



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

UPDATE OF RHEUMATOID ARTHRITIS TREATMENT

AUTORA: PATRICIA JIMÉNEZ GARCÍA
DIRECTOR: CARLOS JAVIER BRUSCAS IZU

CURSO 2022-2023

Repository of the University of Zaragoza



Departamento de
Medicina, Psiquiatría
y Dermatología
Universidad Zaragoza

ÍNDICE

1. RESUMEN	2
2. INTRODUCCIÓN	2
2.1. Definición	2
2.2. Fisiopatología	3
2.3. Clínica	4
2.4. Diagnóstico	4
2.5. Criterios diagnósticos de enfermedad precoz	5
2.6. Factores pronósticos	6
3. OBJETIVOS	6
4. METODOLOGÍA.....	7
5. TRATAMIENTO.....	7
5.1. TRATAMIENTO SINTOMÁTICO	8
5.1.1. Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)	8
5.1.2. Glucocorticoides (GC).....	8
6. FARMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD (FAME) 9	
6.1. FAMEs SINTÉTICOS CONVENCIONALES (FAMEsc/ csDMARDs).....	9
7. FAME BIOLÓGICOS (FAMEb/bDMARDs)	14
7.1. Antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF α)	16
7.2. Antagonistas de interleucinas.....	18
7.3. Moléculas contra antígenos CD	19
7.4. FAMEs BIOLÓGICOS BIOSIMILARES	20
8. FAME SINTÉTICOS DIRIGIDOS (FAMEsd/ tsDMARDs).....	21
9. ALGORITMO TERAPÉUTICO	24
10. MONITORIZACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO	25
11. OTRAS MOLECULAS EN ESTUDIO	26
12. DISCUSIÓN	28
13. CONCLUSIONES	29
14. BIBLIOGRAFÍA	30
15. ANEXOS	34

1. RESUMEN

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta principalmente al aparato locomotor, pudiendo ocasionar, en menor medida, una alteración sistémica grave. Esto hace que el diagnóstico precoz y la instauración temprana de un tratamiento adecuado sean fundamentales. Cada paciente requiere un abordaje individualizado, valorando sus factores de riesgo y grado de actividad para elegir la opción de tratamiento más adecuada en cada caso. En la actualidad se dispone de gran variedad de fármacos, entre los que se mantiene, en primera línea, el metotrexato como FAME (fármaco antiinflamatorio modificador de la enfermedad) sintético convencional. El desarrollo de los FAMEs biológicos y de los más recientes FAMEs sintéticos dirigidos (inhibidores de las JAK quinasas) han permitido ampliar las opciones de tratamiento para los pacientes no respondedores a los FAMEs convencionales. Sin embargo, debido a la persistencia de la actividad en algunos pacientes o a los efectos adversos de los fármacos previos, es necesario continuar investigando sobre la fisiopatología de esta enfermedad y, en consecuencia, a cerca del descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas. En la presente revisión bibliográfica se pretende recoger información sobre los tratamientos disponibles actualmente y hacer una sutil referencia de algunos fármacos en investigación.

Palabras clave

Artritis reumatoide, Tratamiento, FAMEs Convencionales, FAMEs Biológicos, FAMEs Biosimilares, Inhibidores JAK, Remisión.

Rheumatoid arthritis is an inflammatory chronic disease that mainly affects locomotor system, appearing a serious systemic affection in less cases. Because of that, an early diagnosis and appropriate treatment become fundamental. Each patient requires individual support, evaluating his risk factors, activity level and administration preferences in order to choose the best treatment. Currently, wide range of drugs are available, maintaining as first line conventional synthetic DMARD (disease modifying antirheumatic drug) methotrexate. Biologic DMARDs development and new targeted synthetic DMARDs (Jannus Kinase inhibitors) have allowed to increase treatment options for conventional DMARDs non-responders patients. However, there is a need to further researchs about disease physiopathology and new targets application due to patients whose activity persist or the side effects of the previous drugs. The aim of this review is to collect information about available treatments at the moment, as well as include a brief reference to some investigated drugs.

Key words: Rheumatoid Arthritis, Treatment, Conventional DMARDs, Biologic DMARDs, Biosimilar DMARDs, JAK inhibitors, Remission.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Definición

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune crónica que cursa con afectación sistémica a través de mecanismos inflamatorios. Tiende a afectar inicialmente a las pequeñas articulaciones, de forma generalmente simétrica y con mayor frecuencia a manos y pies. Se acompaña de rigidez matutina y pueden aparecer manifestaciones extraarticulares. Es importante realizar un diagnóstico

precoz para instaurar un tratamiento adecuado, evitando así la progresión de la enfermedad y la consecuente destrucción articular.

La prevalencia global en adultos oscila entre el 0,5 y el 1%, afectando en mayor medida al sexo femenino, en una proporción aproximada de 4/1. Además, el grupo de edad de mayor incidencia oscila entre los 30 y 45 años. Su etiología no se conoce por completo, pero se ha relacionado con diversos factores de riesgo, en especial si se trata de pacientes con anticuerpos anti-péptido citrulinado (ACPA) positivo y que presentan cierta predisposición genética. Esta se debe a la presencia de un epítopo compartido en el locus del HLA-DRB1, que codifica los HLA de clase II. También influyen la raza blanca y factores que favorecen la inflamación crónica como el tabaco. (1)

2.2. Fisiopatología (*Imagen 1*)

Se trata de un proceso inflamatorio mediado por citocinas, factores de crecimiento y quimiocinas, sustancias producidas principalmente por células inmunes que infiltran la membrana sinovial de la articulación. (2)

En el inicio de la enfermedad, la presencia de los factores de riesgo favorece la conversión de **arginina** en **citrulina** mediante el mecanismo enzimático mediado por PADI4. El mecanismo fisiopatológico se inicia con las células presentadoras de antígenos (CPA), que activan los linfocitos Th1, Th2 y Th17. Los Th1 activan a los macrófagos mediante la secreción del factor de necrosis tumoral (TNF). Los Th17, por su parte, secretan la IL-17, IL-1 y TNF- α . (3)

La **IL-17**, principal citocina proinflamatoria, activa a las células dendríticas, macrófagos y linfocitos B. Los **macrófagos** secretan el TNF- α y la IL1 β , mientras que los **linfocitos B** dan lugar, por un lado, a las **células plasmáticas** productoras de autoanticuerpos (factor reumatoide y ACPA), relacionados con la destrucción y las manifestaciones extraarticulares; y por otro, a las **CPA**, que activan a los **linfocitos T** y secretan TNF- α y linfoxina Beta, activando a los **fibroblastos**. Estos favorecen la activación de oncogenes, inhiben la apoptosis y secretan sustancias proinflamatorias, contribuyendo al mantenimiento de la inflamación crónica. Por último, ocurre una hiperplasia **mastocitaria** y se forman folículos linfoides sinoviales. El tejido inflamatorio formado recibe el nombre de pannus, el cual produce la destrucción del cartílago adyacente.

En cuanto a otras citocinas:

La **IL 23** favorece la expresión de **IL-17**, constituyendo el eje IL23/IL17, factor esencial en el inicio de la inflamación y la destrucción articular. Entre sus efectos:

- Se correlaciona con la producción de IL1 β y TNF- α , activando así a las células endoteliales encargadas de la angiogénesis.
- Induce RANK (receptor de NF- κ B) en los precursores mieloides, aumentando así la expresión de RANKL y activando a los osteoclastos, que causan la destrucción ósea.
- Aumenta la ciclooxigenasa 2 y la PGE2, que son promotores de la inflamación.

El **TNF- α** y la **IL-1** constituyen los mediadores inflamatorios principales, por ello fueron unas de las primeras dianas terapéuticas. Otras interleucinas que contribuyen a la fisiopatología de la enfermedad son la IL 18, IL 27, IL 35 e IL10, entre otras. (2)

2.3. Clínica

Manifestaciones intraarticulares

La clínica de la artritis reumatoide suele ser de comienzo insidioso y se caracteriza por presentar, a nivel articular, dolor, eritema, rigidez e hinchazón. La afectación de las articulaciones ocurre de forma simétrica, principalmente en las muñecas, las metacarpofalángicas del segundo y tercer dedo y las interfalángicas proximales, pudiendo afectar a cualquier articulación excepto a las interfalángicas distales. Tampoco afecta a las sacroiliacas ni al esqueleto axial, a excepción de la columna cervical, cuya afectación es menos frecuente y puede ocasionar subluxación atlantoaxoidea con posible afectación neurológica. La rigidez es de predominio matutino, disminuyendo durante el día y con la actividad. Sin tratamiento, evoluciona rápidamente hacia deformidades como la desviación cubital de las metacarpofalángicas y/o deformidad en cuello de cisne y en ojal, pudiendo afectar a la estabilidad articular y causar compresión a nivel del sistema nervioso periférico por sinovitis. (4)

Manifestaciones extraarticulares

Las crisis de la enfermedad suelen cursar con malestar generalizado, astenia, anorexia y, en ocasiones, fiebre baja.

Pueden aparecer nódulos subcutáneos, con mayor frecuencia en fases avanzadas de la enfermedad, y en casos graves pueden desarrollarse nódulos viscerales. También se puede encontrar vasculitis, afectación pulmonar y cardiaca, linfadenopatías, síndromes como el de Felty y Sjögren, escleromalacia y episcleritis. (4)

Además, en algunos sujetos se desarrolla enfermedad pulmonar difusa o EPID, que afecta al intersticio pulmonar, constituyendo una de las manifestaciones extraarticulares más frecuentes y la segunda causa de muerte en pacientes con artritis reumatoide tras las complicaciones cardiovasculares. Entre los diferentes tipos destacan, por su mayor frecuencia, la neumonía intersticial usual (NIU) y la no específica (NINE). Clínicamente puede aparecer tos, disnea y crepitantes. En cuanto a las pruebas complementarias, la espirometría muestra un patrón restrictivo con disminución de la difusión del monóxido de carbono (DLCO) y para confirmar el diagnóstico se utiliza el TACAR de tórax, presentando una buena correlación con el tipo histológico. (5)

2.4. Diagnóstico

El diagnóstico se establece en base a criterios clínicos, de laboratorio y radiológicos, excluyendo además otras causas de poliartritis simétrica. Ante un paciente con sospecha de AR se realiza inicialmente una **analítica convencional**, añadiendo autoanticuerpos (**factor reumatoide y ACPA**) y marcadores de inflamación (**PCR y VSG**), además de una **radiografía** de las articulaciones afectas, así como de manos y pies.

Laboratorio:

Para el diagnóstico:

- Autoanticuerpos:

El **Factor Reumatoide (FR)** está elevado en un gran porcentaje de pacientes, pero no de forma específica, ya que se eleva también en patología

autoinmune, entre otras, pudiendo aparecer también aumentado en población sana, especialmente en ancianos.

Los **anticuerpos anti péptido citrulinado (ACPA)**, a diferencia del FR, son altamente específicos y también presentan gran sensibilidad.

En conclusión, un FR y ACPA positivos apoyan el diagnóstico, pero no son definitarios. Además, ambos marcadores predicen mal pronóstico de la enfermedad.

- **Marcadores de inflamación:**

La **PCR** y **VSG** son reactantes de fase aguda en la detección de inflamación y sus variaciones analíticas suelen estar relacionadas con la actividad de la enfermedad. (4)

Para el diagnóstico diferencial se pueden solicitar, entre otros:

- **HLA:** ante sospecha de espondiloartritis.
- **Anticuerpos antinucleares (ANA),** cuyo resultado positivo obligaría a descartar lupus sistémico, solicitando anticuerpos anti-DNA y anti-Sm, por ser estos más específicos.

En pacientes seleccionados:

- **Serología** de infecciones para PVB19, VHB, VHC y otros virus causantes de poliartralgias, dependiendo de la nacionalidad del paciente, en viajeros, presencia de un cuadro clínico menor de 6 semanas y en especial a los seronegativos.
- **Artrocentesis** con examen del líquido sinovial para detección de cristales, conteo celular y diferencial, tinción Gram y cultivos, que puedan orientar hacia diagnósticos alternativos de gota, pseudogota o artritis infecciosa. En la artritis reumatoide activa, el líquido es turbio, amarillento, estéril y con alta concentración de leucocitos con predominio de PMN. (6)

Pruebas de imagen:

En las **radiografías (Rx)** se objetiva en fase aguda un edema de partes blandas. Si persiste la inflamación, se continua con hipomineralización en banda, pudiendo observar más tarde adelgazamiento del cartílago y erosiones periféricas. La obtención de estas imágenes ayuda en el diagnóstico, permite monitorizar la progresión de las lesiones y orienta el pronóstico. (4)

En ocasiones en las que la sospecha es alta pero la Rx es normal, se emplea la **Resonancia Magnética (RM)** o la **ecografía (ECO)** que ayudan a establecer un diagnóstico precoz, apoyándolo al detectar la presencia de sinovitis con mayor sensibilidad. (6)

2.5. Criterios diagnósticos de enfermedad precoz

En fases iniciales de la enfermedad se emplean los criterios del **American College of Rheumatology (ACR)/European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) de 2010**, que establecen el diagnóstico ante pacientes que presentan sinovitis en una articulación como mínimo, descartadas otras posibles causas, y una puntuación mayor o igual a 6 puntos en las cuatro áreas establecidas en la tabla Nº1. (7)

En estos criterios no se incluye el daño articular objetivable mediante radiología ni la presencia de nódulos reumatoideos, ya que estas características indican enfermedad evolucionada y diagnóstico tardío, que es lo que se pretende evitar con la instauración de un tratamiento precoz. (1)

Tabla N°1: Criterios de American College of Rheumatology (ACR)/European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR)

Número y sitio de las articulaciones involucradas	<ul style="list-style-type: none"> ❖ 2 a 10 articulaciones grandes (entre hombros, codos, caderas, rodillas y tobillos) = 1 punto ❖ 1 a 3 articulaciones pequeñas (entre las articulaciones metacarpofalángicas, las articulaciones interfalángicas proximales, las articulaciones metatarsofalángicas segunda a quinta, las articulaciones interfalángicas del pulgar y las muñecas) = 2 puntos ❖ 4 a 10 articulaciones pequeñas = 3 puntos ❖ Más de 10 articulaciones (incluyendo al menos 1 articulación pequeña) = 5 puntos
Anomalia serológica (factor reumatoide o anticuerpo antípéptido/proteína citrulinada)	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Positivo bajo (por encima del límite superior de lo normal [ULN]) = 2 puntos ❖ Alto positivo (más de tres veces el ULN) = 3 puntos
Reactantes de fase aguda	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Respuesta de fase aguda elevada (velocidad de sedimentación globular [VSG] o proteína C reactiva [PCR]) por encima del ULN = 1 punto
Duración de los síntomas al menos seis semanas	= 1 punto

Fuente: Baker Joshua F. Uptodate. 2022. Elaboración: Baker Joshua F. Uptodate. 2022

(7)

En pacientes que cumplen criterios pero presentan FR y ACPA negativos, con clínica simétrica poliarticular o nódulos reumatoideos, se establece el diagnóstico de **artritis reumatoide seronegativa** (7). En estos casos, no se aplican los criterios ACR/EULAR por ser más prevalente la decisión médica para determinar un diagnóstico precoz. (1)

2.6. Factores pronósticos

Un mal control de la actividad de la enfermedad aumenta el riesgo de complicaciones cardiovasculares, responsables junto con las infecciones, hemorragias digestivas y la EPID de la mortalidad de la enfermedad.

Los factores que indican un peor pronóstico son el sexo femenino, la edad avanzada, la raza caucásica, presencia de nódulos subcutáneos, erosiones articulares en fases iniciales, fumar, FR y ACPA positivos y la elevación de la VSG. (4)

3. OBJETIVOS

Se trata de una revisión bibliográfica en la que se pretende recopilar información sobre el tratamiento farmacológico actual de la artritis reumatoide. Dentro de este objetivo general se incluye:

- Obtener información sobre el tratamiento sintomático con AINES y corticoides.
- Conocer datos relevantes sobre los diferentes tipos de FAMEs, incluyendo mecanismo de acción, pauta de administración, efectos adversos, contraindicaciones y monitorización.
- Investigar a cerca de la existencia de nuevas moléculas en estudio.
- Evaluar las nuevas recomendaciones farmacológicas de la EULAR 2022 Y ACR 2021.

4. METODOLOGÍA

Este trabajo se ha llevado a cabo siguiendo un diseño de investigación **cualitativo**, con búsqueda de información relevante y actualizada del tratamiento de la artritis reumatoide.

Como **fuentes** se han utilizado bases de datos como “PubMed”, “Elsevier”, “ScienceDirect”, “UpToDate”, “Scielo” y “Dialnet”. La información obtenida en estos buscadores se ha complementado con artículos científicos de páginas web como “Sociedad Española de Reumatología (SER)”, “inforeuma”, “Cadime” y “mdsmanuals”; revistas como “reumatologíaclínica.org” y libros recomendados como “La polyarthrite rheumatoïde de l’adulte”.

Para realizar la búsqueda se introdujeron como **palabras clave** “Rheumatoid Arthritis”, “Phisiopathology”, “clinical manifestations”, “diagnosis”, “treatment”, “Conventional Synthetic DMARDs”, “Biological DMARDs”, “biosimilar DMARDs”, “JAK inhibitors” y se añadieron para filtrar la búsqueda los **criterios** de “Free full text”, “Review”, “Systematic Review”, “Randomized clinical trials” y “5 años” de antigüedad. Algunos artículos fueron elegidos, debido a su evidencia o relevancia, a pesar de su mayor antigüedad.

En todas las búsquedas se obtuvo una gran densidad de artículos, superando en alguna los 5.000. Para realizar la **selección** entre los mismos, se incluyeron artículos publicados en inglés y español, preferentemente de reciente publicación, con bibliografía amplia, mayor número de citas y alto nivel de evidencia. Se incluyeron algunos de autores reconocidos en España como Ricardo Blanco, Raimon Sanmartí, Alejandro Balsa y José María Álvaro-Gracia. Fueron elegidos 82 artículos, de los cuales se procedió a la lectura del título, abstract y conclusión, seleccionando finalmente 57 de estos por adecuarse mejor al contenido de la revisión.

Para la **redacción** del trabajo se procedió a la lectura completa de los textos seleccionados, comparando datos similares de diferentes medicamentos como dosis, pauta, efectos adversos y contraindicaciones para evaluar la actualización de los mismos. Con igual finalidad se ha revisado la “Guía de práctica clínica sobre Artritis Reumatoide/ GUIPCAR 2017” actualizada en 2018, fichas técnicas de diferentes fármacos de la “Asociación Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)”, así como las nuevas recomendaciones de la EULAR 2022 y la ACR 2021.

5. TRATAMIENTO

La estrategia **no farmacológica** del tratamiento de la artritis reumatoide integra recomendaciones generales como abandonar el tabaco, reducir la obesidad y realizar ejercicio físico regular combinado con un reposo articular adecuado, en especial durante los brotes de la enfermedad. También se recomienda la fisioterapia, que puede ayudar disminuyendo la rigidez.

En cuanto al tratamiento **farmacológico**:

- Con el objetivo de lograr un control sintomático rápido se emplean antiinflamatorios como los AINES y/o corticoides asociados o no a analgésicos no opioides (paracetamol y/o metamizol) u opioides en caso necesario.
- Para el control de la actividad de la enfermedad se utilizan los FAMEs, que pueden administrarse en monoterapia o en combinación dependiendo de sus indicaciones. (1)

5.1. TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

5.1.1. Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

En la clínica se utilizan como **analgésicos y antiinflamatorios**, siendo uno de sus objetivos la disminución de la rigidez matutina. Inhiben selectivamente a una o ambas formas de la ciclooxigenasa (COX1 y COX2). La elección del mecanismo utilizado dependerá de la existencia de los siguientes factores de riesgo (1):

FACTORES DE RIESGO	AINE UTILIZADO
Gastrointestinales	inhibidores COX2 + IBP
Cardiovasculares	Inhibidores COX1
Enfermedad Renal crónica	EVITAR
Enfermedad Inflamatoria Intestinal	

(1)

5.1.2. Glucocorticoides (GC)

Estos fármacos reducen la inflamación proporcionando un rápido alivio de los síntomas, disminuyendo la actividad y retrasando la progresión radiográfica.

La **GUIPCAR 2017** (1) establece los siguientes usos:

- A dosis bajas (menos de 7,5 mg de prednisona) durante un periodo extendido en el tiempo, complementando a otros fármacos o para cubrir el periodo de latencia como terapia puente hasta que los FAME comienzan a hacer efecto.
- A dosis medias para el control de brotes.
- En ocasiones de forma intraarticular.

La finalización de las pautas con corticoides ha de ser progresiva y su uso continuado puede ocasionar efectos adversos como infecciones, osteoporosis y enfermedad cardiovascular. Por ello, la **EULAR** establece que, ante pacientes que reciben GC, es recomendable realizar controles para detectar la aparición precoz de alteraciones óseas, así como revisar, antes de iniciar el tratamiento, cifras de glucemia en ayunas, existencia de factores de riesgo de glaucoma y edemas en extremidades inferiores. (1, 8)

Como consecuencia de estos efectos indeseados, la nueva guía de la **ACR 2021** establece dos nuevas recomendaciones:

1. “Se recomienda condicionalmente agregar/cambiar a FAME en lugar de continuar con glucocorticoides para que los pacientes que toman glucocorticoides permanezcan en el objetivo”. (8)
Esto se traduce en intentar establecer la base del tratamiento en los FAME. Sin embargo, en pacientes no respondedores a estos fármacos, el tratamiento prolongado con GC a dosis bajas puede volverse necesario.
2. “Se recomienda condicionalmente agregar/cambiar a FAME (con o sin glucocorticoides intraarticulares [IA]) sobre el uso de glucocorticoides IA solo para pacientes que toman FARME que no están en el objetivo”.(8)
La segunda recomendación se establece en base a que se requiere un ajuste de FAME con independencia del uso de GC IA. Esta modificación dependerá de la decisión del paciente de mantener o no las inyecciones de GC. (8)

Por otra parte, la **guía EULAR 2022** opta por mantener la recomendación de utilizar los GC únicamente como “terapia puente”, con la consiguiente reducción progresiva rápida e interrupción precoz. Este razonamiento se basan en que el nivel de evidencia de lo redactado en la ACR fue bajo-moderado, añadiéndose a esto lo establecido en el ensayo **NORD-STAR**: “ningún FAMEb más MTX muestra un beneficio clínico importante sobre los GC más MTX”. (9)

6. FARMACOS ANTIRREUMATICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD (FAMEs)

6.1. FAMEs SINTÉTICOS CONVENCIONALES (FAMEsc/ csDMARDs)

Se trata de moléculas de bajo peso molecular que interfieren con procesos **intracelulares** implicados en la patogenia de la artritis reumatoide. Todos ellos presentan un periodo de latencia que varía de semanas a meses hasta el comienzo de su acción. Requieren una dosificación precisa, controles analíticos periódicos y, debido a la inmunosupresión que tienden a producir, hay que recomendar al paciente acudir al médico en caso de fiebre u otros síntomas de infección. Además, debido a su teratogenicidad, las mujeres en tratamiento con metotrexato o leflunomida recibirán medidas anticonceptivas. (1)

Monitorización general:

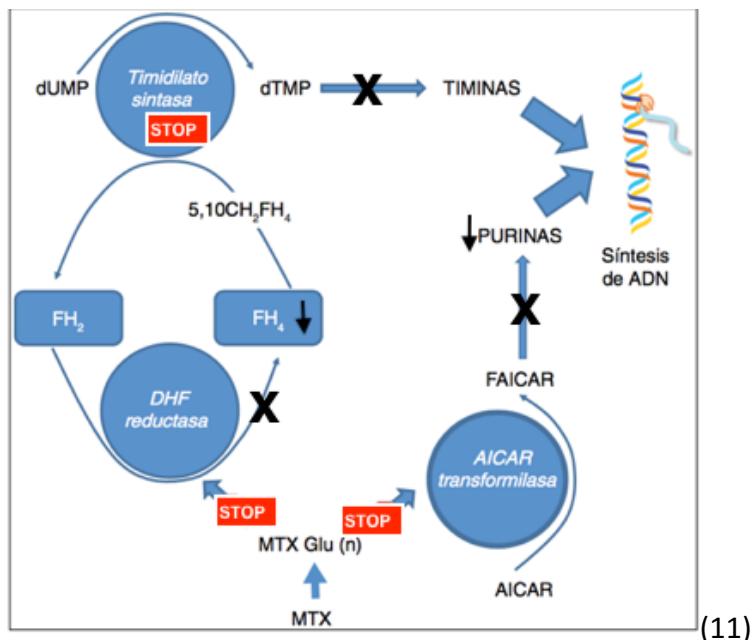
Antes de iniciar la terapia con FAMEs es necesario realizar una analítica con hemograma, bioquímica, perfil renal y hepático. Además, se recomienda realizar analíticas periódicas, inicialmente cada 2-4 semanas mientras se realizan ajustes de las dosis y con una frecuencia menor, de entre 2 a 3 meses, una vez estabilizada esta (10). En los apartados referidos a cada fármaco se indican los controles específicos adicionales de cada uno.

Metotrexato (MTX)

Este fármaco actúa antagonizando el efecto del ácido fólico, produciendo una respuesta **antiproliferativa e inmunosupresora**, reduciendo así la inflamación y la progresión de la enfermedad. Su mecanismo de acción como **antiinflamatorio** no se conoce por completo, pero la evidencia de su eficacia lo mantiene como el fármaco más utilizado para el tratamiento de la artritis reumatoide en la actualidad.

Tiene efectos a diferentes niveles en la vía de la síntesis de las purinas y pirimidinas, necesarias para la **proliferación celular** a través de la síntesis de DNA:

1. Debido a su estructura similar al ácido folínico, sustituyendo el 4 hidroxilo de este por un grupo amino y metilando el nitrógeno 10, presenta una afinidad mayor por la **dihidrofolato reductasa** (DHFR), encargada del paso de ácido dihidrofólico (FH_2) a tetrahidrofólico (FH_4). Esta mayor apetencia se traduce en el bloqueo reversible de esta vía enzimática, disminuyendo la producción de ácido tetrahidrofólico.
2. A nivel intracelular bloquea la **5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleótido transformilasa** (AICAR transformilasa), reduciendo la síntesis de purinas.
3. Bloquea la **timidilato sintetasa**, afectando a la síntesis de pirimidinas. (11)



(11)

La **pauta** se suele iniciar con 7,5-15 mg/semana, vía oral (vo) o subcutánea (sc), manteniendo esta dosis entre 4 y 6 semanas. Si no se observa mejoría pasado este tiempo se recomienda subir hasta alcanzar 20-25 mg/semana. (10)

Algunos de los **efectos adversos** más frecuentes derivados del uso de MTX son la intolerancia gastrointestinal y la estomatitis, los cuales suelen mejorar realizando ligeros cambios en la vía de administración o dosificación. Para prevenirlos se emplea, además, la administración conjunta con ácido fólico o folínico, con pauta de 5-15 mg/semana separada 24 h del MTX, que suele corregirlos (10). Con menor frecuencia puede aparecer toxicidad hepática, leucopenia, plaquetopenia, oligospermia o alteraciones menstruales. Ante la presencia de tos seca, disnea y fiebre conviene descartar la presencia de una neumonitis intersticial aguda por ser un cuadro grave que requiere la retirada del fármaco y administración de GC (10-12). Además, antes de iniciar la terapia con MTX se recomienda realizar una radiografía de tórax (10).

En cuanto a las **contraindicaciones**, no puede administrarse en hipersensibilidad al fármaco o excipientes, insuficiencias renal ($\text{CrCl} < 20-30 \text{ ml/min}$) o hepática graves, úlceras activas o infecciones agudas, como la tuberculosis (TBC) y/o el VIH. Se recomienda además eliminar de forma absoluta el consumo de alcohol para evitar el aumento del riesgo de toxicidad hepática. Está prohibido en el embarazo y durante la lactancia materna. (13)

La **combinación** de MTX con otros FAME ha demostrado ser segura en gran medida, sin embargo, su asociación con agentes biológicos como anti-TNF alfa puede aumentar la toxicidad del MTX, afectando principalmente a su farmacodinamia y aumentando el estado de inmunosupresión. (11)

Cloroquina e hidroxicloroquina (antipalúdicos de síntesis)

Los fármacos antipalúdicos poseen poder **inmunomodulador** sobre el sistema inmune innato y adaptativo gracias a su acción negativa sobre la secreción de citocinas proinflamatorias, disminución de las células B y T a través de la vía de

señalización del calcio, poder lisosomotrópico con inhibición de la autofagia y el bloqueo de receptores tipo Toll (14). En la actualidad, la cloroquina ha caído en desuso por la aparición de fármacos más seguros y con buen perfil de eficacia, mientras que la hidroxicloroquina se sigue utilizando en algunos casos.

La cloroquina se administra en **pauta** de 155 mg/día, evitando superar los 2,5 mg/Kg/día (15); mientras que la hidroxicloroquina se suele iniciar con 400 mg/día, pudiendo reducir esta dosis, si se observa mejoría, a 200 mg/día, y posteriormente, a 200 mg cada dos días. Se debe evitar superar la dosis de 5,6 mg/kg/día (16). Se recomienda realizar ajuste de dosis en insuficiencia hepática y renal, así como evitar su administración en pacientes con cifras de aclaramiento de creatinina (CrCl) menores de 10 (15).

En cuanto a las posibles **reacciones adversas** que puede ocasionar este tratamiento se encuentran leves alteraciones cutáneas y gastrointestinales, por lo que se trata de fármacos bastante seguros. Sin embargo, aunque con poca frecuencia o en casos de exceso de dosis, pueden depositarse en la retina y ocasionar la “retinopatía en ojo de buey”, cuya consecuencia final puede ser la pérdida de visión. Debido a su gravedad y para realizar una detección precoz se recomienda realizar revisiones campimétricas y del fondo de ojo cada 6 o 12 meses. Además, pueden producir anemia hemolítica en pacientes que poseen un déficit de G6PD. (17)

En cuanto a las **contraindicaciones**, encontramos la hipersensibilidad al fármaco o a 4-aminoquinoléinas, existencia previa de daño retiniano o alteraciones del campo visual, enfermedades hematopoyéticas, déficit de G6PDH y miastenia gravis. La cloroquina no debe administrarse durante el embarazo y la lactancia, mientras que la hidroxicloroquina sí se acepta.

Monitorización: Previa administración se debe realizar un primer control oftalmológico para descartar retinopatía. (15)

D-Penicilamina

Este compuesto actúa como **inmunosupresor** al interactuar con los receptores de superficie de los linfocitos T (18). Sin embargo, debido a la aparición de nuevas opciones terapéuticas y a sus efectos adversos, este fármaco ha caído en desuso.

La **pauta** recomendada es administrar una dosis de 300 mg/día, pasando en uno o dos meses a 600 mg/día. Si no se objetiva mejoría en 3-4 meses, se puede aumentar a 3 comprimidos al día (900 mg). En caso de resultar eficaz, se mantiene una pauta de entre 300-600 mg/día. (19)

A pesar de su eficacia, en un gran porcentaje de pacientes aparecen **efectos secundarios**:

- En el 50% como reacciones cutáneas.
- En el 30% a nivel renal como síndrome nefrótico o glomerulonefritis membranosa.
- En un 25% son alteraciones gastrointestinales o disgeusia.
- En menor proporción pueden observarse alteraciones hematológicas (aplasia medular, pancitopenia) o lupus farmacológico. (17)

Está **contraindicado** en hipersensibilidad al fármaco e insuficiencia renal (IR) o hematopoyética graves . Se debe evitar en gestantes y durante la lactancia. (20)

Sales de oro

La más conocida en nuestro país es el aurotiomalato sódico, compuesto que actúa inhibiendo la función linfocitaria y de los macrófagos, **reduciendo así la inflamación** (21). Su uso es cada vez más limitado debido a la aparición de fármacos más seguros (17).

La vía de administración es intramuscular (IM), una vez a la semana inicialmente, con **pauta** ascendente de 10 mg, 25 mg, hasta llegar a 50 mg/semana, la cual se mantendrá durante unos 6 meses. Si el tratamiento es eficaz, se mantiene la dosis aumentando progresivamente los intervalos de administración de 10 en 10 días hasta separar las dosis unos 30 días. (21)

La toxicidad mucocutánea es la **reacción adversa** que aparece con mayor frecuencia, pudiendo darse también a nivel renal y hepático. (17,21)

Las **contraindicaciones** incluyen hipersensibilidad, insuficiencias renal o hepática graves y algunas alteraciones de la médula ósea. Se prefiere evitar durante el embarazo y la lactancia. (21)

Leflunomida

La leflunomida es un compuesto que deriva del isoxazol. Tiene su capacidad de acción en la vía de las pirimidinas, reduciendo su síntesis y produciendo un efecto **inmunosupresor**. (17)

La **pauta** consiste en administrar 20 mg/día o 10 mg/día en casos de intolerancia.

Las **reacciones adversas** más frecuentes son gastrointestinales, así como aumentos discretos de la tensión arterial (TA), neuropatía periférica, reacciones dermatológicas y alérgicas. Puede aparecer hepatotoxicidad, caquexia y, en **combinaciones** con MTX, alteración de las series sanguíneas. (17,22)

Las **contraindicaciones** son antecedentes de reacciones de hipersensibilidad cutánea graves, insuficiencia hepática o renal, inmunodepresión, alteración grave de alguna serie sanguínea, infecciones importantes e hipoproteinemia marcada (23).No puede administrarse en el embarazo ni en la lactancia (17,22).

Monitorización:

En caso de encontrar cifras de enzimas hepáticas (ALT) unas dos veces por encima de la normalidad, se procederá a la reducción de la dosis a 10 mg/día. En caso de continuar elevadas, se indicará la necesidad de suspender el tratamiento y administrar colestiramina. (17)

Sulfasalazina

Este fármaco surge de la combinación de sulfapiridina y 5-aminosalicílico, cuyo efecto contra la **inflamación y modulación del sistema inmune** surge al inhibir la función linfocitaria, responsable de la liberación de productos inflamatorios. Se

considera que su eficacia en la artritis reumatoide se debe principalmente a la sulfapiridina. (24)

Se administra en **pauta** de 2-3 gr/día dividida en 2-3 tomas por vía oral. Al inicio, la dosis son 500 mg/día, subiendo esta cada semana 500 mg hasta conseguir la pauta recomendada.

La sulfasalazina constituye uno de los tratamientos con mejor tolerancia, siendo esta menor durante el inicio del tratamiento y mejorando con su uso continuado. Los **efectos adversos** más frecuentes son leves molestias gastrointestinales, seguidas de reacciones alérgicas mucocutáneas. Pueden aparecer, aunque con menor frecuencia, alteraciones hematológicas, infertilidad masculina y otras reacciones graves que determinan la finalización del tratamiento, como hipogamma-globulinemia, neumonitis, síndrome de DRESS y hepatitis granulomatosa. (17,24)

Está **contraindicada** en casos de hipersensibilidad a sulfamidas y/o antecedente de reacción grave por la toma de AAS, y se prefiere evitar en varones jóvenes con deseo genésico próximo por su posible efecto negativo sobre los espermatozoides. Se puede administrar con precaución durante el embarazo y la lactancia. (24)

Ciclosporina A

Se trata de un compuesto obtenido de un hongo cuya función es **inhibir la producción de citocinas** por parte de los linfocitos T. (17)

La **pauta** consiste en administrar una dosis inicial de 2,5 mg/kg/día repartida en dos dosis e ir aumentando 0,5-1 mg/kg cada dos semanas aproximadamente (17), hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 5 mg/kg/día. Esta se intentará mantener unos 6 meses, después de los cuales se recomienda bajar a la mínima eficaz. Es preferible realizar el ajuste de las dosis de acuerdo a la concentración del fármaco presente en una muestra de orina recogida por la mañana y previa a la toma (25).

A dosis elevadas se ha observado un aumento potencial de los **efectos adversos**, siendo los más habituales la hipertensión arterial (HTA) y la insuficiencia renal. Por ello se recomienda realizar mediciones periódicas de la TA así como controles analíticos del funcionamiento del riñón (25). Puede causar, con menor frecuencia, disfunción hepática, iónica e hiperuricemia, por lo que se prefiere incluir estos parámetros en las analíticas de control. (17)

Está **contraindicado** su uso en hipersensibilidad al fármaco, hipertensos mal controlados, insuficiencia renal, infecciones activas y situaciones de inmunodepresión como el cáncer. Se debe evitar en el embarazo y la lactancia. (25)

Azatioprina

La azatioprina es un compuesto análogo de las purinas que actúa a nivel de la formación de ácidos nucleicos, inhibiéndola.

La **dosis** inicial suele ser de 25-50 mg/día durante una semana, vía oral, aumentando progresivamente unos 0,5 mg/kg cada 4 o 6 semanas, alcanzando dosis de 50-150 mg/día y hasta conseguir el efecto deseado. Se puede llegar a una pauta máxima de 3 mg/kg/día.

Las **reacciones adversas** más frecuentes son las gastrointestinales, seguidas de las hematológicas, infecciones e hipersensibilidad, especialmente al inicio del

tratamiento. Puede aparecer insuficiencia hepática y renal. Se recomienda reducir la dosis en caso de necesitar la **administración conjunta** con allopurinol por el aumento del riesgo de depresión de la medula ósea. (17)

En cuanto a las **contraindicaciones**, destacamos la hipersensibilidad al fármaco o a su producto 6-MP, insuficiencias hepática y/o medular graves, infecciones importantes, pancreatitis y vacunas de virus vivos. Se recomienda evitar durante el embarazo y la lactancia. (26)

Ciclofosfamida

Se trata de una alquilante con capacidad **citotóxica**. Su utilización se reserva a formas graves de AR.

Presenta dos vías de administración con **pautas** diferentes:

- Vía **oral**: se inicia con la administración de 50 mg/día. Progresivamente, cada 4-6 semanas, se va incrementando hasta lograr la dosis eficaz o, en su defecto, un máximo de 2,5 mg/kg/día, ajustándola en insuficiencia renal.
- Vía **intravenosa (IV) en bolo**: la pauta inicial es de 500-750 mg/bolo, administrando unos 3-6 bolos al mes inicialmente. Esta dosis se irá ajustando para mantener un recuento leucocitario alrededor de 3000 y de neutrófilos de 1000.

En cuanto a los **efectos secundarios**, puede ocasionar mielosupresión, reversible con el ajuste adecuado de las dosis, disminución de eritrocitos y plaquetas, así como aumento de infecciones y neoplasias secundarias a la inmunosupresión. En ocasiones se relaciona con la aparición de hematuria y cáncer vesical. (17)

Otros efectos a tener en cuenta son la disminución de la espermatogénesis en el hombre y un alto riesgo de gonadotoxicidad en la mujer, con posible destrucción de folículos ováricos y ovocitos. En casos en los que el deseo genésico se mantiene y es necesaria su administración, se pueden llevar a cabo métodos para preservar la fertilidad, como la criopreservación de ovocitos, embrionaria o de tejido ovárico. (27)

Este fármaco está **contraindicado** en hipersensibilidad al mismo, insuficiencia hepática grave y neoplasias previas. Se debe evitar en el embarazo y la lactancia.

Monitorización:

En la administración IV es conveniente realizar, además, un hemograma previo a la dosis y otro pasados 14 días de la administración. (17)

7. FAMEs BIOLÓGICOS (FAMEb/bDMARDs)

Se trata de anticuerpos monoclonales o proteínas de fusión a receptores, desarrollados para actuar selectivamente contra moléculas específicas **extracelulares**. Pueden ser originales o biosimilares y su administración es SC o IV, porque se degradan a nivel digestivo. Debido a su potencial inmunosupresor, pueden causar la reactivación de infecciones latentes o facilitar otras nuevas, por lo que previo al inicio del tratamiento se deben realizar una serie de controles. Además, se recomiendan las vacunas antigripal y contra el neumococo, evitar las vacunas atenuadas y acudir al médico en caso de síntomas de infección. (1)

Nomenclatura

Dependiendo del tipo de compuesto del que se trate se emplea un sufijo diferente:

- **Proteínas de fusión** (-cept), excepto anakinra.
- **Anticuerpos monoclonales/ monoclonal anti-body** (-mab). En el caso de estos, la OMS divide la formación de su nombre en: prefijo, diana terapéutica, origen y tipo de anticuerpo. (28)

PREFIJO	DIANA TERAPÉUTICA	ORIGEN	ANTICUERPO
Elección por fabricante	b (a) – bacteriana c (i) – cardiovascular f (u) – hongo gr (o) – musculoesquelética k (i) – interleucina l (i) – inmunomodulador n (e) – neural s (o) – hueso tox (a) – toxina t (u) – tumoral v (i) - viral	a – rata axo – híbrido rata- ratón e – hámster i – primate o – ratón u – humano xi – Químérico xizu – Químérico humanizado zu – Humanizado	Mab: monocolonal

Tabla de nomenclatura de anticuerpos monoclonales.(29)

Las vocales entre paréntesis sólo se utilizan cuando la siguiente partícula empieza por consonante. (28)

Prefijo	Uso terapéutico	Origen	Tipo de anticuerpo
RI	TU	XI	MAB
(a elección del fabricante)	tumoral	químérico	monoclonal

Nomenclatura del rituximab. (28)

Generalidades de seguridad y seguimiento

Algunos de los posibles efectos adversos y de los controles analíticos necesarios durante el tratamiento con FAMEb son comunes para la mayoría de los fármacos de este grupo. En cuanto a las **reacciones adversas generales**, encontramos dos que pueden ser de gran importancia y suelen requerir la valoración por parte de un profesional: las infecciones graves (respiratorias, cutáneas y urinarias) y las reacciones de hipersensibilidad grave. (30)

Los **controles generales** dependerán del momento del tratamiento en que nos encontremos. Aparecen resumidos en la siguiente tabla:

	PREVIO AL TRATAMIENTO	DURANTE EL TRATAMIENTO
HISTORIA CLÍNICA	<ul style="list-style-type: none"> - Descartar infección activa, cáncer, insuficiencia cardiaca (IC), citopenia, enfermedad desmielinizante y comorbilidades importantes. - Descartar TBC y contactos recientes. 	Aparición de infecciones, citopenia grave, enfermedad desmielinizante, neuritis óptica, cáncer, IC y empeoramiento de esta o de neumopatía previa.
EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS	<ul style="list-style-type: none"> - Hemograma y bioquímica. - Serologías VHB, VHC y VIH. - Radiografía de tórax. - Mantoux y booster, quantiferon. - Inmigrantes: evaluar infecciones poco frecuentes o de riesgo. 	Hemograma y bioquímica general mensual durante los 3 primeros meses y posteriormente cada 3-6 meses.
MEDIDAS DE PREVENCIÓN	<ul style="list-style-type: none"> - Vacunas del neumococo y gripe. - Valorar vacunación anti-VHB, antimeningocócica y Haemófilus. - Tratamiento antiviral en VHB (+). - Evitar vacunas de gérmenes atenuados o vivos. 	
RECOMENDACIONES	<ul style="list-style-type: none"> - Síntomas de alarma. - Medidas higiénico dietéticas. - Anticoncepción. 	

(31)

Algunas situaciones durante el tratamiento plantean la **discontinuación** del mismo, que puede ser:

- **Total:** hipersensibilidad al fármaco o a sus componentes, aparición de las patologías mencionadas anteriormente, agravamiento de las previas o aparición de efectos adversos graves.
- **Temporal:** puede ser por infección y/o cirugía mayor electiva.

Estos controles generales deberán ir enfocados a cada paciente, a la evolución de la enfermedad y a la eficacia observada con el tratamiento utilizado. Además, a estos se suman algunos controles específicos de cada fármaco que serán comentados a continuación. (31)

Salvo excepciones, se debe **evitar en el embarazo y la lactancia**. Además, son recomendables las medidas anticonceptivas durante el tratamiento, prolongando estas, en algunos casos, hasta 12 semanas tras la finalización del mismo. (32)

7.1. Antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF α)

El factor de necrosis tumoral es una **proteína** del sistema inmune que participa en la inflamación aguda. Estos fármacos producen una disminución de su producción, induciendo una respuesta **antiinflamatoria**. Suelen ser los primeros biológicos utilizados, dado el mayor conocimiento que se tiene de ellos.

Poseen numerosos **efectos adversos** importantes, cuya aparición requiere evaluación médica, entre los que se distinguen:

- Infecciones:
 - Primoinfección o reactivación TBC. Suele manifestarse de forma atípica, extrapulmonar y diseminada. Es menor con **etanercept**.

- Gérmenes oportunistas o intracelulares.
 - Riesgo de reactivación de VHB.
- Neoplasias: hematológicas y cáncer de piel no melanocítico.
- Aumento de la morbilidad y mortalidad en insuficiencia cardiaca (clasificación NYHA 3-4 o 1-2 con fracción de eyección reducida). Sobre todo con **infliximab** a dosis de 10 mg/kg.
- Reacciones psoriasiformes y alérgicas graves.
- Empeoramiento de la sintomatología de enfermedades desmielinizantes como la esclerosis múltiple.
- Lupus inducido por fármacos. (17,28)

Sin embargo, los que se observan con mayor frecuencia son: reacciones leves a **nivel local**, secundarias a la inyección de fármacos vía SC; o **sistémicas**, secundarias a la perfusión de infliximab IV, con aparición de temblores, fiebre, alteraciones de la TA y cardio-respiratorias, prurito, cefalea y aumento de secreciones nasales. (17)

Algunas de las **contraindicaciones**, como la alergia al medicamento o a sus componentes, infección grave y la IC moderada-grave, son comunes para la mayoría de fármacos de este grupo. (32)

Infliximab

Este compuesto fue el primer fármaco biológico comercializado. Se trata de un **anticuerpo monoclonal IgG1 humano - murino químérico**.(28)

Su **pauta** es de 3 mg/kg, administrados en perfusión IV, a las 0, 2 y 6 semanas y finalmente cada 8 semanas, siendo la dosis máxima alcanzable de 7,5 mg/kg.

Los **efectos adversos** encontrados con mayor frecuencia son reacciones locales secundarias a la inyección, infecciones, cefalea y molestias gastrointestinales (32).

En cuanto a los pacientes con AR e IC previa, numerosos estudios como RECOVER, RENAISSANCE o ATTACH demostraron un empeoramiento pronóstico de la IC al introducir el tratamiento con infliximab a altas dosis. Por ello, la ACR recomienda evitar su uso en AR con IC NYHA 3-4. (33)

Adalimumab

Se trata del primer **anticuerpo monoclonal** anti-TNF que es únicamente **humano**. (28)

Se **administra**, vía subcutánea, en mono-dosis de 40 mg pautadas cada 2 semanas. En caso de no obtener el efecto deseado se podría reducir este intervalo a una dosis a la semana. (28,34)

En cuanto a las posibles **reacciones adversas**, aparecen con mayor frecuencia reacciones secundarias a la inyección, infecciones, leucopenia, anemia, hiperlipidemia, cefalea, síntomas gastrointestinales, alteraciones del perfil hepático, erupciones y mialgias. (30)

Constituye, después del certolizumab pegol, el **segundo fármaco de elección** durante el **embarazo y la lactancia** materna. (28)

Etanercept

Proteína de fusión humana recombinante cuya estructura consiste en una porción de la IgG1 humana y un receptor del TNF-alfa. Esto le permite unirse a la parte soluble del TNF, bloqueando así la unión de este a su receptor. (28,34)

La **pauta** consiste en la administración, vía subcutánea, de una dosis de 25 mg, dos veces a la semana; o una de 50 mg, una vez a la semana. Su **administración conjunta** con sulfasalazina debe ser cuidadosa por el riesgo aumentado de leucopenia. (28)

Golimumab

Se trata de un **anticuerpo monoclonal tipo IgG1 humano recombinante** capaz de formar complejos estables que se unen a las dos formas activas del factor de necrosis tumoral alfa, bloqueando así su función. (28,34)

La **pauta** recomendada consiste en la administración de 50 mg del fármaco, vía subcutánea, una vez al mes. Su dosis máxima es de 100 mg, reservada a pacientes cuyo peso supere los 100 kg y teniendo en cuenta el posible aumento de los efectos secundarios. (28)

Certolizumab pegol

Compuesto que surge de conjugar dos moléculas de polietilenglicol con el fragmento Fab' de un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante. (28, 34).

Se recomienda iniciar su **administración** con dosis de 400 mg en las semanas 0, 2 y 4. Esta se puede reducir posteriormente a 200 mg cada 2 semanas, o mantener la dosis pero cada 4 semanas.(28)

Los **efectos secundarios** que aparecen con mayor frecuencia son infecciones víricas o bacterianas, cefalea, HTA, leucopenia, hepatitis, reacción cutánea, fiebre y astenia. (34)

Este fármaco constituye la **primera** alternativa en mujeres **embarazadas y durante la lactancia.** (28)

7.2. Antagonistas de interleucinas (IL)

Anakinra

Se trata de una **proteína de fusión** que antagoniza la función de la **IL-1** (alfa y beta) al unirse de forma competitiva a su receptor (IL-1RI). (28,35)

Su **administración** es diaria, debido a su corta semivida, preferentemente a la misma hora, por vía subcutánea y a dosis de 100 mg. Se prefiere evitar su **asociación** con algunos anti-TNF, en especial con etanercept, puesto que no supone mejoría y aumenta el riesgo de infecciones. (28)

Los **efectos adversos** que pueden aparecer con mayor frecuencia son reacciones secundarias a la administración, cefalea, neutropenia, aumento de enzimas hepáticas, de colesterol y del riesgo de infecciones graves (28,35). Sin embargo, este fármaco parece no asociarse a mayor incidencia de TBC o gérmenes oportunistas. (17)

Las **contraindicaciones** son hipersensibilidad al fármaco o a sus componentes, neutropenia $<1,5 \times 10^9/\text{mm}^3$, infecciones graves e insuficiencia renal con CrCl $<30 \text{ ml/min}$. (34,35)

Tocilizumab

El tocilizumab es un **anticuerpo monoclonal IgG1 humano recombinante** (36) cuyo mecanismo de acción consiste en unirse al receptor de la **IL-6**, bloqueando la capacidad inflamatoria de esta (28).

En cuanto a la **administración**, hay dos vías disponibles:

- **IV:** a dosis de 8 mg/kg administradas en las semanas 0, 2 y 4, y mensualmente a continuación. Si es necesario, debido a los efectos adversos, se puede bajar a 4 mg. (17, 36)
- **SC:** a dosis de 162 mg/ semana (36).

Las **reacciones adversas** más relevantes son la aparición de neutropenia, dislipidemia y perforación intestinal (28,36). La incidencia de infecciones con su uso es generalmente mayor a la de otros FAME convencionales y parecida a los anti TNF, no asociándose a un aumento del riesgo de TBC (17).

Con tocilizumab es recomendable prolongar la anticoncepción unas 12 semanas tras la retirada del tratamiento. (37)

Sarilumab

Se trata de un **anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante humano** (36) que bloquea de forma específica a los receptores de la **IL-6**. El ensayo de MONARCH concluyó que este fármaco resultaba superior a adalimumab administrado en monoterapia cuando no se puede dar MTX (28).

La **pauta** consiste en dosis de 200 mg, administradas cada 2 semanas por vía subcutánea. (36)

La aparición de **neutropenia** suele ser más frecuente con sarilumab, siendo el resto de los efectos adversos, contraindicaciones y recomendaciones para la anticoncepción similares a tocilizumab. (38)

7.3. Moléculas contra antígenos CD

Rituximab

Anticuerpo monoclonal IgG1 humano-murino químérico recombinante (34) que actúa a nivel de la molécula **CD20** de los linfocitos B positivos, uniéndose a ella y disminuyendo el número de esta población celular (28,39) y de los autoanticuerpos producidos (FR y anti-CCP) (17).

Inicialmente se desarrolló para el tratamiento de linfomas no hodking (28), pero su uso en la actualidad se ha extendido a la AR moderada-grave (34). En los pacientes seropositivos o con autoanticuerpos parece tener un mayor efecto en la mejoría clínica (28).

Se **administra** vía perfusión IV lenta, en dosis de 1000 mg. Son necesarias una primera administración seguida de otra a los 15 días, valorando posteriormente la necesidad de nuevos ciclos a los 6-12 meses. Una media hora antes de la inyección

es recomendable administrar 100 mg de metilprednisolona IV u otro GC, con el fin de disminuir las reacciones secundarias a la perfusión. (17, 28, 34, 39)

Como **efectos adversos**, además de los generales, pueden aparecer niveles bajos de IgM en sangre (34,39). Con este fármaco no se ha documentado un aumento del riesgo de TBC ni gérmenes oportunistas, pero sí reactivaciones del VHB.

Monitorización:

Es recomendable controlar los niveles de IgM para evitar niveles muy bajos que puedan favorecer la aparición de infecciones graves. (17)

Abatacept

El abatacept es una **proteína de fusión recombinante humana** cuya estructura se compone de un dominio extracelular de la proteína CTLA-4 y un fragmento modificado de la IgG1 humana (34,40). Actúa inhibiendo la unión de los ligandos **CD80 y CD86**, presentes en las CPA, con el receptor **CD28**, encargado de activar la coestimulación de los **linfocitos T**, disminuyendo así la respuesta inflamatoria (28,34). Actualmente, varios estudios demuestran la eficacia de este fármaco en pacientes con EPID, observando mejorías importantes en los valores de función respiratoria y en el TACAR (5).

Se **administra** vía perfusión IV en 30 minutos, siendo las dosis dependientes del peso. Las inyecciones se pautan a las 0, 2 y 4 semanas, y finalmente una cada 4 semanas. (34)

<60 kg: 500 mg.

60-100 kg: 750 mg.

>100 kg: 1000 mg.

Se prefiere en asociación con MTX (28), evitando, si es posible, su uso combinado con anti-TNF, por no aumentar la eficacia pero sí los efectos adversos (17).

Los **efectos adversos** más frecuentes son infecciones de la vía respiratoria superior, cefalea y rash cutáneo. (34,40)

7.4. FAMEs BIOLÓGICOS BIOSIMILARES

Según la **OMS**, un biosimilar es “un producto bioterapéutico que muestra ausencia de diferencias relevantes en términos de calidad, seguridad y eficacia a un producto de referencia ya autorizado”(1). Este fármaco de referencia se conoce como **genérico**, siendo su principal ventaja su **menor coste**, lo que los hace más accesibles. (1)

Para que un biosimilar sea **aprobado por la EMA**, debe guardar similitud con el genérico en las propiedades físico-químicas, actividad biológica, mecanismo de acción, receptores, eficacia clínica y perfil de seguridad. (41)

Numerosos estudios que comparan la **eficacia y seguridad** de los biosimilares con sus fármacos de referencia han demostrado su semejanza. Además, según ensayos clínicos como PLANETAS y PLANETRA, o estudios de práctica clínica como NOR-Switch, no parece existir un aumento de la inmunogenicidad al sustituir un biológico por su biosimilar, hecho que preocupaba inicialmente.

Actualmente, se encuentran en el mercado y/o en desarrollo, biosimilares de diferentes FAMEb, entre los que se incluyen algunos inhibidores del TNF-alfa (infliximab, etanercept y adalimumab) y el rituximab. (1)

8. FAME SINTÉTICOS DIRIGIDOS (FAMEsd/ tsDMARDs)

Las Janus Kinases (JAK), son enzimas **intracelulares** encargadas de la transmisión de las señales de las citoquinas y factores de crecimiento, ambos implicados en diferentes procesos celulares. Actúan por parejas, fosforilando y activando transductores de señales y activadores de la transcripción (STATs), participando así en la respuesta inmune mediante la **modulación de la expresión génica**. (42)

Encontramos 4 tipos de JAK:

- JAK1: interviene en la transducción de la señal pro-inflamatorias de las citoquinas.
- JAK 2: modula la eritropoyetina (EPO), trombopoyetina (TPO) y el factor estimulante de colonias de granulocitos (GM-CSF), actuando sobre la señalización de la diferenciación hematopoyética.
- JAK3: tiene su efecto sobre los linfocitos, cuya inhibición ocasiona inmunosupresión. (1)
- TYK2: participa en el proceso de diferenciación de las células T y en la función linfocitaria (43).

Citocinas activadoras y dimerización de la familia de las Janus cinasas				
JAK1	JAK2	JAK3	TYK2	
JAK1	No dimerizan	IFN-γ	IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21	IFN- α, IFN- β
JAK2	IFN-γ	IL-3, IL-5, GM-CSF, EPO, TPO, G-CSF, GH, leptina	No dimerizan	IL-12, IL-23
JAK3	IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21	No dimerizan	No dimerizan	No dimerizan
TYK2	IFN- α, IFN- β	IL-12, IL-23	No dimerizan	No dimerizan

(43)

El nombre de **inhibidores Janus cinasa (JAKi)** se debe a su mecanismo de acción, mediante el cual bloquean la vía enzimática intracelular JAK/STAT. Una de las principales ventajas que encontramos de este tratamiento es la posibilidad de usar la vía oral para su administración. (1,42)

Su uso está indicado en pacientes adultos con **AR activa moderada-grave** que han desarrollado mala respuesta o intolerancia a uno o varios FAME previos. Estos nuevos fármacos tienen la ventaja de que no producen inmunogenicidad, por lo que su uso en monoterapia resulta una buena alternativa. En caso de terapia combinada se suelen asociar con MTX.

Las **reacciones adversas** que pueden aparecer con mayor frecuencia son:

- Infecciones graves, como TBC y herpes zóster (VHZ), entre otras. Se ha observado un riesgo de reactivación del VHZ similar con tofacitinib, baricitinib y upacitinib, resultando algo menor con filgotinib según estudios recientes. Es recomendable la vacunación previa contra el VHZ, especialmente en pacientes de riesgo.
- Cáncer de piel no melanoma.

- Alteraciones hemolíticas, cuya incidencia es mayor con los inhibidores de JAK2, pudiendo aparecer anemia crónica, neutropenia y linfopenia.
- Trombo-embolismo venoso (TEV).
- Aumentos de CPK y creatinina, que no se suelen acompañar de clínica.

Las **contraindicaciones generales** son hipersensibilidad al fármaco o excipientes, infección TBC e infecciones graves. Debido a la falta de estudios, se recomienda evitar su uso en el **embarazo y la lactancia**, además de utilizar anticoncepción durante y hasta 4 semanas después de la finalización del tratamiento. Por el mismo motivo, se prefiere **evitar su uso combinado con FAMEb o inmunosupresores** de alta potencia, ya que podría ocasionar un aumento de la inmunosupresión y el riesgo de infecciones. (44) En cuanto a la **seguridad** del tratamiento, la **AEMPS** publicó en noviembre de 2022, de acuerdo a las recomendaciones del comité para la Evaluación de Riesgo Europeo (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), una serie de recomendaciones enfocadas a disminuir la aparición de efectos adversos graves con los JAKi:

- Según el estudio ORAL Surveillance, el tratamiento con tofacitinib en pacientes con determinados factores de riesgo frente al uso de inhibidores del TNF-alfa, aumenta la incidencia de neoplasias malignas, eventos cardiovasculares (CV) mayores, infecciones graves, TEV y la mortalidad.
- Se debe restringir el uso de JAKi en pacientes >65 años, fumadores o exfumadores de largo tiempo y con factores de riesgo CV o cáncer, administrándolas únicamente en caso de ausencia de alternativas apropiadas.
- En casos con factores de riesgo de TEV diferentes a los nombrados en el punto anterior, se recomienda aumentar la vigilancia durante la administración de JAKi.
- Si es necesario tratar a un paciente con estos factores de riesgo, por ausencia de alternativas, se debe reducir la dosis.
- Es recomendable la realización de revisiones dermatológicas periódicas durante el tratamiento.(45)

Los **controles previos al inicio** de JAKi son similares a los realizados con los FAMEb. En la historia clínica, se debe investigar la existencia de factores de riesgo de TEV (antecedentes de eventos trombo-embólicos, >65 años, obesidad, inmovilizaciones, trombofilia hereditaria o adquirida e intervenciones quirúrgicas mayores), CV y uso de fármacos como ICOX2, prednisona a altas dosis o anticonceptivos orales.

En cuanto al **seguimiento**:

- **Analítico:** Se recomienda realizar una analítica general (hemograma, bioquímica, perfil hepático y renal) al mes, otra a los tres meses (incluyendo perfil lipídico) y a continuación, de manera regular, cada 3 meses. Se valorará la interrupción temporal del tratamiento ante dos medidas secuenciales de:

- Recuento de linfocitos < 500-750 cels/mm3.
- Recuento de neutrófilos < 500-1000 cels/mm3.
- Hb <9 g/d.

- **Cutáneo:** al inicio es recomendable realizar un control en pacientes con riesgo de cáncer de piel no melanoma (CPNM) y posteriormente una vez al año.

- **Actividad de la enfermedad:** se prefiere el uso de índices que no incluyan reactantes de fase aguda o estos ponderen menos, ya que los JAKi pueden disminuir las cifras sin afectar a la actividad. (44)

Tofacitinib

Se trata de un inhibidor que actúa de forma reversible y selectiva sobre **JAK1 y JAK3**, disminuyendo la señalización de interleucinas e interferones y, en consecuencia, la respuesta inmunitaria y la inflamación. Se ha demostrado su efecto a nivel sintomático, clínico, funcional y en calidad de vida, llegando a alcanzar cifras en ACR50 de entre 26 y 40% a las 12 semanas de tratamiento.

La **pauta** recomendada es de 5 mg cada 12 horas, vía oral. Se recomienda aumentar el intervalo a 24 horas en caso de presentar IR grave con CrCl < 30 ml/min o insuficiencia hepática con Child-Pugh B.

En cuanto a las **reacciones adversas**, son similares a las de los biológicos y al uso combinado de adalimumab con MTX, exceptuando un aumento del riesgo de infecciones por herpes zóster. Esto parece estar relacionado con factores como edad mayor de 65 años, GC, diabéticos y asiáticos.

Se **contraindica** su uso en insuficiencia hepática con Child-Pugh C. (46)

Baricitinib

Este compuesto actúa sobre **JAK1 y JAK2**. Su uso ha demostrado también un efecto beneficioso general, logrando unas cifras aproximadas en ACR50 de entre el 28 y 55% a las 12 semanas de tratamiento.

La **administración** se realiza en dosis de 4 mg/día, vía oral. Se recomienda bajar a 2mg/día en >75 años, infecciones crónicas o recurrentes, IR con CrCl 30-60 ml/min y en casos de remisión o baja actividad mantenida.

Las **reacciones adversas** son, al igual que con tofacitinib, similares a las que encontramos en los FAMEb. Sin embargo, puede aparecer un aumento de los niveles de lípidos y, de nuevo, un mayor porcentaje de infecciones por herpes zóster.

Está **contraindicado** su uso en IR con CrCl <30 ml/min o insuficiencia hepática grave. (47)

Upadacitinib

Este fármaco actúa inhibiendo de manera dosis dependiente a **JAK1 o JAK 1/3**. La **pauta** recomendada son 15 mg/día, vía oral. No es necesario el ajuste de dosis en IR o hepática leve-moderada.

Las posibles **reacciones adversas** más frecuentes son infecciones respiratorias, bronquitis, náuseas, neutropenia, tos y aumento de la CPK, ALT, AST y colesterol.

Está **contraindicado** en IR o hepática graves. (42)

Filgotinib

Filgotinib actúa inhibiendo de forma selectiva y reversible a **JAK1**, modulando la fosforilación de STAT1 inducida por la IL-6.

Se administra generalmente una **dosis** de 200 mg/día, vía oral. Sin embargo, se recomienda reducir esta a 100 mg en pacientes mayores de 65 años y/o con riesgo de TEV, acontecimientos adversos CV mayores, neoplasias malignas y en IR moderada-grave (CrCl <15-60 ml/min). Por otra parte, se puede aumentar de forma gradual hasta alcanzar la mínima eficaz si no se logra el control de la enfermedad.

Las **reacciones adversas** observadas pueden ser náuseas, infecciones (respiratorias y urinarias), mareos y linfopenia.

No es necesario el ajuste de dosis en IR leve ni hepática leve-moderada, pero está **contraindicado** en IR terminal y hepática grave. (48)

9. ALGORITMO TERAPÉUTICO (*imagen 2*)

Dependiendo de la eficacia observada, la guía **EULAR 2022** establece 3 fases diferentes en el tratamiento:

PRIMERA FASE:

Una vez establecido el diagnóstico de AR y realizados los cribados previos correspondientes, se utiliza como fármaco de primera línea el **MTX**, asociando cuando sea necesario **glucocorticoides** durante un breve periodo de tiempo. En caso de existir contraindicaciones para el uso de MTX, se administrarán **leflunomida o sulfasalazina** como primeras opciones cuando sea posible.

El **objetivo** del tratamiento es lograr la remisión de la enfermedad o, en su defecto, una baja actividad en unos 6 meses. Sin embargo, si la disminución de la actividad de la enfermedad es menor del 50% en los 3 primeros meses del tratamiento, se ajustará la dosis y vía de administración del fármaco de primera línea utilizado. Si esta modificación resulta insuficiente, se recomienda pasar a la fase 2.

En caso de lograr los objetivos y mantenerlos durante un mínimo de 6 meses, alcanzando así la **remisión sostenida**, se procederá a reducir la dosis progresivamente y de forma controlada, hasta lograr la mínima eficaz.

SEGUNDA FASE:

La elección del tratamiento en esta fase dependerá de la existencia o no de **factores pronósticos desfavorables**:

- Si asocian factores: añadir un **FAME biológico** o iniciar un **inhibidor de JAK**.
- Si no asocian factores: cambiar o añadir otro **FAME sintético**. (9)

La elección de un grupo u otro de fármacos dependerá, además, de las características del paciente (recomendación de grado C de la GUIPCAR) y la preferencia en la vía de administración, ya que en cuanto a perfil de eficacia y seguridad no se han encontrado diferencias relevantes, salvo ligeros cambios en los efectos adversos. En la práctica clínica habitual se suele optar por los biológicos debido a la mayor experiencia que se tiene del manejo de estos, pero los JAKi pueden ser una buena alternativa (1). En caso de elegirlos, cabe recordar la importancia de evaluar previamente el riesgo del paciente de desarrollar enfermedades cardíacas, tromboembólicas o cáncer (9).

En cuanto a los fármacos biológicos, cuando se usan asociados a MTX, no hay preferencia de uno sobre los demás, mientras que en monoterapia sí se recomienda usar un **anti-IL6** frente a un **anti-TNF** (recomendación grado B de la GUIPCAR) debido a la inmunogenicidad que estos últimos pueden ocasionar. (1)

Las nuevas **recomendaciones de la EULAR 2022** establecen que la administración de un JAKi cuando ha fallado otro que actúa por el mismo mecanismo puede resultar eficaz, pero se debe seguir investigando sobre ello, ya que es relativo a los datos de registro.

Una vez alcanzada la remisión de la enfermedad, se pueden aumentar los intervalos de las dosis o reducir estas, y de nuevo, si no se logran los objetivos, se pasará a la siguiente fase del tratamiento.

TERCERA FASE:

Esta fase consiste en **sustituir** el biológico o el inhibidor de JAK por otro fármaco del mismo o distinto tipo. En caso de no conseguir los objetivos, se valorará realizar un nuevo cambio para intentar la remisión. (9)

10. MONITORIZACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Objetivos de respuesta

El tratamiento de la artritis reumatoide va dirigido a controlar la inflamación, evitar la evolución a deformidades estructurales y, en consecuencia, sus comorbilidades. Anteriormente, se instauraban los FAMEs en fases avanzadas, mientras que en la actualidad se busca un abordaje terapéutico precoz, lo que pretende instaurar el tratamiento en el periodo de “**ventana de oportunidad**”, cuando la enfermedad tiene más capacidad de respuesta.

Esta estrategia recibe el nombre de “**Treat to Target**” (T2T) o tratamiento hasta el objetivo, con el que se pretende lograr la remisión clínica o la reducción de la inflamación/actividad de la enfermedad en los primeros 6 meses de tratamiento. (1)

Parámetros para valoración de la respuesta

Para evaluar el grado de actividad de la enfermedad, así como la respuesta al tratamiento, la **ACR** recomienda emplear índices combinados que tienen en cuenta una selección de entre las siguientes variables:

- (1) Número de articulaciones inflamadas (hasta 44).
- (2) Número de articulaciones dolorosas.
- (3) Valoración subjetiva del dolor (escala analógica visual) y de la enfermedad por parte del paciente y del médico.
- (4) Reactantes de fase aguda (PCR y/o VSG).

Los índices de actividad son:

- **DAS** (Disease Activity Score): tiene en cuenta las variables (1), (2), (3: de 0 a 100 mm) y (4: VSG).
- **DAS 28**: como el DAS pero con (1: índice articular reducido a 28 articulaciones).
- **SDAI** (Simplified Disease Activity Index): incluye (1: reducido), (2), (3: EVA de 0 a 10) y (4: PCR).
- **CDAI** (Clinical Disease Activity Index): como el SDAI pero sin la PCR. (49)

ÍNDICES DE ACTIVIDAD	Puntuación en remisión	Baja actividad
DAS 28	<2,6	Baja actividad: ≤3,2
SDAI	≤3,3	Baja actividad: (3,3 – 11]
CDAI	≤2,8	Baja actividad: (2,8 - 10]

(49)

Actualmente, el SDAI y el CDAI son los más utilizados en la práctica clínica, este último especialmente útil para decisiones terapéuticas inmediatas en cualquier momento, gracias a su cálculo sencillo. El DAS28 se prefiere menos puesto que puede clasificar erróneamente pacientes como “en remisión”, debido al menor número de articulaciones evaluadas.

En cuanto al uso de técnicas de imagen, como la ecografía o la RMN, aunque son más sensibles, no resultan superiores a los resultados obtenidos basados en la observación de la remisión clínica, por lo que se prefiere el uso de los índices. (1,49)

Niveles de mejoría

Existen tres niveles de mejoría establecidos por la **ACR** (ACR 20/50/70%), los cuales dependen del porcentaje de mejora observado a nivel de los diferentes parámetros anteriormente comentados (50), como se muestra en la siguiente tabla:

	CRITERIOS MEJORIA ACR (20%,50%,70%)	SI/NO	%
1	Mejoría ≥ 20,50,70% en el conteo de articulaciones dolorosas	SÍ	50
2	Mejoría ≥ 20,50,70% en el conteo de articulaciones inflamadas	SÍ	50
3	Mejoría ≥ 20,50,70% en tres de las siguientes:		
a.	Evaluación del dolor por el paciente	SÍ	70
b.	Evaluación global por el paciente	SÍ	70
c.	Evaluación global por parte del médico	SÍ	70
d.	Autoevaluación de la incapacidad por el paciente	SÍ	70
e.	Reactantes de fase aguda	SÍ	50

(51)

Por su parte, la **EULAR** clasifica la respuesta en buena, moderada y sin respuesta, para lo que utiliza el DAS obtenido durante y al final del tratamiento. (50)

Remisión

Otra de las funciones de la evaluación de las variables consiste en determinar si la enfermedad se encuentra en remisión, para lo que la **ACR** y **EULAR** han establecido definiciones booleanas y basadas en estos índices (52):

1. Definiciones booleanas:

En cualquier momento, el paciente debe cumplir todo lo siguiente:

- Recuento de articulaciones dolorosas ≤ 1.
- Recuento de articulaciones inflamadas ≤ 1.
- PCR ≤ 1 mg/dl.
- Evaluación global del paciente ≤ .

2. Definiciones basadas en índices:

En cualquier momento, el paciente debe tener un DAS ≤ 3,3. (53)

11. OTRAS MOLECULAS EN ESTUDIO

Iguratimod

Se trata de una **metanosulfonanilida** con efectos a distintos niveles. Actúa inhibiendo la producción de interleucinas y TNF, el factor de transcripción nuclear NF- κ B, la ciclooxigenasa-2 y la formación de osteoclastos.

En la actualidad, Iguratimod está aprobado únicamente en Japón y China. En cuanto a su **eficacia y tolerancia** es similar a la sulfasalazina, y en estudios en combinación con MTX, no se ha objetivado un aumento de las **reacciones adversas**, siendo las más relevantes el aumento de enzimas hepáticas y la disminución de plaquetas. (54)

Peficitinib

Se trata de un **JAKi** con capacidad de acción a nivel de los cuatro tipos de JAK. Fue aprobado en Japón en 2019, con pauta de 100-150 mg/día, vía oral, y sin necesidad de ajuste en insuficiencia renal. Se ha estudiado en monoterapia y en combinación con otros FAME, demostrando ambas dosis una mejoría sintomática mayor al placebo y no encontrando diferencias en cuanto a la seguridad y tolerancia con otros JAKi.

En un **estudio de fase III** realizado en pacientes con respuesta insuficiente a FAME, seguidos durante 52 semanas, no se observó disminución importante de hemoglobina secundaria a inhibir JAK2, ni asociación dosis-dependiente con el riesgo de herpes zóster, infecciones graves o neoplasias. (55)

Son necesarios más estudios extrapolables a la población general, pero peficitinib podría ser en un futuro una nueva alternativa para la AR.

Fenebrutinib

Este fármaco, administrado vía oral, inhibe selectivamente y de forma reversible a la **Tirosina Kinasa de Burton** (BTK). Actúa sobre diferentes células, participando en el control de la función de los linfocitos B y en la señalización del receptor Fc de las células mieloides.

En un **ensayo aleatorizado de fase II**, realizado en pacientes que no obtuvieron buena respuesta al MTX, se objetivó una mejoría frente a placebo con dosis de 150 mg/día o 200 mg dos veces al día. Sin embargo, en comparación con adalimumab, se obtuvieron resultados similares en cuanto a **eficacia** y un perfil de **seguridad** coincidente con los FAME.

Este fármaco ha demostrado mejoría clínica en tumores de células B y esclerosis múltiple, pero son necesarios más estudios en pacientes con AR. (56)

Olokinumab

El olokinumab, anticuerpo monoclonal humanizado, es el primer fármaco que **inhibe directamente a la IL-6**, participando en la reducción de la inflamación y la progresión de la AR.

En un **ensayo clínico de fase III** dirigido por MedUni Vienna (Austria) donde se comparaba olokinumab, en combinación con MTX, frente a placebo y adalimumab, se ha observado una **eficacia** de este fármaco comparable con las opciones de tratamiento actuales, siendo además superior al placebo.

Son necesarios más estudios, pero esta nueva molécula podría resultar útil en pacientes con mala respuesta a FAME. (57)

12. DISCUSIÓN

La **artritis reumatoide** es una enfermedad inflamatoria crónica que, sin un tratamiento adecuado, puede ocasionar gran limitación funcional por la destrucción articular que produce, así como graves afectaciones sistémicas.

Por ello, es importante realizar un **diagnóstico precoz**, clasificando a los pacientes según la actividad de su enfermedad y evaluando posibles factores de riesgo, vía de administración y preferencias para poder elegir el tratamiento más adecuado.

La combinación de fármacos **analgésicos y antiinflamatorios** de acción rápida con los **FAMEs** (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad), cuyo inicio de acción requiere un mayor periodo en el tiempo, permite en la mayoría de los casos lograr el control sintomático y de la actividad de la enfermedad, pudiendo llegar a alcanzar la **remisión sostenida**, ante la cual se valorará la reducción del tratamiento.

Es importante adecuar las **dosis** a las posibles comorbilidades o factores de riesgo del paciente, así como realizar los **controles periódicos** recomendados, al inicio y durante el tratamiento, debido a los diferentes **efectos adversos**. Algunos de ellos pueden ser de gravedad relevante, requiriendo la retirada del fármaco.

Como **primera elección**, se mantiene el uso de **metotrexato combinado con corticoides** debido a la evidencia de su eficacia. Las nuevas recomendaciones de la ACR 2021 recomiendan evitar los corticoides cuando sea posible, mientras que la EULAR 2022 los mantiene como indicación, pero con retirada precoz debido a sus efectos adversos.

Los **FAME biológicos** suelen ser de elección ante pacientes no respondedores a FAME convencionales, preferiblemente en combinación con MTX. Entre sus efectos adversos destacan la reactivación de enfermedades como la TBC y la aparición de cáncer de piel no melanoma, debido a su potencia inmunosupresora, por lo que el seguimiento de estos pacientes es de gran importancia. La GUIPCAR no recomienda un biológico sobre otro, dependiendo su elección de la evaluación global del paciente.

Durante los últimos años, se han ido comercializando numerosos fármacos biológicos **biosimilares**, cuya principal ventaja reside en que se trata de una opción más económica, siendo igualmente eficaces y seguros. Actualmente existen biosimilares de infliximab, etanercept, adalimumab y rituximab, los cuales pueden sustituir a sus originales sin un aumento de la inmunogenicidad.

Los últimos en aparecer son los **inhibidores JAK**, que presentan un perfil de eficacia y seguridad similar a los biológicos, aunque se ha objetivado un aumento del riesgo de reactivación del herpes zóster. Cuentan con la ventaja de su administración vía oral y pueden ser una buena opción en el tratamiento de pacientes que no han respondido a otros fármacos. Previa administración se deben descartar factores de riesgo cardiovascular y de neoplasias, cuya presencia restringe su uso a la ausencia de alternativas.

Para evaluar la **respuesta al tratamiento** se utilizan variables clínicas aplicadas a índices de actividad establecidos por la ACR/EULAR. El objetivo consiste en lograr la remisión de la enfermedad o una baja actividad en un periodo de 6 meses.

En la actualidad, se siguen realizando estudios con nuevos fármacos como **Iguratimod, Peficitinib, Fenebrutinib y Olokinumab**, ya que a pesar de las múltiples opciones de tratamiento de las que se disponen, existen algunos pacientes en los que no se consigue un buen control de la enfermedad.

13. CONCLUSIONES

- 1- La artritis reumatoide es una enfermedad crónica que afecta esencialmente al aparato locomotor, pero puede tener repercusión sistémica. Por ello, un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno resultan esenciales para evitar limitaciones funcionales y complicaciones sistémicas que puedan condicionar el pronóstico vital.
- 2- Afortunadamente, el avance en el conocimiento sobre su fisiopatología y el desarrollo progresivo de nuevos fármacos han logrado controlar su evolución y mejorar su pronóstico.
- 3- El tratamiento presenta dos pilares fundamentales. Por un lado, lograr un rápido alivio sintomático haciendo uso de analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos y corticoides. Por otra parte, controlar la actividad de la enfermedad mediante la administración de FAME (fármaco antirreumático modificador de la enfermedad).
- 4- Los primeros FAME en utilizarse fueron los sintéticos convencionales, destacando el Metotrexato, que se mantiene como primera elección.
- 5- Debido al mal control que tienen algunos pacientes y a los efectos adversos de los FAME sintéticos convencionales, se desarrollaron los FAME biológicos, que suelen asociarse especialmente con Metotrexato. Se trata de anticuerpos monoclonales o proteínas de fusión a receptores que actúan sobre el TNF-alfa, las interleucinas o los receptores CD del linfocito B. Pasado un tiempo, por su alto coste, surgieron los FAME biológicos biosimilares, con el mismo perfil de eficacia y seguridad.
- 6- Un cambio en las dianas terapéuticas dio paso a la aparición de los FAME sintéticos dirigidos. Actúan a nivel intracelular sobre las JAK quinasas. Una de sus ventajas es la administración oral. Su uso requiere vigilar especialmente la aparición de un tromboembolismo y la reactivación de un herpes zóster.
- 7- En la actualidad, continúan los estudios con fármacos como Iguratimod, Peficitinib, Fenebrutinib y Olokinumab. Estos parecen estar obteniendo resultados prometedores.
- 8- Conviene recordar que todos los FAME pueden producir inmunosupresión y, por tanto, obligan a realizar controles previos y durante el tratamiento.
- 9- Finalmente, el objetivo del tratamiento en la artritis reumatoide es lograr la mínima actividad posible o, en el mejor de los casos, su remisión.

14. BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de trabajo de la GUIPCAR. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide. Madrid. Sociedad Española de Reumatología. 2019.
2. Sánchez-Ramón S, López-Longo FJ, Carreño L. Interleucinas en la fisiopatología de la artritis reumatoide: más allá de las citocinas proinflamatorias. *Reumatol Clin.* 2010;6(SUPPL. 3).
3. Mueller AL, Payandeh Z, Mohammadkhani N, Mubarak SMH, Zakeri A, Bahrami AA, et al. Recent advances in understanding the pathogenesis of rheumatoid arthritis: New treatment strategies. Vol. 10, *Cells.* 2021.
4. Yaseen K. Artritis Reumatoide [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. [cited 2023 May 13]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/trastornos-de-los-tejidos-musculoesquelético-y-conectivo/enfermedades-articulares/artritis-reumatoide-ar>
5. Rodríguez Portal JA, Brito García N, Díaz del Campo Fontecha P, Valenzuela C, Ortiz AM, Nieto MA, et al. SER-SEPAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. Part 1: Epidemiology, risk factors and prognosis. *Reumatología Clínica (English Edition).* 2022;18(8).
6. Venables PJW, Baker J. Diagnosis and differential diagnosis of rheumatoid arthritis. In: UpToDate. UptoDate. 2021.
7. Verónica Alejandra Curipoma Aguinsaca SPAALSCPJVCTYPMRAVMurillo. Actualización sobre el diagnóstico y tratamiento inicial de la artritis reumatoide. Revisión bibliográfica. *Ocronos.* 2022;5(8):96.
8. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St.Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021;73(7).
9. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2022;82(1).
10. Fundación Española de Reumatología S. Tratamientos, Metotrexato [Internet]. InfoReuma. 2017 [cited 2023 May 13]. Available from: https://inforeuma.com/wp-content/uploads/2017/03/26_Metotrexato_TRATAMIENTOS-A4-v04.pdf
11. Goicoechea García C. Farmacología del metotrexato. *Reumatol Clin.* 2016;11(Supl.1).
12. 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 Clin.* 2015;11(1).
13. PROSPECTO METOTREXATO ACCORD 25 MG/ML SOLUCION INYECTABLE EFG [Internet]. [cited 2023 May 13]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/76091/Prospecto_76091.html
14. Nirk EL, Reggiori F, Mauthe M. Hydroxychloroquine in rheumatic autoimmune disorders and beyond. *EMBO Mol Med.* 2020;12(8).

15. FICHA TECNICA RESOCHIN 155 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA [Internet]. [cited 2023 May 13]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/15797/FT_15797.html
16. PROSPECTO DOLQUINE 200 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS [Internet]. [cited 2023 May 13]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/74904/Prospecto_74904.html
17. Hernández García C, Martínez-Prada C. Uso de fármacos modificadores de la enfermedad en artritis reumatoide. IInf Ter Nac Salud. 2009;33.
18. Gonzalo Gómez Gómeza JASH. D-Penicilamina. GH continuada. 2007;6(4):184–7.
19. Sany Jacques. La polyarthrite rheumatoïde de l'adulte. Paris: John Libbey Eurotext; 2003.
20. Trolovol film-coated Tablet 300 mg [Internet]. [Cited 2023 May 13]. Available from: https://www.vademecum.es/equivalencia-lista-trolovol+comprime+pellicule+300+mg-francia-m01cc01-16880-fr_1
21. Fundación Española de Reumatología S. Tratamientos, Sales de Oro [Internet]. Inforeuma. 2017 [cited 2023 May 13]. Available from: https://inforeuma.com/wp-content/uploads/2017/03/25_Sales-de-oro_TRATAMIENTOS-A4-v02.pdf
22. Fundación Española de Reumatología S. Tratamientos, Leflunomida [Internet]. Inforeuma. 2017 [cited 2023 May 13]. Available from: https://inforeuma.com/wp-content/uploads/2017/03/32_Leflunomida_TRATAMIENTOS-A4-v03.pdf
23. PROSPECTO LEFLUNOMIDA NORMON 10 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG [Internet]. [cited 2023 May 13]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/74343/Prospecto_74343.html
24. Fundación Española de Reumatología S. Tratamientos, Sulfasalazina [Internet]. Inforeuma. 2017 [cited 2023 May 13]. Available from: https://inforeuma.com/wp-content/uploads/2017/03/31_Sulfasalazina_TRATAMIENTOS-A4-v03.pdf
25. Fundación Española de Reumatología S. Tratamientos, Ciclosporina [Internet]. Inforeuma. 2017 [cited 2023 May 13]. Available from: https://inforeuma.com/wp-content/uploads/2017/03/40_Ciclosporina_TRATAMIENTOS-A4-v03.pdf
26. FICHA TECNICA IMUREL 50 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [cited 2023 May 13]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/50043/FichaTecnica_50043.html
27. Adela Camus I. Preservación de la fertilidad en la mujer. Revista Médica Clínica Las Condes. 2010 May 1;21(3):440–9.
28. CADIME. Antirreumáticos con diana: biológicos, biosimilares y dirigidos. Bol Ter ANDAL. 2019;34(3).
29. CADIME. Anticuerpos monoclonales: nomenclatura [Internet]. Cadime. [cited 2023 May 13]. Available from: <https://cadime.es/noticias/destacados/561-anticuerpos-monoclonales-nomenclatura.html>
30. Fundación Española de Reumatología S. Tratamientos, Adalimumab [Internet]. Inforeuma. 2017 [cited 2023 May 13]. Available from: https://inforeuma.com/wp-content/uploads/2017/03/86_Adalimumab_TRATAMIENTOS-A4-v03.pdf

31. Sanmartí R, García-Rodríguez S, Álvaro-Gracia JM, Andreu JL, Balsa A, Cáliz R, et al. Actualización 2014 del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2023 May 13];11(5):279–94. Available from: <http://www.reumatologiaclinica.org/es-actualizacion-2014-del-documento-consenso-articulo-S1699258X15000753>
32. Fundación Española de Reumatología S. Tratamientos, Infliximab [Internet]. Inforeuma. 2017 [cited 2023 May 13]. Available from: https://inforeuma.com/wp-content/uploads/2017/03/95_Infliximab_TRATAMIENTOS-A4-v03.pdf
33. Min HK, Kim SH, Kim HR, Lee SH. Therapeutic Utility and Adverse Effects of Biologic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs in Inflammatory Arthritis. Vol. 23, *International Journal of Molecular Sciences*. 2022.
34. Reino JG, Loza E, Andreu JL, Balsa A, Batlle E, Cañete JD, et al. Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin*. 2011;7(5).
35. Fundación Española de Reumatología S. Tratamientos, Anakinra [Internet]. Inforeuma. 2020 [cited 2023 May 13]. Available from: <https://inforeuma.com/wp-content/uploads/2021/01/Anakinra.pdf>
36. Tornero Molina J, Balsa Criado A, Blanco García F, Blanco Alonso R, Bustabad S, Calvo Alen J, et al. Recomendaciones de experto sobre el bloqueo de la interleucina 6 en pacientes con artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2020;16(4).
37. Fundación Española de Reumatología S. Tratamientos, Tocilizumab [Internet]. Inforeuma. 2018 [cited 2023 May 13]. Available from: https://inforeuma.com/wp-content/uploads/2018/02/1352018_Tocilizumab_TRATAMIENTOS-A4-v01.pdf
38. Fundación Española de Reumatología S. Tratamientos, Sarilumab [Internet]. Inforeuma. 2020 [cited 2023 May 13]. Available from: <https://inforeuma.com/wp-content/uploads/2021/06/Sarilumab.pdf>
39. Fundación Española de Reumatología S. Tratamientos, Rituximab [Internet]. Inforeuma. 2017 [cited 2023 May 13]. Available from: https://inforeuma.com/wp-content/uploads/2017/03/96_Rituximab_TRATAMIENTOS-A4-v03.pdf
40. Fundación Española de Reumatología S. Tratamientos, Abatacept [Internet]. Inforeuma. 2017 [cited 2023 May 13]. Available from: https://inforeuma.com/wp-content/uploads/2017/03/85_Abatacept_TRATAMIENTOS-A4-v03.pdf
41. Rodriguez Cumplido D, Asensio Ostos C. Fármacos biológicos y biosimilares: aclarando conceptos. *Aten Primaria* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2023 May 13];50(6):323–4. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-farmacos-biologicos-biosimilares-aclarando-conceptos-S0212656718300428>
42. FICHA TECNICA RINVOQ 15 MG COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA [Internet]. [cited 2023 May 13]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191404001/FT_1191404001.html

43. Garcia-Melendo C, Cubiró X, Puig L. Inhibidores de JAK: usos en dermatología. Parte 1: generalidades, aplicaciones en vitílico y en alopecia areata. *Actas Dermosifiliogr.* 2021 Jun 1;112(6):503–15.
44. Nash P, Kerschbaumer A, Dörner T, Dougados M, Fleischmann RM, Geissler K, et al. Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: A consensus statement. Vol. 80, *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021.
45. Inhibidores de la quinasa Janus para enfermedades inflamatorias crónicas: recomendaciones para minimizar los riesgos de reacciones adversas graves | Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [cited 2023 May 13]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/informa/inhibidores-de-la-quinasa-janus-para-enfermedades-inflamatorias-cronicas-recomendaciones-para-minimizar-los-riesgos-de-reacciones-adversas-graves/>
46. Informe de Posicionamiento Terapéutico de tofacitinib (Xeljanz®) en artritis reumatoide.
47. Informe de Posicionamiento Terapéutico de baricitinib (Olumiant®) en artritis reumatoide.
48. FICHA TECNICA JYSELECA 200 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [cited 2023 May 13]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201480003/FT_1201480003.html
49. Francisco Díaz-Coto J, Monge-Zeledón P. Reumatología Clinimetría, una herramienta indispensable (Clinimetry, an indispensable tool). *Acta Méd costarric.* 2011;53.
50. Artritis reumatoide | Revista Española de Reumatología [Internet]. [cited 2023 May 13]. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-reumatologia-29-articulo-artritis-reumatoide-11713>
51. Sociedad Española de Reumatología. CRITERIOS MEJORÍA ACR (20%,50%,70%) [Internet]. SER. [cited 2023 May 13]. Available from: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2015/03/CRITERIOS-MEJORIA-ACR.pdf>
52. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, 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.* 2017;76(6).
53. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, Van Tuyl LHD, Funovits J, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. Vol. 70, *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011.
54. Mucke HAM. Iguratimod: a new disease-modifying antirheumatic drug. *Drugs Today (Barc)* [Internet]. 2012 Sep [cited 2023 May 13];48(9):577–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23032798/>
55. Tanaka Y, Takeuchi T, Tanaka S, Kawakami A, Iwasaki M, Song YW, et al. Efficacy and safety of peficitinib (ASP015K) in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to conventional DMARDs: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial (RAJ3). *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2023 May 13];78(10):1320–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31350270/>

56. Cohen S, Tuckwell K, Katsumoto TR, Zhao R, Galanter J, Lee C, et al. Fenebrutinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis: A Randomized, Double-Blind, Phase II Trial (ANDES Study). *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2020 Apr 9 [cited 2023 May 13]; 72(9):1435–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32270926/>
57. Press E. Un nuevo fármaco amplía las oportunidades de tratamiento para las personas con artritis reumatoide. [cited 2023 May 13]; Available from: <https://www.infosalus.com/farmacia/noticia-nuevo-farmaco-amplia-oportunidades-tratamiento-personas-artritis-reumatoide-20220825182512.html>

15. ANEXOS

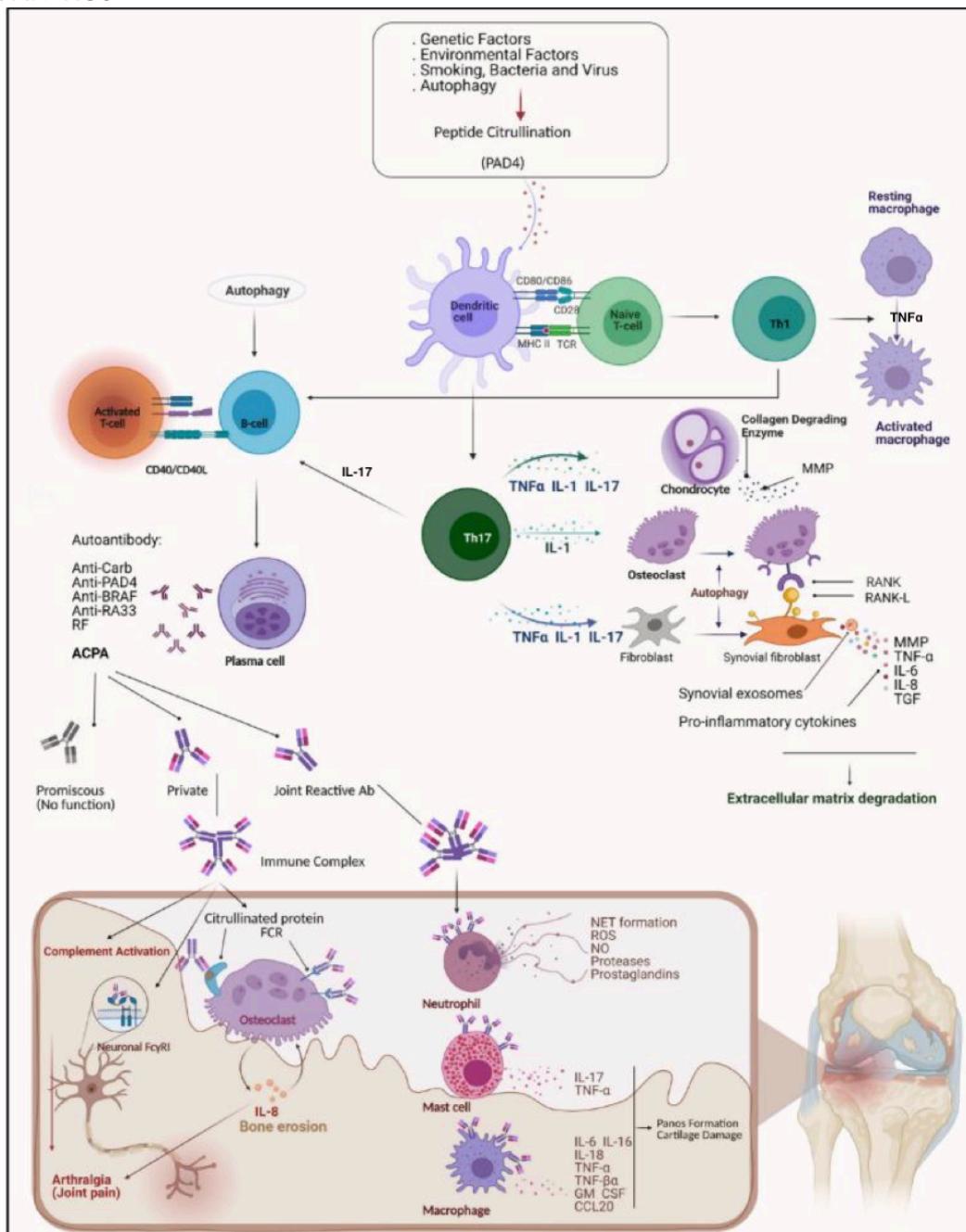


Imagen 1. Fisiopatología de la AR (3)

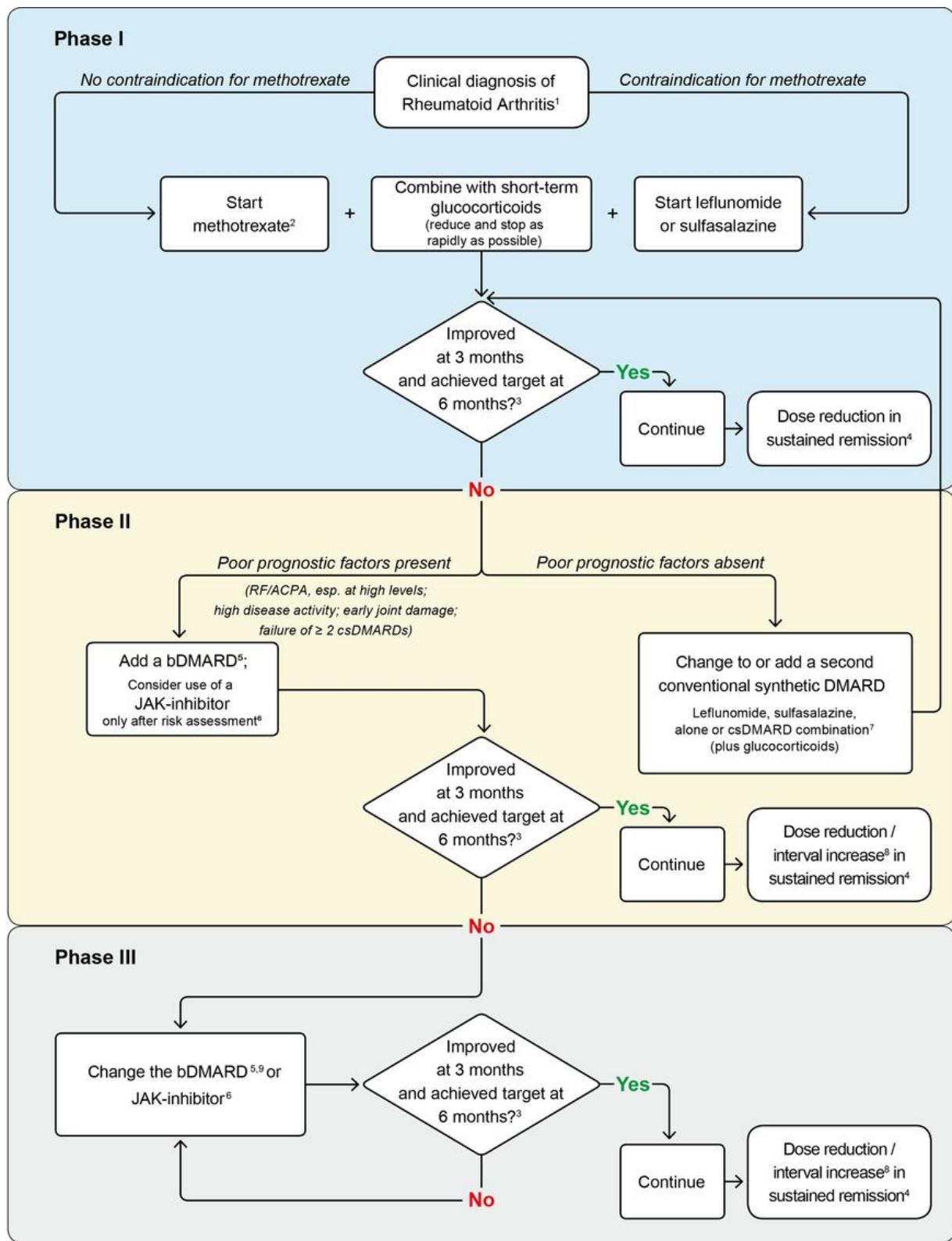


Imagen 2. Algoritmo de tratamiento de la EULAR 2022 (9)