuk M, Van der Aa A, Namour F, et al. Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Filgotinib, a Selective JAK-1 Inhibitor, After Short-Term Treatment of Rheumatoid Arthritis: Results of Two Randomized Phase IIa Trials. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. octubre de 2017 [citado 7 de marzo de 2019];69(10):1949-59. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28622463>
41. Kavanaugh A, Kremer J, Ponce L, Cseuz R, Reshetko O V, Stanislavchuk M, et al. Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), an oral selective JAK1 inhibitor, is effective as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomised, dose-finding study (DARWIN 2). *Ann Rheum Dis* [Internet]. junio de 2017 [citado 7 de marzo de 2019];76(6):1009-19. Disponible en: <http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2016-210105>
42. Genovese MC, Fleischmann R, Combe B, Hall S, Rubbert-Roth A, Zhang Y, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 23 de junio de 2018 [citado 7 de marzo de 2019];391(10139):2513-24. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29908670>
43. Burmester GR, Kremer JM, Van den Bosch F, Kivitz A, Bessette L, Li Y, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 23 de junio de 2018 [citado 7 de marzo de 2019];391(10139):2503-12. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29908669>
44. Ito M, Yamazaki S, Yamagami K, Kuno M, Morita Y, Okuma K, et al. A novel JAK inhibitor, peficitinib, demonstrates potent efficacy in a rat adjuvant-induced arthritis model. *J Pharmacol Sci* [Internet]. enero de 2017 [citado 7 de marzo de 2019];133(1):25-33. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1347861316301694>
45. Genovese MC, Greenwald M, Codding C, Zubrzycka-Sienkiewicz A, Kivitz AJ, Wang A, et al. Peficitinib, a JAK Inhibitor, in Combination With Limited Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in the Treatment of Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. mayo de 2017 [citado 7 de marzo de 2019];69(5):932-42. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28118538>
46. Kivitz AJ, Gutierrez-Ureña SR, Poiley J, Genovese MC, Kristy R, Shay K, et al. Peficitinib, a JAK Inhibitor, in the Treatment of Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis in Patients With an Inadequate Response to Methotrexate. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. abril de 2017 [citado 7 de marzo de 2019];69(4):709-19. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27748083>
47. Genovese MC, Yang F, Østergaard M, Kinnman N. Efficacy of VX-509 (decernotinib) in combination with a disease-modifying antirheumatic drug in patients with rheumatoid arthritis: clinical and MRI findings. *Ann Rheum Dis* [Internet]. noviembre de 2016 [citado 7 de marzo de 2019];75(11):1979-83. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27084959>
48. Fleischmann RM, Damjanov NS, Kivitz AJ, Legedza A, Hoock T, Kinnman N. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Twelve-Week, Dose-Ranging Study of Decernotinib, an Oral Selective JAK-3 Inhibitor, as Monotherapy in Patients With Active Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. febrero de 2015 [citado 7 de marzo de 2019];67(2):334-43. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25779750>
49. Bosch F, et al. Secukinumab in Active Rheumatoid Arthritis after Anti-TNF $\alpha$  Therapy: A Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Phase 3 Study. *Rheumatol Ther* [Internet]. 14 de diciembre de 2017 [citado 8 de marzo de 2019];4(2):475-88. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29138986>
50. (CIMA) AE de M y PS. Otezla 10 mg. Ficha Técnica [Internet]. [citado 26 de marzo de 2019]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/docthtml/ft/114981001/FT\\_114981001.html#5-propiedades-farmacol-gicas](https://cima.aemps.es/cima/docthtml/ft/114981001/FT_114981001.html#5-propiedades-farmacol-gicas)
51. Genovese MC, Jarosova K, Cieślak D, Alper J, Kivitz A, Hough DR, et al. Apremilast in Patients With Active Rheumatoid Arthritis: A Phase II, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. julio de 2015 [citado 8 de marzo de 2019];67(7):1703-10. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25779750>
52. Burmester GR, Weinblatt ME, McInnes IB, Porter D, Barbarash O, Vatutin M, et al. Efficacy and safety of mavrilimumab in subjects with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1 de septiembre de 2013 [citado 8 de marzo de 2019];72(9):1445-52. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23234647>
53. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramiterre E, Piotrowski M, Shevchuk S, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. octubre de 2013 [citado 7 de marzo de 2019];72(10):1613-20. Disponible en: <http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2012-203090>
54. Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. octubre de 2013 [citado 7 de marzo de 2019];72(10):1605-12. Disponible en: <http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2012-203091>
55. Glintborg B, Sørensen IJ, Loft AG, Lindegaard H, Linauskas A, Hendricks O, et al. A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* [Internet]. agosto de 2017 [citado 7 de marzo de 2019];76(8):1426-31. Disponible en: <http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2016-210742>
56. Chingcuanco F, Segal JB, Kim SC, Alexander GC. Bioequivalence of Biosimilar Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Inhibitors Compared With Their Reference Biologics. *Ann Intern Med* [Internet]. 18 de octubre de 2016 [citado 7 de marzo de 2019];165(8):565. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27479870>
57. Choe J-Y, Prodanovic N, Niebrzydowski J, Staykov I, Dokoupilova E, Baranauskaite A, et al. A randomised, double-blind, phase III study comparing SB2, an infliximab biosimilar, to the infliximab reference product Remicade in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis* [Internet]. enero de 2017 [citado 7 de marzo de 2019];76(1):58-64. Disponible en: <http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2015-207764>
58. Smolen JS, Choe J-Y, Prodanovic N, Niebrzydowski J, Staykov I, Dokoupilova E, et al. Comparing biosimilar SB2 with reference infliximab after 54 weeks of a double-blind trial: clinical, structural

## ACTUALIZACIÓN DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS Y PEQUEÑAS MOLÉCULAS EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25385260>

49. Genovese MC, van Vollenhoven RF, Pacheco-Tena C, Zhang Y, Kinnman N. VX-509 (Decernotinib), an Oral Selective JAK-3 Inhibitor, in Combination With Methotrexate in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. enero de 2016 [citado 7 de marzo de 2019];68(1):46-55. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26473751>
50. St. Clair EW, van der Heijde DMFM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* [Internet]. noviembre de 2004 [citado 16 de febrero de 2019];50(11):3432-43. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15529377>
51. Lipsky PE, van der Heijde DMFM, St. Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and Methotrexate in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* [Internet]. 30 de noviembre de 2000 [citado 16 de febrero de 2019];343(22):1594-602. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11096166>
52. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* [Internet]. 16 de marzo de 1999 [citado 16 de febrero de 2019];130(6):478-86. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10075615>
53. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, Vollenhoven R van, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previo. *Arthritis Rheum* [Internet]. enero de 2006 [citado 16 de febrero de 2019];54(1):26-37. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16385520>
- and safety results. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 1 de octubre de 2017 [citado 7 de marzo de 2019];56(10):1771-9. Disponible en: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/56/10/1771/4036254>
90. Emery P, Vencovský J, Sylwestrzak A, Leszczyński P, Porawska W, Baranauskaitė A, et al. A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis* [Internet]. enero de 2017 [citado 7 de marzo de 2019];76(1):51-7. Disponible en: <http://ard.bmjjournals.org/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2015-207588>
91. Griffiths CEM, Thaçi D, Gerdes S, Arenberger P, Pulka G, Kingo K, et al. The EGALITY study: a confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol* [Internet]. abril de 2017 [citado 7 de marzo de 2019];176(4):928-38. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/bjd.15152>
92. Matucci-Cerinic M, Allanore Y, Kavanaugh A, Buch MH, Schulze-Koops H, Kucharz EJ, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, an etanercept biosimilar, compared with the reference etanercept in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis: 24-week results from the comparative phase III, randomised, double-blind EQUIRA study. *RMD Open* [Internet]. 14 de noviembre de 2018 [citado 7 de marzo de 2019];4(2):e000757. Disponible en: <http://rmdopen.bmjjournals.org/lookup/doi/10.1136/rmdopen-2018-000757>
93. Yoo DH, Suh C-H, Shim SC, Jeka S, Molina FFC, Hrycaj P, et al. Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Up to Two Courses of the Rituximab Biosimilar CT-P10 Versus Innovator Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis: Results up to Week 72 of a Phase I Randomized Controlled Trial. *BioDrugs* [Internet]. 13 de agosto de 2017 [citado 7 de marzo de 2019];31(4):357-67. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s40259-017-0232-7>