



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Actualización del tratamiento de la artritis reumatoide

Update of the rheumatoid arthritis' treatment

Autor

Elena Cañadillas Sánchez

Director

Carlos Javier Bruscas Izu

Facultad de Medicina

Año 2017

ÍNDICE

Resumen	pág 1
Abstract	pág 2
Introducción.....	pág 3
Metodología.....	pág 4
Fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos clásicos.....	pág 4
Fármacos modificadores de la enfermedad biológicos.....	pág 12
Fármacos en estudio para la artritis reumatoide	pág 24
Conclusión.....	pág 29
Bibliografía.....	pág 30

RESUMEN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, crónica y sistémica que puede cursar con destrucción progresiva del cartílago articular y erosiones óseas. Antiguamente, la AR tenía un pronóstico sombrío debido a las limitadas, y poco eficaces, opciones terapéuticas de las que se disponía. Esta situación mejoró con la introducción de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), principalmente con el metotrexato. A pesar de ello, seguía habiendo un importante número de pacientes sin remisión clínica y, por lo tanto, se necesitaba ampliar el arsenal farmacológico. De este modo, los avances en el conocimiento de la inmunopatología han permitido el desarrollo de fármacos biológicos que actúan sobre nuevas dianas terapéuticas: antagonistas del factor de necrosis tumoral (infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab y golimumab); anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab); inhibidor del receptor de la interleucina (IL)-6 (tocilizumab) y bloqueador de la estimulación de linfocitos T (abatacept). Estos fármacos biológicos han demostrado una gran eficacia combinados con metotrexato, aunque tocilizumab está aprobado en monoterapia. Actualmente, se está investigando la utilidad de nuevos tratamientos en esta enfermedad: el sistema JAK/STAT de fosforilación (tofacitinib, baricitinib y, en proceso de estudio, filgotinib y ABT-494), la inhibición de la IL-17 (secukinumab, brodalumab e ixekizumab), la inhibición de la fosfodiesterasa 4 (apremilast), el anticuerpo monoclonal antagonista del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (mavrilimumab), los antagonistas de la IL6 (clazakizumab, sirukumab y sarilumab) y la inhibición de la granzima A. El motivo de esta revisión bibliográfica es informar sobre los cambios acaecidos en el tratamiento de la artritis reumatoide, las consideraciones a tener en cuenta de los FAME, tanto sintéticos como biológicos, y las nuevas terapias, en fase de estudio, que podrían ser relevantes para tratar esta enfermedad. Para ello, se consultaron bases de datos, revistas, guías clínicas y páginas de interés en internet necesarias para completar la información revisada.

Palabras claves: revisión, actualización, tratamiento, artritis reumatoide, biológicos, antagonistas del factor de necrosis tumoral.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune, chronic and systemic disease that might develop with progressive destruction of the articular cartilage and bone erosions. In the past, RA had a bleak prognosis due to the limited therapeutics options and their restricted effectiveness. This situation improved with FAME's inclusion, especially with methotrexate. Nevertheless, by that time an important number of people did not achieve a clinical remission, so pharmacological arsenal needed to be broadened. Thus, advances in immunopathology knowledge have allowed the development of biologics that act on new therapeutic targets: tumor necrosis factor antagonists (infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab and golimumab); monoclonal antibody anti-CD20 (rituximab); interleukin-6-receptor inhibitor (tocilizumab) and blocker of T lymphocytes' stimulation (abatacept). These biologics have demonstrated a great efficacy combined with methotrexate, although tocilizumab is accepted in monotherapy. Nowadays, the usefulness of new drugs for this illness is being investigated: JAK/STAT signaling pathway (tofacitinib, baricitinib and, currently under study, filgotinib and ABT-494), IL-17 inhibition (secukinumab, brodalumab and ixekizumab), phosphodiesterase-4 inhibition (apremilast), monoclonal antibody antagonist of granulocyte macrophage-colony stimulating (mavrilimumab), IL6 antagonists (clazakizumab, sirukumab and sarilumab) and the inhibition of granzyme A. The purpose of this bibliographic review is to report about the changes made in rheumatoid arthritis' treatment, the considerations about disease-modifying antirheumatic drugs, synthetics and biologics, and the new therapies, currently at the study stage, that may be relevant to treat this disease. For that purpose, databases, academic reviews, clinical guidelines and Internet's websites, useful for completing the information checked, were consulted in order to carry out this review.

Keywords: review, update, treatment, rheumatoid arthritis, biologics, tumor necrosis factor antagonists

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, crónica, articular y sistémica. Se caracteriza por un dolor en reposo acompañado de rigidez matutina. Afecta predominante a las articulaciones periféricas con una distribución simétrica. Se produce una sinovitis que puede ocasionar la destrucción del cartílago, erosiones óseas y, según la evolución, hasta deformidades articulares. A pesar de su predominante daño osteoarticular y periarticular la AR está a menudo asociada a manifestaciones extraarticulares que pueden ser oculares, pleuropulmonares, cardíacas, neurológicas, óseas y hematológicas. Otras manifestaciones posibles extraarticulares son los nódulos reumatoideos, la vasculitis reumatoide, la amiloidosis y el síndrome de Felty. Debuta principalmente en la cuarta década de la vida con un predominio en mujeres. La prevalencia en España es del 0,5% (prevalencia global: 0,3 - 2,1%).^{1,2,3}

La etiología de la AR es desconocida. Tiene una asociación con HLA-DR4 y una contribución genética que se ve reflejada en grupos familiares con mayor prevalencia entre los familiares de primer grado y, sobre todo, en gemelos monocigotos. Se postula un agente desencadenante infeccioso sobre un individuo con predisposición genética, produciendo una respuesta inmunitaria y una reacción inflamatoria con activación de linfocitos T y células plasmáticas. Los linfocitos T y los monocitos producen una infiltración sinovial. Predominan los CD4 con actividad TH1 sobre los CD8 y producen abundante IFN-gamma y una cantidad insuficiente de IL-4. El IFN-gamma aumenta los niveles de TNF y de IL-1 a través de la activación de los macrófagos. Hay un desequilibrio entre las citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-15, TNF, GM-CSF) y las antiinflamatorias, aumentándose las primeras por la activación de los macrófagos. El aumento de estas citocinas produce proteasas, activación de osteoclastos, perpetuación del proceso inflamatorio y clínica sistémica.^{1,4}

Generalidades sobre el tratamiento:

- El tratamiento debe tener un enfoque global puesto que es una enfermedad sistémica¹
- El objetivo principal es el control de la enfermedad, induciendo una remisión completa o, en su defecto, parcial para lograr la mínima actividad clínica posible y conseguir una buena capacidad funcional.^{1,4}
- Sin tratamiento la artritis reumatoide presenta un curso progresivo con un daño articular irreversible, empeorando la calidad de vida y aumentando la mortalidad.⁵

- Una actitud terapéutica precoz y adaptada a cada paciente según sus factores pronósticos mejora el pronóstico a largo plazo, evitando en la mayor parte la aparición de deformidades y lesiones articulares irreversibles.⁴
- Cuando fracasan los FAME hay que recurrir a los agentes biológicos, entre los que destacan los fármacos anti-TNF.⁵
- Hay que informar al paciente sobre su enfermedad, la evolución y las consecuencias que puede tener. Una mayor comprensión ayuda a la adherencia al tratamiento.⁴

METODOLOGÍA

Se realizaron búsquedas en bases de datos: *Pubmed*, *Science Direct*, *Cochrane*, *Elsevier* y *Alcorze*. Los artículos revisados eran de los últimos diez años, en inglés y español, seleccionando los más actuales y, de manera excepcional, aquéllos considerados relevantes que no se incluyeran en las fechas seleccionadas. Se consultaron artículos de la revista *Reumatología Clínica*, las guías clínicas de la Sociedad Española de Reumatología y el registro nacional de Biobadaser. Las búsquedas bibliográficas se completaron con una búsqueda manual de artículos y páginas en internet que se consideraron de interés, así como la consulta de libros.

FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD SINTÉTICOS CLÁSICOS

Los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) sintéticos consiguen modificar la evolución de la enfermedad y aliviar los síntomas gracias a su actividad moduladora sobre el sistema inmunológico. Disminuyen la progresión del daño estructural y logran frenar la actividad inflamatoria o, incluso, consiguen su remisión. Son fármacos de acción lenta cuyos beneficios se ven a partir del primer mes por lo que no son el tratamiento indicado para un alivio sintomático rápido.^{1,6,7}

En el *CONSENSO SER 2014* se dictaron unas recomendaciones sobre el manejo del paciente con AR de las que destaca las siguientes respecto al manejo inicial de esta enfermedad y al uso de los FAME sintéticos⁸:

- Recomendación nº 1: ``Se recomienda el inicio de tratamiento con FAME sintéticos en cuanto se realice el diagnóstico de AR.''
- Recomendación nº 3b: La frecuencia de la monitorización de la actividad de la enfermedad será ``cada 1-3 meses si la enfermedad está activa, se ha iniciado un nuevo tratamiento o no se ha alcanzado el objetivo terapéutico.''
- Recomendación nº 3c : ``Dicha frecuencia será cada 3-6 meses una vez alcanzado el objetivo terapéutico.''

- Recomendación nº 4: ``Se recomienda incluir metotrexato en la estrategia terapéutica inicial de los pacientes con AR.''
- Recomendación nº 5a y 5b: ``En los casos en que exista una contraindicación al metotrexato, se recomienda iniciar el tratamiento con otros FAME sintéticos (...) el más utilizado en nuestro país es la leflunomida'', ``sulfasalazina es también una alternativa terapéutica eficaz''
- Recomendación nº 6a : ``Se recomienda el uso de FAME sintéticos, ya sea en monoterapia o en terapia combinada, en los pacientes con AR que no los hayan tomado previamente.''

Metotrexato (MTX): es considerado el fármaco de referencia para el tratamiento de la AR y es el FAME de primera elección. Es un principio activo con un efecto antiproliferativo, inmunosupresor y antiinflamatorio que inhibe de forma competitiva la enzima dihidrofolato reductasa y bloquea, por lo tanto, la formación del tetrahidrofolato a partir de la reducción del ácido fólico. El tetrahidrofolato se necesita para la formación del nucleósido timidina y la posterior síntesis de ADN y ARN. También inhibe la proliferación y función de los linfocitos T y B.^{7, 9, 10}

Según la actualización realizada en el 2014 de las recomendaciones SER, el MTX se puede usar en monoterapia o en terapia combinada con otro FAME sintético o, si el paciente lo requiere, con un biológico⁸. El balance efectividad/toxicidad es mayor cuando el MTX se usa en monoterapia pero, sin embargo, la eficacia general es mayor cuando se usa combinado con otro FAME⁹. El 60% de los pacientes que reciben MTX no progresan radiológicamente y las erosiones visibles por radiografía de los que progresan son menores en el segundo semestre del uso de metotrexato que en el primero, según el índice de Sharp⁶.

Los exámenes previos que hay que realizar son: hemograma, enzimas hepáticas, pruebas de función renal (si hay insuficiencia renal hay que realizar un ajuste de dosis), bilirrubina, albúmina sérica y radiografía de tórax. Se recomienda un seguimiento del paciente con control analítico, con bioquímica y hemograma, cada 1-1,5 meses hasta la estabilidad y luego cada 1-3 meses. Se debe interrogar al paciente si tiene síntomas respiratorios para descartar una neumonitis aguda. (Bohórquez *et al*, 2014)⁷, (Tornero *et al*, 2015)¹¹

Se pauta en forma de “escalada rápida” con una toma semanal que puede ser por vía oral o subcutánea. Se empiezan con dosis de 10 mg/semana y se va ascendiendo hasta conseguir la dosis óptima, sin superar generalmente los 25 mg/semana. El período de tiempo para alcanzar la dosis óptima es de 8 a 16 semanas.⁸

La toma por vía oral es preferible, aunque en dosis \geq 15-20 mg/semana se recomienda la subcutánea puesto que a partir de dosis \geq 15 mg/semana la vía oral hace un “plateau”, disminuyendo así su biodisponibilidad respecto a la vía subcutánea, la cual tiene un incremento lineal, (Schiff *et al*, 2014)¹².

La suplementación con ácido fólico o folínico disminuye los efectos secundarios digestivos y hematológicos (Shea *et al*, 2013)¹³. En el estudio de Baggott y Morgan¹⁴ se aporta el hecho de que no sólo no disminuye la eficacia la asociación de ácido fólico al MTX, sino que además la aumenta al inhibir la aldehído-oxidasa y, por lo tanto, el catabolismo del MTX al 7-OH-MTX. La dosis de suplementación recomendada es de 5 mg de ácido fólico vía oral tras 24 horas de la toma de MTX⁷. Referente a los efectos adversos, los que aparecen a las dosis recomendadas de MTX son leves, frecuentemente gastrointestinales (náuseas, estomatitis, dispepsia, dolor abdominal, diarrea, pérdida de peso, anorexia)^{15,16}. También pueden tener rash macular, fiebre, alopecia, cefalea, astenia y alteración de la concentración¹⁶. Algunos de los efectos adversos dependientes de dosis pueden ser prevenidos con la suplementación de ácido fólico, como por ejemplo la mielosupresión, las náuseas y la estomatitis, aunque no previene la toxicidad hepática ni la pulmonar¹⁵. Si el paciente presenta intolerancia digestiva es preferible optar por la vía subcutánea¹⁶.

Las contraindicaciones descritas para el uso del MTX según la Sociedad Española de Reumatología son las siguientes (García R *et al*, 2016)¹⁷:

- Alteración pulmonar sugestiva de patología intersticial, aclaramiento de creatinina $<30\text{ml/min}$, leucopenia $<3.000/\text{mm}^3$, trombocitopenia $<100.000/\text{mm}^3$ o hipoalbuminemia. (Recomendación de buena práctica clínica).
- Contraindicado en el embarazo. En caso de producirse la concepción bajo la toma de MTX, debe interrumpirse el tratamiento inmediatamente. (Grado de recomendación B)
- Suspender el fármaco al menos 3 meses antes de un embarazo planificado. (Grado de recomendación D)
- Se recomienda su suspensión durante la lactancia. (Recomendación de buena práctica clínica)
- No deben comenzar a tomar MTX los pacientes con infección aguda o crónica, hepatopatía viral o consumo excesivo de alcohol. (Recomendación de buena práctica clínica)
- Si no tienen historia conocida de alcoholismo no deben sobrepasar las unidades de bebida estándar consideradas como consumo responsable. (Grado de recomendación D)

- No debe usarse en pacientes con AR en tratamiento con ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatorias. (Grado de recomendación B)
- En los pacientes con mayor edad o comorbilidades es conveniente ajustar la dosis con controles más frecuentes para evitar una mayor toxicidad o intolerancia. (Grado de recomendación D)

En resumen, en los pacientes con afectación pulmonar, hematológica o hepática grave hay que optar por otro FAME distinto al MTX, que según la recomendación 5 expuesta previamente sería la leflunomida o la sulfasalazina.

Antipalúdicos: cloroquina (CQ), hidroxicloroquina (HCQ): tienen acción lisosomotropa, entran en los lisosomas y aumentan su pH para estabilizar la membrana. Con ello consiguen inhibir varias funciones celulares, entre ellas el procesamiento antigénico. Igualmente, bloquean la presentación de los autoantígenos, por lo que preserva la respuesta inmunitaria defensiva. También inhiben la liberación de citocinas (IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α) y la actividad de linfocitos T citotóxicos.^{18,19}

Son eficaces en monoterapia y combinados con otros FAME. Además, son seguros a las dosis indicadas (cloroquina dosis de 250mg/día, hidroxicloroquina dosis de 200-400 mg/día)¹⁶. La mejor relación de eficacia-toxicidad, combinando los antipalúdicos con otros FAME, es la asociación hidroxicloroquina + metotrexato + sulfasalazina, recomendada en la AR de inicio con insuficiente respuesta a un solo fármaco¹⁸.

Los efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales y cutáneos pero, en general, no requieren la supresión del fármaco ni su control con parámetros analíticos. Al tener tendencia a depositarse en los tejidos ricos en melanina se encuentran en la máxima concentración en la piel y la retina, pudiendo producir una retinopatía en ``ojo de buey'', aunque a las dosis recomendadas es poco frecuente. Se recomienda por lo tanto un seguimiento oftalmológico que incluyan revisiones cada 6-12 meses para realizar la perimetria 10-2 de Humphrey y, si fuera necesario, autofluorescencia del fondo de ojo, tomografía de coherencia óptica de dominio espectral y electrorretinografía multifocal.^{16,18,19}

Están clasificados en la categoría C de la guía de clasificación teratogénica FDA (Food and Drugs Administration) para el embarazo por lo que su uso en la gestante no está contraindicado siempre que el beneficio supere al riesgo¹⁶.

D-Penicilamina (DPC): el mecanismo de acción mediante el cual suprime la actividad en la AR es desconocido, pero se postula que es por la inhibición de la actividad de los linfocitos T²⁰. Tarda en hacer efecto entre dos y tres meses para tener una respuesta evidente²⁰. En la actualidad, su uso está muy restringido por sus numerosos efectos adversos y por tener

otras alternativas terapéuticas eficaces y más seguras, al igual que ha ocurrido con las sales de oro¹⁶. Las dosis son 125 mg/día y se pueden aumentar hasta 500-750 mg/día¹⁶.

Los efectos secundarios más frecuentes son las lesiones cutáneas (un 50% desarrollan rash morbiliforme o pénfigo), síntomas gastrointestinales (en el 25% de los tratados náuseas, diarreas, etc), disgeusia (25%) y afectación renal (en el 30% proteinuria con hematuria microscópica y el 7% desarrollan un síndrome nefrótico debido a una GN membranosa). También puede tener afectación hematológica, ya sea citopenia de alguna de las tres series, o incluso, pancitopenia. Se ha descrito también la aparición de lupus eritematoso sistémico inducido por fármacos. Las contraindicaciones son enfermedad renal, leucopenia y trombocitopenia. También está contraindicado en el embarazo y en la lactancia.^{15,16,20}

Los test de monitorización basales deben incluir un hemograma completo, creatinina y análisis de orina (incluyendo el sedimento). Esto se realizará cada 2 semanas hasta que se consiga la dosis estable y, a partir de entonces, cada 1-3 meses.^{15,16}

Sales de oro: se empezaron a usar a partir de los resultados del estudio de Forestier que indicaban una mejoría en los pacientes con AR²¹. Tienen un buen resultado por su acción antiinflamatoria mediante la inhibición de los linfocitos y los macrófagos²². Actualmente se sigue usando pero de una manera más limitada, habiendo disminuido su uso en las últimas décadas²².

Se dispone de evidencia que sugiere eficacia en la AR con velocidad de sedimentación elevada o presencia de factor reumatoide y también en el síndrome de Felty. La guía GUIPCAR recomienda las sales de oro en AR no erosivas o combinadas con MTX en las erosivas, después de haber utilizado metotrexato o leflunomida. El compuesto más usado en nuestro medio es el aurotiomalato por vía IM en concentraciones crecientes semanales de 10, 25 y 50 mg. Una vez alcanzada a la tercera semana los 50 mg, se mantiene semanalmente esa dosis hasta completar 1 gramo. Después, se evalúa la eficacia y se continúa con las dosis de 50 mg, pero espaciándolas más en el tiempo.²²

Los efectos secundarios más frecuentes son la toxicidad mucocutánea, crisiasis (coloración gris-azulada de la piel que ha sido expuesta al sol), hematuria transitoria y proteinuria moderada. Las complicaciones hematológicas son infrecuentes, la más susceptible de aparecer es la trombocitopenia. Puede aparecer también síndrome nefrótico por nefropatía membranosa y, a pesar de que suela ser leve sin llevar a la insuficiencia renal, obligaría a suspender el tratamiento si la proteinuria es mayor de 500 mg/24h. En la gestación se puede usar si el beneficio supera al riesgo (clase D de la FDA).^{15,16}

Se debe hacer monitorización del tratamiento por la severidad de las complicaciones renales y hematológicas. Los análisis pertinentes se realizarán al inicio y de manera periódica durante el tratamiento, con mayor frecuencia en los seis primeros meses que es cuando las complicaciones son más frecuentes. Dichos análisis consistirán en un hemograma completo, bioquímico renal y hepático (creatinina, fosfatasa alcalina, GPT, GGT) y análisis de orina para detectar proteinuria.²²

Leflunomida (LFN): es un derivado isoxazol convertido en un metabolito activo que interfiere en la síntesis de pirimidinas, en la activación del factor nuclear (NF)- κB y en la inhibición de la tirosin-quinasa. En la dosis de 20 mg/día es un tratamiento efectivo para la artritis reumatoide moderada y severa, tanto en fases tempranas como en tardías. Los efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales como la diarrea, las náuseas, el dolor abdominal, la dispepsia y los vómitos. La combinación con metotrexato hace que sea más hepatotóxica, existiendo la posibilidad de un fracaso hepático, y también que haya más casos de aplasia medular. El tratamiento con LFN predispone a las infecciones respiratorias, aunque solo una infección activa grave es una contraindicación para el tratamiento con LFN. Para la prevención de sus efectos adversos es importante descartar infecciones severas, hepatitis B y C y hacer un hemograma al inicio del tratamiento.^{16,23}

Por su efecto hepatotóxico se recomienda controlar la elevación de enzimas hepáticas, para disminuir la dosis si la elevación fuera el doble del valor de referencia. Si fuera necesario se administraría colestiramina ya que permite una mayor eliminación de la LFN y sus metabolitos (8 gramos tres veces al día durante 11 días). También se recomienda el control del hemograma por el riesgo de citopenias en las tres series.^{16,23}

Está clasificada como clase X de la FDA respecto a su teratogenicidad por lo que su uso durante el embarazo está contraindicado. Por lo tanto, se recomienda en mujeres fértiles el uso de anticonceptivos previos al inicio del tratamiento.¹⁶

Sulfasalazina (SSZ): es una combinación de ácido salicílico y sulfapiridina. Actúa inhibiendo al TNF-α, IL-1, IL-6, NF-κB, linfocitos T, disminuyendo los valores de IgGs y el factor reumatoide. Se administra en dosis de 2-3 g/día. Se puede utilizar en monoterapia o en combinación. Los efectos adversos más frecuentes son a nivel del SNC (cefalea, vértigo, ansiedad, irritabilidad) y gastrointestinales (náuseas, dispepsia, anorexia, dolor abdominal, vómitos). También, puede tener efectos adversos cutáneos como rash, fotosensibilidad o incluso el síndrome de sensibilidad a drogas con eosinofilia y efectos sistémicos (DRESS), un síndrome raro pero muy grave. A nivel hematológico, puede que aparezca macrócitosis, leucopenia, neutropenia y anemia megaloblástica. La linfopenia y la neutropenia son indicaciones de interrupción del tratamiento. Puede inducir oligospermia en los varones y por

lo tanto infertilidad. También puede elevar moderadamente las transaminasas, en este caso sería suficiente con disminuir la dosis.^{16,23}

Se recomienda en su monitorización un hemograma y una bioquímica basal periódicamente²³. Se puede usar la SSZ durante el embarazo (se considera clase B o C) y también en la lactancia con precaución¹⁶.

Ciclosporina A (CSA): es un péptido aislado a partir de los hongos *Tolyphocladium inflatum* y *Cylindrocarpon lucidum* que actúa sobre la calcineurina. Su función es la inhibición de la transcripción de IL-2 y de otras citocinas en los linfocitos T. Se inicia con dosis de 2,5 mg/kg/día y se incrementa hasta llegar a la dosis de mantenimiento de 5 mg/kg/día. Es eficaz para reducir el número de erosiones y obtener un efecto radiológico beneficioso. Aunque obtenga buenos resultados en monoterapia se incrementa su eficacia en terapia combinada. El tratamiento combinado con MTX puede ser una buena alternativa terapéutica.^{16,24}

Los principales efectos adversos son la nefropatía y la hipertensión arterial. Puede llegar a causar un fracaso renal agudo, normalmente reversible, o progresivo, crónico e irreversible. La CSA provoca una vasoconstricción dosis-dependiente de la vasculatura preglomerular con una disminución del flujo renal y del filtrado glomerular. Esta vasoconstricción junto con el aumento de la reabsorción tubular de sodio lleva a una hipertensión arterial, cuyo tratamiento de elección son los bloqueantes de calcio.^{15,16}

Para evitar un efecto nefrotóxico se recomienda excluir del tratamiento con CSA a los pacientes con una disfunción renal previa o con potenciales factores de riesgo, administrar la menor cantidad de dosis posible (como máximo a 5 mg/kg/día) y monitorización de la tensión arterial y de la función renal. Además, se aconseja un control al inicio del tratamiento que consista en determinación de la tensión arterial, hemograma, bioquímica (función renal y hepática especialmente) y análisis de orina. Durante el tratamiento se seguirá monitorizando la tensión arterial, la función renal y los electrolitos (potasio, sodio y magnesio). Otros efectos secundarios que pueden aparecer, también dosis-dependientes, son intolerancia gastrointestinal, alteraciones hepáticas, alteraciones hidroelectrolíticas, hipertricosis, hipertrofia gingival, temblor y parestesias. Respecto a su uso en el embarazo es considerado de la categoría C de la FDA por lo que en ciertos casos se podría usar si el beneficio supera al riesgo, aunque lo habitual es usar otro FAME.^{15,16}

Azatioprina (AZA): es un análogo de las purinas cuya función es la inhibición de la síntesis de los ácidos nucleicos. Se convierte en el cuerpo en sus metabolitos 6-mercaptopurina y ácido 6-tioúrico. Las dosis que se utilizan son entre 50-150mg/día pero debe reducirse si

padece insuficiencia renal ya que se excreta un 45% en orina. Los efectos beneficiosos en la AR aparecen a partir de la sexta-octava semana de tratamiento.^{16,25}

La azatioprina tiene un efecto beneficioso sobre las articulaciones de la artritis reumatoide. Sin embargo, es más tóxica que otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, por lo que su alta relación riesgo-beneficio hace que sean más recomendables otros FAME, (Suarez-Almazor *et al*, 2008)²⁶.

Los efectos adversos más frecuentes son la intolerancia gastrointestinal (20% padecen náuseas, anorexia y/o vómitos), infecciones (10%) y alteraciones hematológicas (25% de leucopenia y 5% de plaquetopenia). Se ha descrito algún caso de aplasia medular, especialmente en los que pacientes con déficit de la xantina-oxidasa. Por este motivo, se recomienda evitar tratar con AZA a los pacientes que tomen allopurinol, puesto que es un inhibidor de la xantina-oxidasa. También hay algún caso de pancreatitis causada por la administración de AZA. Aumenta el riesgo de neoplasias con este tratamiento, especialmente los carcinomas cutáneos y las neoplasias hematológicas; debido a esto se contraindica su uso en pacientes con neoplasias conocidas. Respecto al mayor riesgo de infecciones, las bacterianas ocurren en los pacientes con neutropenia y las virales se deben predominantemente al herpes Zoster o una reactivación de la hepatitis crónica B y C. Se recomienda la monitorización del tratamiento de forma periódica con hemograma, creatinina y pruebas de la función hepática. Se considera categoría D de la FDA por lo que a pesar de que haya riesgo durante la gestación, se podría usar si hubiera un beneficio superior a dicho riesgo.^{15,16}

Ciclofosfamida (CFA): es un agente alquilante citotóxico. Tiene un efecto beneficioso en la AR estadísticamente significativo similar a los antipalúdicos y a la sulfasalazina pero menor que el metotrexato (Suarez-Almazor *et al*, 2010)²⁷. Debido a su alta toxicidad, en comparación con los otros antirreumáticos, se utiliza casi exclusivamente para el tratamiento de las manifestaciones graves, como por ejemplo la vasculitis reumatoide. Se puede usar por vía oral o pulsos intravenosos. En el tratamiento oral se empieza con dosis de 50mg/día y se asciende sin sobrepasar los 2,5 mg/kg/día. En los pulsos intravenosos se suele administrar inicialmente 500-750 mg/pulso.^{16,27}

Antes de comenzar con la administración de CFA se debe descartar una infección activa y contacto con la enfermedad tuberculosa, recomendándose quimioprofilaxis para la TBC y para *Pneumocystis jiroveci*. Se deben evitar las vacunas de virus vivos durante su tratamiento y asegurarse de que no esté embarazada antes de instaurarlo, puesto que se considera un fármaco de categoría X de la FDA. También se debe informar al paciente de su toxicidad gonadal y considerar la preservación ovárica o espermática. Entre sus efectos

adversos más destacados está la depresión medular dosis-dependiente que consiste en una pancitopenia (leucopenia, trombocitopenia, anemia). La leucopenia alcanza su máximo en torno a los 8-10 días de su administración. También tiene mayor riesgo de neoplasias hematológicas, como el linfoma y la leucemia, cáncer de vejiga y cutáneo. Tienen un mayor riesgo de infecciones oportunistas que, en ocasiones, pueden ser severas. Otros efectos adversos son la alopecia, la toxicidad gastrointestinal y la neumonitis intersticial. Debido a que la eliminación del fármaco es principalmente urinaria es frecuente la aparición de cistitis hemorrágica por un metabolito irritante, la acroleína, lo cual obligaría a suspender la CFA. En caso de encontrar microhematuria en los análisis de orina se tendría que realizar una cistoscopia y citología urinaria.^{16,28}

Los controles que hay que hacer de manera periódica durante el tratamiento con CFA consisten en un hemograma, transaminasas y análisis de orina (incluyendo sedimento urinario)¹⁶.

FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD BIOLÓGICOS

Los tratamientos biológicos suprimen el sistema inmunológico para conseguir la reducción de la inflamación de las articulaciones. Han demostrado su eficacia en la mejoría de la calidad de vida, la clínica de la enfermedad y la disminución del daño radiográfico. Dentro de los FAME biológicos se encuentran los inhibidores de citocinas, antiCD20 de los linfocitos B, y fármacos que bloquean la señal de coestimulación de los linfocitos T.^{23,29}

Se recomienda añadir un FAME biológico cuando un paciente con algún factor de mal pronóstico (alta actividad de la enfermedad, presencia de erosiones, positividad del factor reumatoide o de los anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados) no responde adecuadamente a la terapia con FAME sintético tras 3 meses de tratamiento. También se puede valorar en pacientes sin factores de mal pronóstico pero cuyas características hacen previsible la aparición de efectos adversos a otros FAME sintéticos o se sospecha de una escasa adherencia al tratamiento. No se recomienda combinar agentes biológicos entre sí, puesto que se incrementa el riesgo de infecciones y de padecer otro efecto adverso, sin conseguir una mayor eficacia.⁸

En el CONSENSO SER 2014⁸ se dictaron unas recomendaciones sobre el manejo del paciente con AR entre las que destaca las siguientes respecto al uso de los FAME biológicos en esta enfermedad:

- Recomendación nº8: ``Cuando el objetivo terapéutico no se ha alcanzado con la primera estrategia de uso de FAME sintético, se pueden utilizar otros FAME sintéticos en terapia secuencial o combinada o añadir un biológico (...) .''

- Recomendación nº9 : ``En pacientes con AR activa en los que se considere indicado comenzar terapia con un biológico se pueden utilizar, en combinación con MTX / otros FAME sintéticos, fármacos antagonistas del factor de necrosis tumoral (anti-TNF), abatacept, tocilizumab o, en determinadas circunstancias, rituximab.''
- Recomendación nº10 : ``En pacientes con intolerancia o contraindicación a FAME sintéticos se pueden utilizar tratamiento biológico en monoterapia. (...) opción preferente tocilizumab.''
- Recomendación nº11 a y b : ``Se recomienda que después del fracaso a un primer FAME biológico, el paciente sea tratado con otro FAME biológico. Si el primero ha sido un anti-TNF, el paciente puede recibir otro anti-TNF u otro FAME biológico con un mecanismo de acción diferente.''
- Recomendación nº12b : ``No se recomienda la suspensión del tratamiento biológico sin reducción previa por el alto riesgo de recaída''

Respecto a la recomendación 12b, cuando un paciente alcanza una baja actividad o la remisión de la enfermedad, se suele mantener el tratamiento en vez de suspenderlo, pudiendo reducir la dosis o aumentar el intervalo de tiempo. Para esto, se recomienda tener en cuenta los factores pronósticos ³⁰. En un estudio realizado sobre pacientes con AR severa vs AR moderada en tratamiento con terapia biológica, se concluyó que los pacientes con mayor actividad de la enfermedad basal lograron mayores mejorías que aquellos con niveles menores, aunque con menor frecuencia obtuvieron los objetivos comunes de remisión o de una actividad baja (Kavanaugh et al, 2017) ³¹.

En el informe de fase III de BIOBADASER ³² (2016), sobre el registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas, se muestra que el diagnóstico más frecuente en el que se recetan biológicos es en la artritis reumatoide (40,6 % de los pacientes incluidos en el informe). Los efectos adversos más frecuentes son las infecciones e infestaciones (21,2%), seguidos por los trastornos de la piel y el tejido subcutáneo (13,6%).

Consideraciones a tener en cuenta del tratamiento biológico

1.Infecciones

La introducción de la terapia biológica en el tratamiento de la AR ha supuesto un gran avance para la disminución de la inflamación y el control de la enfermedad; sin embargo, debido a la inmunosupresión estos pacientes tienen mayor riesgo de padecer infecciones ³³.

Además, los TNF protegen a nuestro cuerpo de la invasión de microorganismos intracelulares, por lo que los anti-TNF aumentan el riesgo de infección por Mycobacterium tuberculosis, Legionella pneumophila y Listeria monocytogenes, así como de infecciones oportunistas (candidosis, aspergillosis, histoplasmosis, etc). En el metanálisis de Salliot *et al*, las infecciones oportunistas eran excepcionales con rituximab, anakinra y abatacept.^{33,34}

En un estudio realizado con los datos obtenidos en BIOBADASER, por Gomez-Reino *et al*³⁵ (2003), estudiaron los tipos de infecciones que se habían producido en 118 pacientes. El tracto respiratorio inferior fue el principal sitio de infección (21%), seguido de las infecciones cutáneas (13%), las infecciones urinarias (11%) y las infecciones del tracto respiratorio superior (9%). Por otra parte, el Mycobacterium tuberculosis fue identificado como agente causal en 17 pacientes, el virus Herpes zoster en 8, el estafilococo en 5 y la salmonella en 4. En 14 casos la bacteria fue considerada como inespecífica.

Según el metanálisis de Salliot *et al* (2009)³⁴, el tratamiento con rituximab, abatacept y anakinra no parecía aumentar el riesgo de infecciones de manera significativa respecto al grupo que estaba con placebo, por lo que los consideran fármacos seguros. En el caso de rituximab había un aumento de efectos adversos cuando, en lugar de tratar con dosis de 500 mg, lo hacía con dosis de 1.000 mg (2 x 1.000 mg). Respecto a anakinra, aumentaba el riesgo al incrementar las dosis (> o igual a 100 mg) en pacientes con comorbilidades.

Un estudio realizado sobre el riesgo de infección hospitalaria en pacientes con tratamiento biológico, que previamente tuvieron una infección durante su tratamiento con anti-TNF α , muestra que abatacept y etanercept se asociaron con menor riesgo de infección posterior en comparación con las otras terapias biológicas (Yun *et al*; 2015)³⁶.

1.1 Tuberculosis: en el estudio prospectivo británico realizado por Dixon *et al*³⁷ (2010) se compararon los casos de tuberculosis activa que aparecieron durante el tratamiento con etanercept, infliximab, adalimumab y FAME sintéticos, en un total de 10712 pacientes. Los resultados mostraron que la tasa de tuberculosis de los anticuerpos monoclonales, infliximab y adalimumab, era de tres a cuatro veces mayor que la de etanercept. No hubo ningún caso de tuberculosis en los pacientes que tomaron FAME sintéticos en monoterapia. La activación de la tuberculosis fue extrapulmonar en el 62% de los casos.

Para evitar una reactivación de la tuberculosis antes de iniciar un biológico se necesita conocer su historia clínica, realizar una radiografía de tórax y una prueba cutánea (PPD) que será repetida a las 2 semanas si es menor de 5 mm (nivel de evidencia 2b). El quantiferón obtiene una respuesta más específica para la detección de la infección tuberculosa, por lo que puede ser útil cuando se presenten dudas con la prueba cutánea. Si ha tenido

antecedentes de tuberculosis personales sin tratar o incorrectamente tratada, contacto con personas con tuberculosis activa, lesiones residuales en la radiografía de tórax o test PPD positivo, se deberá realizar la quimioprofilaxis con isoniacida (5mg/kg/día con un máximo de 300mg/día) con suplementos de vitamina B6 durante 9 meses (nivel de evidencia 2b). En caso de intolerancia a la isoniacida se tratará con rifampicina a dosis de 10mg/kg/día durante 4 meses. En el caso de que se confirmara la tuberculosis, además de parar el tratamiento con el biológico, habría que iniciar la cuádruple terapia. No existe evidencia sobre el tiempo mínimo necesario de suspensión del biológico pero se podría reanudar cuando llevara al menos un mes de tratamiento y sin clínica. Si estaba en tratamiento con anti-TNF se debería cambiar preferiblemente por otro biológico con menor riesgo de infección oportunista, como por ejemplo abatacept.^{33,34,38}

1.2. Hepatitis: los efectos inmunosupresores de los fármacos biológicos pueden reactivar infecciones virales crónicas, como es el caso de la hepatitis B y C. A pesar de este riesgo siguen siendo fármacos útiles, especialmente si tenemos en cuenta los efectos hepatotóxicos de algunos FAME sintéticos, como el metotrexato y la leflunomida.³³

Respecto a la utilización de rituximab y la reactivación de la hepatitis B, los 5 artículos estudiados por Nard *et al*³⁹ (2015) muestran que en tres estudios sobre casos individuales de pacientes hubo reactivación tras RTX, un paciente al mes de empezar el tratamiento (Pyrgopoulou *et al*; 2011), otro paciente nueve meses después (Ghrénassia *et al*; 2012) y el tercero tras dos años de tratamiento (Gigi *et al*; 2013). El cuarto estudio era uno prospectivo en el que de 34 pacientes con AR ninguno tuvo reactivación durante su tratamiento con el biológico (Mitroulis *et al*; 2013). El quinto era otro estudio prospectivo en el que se estudiaron a 4 pacientes con enfermedades inflamatorias que tuvieron reactivación en torno a las 35 semanas (Droz *et al*; 2013). En cuanto al uso de tocilizumab se necesita más investigación sobre los pacientes que estén siendo tratados para poder definir bien su riesgo, puesto que en los artículos comentados dentro del estudio de Nard *et al* en algunos hay reactivación al cabo de varios años, en otros al cabo de 35 semanas y en otros no se ha objetivado ninguna reactivación.³⁹

El tratamiento con abatacept en pacientes con AR y hepatitis B crónica parece seguro si recibe también una profilaxis antiviral y controles de seguimiento hepático (Kim PS *et al*, 2012)⁴⁰. El tratamiento con infliximab revisado por Zhang X *et al*⁴¹ (2013), englobaba a 234 pacientes, 41 de ellos con previo contacto con el VHB y actualmente HBsAg negativo. Solo 1 (anti-HBc+) mostró aumento de las transaminasas que después descendieron. Aumentaron las transaminasas ligeramente, manteniéndose dentro de los niveles normales,

por lo que no hubo diferencias estadísticamente significativas durante el tratamiento con infliximab entre los pacientes con previa exposición a VHB con aquéllos que no la tuvieron.

Se debe hacer un screening para hepatitis B (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc test) antes de iniciar una terapia biológica. En los pacientes que tengan los valores negativos se recomienda la vacunación. Los pacientes anti-HBc+ deben ser monitorizados por si existiera una reactivación y valorar si iniciar profilaxis (de no ser así, se haría un seguimiento periódico de transaminasas y carga viral de VHB). Los pacientes HBsAg+ deben recibir profilaxis con lamivudina (100mg/día) 2-4 semanas antes y 3-6 meses después. También se recomienda screening para VHC, y en el caso de que tenga una infección por hepatitis C y se continúe con los anti-TNF (por su relativa seguridad en las hepatitis C), debe haber un adecuado seguimiento de las transaminasas. Estaría contraindicada la terapia biológica en pacientes con VHB y/o VHC que presentasen un Child-Pugh de clase B o C.^{33,42,43}

1.3 Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH): El TNF favorece la propagación de la infección del VIH, por lo que la terapia anti-TNF puede ser beneficiosa para frenar la progresión de la enfermedad, aunque aumenta el riesgo de padecer infecciones oportunistas⁴². Se puede plantear en pacientes con AR activa que no mejoren con FAME y que presenten CD4 >200/mm, carga viral < 60.000 copias/mm y sin infección concomitante⁴². La terapia antirretroviral debe iniciarse antes de que reciban los fármacos biológicos³⁸.

2. Vacunaciones

Los pacientes con AR tienen mayor riesgo de padecer primoinfecciones y reactivaciones de infecciones crónicas latentes, por lo cual deben considerarse como inmunodeprimidos. Esto se debe a la propia enfermedad y al tratamiento inmunosupresor.⁴⁴

Las vacunas de virus vivos (virus varicela-zoster, fiebre amarilla, poliomielitis oral, sarampión, rubeola, parotiditis) están contraindicadas en pacientes que estén tratados con algún fármaco biológico. En pacientes que vayan a empezar con algún biológico se deben poner las vacunas por lo menos 3-4 semanas antes. En el caso de que ya hubiera iniciado el tratamiento con el fármaco biológico y fuera preciso administrar vacunas de virus vivos debería dejarlo 3 meses antes para restaurar la respuesta inmune.³³

Las vacunas inactivadas sí que se pueden emplear de una manera segura durante el tratamiento con biológicos. Sin embargo, hay que tener en cuenta que al ser pacientes inmunodeprimidos la respuesta de su sistema inmune frente a la vacuna puede ser menor, con la consiguiente seroconversión incompleta, como se ha visto en algunos estudios con la vacuna para la influenza, el neumococo y la hepatitis B. La recomendación es vacunarlos también frente a estos virus antes de empezar el tratamiento biológico.^{33,44,45}

3. Embarazo y lactancia

Se recomienda la suspensión del tratamiento biológico durante el embarazo y la lactancia con un nivel de evidencia 4, grado de recomendación C, grado de acuerdo 78%.³⁸

En la revisión de Krause *et al*⁴⁶ (2014) determinan que los metanálisis recientes no sugieren un riesgo aumentado de anomalías congénitas por el uso de inhibidores del TNFα. A pesar de que en los informes iniciales se planteaba su relación con las malformaciones congénitas de VACTERL, actualmente se clasifican como categoría B de la FDA, aunque también resaltan que la mayoría de los datos son de mujeres que suspendieron el tratamiento con anti-TNFα en el primer trimestre. En la revisión realizada por Fechtenbaum *et al*⁴⁷ (2014) sobre el impacto de la terapia con certolizumab pegol en embarazadas se sugiere que no hay riesgo para el feto con este fármaco.

4. Cáncer

El riesgo de padecer un cáncer teniendo AR es similar a la población excepto para los linfomas y el cáncer de pulmón, los cuales están aumentados. El riesgo del linfoma es mayor cuanta más actividad tenga la enfermedad, pues es dependiente de ésta. Sin embargo, el riesgo disminuye para el cáncer colorectal y de mama. Damjanov *et al*⁴⁸ (2014) realizaron una revisión entre la relación del cáncer y el tratamiento con anti-TNF. Sus resultados sostienen que no incrementa el riesgo de cánceres sólidos comparado con el tratamiento con FAME sintéticos, exceptuando los cánceres de piel de células basales y escamoso. La conclusión tras la investigación de diversos estudios y metaanálisis es que aproximadamente dobla el riesgo en estos cánceres de piel de tipo no-melanoma comparado con el tratamiento control.⁴⁸

Un estudio nacional británico prospectivo de cohortes (Mercer *et al*, 2015)⁴⁹ comparó la incidencia de cánceres sólidos entre los pacientes con AR tratados con anti-TNF (etanercept, infliximab o adalimumab) y los tratados con FAME sintéticos. La conclusión es que no hay diferencia estadísticamente significativa entre las incidencias de ambos grupos. Tampoco hubo diferencias significativas entre las incidencias de los distintos anti-TNF. Sin embargo no analizaron las incidencias de los cánceres linfoproliferativos, mieloproliferativos ni cutáneos.

En los resultados de un estudio de cohortes similar de Taiwán (Wu *et al*, 2014)⁵⁰ para estudiar el riesgo de padecer cáncer entre pacientes con AR tratados con anti-TNF y con FAME sintéticos, se determinó que el tratamiento con anti-TNFα tiene menor riesgo. No obstante, hubo un incremento de cáncer hematológico en los tratados con los fármacos biológicos, aunque se consideró no estadísticamente significativo. En otro artículo de Taiwán

(Chiu *et al*, 2014)⁵¹ realizado con el mismo fin, se observó un aumento del riesgo significativo de padecer linfoma con el tratamiento biológico, sin haber diferencias estadísticamente significativas entre la incidencia con etanercept y adalimumab.

En un estudio de cohortes comparativo realizado en Suecia (Raaschou *et al*, 2016)⁵² los resultados muestran que el riesgo de padecer un carcinoma escamoso en los pacientes tratados con anti-TNF se incrementaba un 30% respecto a la población general. En cuanto al riesgo de padecer un carcinoma basocelular no se observaba un incremento del riesgo significativo con el tratamiento anti-TNF. A la vista de estos resultados se aconseja un seguimiento y control sobre posibles cánceres cutáneos.⁵²

Un paciente que haya padecido cáncer deberá valorar las opciones terapéuticas con el reumatólogo y el oncólogo; se aconseja esperar 5-10 años en los que se haya considerado ``libre de tumor''^{53,54}. Sería preferible tratarlos con rituximab puesto que no se ha observado que aumente la progresión del desarrollo del cáncer⁵⁴.

5. Insuficiencia cardíaca

La AR está asociada con un aumento del riesgo cardiovascular. El tratamiento con anti-TNF ha demostrado reducir dicho riesgo, probablemente por mejorar el efecto vasodilatador y el perfil lipídico (aumenta los niveles de colesterol HDL)⁴⁸. Un control agresivo de la inflamación sistémica en la AR con fármacos anti-TNF puede reducir la morbilidad cardiovascular⁵⁵.

En la revisión de Puig L (2012)⁵⁶ se estudian 3 ensayos clínicos en los que pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva eran tratados con etanercept e infliximab, sin obtener un correcto efecto terapéutico. El uso de dosis altas de infliximab en pacientes con ICC grave se ha asociado a aumento de la mortalidad por empeorar la insuficiencia cardiaca⁵⁵. En pacientes con grado III-IV de la *New York Heart Association* (NYHA) está contraindicado el inicio de tratamiento anti-TNF⁵⁶. En los pacientes con ICC grados I-II es recomendable remitirlos al cardiólogo antes del inicio del tratamiento con inhibidores del TNF y mantener un seguimiento durante la terapia⁵⁶.

No existe evidencia de empeoramiento o aparición de insuficiencia cardiaca «*de novo*» con el tratamiento de abatacept en los ensayos clínicos realizados, por lo que ante un paciente con AR e IC que pueda ser tratado con biológico es preferible usar este fármaco⁵⁷. Si un paciente tiene agravación de su insuficiencia cardíaca con el tratamiento inhibidor de TNF debe suspenderse y plantear otra terapia biológica³⁸.

6. Insuficiencia renal

El impacto que puede tener una terapia anti-TNF α en un paciente con AR y enfermedad renal crónica (ERC) no está claro, aunque en teoría no hay contraindicación de tratamiento biológico en casos de insuficiencia renal. Kim HW *et al* ⁵⁸ (2015) analizaron retrospectivamente 70 pacientes con AR y ERC. Se evaluó el cambio del DAS28 y la tasa de filtrado glomerular (FGR) en pacientes tratados con anti-TNF α y sin esta terapia inhibidora de TNF. La terapia anti-TNF- α disminuyó significativamente el DAS28 y estabilizó el FGR después de una media de $2,9 \pm 1,1$ años. Por el contrario, la tasa de FGR disminuyó significativamente en pacientes que no recibieron terapia anti-TNF- α tras una media de $2,8 \pm 1,7$ años sin obtener cambio significativo de DAS28. Se deduce a partir de este estudio que los fármacos anti-TNF- α pueden ser beneficiosos para el manejo de la AR combinada con la ERC.⁵⁸

Diversos estudios han demostrado la eficacia y la seguridad del uso de la terapia biológica en pacientes con ERC: la publicación ACTRA-RI sobre el uso de tocilizumab (Mori *et al*, 2015)⁵⁹, el artículo sobre un paciente tratado con 50 mg de etanercept a la semana sin efectos adversos (Mahmoud *et al*, 2015)⁶⁰ y un análisis retrospectivo de 65 pacientes (incluyendo 2 con hemodiálisis) tratados con adalimumab sin empeorar su función renal ni padecer serios efectos adversos (Sumida *et al*, 2013)⁶¹.

7. Amiloidosis

Las patologías reumatológicas son la principal causa de aparición de la amiloidosis secundaria (AA) debido a su potencial inflamatorio, por lo que su tratamiento está dirigido a la atenuación de la inflamación. Se puede presentar la AA en forma de microhematuria, proteinuria, insuficiencia renal crónica o incluso insuficiencia renal rápidamente progresiva. Se ha demostrado una reducción del depósito amiloide en los pacientes tratados con anti-TNF. En dos casos expuestos de amiloidosis secundaria a AR y tratados con adalimumab (Fikri O *et al*, 2013)⁶² se observa que en el primero se controla de manera óptima la actividad inflamatoria de la AR y la proteinuria llega a desaparecer. Sin embargo, el segundo caso tiene diversas comorbilidades cardíacas (miocardiopatía dilatada, prótesis mitral y aórtica, insuficiencia tricuspídea, fibrilación auricular) y al iniciar tratamiento con adalimumab + MTX + prednisona sufre una descompensación de su cardiopatía basal hasta llegar a un shock cardiogénico que condujo al fallecimiento. De estos dos casos se puede extraer la conclusión de que hay que individualizar el tratamiento para cada paciente y que se debe interrumpir la terapia con adalimumab si desarrolla una descompensación de su cardiopatía, siendo contraindicado en la insuficiencia cardíaca moderada-grave, como se comentó anteriormente. Otros fármacos también han demostrado ser eficaces en la amiloidosis

secundaria a AR, como el tocilizumab asociado a MTX, el rituximab y el tacrolimus asociado a algún anti-TNF.⁶²

8. Psoriasis

Se ha observado la aparición de psoriasis en pacientes con terapia anti-TNFα. Se postula que es por una alteración del balance entre el TNF-α y el IFN-α. La aparición de estas lesiones se suele observar alrededor de los 10 meses tras el inicio del biológico. La pustulosis palmo-plantar es la lesión más característica y frecuente pero también puede aparecer con otra morfología como psoriasis en placas y psoriasis guttata. En el estudio de Hernández *et al*⁶³ (2012) se recoge la opinión sobre distintos autores, algunos indican un aumento de la incidencia con el fármaco infliximab y adalimumab, otros indican que estos fármacos están más relacionados con aparición de psoriasis de novo y que los pacientes con antecedentes de psoriasis tendrían más riesgo de reaparición si fuesen tratados con etanercept.^{63,64}

El caso presentado por Vasconcellos *et al*⁶⁴ (2016) trata sobre una paciente en la que se instaura infliximab tras una respuesta inadecuada a prednisona y leflunomida. Transcurridos 10 meses desde que empezó su tratamiento con infliximab aparecen placas eritematosas por tronco, espalda y piernas y otras placas con pústulas en manos y pies. Se cambió el tratamiento varias veces. Primero se pautó adalimumab, empeorando por consiguiente sus lesiones cutáneas. Despues con ciclosporina, con la que obtuvo mejoría clínica pero insuficiente. Posteriormente, con metotrexato que empeoró la psoriasis. Finalmente, con leflunomida se consiguió la remisión de las lesiones cutáneas tras 6 semanas de tratamiento.

En los pacientes con terapia biológica que presenten como efecto adverso lesiones psoriásicas deberán ser tratados y, en caso de que fracase dicho tratamiento o la afectación cutánea sea grave, se deberá valorar la suspensión del biológico.³⁸

9. Cirugía

Se recomienda la suspensión temporal de la terapia biológica en periodo perioperatorio por el mayor riesgo de infecciones. Es conveniente tener en consideración la vida media de cada fármaco para calcular con antelación su interrupción. Tras la intervención se puede reinstaurar el tratamiento biológico, en ausencia de complicación o contraindicación, cuando la herida esté cerrada y hayan pasado más de 10-14 días.³⁸

En el estudio de Godot *et al*⁶⁵ (2013) se investigó sobre los riesgos de una cirugía en pacientes con AR que habían estado en tratamiento con rituximab. Se examinaron 133

pacientes con un número de intervenciones totales de 140, entre ellas 94 fueron ortopédicas y 23 abdominales. Se complicaron 12 intervenciones de 9 pacientes, de las cuales 8 fueron por infección de la herida quirúrgica (6 profundas y 2 superficiales), 1 trombosis venosa profunda, 1 neumonía, 1 retraso de la curación postoperatoria y 1 muerte por shock séptico. Se encontraron complicaciones postoperatorias en 7 cirugías ortopédicas y en 1 abdominal. En su discusión consideran que el mayor riesgo de complicaciones son las cirugías de columna.

10. Desmielinización y neuritis óptica

Según el Registro español BIOBADASER, la incidencia registrada entre 2000 y 2008 es baja: entre 0 y 1 por cada 1.000 personas-año de exposición respecto a los fármacos incluidos en este estudio (etanercept, infliximab, adalimumab, anakinra, rituximab y abatacept).⁶⁶

Han aparecido casos de efectos secundarios neurológicos y desmielinizantes con el uso de los anti-TNF-α (disestesias, parestesias, neuritis óptica, déficits motores y alteración del estado mental). Una posible explicación es que los antagonistas TNF-α exacerben una desmielinización autoinmune en pacientes con un estadio inicial de esclerosis múltiple o en una esclerosis múltiple establecida (Robinson *et al*, 2001)⁶⁷. Se puede hacer una detección precoz de los efectos adversos neurológicos con una RM y un estudio neurofisiológico, aunque hacerlo a todos los pacientes no sería coste-efectivo.^{67,68}

En el caso de que existiera afectación neurológica grave habría que retirar el anti-TNF-α, tratarlo con glucocorticoides y, si lo necesitara, con inmunoglobulinas^{53,68}.

Tipos de FAME biológicos:

-Infliximab (IFX): Ac monoclonal IgG1 derivado de ratón cuya función consiste en inhibir la actividad del TNFα. En la AR se utiliza combinado con MTX cuando la respuesta a los FAME sintéticos ha sido insuficiente. También se puede pautar cuando la AR es grave y progresiva. La dosis de tratamiento es de 3 mg/kg IV en las semanas 0, 2 y 6, y después cada 8 semanas; si fuera necesario se podría aumentar hasta 7-10 mg/kg. La terapia con IFX incrementa el riesgo de padecer infecciones graves y neutropenia.^{23,38,69}

-Adalimumab (ADA): Ac monoclonal recombinante IgG1 completamente humano que bloquea al TNFα. Se administra por vía subcutánea con dosis de 40 mg cada 15 días. Negrei C *et al* (2016)²³ comenta que hay varios estudios que han demostrado beneficio clínico y radiológico con la combinación ADA + MTX, tanto en un estadio avanzado como temprano; en periodos cortos y largos. Está indicado en AR activa moderada-grave tras

respuesta incompleta a FAME sintéticos (de entre los cuales se tiene que incluir MTX) o en caso de AR grave, activa y progresiva.^{23,38}

-Etanercept (ETN): proteína recombinante compuesta por dos cadenas del receptor p75 del TNF-α y el fragmento Fc de la molécula IgG1 humana. Las dosis recomendadas son de 50 mg cada semana por vía subcutánea o bien, de manera excepcional, se puede recurrir a 2 dosis a la semana de 25 mg. Al igual que los anteriores inhibidores del TNFα, está indicado en la AR grave y progresiva o bien en combinación con MTX cuando la terapia con FAME ha sido insuficiente.^{23,38}

En el ensayo COMET⁷⁰ (‘Combination Of Methotrexate and Etanercept’’) se compararon dos grupos de pacientes con AR temprana moderada o severa para ver qué tratamiento era más eficaz, si MTX solo o MTX + ETN. Los resultados objetivaron una remisión clínica mayor con la combinación (50% de remisión) frente a la obtenida con MTX en monoterapia (28% de remisión).

-Certolizumab pegol (CZP): fármaco anti-TNFα formado por el fragmento Fab' de un anticuerpo humanizado recombinante conjugado con polietilenglicol³⁸. Tiene importantes propiedades biológicas como una vida media larga, disminución de la penetración en tejido sano y aumento de la penetración en el tejido inflamado, inhibición de la degranulación mastocítica y no pasa a través de la placenta²³. Es una alternativa eficaz indicada en la artritis reumatoide activa moderada o grave³⁸. Puede usarse en combinación con MTX o en monoterapia tras una respuesta inadecuada a FAME (en la que hubiera estado incluido el MTX)³⁸. Se administra subcutáneamente a dosis de 200 mg cada 2 semanas²³. Los estudios RAPID I⁷¹ y RAPID II⁷² han demostrado la eficacia radiológica clínica de CZP en pacientes con AR que no respondían a MTX²³.

-Golimumab: Ac monoclonal humano IgG1 recombinante, bloqueador de TNFα. Se administra una vez al mes 50 mg por vía subcutánea. Ha demostrado mejorar la sintomatología de la AR y reducir el daño a corto y largo plazo, por ello se puede indicar en combinación con MTX tras respuesta insatisfactoria a FAME sintéticos (incluyendo al MTX).
^{23,38}

El estudio GO-MORE⁷³, realizado a 140 pacientes con AR activa a pesar de estar con tratamiento con FAME sintéticos, demostró mejoría con la adición de golimumab a su terapia. Se consiguió una respuesta buena o moderada en el 82,9% de los pacientes a los 6 meses de tratamiento. Los resultados fueron similares a pesar de que no todos tomaban el mismo tipo de FAME combinado con golimumab.

-Rituximab (RTX): es un Ac monoclonal humano-murino químérico anti-CD20 expresado en los linfocitos B inmaduros y maduros, inicialmente usado para el tratamiento de los linfoma B no-Hodgkin^{23,38,74}. Es un fármaco considerado seguro a largo plazo, demostrado en pacientes con una duración del tratamiento de 9,5 años, en los que el efecto adverso más frecuente era la reacción infusional⁷⁴. Se administra por vía IV a dosis de 1.000 mg, es recomendable administrar 30 minutos antes 100 mg IV de metilprednisolona³⁸. Cada ciclo consiste en dos infusiones de 1.000 mg con dos semanas de intervalo, repitiéndose el siguiente ciclo a los 6 meses²³. Está indicado en combinación con MTX en la AR activa grave tras respuesta inadecuada a FAME (entre los que se incluyen los anti-TNF)³⁸.

-Tocilizumab (TCZ): es un Ac monoclonal humanizado cuya diana es el receptor de la IL-6; bloquea sus efectos en la cascada de la inflamación³³. Se administra una dosis de 8 mg/kg IV una vez al mes, hay que reajustar la dosis si tiene neutropenia, trombocitopenia o elevación de las enzimas hepáticas^{23,38}. Está indicado en la AR activa moderada o grave si la terapia con FAME sintéticos resulta insuficiente, en combinación con MTX o en monoterapia debido a su similar eficacia^{20,38}. Las infecciones severas aumentan con la dosis de TCZ y con la edad; las más frecuentes son la neumonía, la gastroenteritis y la celulitis⁷⁴. Debido a los casos de perforación diverticular en el colon debe ser usado con precaución en pacientes con historia de úlcera intestinal o diverticulitis⁷⁴. La incidencia de cáncer en tratamiento con TCZ es similar a la de la población general⁷⁴. Los niveles de colesterol LDL, HDL y de triglicéridos aumentan con la terapia de TCZ pero se estabilizan alrededor de los 2,6 años de tratamiento⁷⁴. En ensayos controlados aleatorizados se ha observado neutropenia y descenso plaquetario⁷⁴. El tratamiento con TCZ puede aumentar el nivel de transaminasas hasta 3 veces sobre el valor normal⁷⁴.

La recomendación 10 expuesta anteriormente sobre la preferencia por el uso de tocilizumab frente a otros biológicos en monoterapia (por contraindicación a FAME sintéticos) se basa en tres líneas de evidencia. La primera evidencia es el estudio ADACTA⁷⁵ (estudio aleatorizado de doble ciego) en el cual se muestra una superioridad del tratamiento en monoterapia de tocilizumab frente a la monoterapia de adalimumab, por su mejoría de síntomas y reducción de los signos⁸. La segunda evidencia consiste en la superioridad de la monoterapia con TCZ frente a la monoterapia con MTX; TCZ tiene DAS28<2,6 y menos progresión radiográfica que la monoterapia de MTX^{8,30}. La tercera evidencia consiste en la similitud de la eficacia en monoterapia del TCZ a la eficacia en combinación con MTX, mientras que los inhibidores de TNF tienen una eficacia superior combinados con MTX que en monoterapia⁸. El número de personas que obtuvieron DAS28<2,6 fue mayor en el grupo con terapia TCZ+MTX o TCZ en monoterapia que en los grupos de MTX en monoterapia³⁰.

-Abatacept (ABT): es una proteína de fusión formada por el dominio extracelular del antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico (CTLA-4) unido a la porción Fc modificada de la IgG1 humana ^{33,38}. Interfiere en la unión del CD80/CD86 con el CD28 de la célula T por su mayor avidez, por lo que bloquea la señal de coestimulación de los linfocitos T ^{33,38}. Se puede administrar por vía IV a dosis de 500-1.000 mg según el peso, en las semanas 0, 2 y 4 y, a continuación, una dosis cada mes ^{23,38}. Otra vía de administración es la subcutánea con dosis de 125 mg una vez a la semana ²³. Está indicado en la AR moderada o grave en combinación con MTX tras ineficacia a la terapia con FAME o con anti-TNF ³⁸. Los principales efectos adversos son las reacciones infusionales, el aumento de la susceptibilidad a infecciones y una menor respuesta humorla a las vacunas ²³. En los ensayos clínicos de la revisión realizada por Martín E et al (2013) ⁵⁷ se observa que las tasas de infecciones con ABT son similares a las tasas de infecciones que se obtienen con MTX y numéricamente inferiores a las de otros biológicos (NE: 1b). La inmunosupresión se revierte con más rapidez si el tratamiento es con ABT o TCZ que si es con RTX ⁸. Se consigue con más frecuencia un DAS28<2,6 con ABT asociado a MTX que si se utiliza MTX o ABT en monoterapia ³⁰.

-Anakinra: es una molécula recombinante no glicosilada que inhibe de forma competitiva la unión de la IL-1 con el IL-1R para bloquear su actividad proinflamatoria ^{23,38}. Su eficacia es menor que la de los inhibidores de TNF por lo que se usa con menor frecuencia (<5% de los pacientes con AR) ^{23,74}. La dosis es de 100 mg/día por vía subcutánea ³⁸. Puede administrarse en combinación con MTX en pacientes que no hayan respondido adecuadamente al MTX en monoterapia ²³. Entre otras patologías, se utiliza también para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil y la enfermedad de Still del adulto ³⁸. En lo que respecta a efectos adversos es un fármaco seguro, el más frecuente es la reacción en el lugar de inyección, aunque también puede aparecer en algunos casos neutropenia e infección de las vías respiratorias superiores ^{23,38,74}.

FÁRMACOS EN ESTUDIO PARA LA ARTRITIS REUMATOIDE

-Secukinumab: es un Ac IgG1 humano que neutraliza a la citoquina proinflamatoria IL-17A ⁷⁶. Está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada-grave, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante ⁷⁶. Debido a la implicación de la IL-17A en las patologías inflamatorias se han realizado estudios para comprobar su eficacia en la AR ⁷⁷. En un estudio clínico de fase 3 (blanco FJ et al, 2017) ⁷⁸ se estudiaron a 551 pacientes que fueron tratados con secukinumab a dosis subcutáneas de 150 mg/semana, secukinumab 75 mg/semana, abatacept o placebo. La respuesta en la semana 24 a la terapia de secukinumab fue del 30,7% según ACR20 a dosis de 150 mg y 28,3% a dosis de 75 mg,

42,8% con abatacept y 18,1% con placebo. La mejoría según DAS28-CRP fue significativa a dosis de 150 mg de secukinumab pero no con dosis de 75 mg. La conclusión es que con las dosis de 150 mg hay una mejoría en los signos y síntomas, además de reducir la actividad de la AR. A pesar del buen resultado que obtienen los pacientes respecto al placebo, no consiguen superar a abatacept. En un metaanálisis (Wei M, Duan D; 2016) ⁷⁷ realizado para evaluar la eficacia de los agentes bloqueadores de IL-17 en pacientes con AR, se estudiaron 5 ensayos clínicos en los que utilizaron distintas terapias (secukinumab en tres estudios, brodalumab e ixekizumab). Los resultados de los tres fármacos mostraron un beneficio en los síntomas, especialmente cuando se midieron con DAS28, ACR20 Y ACR50. Sin embargo el ACR70 no fue lo suficientemente significativo. El fármaco anti-IL17A menos efectivo en el metaanálisis fue brodalumab.

-Apremilast: es un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE-4) de administración oral, actualmente indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica y psoriasis cutánea y en fase de ensayo clínico para la artritis reumatoide ⁷⁹. Las enzimas fosfodiesterasas catalizan la inactivación de los nucleótidos AMPc y GMPC, contribuyendo así al proceso inflamatorio debido a las bajas concentraciones de AMPc intracelular ⁷⁹. La PDE-4 se expresa en los linfocitos T, linfocitos B, monocitos y neutrófilos; la inhibición de esta fosfodiesterasa incrementa la concentración de AMPc intracelular y por lo tanto la síntesis de citocinas antiinflamatorias ⁷⁹. En el estudio de fase II de Genovese MC *et al* ⁸⁰ se quiso comprobar la eficacia de apremilast en la AR comparándolo con placebo, ambos en combinación con MTX. Se seleccionaron a pacientes que no habían respondido adecuadamente a la monoterapia con MTX anteriormente y se dividieron en tres grupos (apremilast 20 mg dos veces al día, apremilast 30 mg dos veces al día y placebo). El estudio no demostró una reducción significativa en los signos y síntomas de los pacientes que recibieron terapia con apremilast respecto a los que recibieron placebo. Apremilast a dosis de 30 mg dos veces al día fue el único que superó el umbral necesario en la puntuación HAQ DI, por lo que ofrece una mejora clínicamente relevante en la función física. Se considera un fármaco seguro en el cual los efectos adversos más frecuentes fueron náuseas y diarrea; no se observó ningún caso de tuberculosis ni de linfoma y solo hubo 3 casos de neoplasia durante la terapia con apremilast de los 158 pacientes tratados (2 casos con dosis de 20 mg, 1 con dosis de 30 mg). Por todos los datos aportados en los que la eficacia de placebo + MTX era similar a la de apremilast + MTX (ACR20, ACR50, ACR70, DAS28, EULAR, SJC, TJC, CDAI), el estudio concluye que no hay una mejoría significativa respecto a placebo. Si finalmente los ensayos clínicos que se están llevando a cabo resultasen satisfactorios para la AR, apremilast presentaría la ventaja de su administración por vía oral (favorece la adherencia al tratamiento y reduce los costes asociados a su administración) y su perfil de seguridad (no

se ha comunicado que aumente el riesgo de padecer infecciones oportunistas, neoplasias ni desmielinización) ⁷⁹.

-Mavrilimumab: es un Ac monoclonal anti-GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos) que actúa sobre la activación y diferenciación de los macrófagos, células dendríticas y neutrófilos ⁸¹. En el estudio fase IIb de Burmester *et al* (2017) ⁸¹ se randomizaron a 326 pacientes (1:1:1:1) para ser tratados con mavrilimumab subcutáneo (150, 100, 30 mg) o placebo, ambos en combinación con MTX durante 24 semanas. Los resultados mostraron una superioridad con la terapia de mavrilumab dosis-dependiente (mayor efecto a mayor dosis) respecto a la terapia con placebo, con un porcentaje mayor de pacientes que consiguieron ACR20 y reducción del DAS28. Los efectos adversos observados entre los tratados con mavrilimumab y placebo fueron similares.

-Fármacos anti-IL-6: debido a la relación de los niveles elevados de IL-6 (citocina proinflamatoria) en el líquido sinovial de los pacientes con AR, su relación con el daño articular y el buen control de la enfermedad que demuestra su bloqueo, existen varios Ac anti-IL6 en vías de estudio ^{82,83}. Clazakizumab es uno de los Ac monoclonales anti-IL-6 que se encontraba en fase IIb en el estudio realizado por Weinblatt *et al* (2015) ⁸² en el cual se randomizaron 418 pacientes y se dividieron en clazakizumab por vía subcutánea 1 vez al mes (dosis de 25, 100, 200 mg) combinado con MTX y en monoterapia a las mismas dosis, MTX en combinación con placebo (MTX en monoterapia), y adalimumab 40 mg combinado con MTX. Los resultados mostraron mejores respuestas de ACR20 y un mayor nivel de remisión (DAS28-CRP, CDAI, SDAI, ACR/EULAR boolean) en los pacientes tratados con clazakizumab (en monoterapia y en combinación con MTX, en las 3 dosis descritas) que con MTX en monoterapia. Fue mayor el porcentaje de ACR20 cuando clazakizumab se combinaba con MTX, aunque en monoterapia también era eficaz y bien tolerado. Los efectos adversos que se asociaron a la terapia con clazakizumab fueron: incremento de las transaminasas (principalmente cuando se combinaba con MTX), incremento de los niveles de lípidos y de hemoglobina, disminución de los neutrófilos polimorfonucleares y las plaquetas. Respecto a sirukumab, en el estudio de fase III de Takeuchi *et al* (2016) ⁸⁴ se randomizaron 1670 pacientes, con inadecuada respuesta al tratamiento con FAME sintéticos, para recibir (1:1:1) sirukumab subcutáneo 50 mg cada 4 semanas, sirukumab subcutáneo 100 mg cada 2 semanas o placebo subcutáneo cada 2 semanas. Se demostró que sirukumab (50 mg y 100 mg) era superior a placebo reduciendo los signos y síntomas, inhibiendo la progresión del daño radiológico y mejorando la calidad de vida. Los efectos adversos fueron superiores con la terapia de sirukumab, siendo los más frecuentes la elevación de enzimas hepáticas, infección del tracto respiratorio superior, eritema en el lugar de inyección y nasofaringitis. En cuanto a sarilumab, un Ac monoclonal anti-IL-R6α, se

realizó un estudio por Strand *et al* (2017) ⁸⁵ en el que se randomizaron 546 pacientes con AR con respuesta inadecuada o intolerancia a los anti-TNF, se dividieron entre sarilumab vía subcutánea cada 2 semanas con dosis de 150 mg, dosis de 200 mg o placebo; los tres en combinación con FAME sintéticos. Los resultados demostraron que el tratamiento con sarilumab + FAME era superior a placebo + FAME, con beneficios dosis dependientes a favor de 200 mg de sarilumab. Los beneficios que mostraron frente a placebo fueron disminución del dolor y la fatiga, mejoría de la rigidez matutina y la calidad de vida. Otro fármaco de este grupo es ALX-0061, un *nanobody* basado en la parte funcional de los fragmentos de cadena pesada de los Ac ⁸⁶. En su estructura hay dos dominios, uno se une al receptor de la IL-6 para bloquearlo y otro a la albúmina sérica humana para mejorar sus propiedades farmacocinéticas ⁸⁶. En el estudio de Van Roy *et al* (2015) ⁸⁶ se estudiaron sus efectos farmacológicos *in vitro* e *in vivo* (en el mono Cynomolgus y en el macaco Rhesus) con resultados prometedores debido a su fuerte afinidad por el objetivo terapéutico; además se establecieron unos biomarcadores que podrían traducir una eficacia clínica con esta terapia (CRP, fibrinógeno y el recuento de plaquetas).

-Inhibidores de JAK: numerosas citocinas proinflamatorias que se encuentran elevadas en la AR señalizan a través de la activación de las cinasas Janus (JAK), implicadas en la fosforilación de las proteínas STAT, y forman parte de la perpetuación de la respuesta crónica inflamatoria ^{83,87}. Algunos fármacos de este grupo han sido aprobados para el tratamiento de la AR, como tofacitinib (inhibidor de JAK1 y JAK3) y baricitinib (inhibidor de JAK1 y JAK2), mientras que filgotinib y ABT-494 están en proceso de desarrollo ⁸³. Tofacitinib tiene la ventaja de que su administración es por vía oral, lo que favorece la adherencia al tratamiento en los pacientes que rechazan las inyecciones subcutáneas o intravenosas ⁸⁸. En el estudio realizado por Iwamoto *et al* (2017) ⁸⁸ se pretendía estudiar la eficacia y la seguridad de tofacitinib en 70 pacientes, con dosis de 5 mg dos veces al día durante 24 semanas. La mejoría clínica fue significativa y se mantuvo hasta la 24 semana; el DAS28 inicial fue de 5.04 ± 1.33 y a la semana 24 de 3.53 ± 1.17 . Los resultados mostraron que tofacitinib era eficaz incluso sin la combinación de MTX y cuando TCZ había sido insuficiente para controlar la enfermedad, puesto que suprime múltiples citocinas a través de la inhibición de JAK, entre las que se incluye la IL-6. El 20% de los pacientes sufrieron efectos adversos, siendo los más frecuentes las infecciones, principalmente por herpes zoster. Curtis *et al* (2016) ⁸⁹ concluyeron que no había un incremento del riesgo de padecer cáncer con tofacitinib. Sin embargo, las cifras de los cánceres de piel de tipo no-melanoma (carcinoma de células basales y carcinoma escamoso) eran superiores con tofacitinib; mayor riesgo con dosis de 10 mg / dos veces al día que con 5 mg / dos veces al día. Tanaka *et al* (2017) ⁹⁰ hicieron un ensayo sobre la eficacia y seguridad del tratamiento

con baricitinib, durante 52 semanas, en pacientes que seguían teniendo una AR activa a pesar de la terapia con MTX. En total el ensayo consta de 64 semanas, puesto que se hizo una extensión de 52 semanas sobre un estudio previo de 12 semanas de duración. En las primeras 12 semanas 145 pacientes fueron randomizados para recibir placebo, baricitinib 1 mg, 2 mg, 4 mg u 8 mg. En las 52 semanas posteriores todos los que habían recibido baricitinib de 1 mg, 2 mg y 4 mg se rerandomizaron para repartirlos entre 4 mg y 8 mg. Se observó que la superioridad de baricitinib frente a placebo durante las 12 semanas del estudio previo se mantenía en las 52 semanas posteriores, mejorando las tasas de respuesta de ACR. En la semana 64, más del 40% de los tratados con baricitinib tenían una actividad baja de la enfermedad. Baricitinib fue bien tolerado, sin diferencias significativas entre las dosis. Los efectos secundarios más frecuentes fueron nasofaringitis, incremento de creatinfosfoquinasa, hiperlipidemia, hipercolesterolemia y herpes zoster, que fue el principal motivo de interrupción del tratamiento.

-Granzima A (GzmA): es una proteasa que contribuye a la producción de citocinas proinflamatorias y que se encuentra elevada en el plasma y en el líquido sinovial de pacientes con AR⁹¹. En el estudio internacional de Santiago L et al (2017)⁹¹, coordinado por Pardo J (investigador en la Universidad de Zaragoza), evaluaron la implicación de la granzima A en la patogénesis de la AR por su posible estimulación del TNF y de la osteoclastogenesis. En el ensayo *in vitro* se demostró el potencial osteoclastogénico de GzmA en células de médula ósea; también indujo la expresión y secreción de TNF. En el ensayo *in vivo* se utilizaron ratones modificados genéticamente para que no expresaran GzmA, observándose una reducción de la osteoclastogénesis y del daño articular.

CONCLUSIÓN

El continuo descubrimiento sobre las moléculas implicadas en la patogenia de la artritis reumatoide ha hecho posible tener nuevas dianas sobre las que dirigir ciertos fármacos. Así, las terapias biológicas han mostrado su eficacia en la mejoría de la calidad de vida, la clínica de la enfermedad, la disminución del daño radiográfico y, en definitiva, la remisión más duradera de la enfermedad. No obstante, debido a la inmunosupresión que ejercen estas terapias, los pacientes tienen mayor predisposición a padecer infecciones y reactivaciones, especialmente las infecciones del tracto respiratorio inferior. En concreto, los antagonistas del factor de necrosis tumoral aumentan el riesgo de infecciones por microorganismos intracelulares, entre los que destaca el *Mycobacterium tuberculosis*. Por consiguiente, es necesario que los médicos sigan las recomendaciones establecidas para evitar la reactivación de la tuberculosis y la hepatitis con los respectivos cribados. También, hay unas consideraciones especiales sobre las vacunas. En este sentido, se aconseja la vacunación previa a la terapia biológica para la influenza, neumococo y hepatitis B y, una vez iniciado el tratamiento, se contraindica la vacunación de virus vivos. Además, hay que individualizar en cada paciente el efecto que pueden tener estos fármacos sobre otras comorbilidades.

En los últimos años han surgido nuevas y prometedoras terapias que hacen que el tratamiento esté en constante actualización, aunque todavía algunas se encuentren en fase de ensayo clínico. De este modo, han aparecido los inhibidores de JAK, mavelimumab y varios fármacos anti-IL6. Recientemente, se ha estudiado la participación de la granzima A en la osteoclastogénesis y en la secreción de TNF, con resultados relevantes para una próxima terapia. Por último, a pesar de que algunos de estos fármacos aún están en fase de ensayo clínico y será necesario ver su aportación a largo plazo, ya señalan nuevas dianas terapéuticas y, por tanto, un cambio en el enfoque del tratamiento en los próximos años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Valero M, Martínez M, Sala L, Cabeza L, De la Puente C. Manual CTO de Medicina y Cirugía: Reumatología. 9^a edición. Madrid: CTO editorial; 2014. Cap 6.
2. Artritis Reumatoide. Fundación Española de Reumatología. Inforeuma.com. Madrid. [Citado el 15 enero 2017] Disponible en: [[FundacionEspReum](#)]
3. Prete M, Racanelli V, Digilio L, Vacca A, Dammacco F, Perosa F. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: An update. *Autoimmunity Reviews*, vol. 11, cap. 2, pages 77-158. December 2011. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.09.001>
4. Blanco FJ, Carreira P, Martín E, Mulero J, Navarro F, Olivé A et al. Manual SER de las enfermedades reumáticas. 4^a edición. Madrid: Médica Panamericana ; 2004. Sección VI.
5. Salgado E, Maneiro JR. Nuevos tratamientos en artritis reumatoide (revisión). *Med Clin* 2014;143:461-6. DOI: 10.1016/j.medcli.2013.11.011
6. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC et al. A Comparison of Etanercept and Methotrexate in Patients with Early Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343:1586-1593. DOI: 10.1056/NEJM200011303432201
7. Bohórquez C, Turrión A, Movasat A, Álvarez M. Actualización en el tratamiento de la artritis reumatoide. Vol.11, cap. 69, pags 4103-4146. Diciembre 2014. [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(14\)70890-X](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(14)70890-X)
8. 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 artritis reumatoide. *Reumatol Clin* 2015;11:279-94 - Vol. 11 Núm.5 DOI: 10.1016/j.reuma.2015.05.001
9. Hernández-Baldizon S. ¿Cómo hacer buen uso del metotrexato en artritis reumatoide? *Reumatol Clin*. 2012;8:42-5 - Vol. 8 Núm.1 DOI: 10.1016/j.reuma.2011.01.010
10. Metotrexato. Vademecum. *Iqb.es*. Equipo de redacción de IQB. [Actualizado el 10 de agosto de 2014; citado el 19 de febrero de 2017] Disponible en: [[IQB](#)]
11. Tornero J, Ballina FJ, Calvo J, Caracuel MA, Carbonell J, López A et al. Recomendaciones para el uso del metotrexato en artritis reumatoide: incremento y reducción de dosis y vías de administración. *Reumatol Clin* 2015;11:3-8 - Vol. 11 Núm.1 DOI: 10.1016/j.reuma.2014.02.012.
12. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis*. 2014 Aug;73(8):1549-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205228. Epub 2014 Apr 12.
13. Shea B, Swinden MV, Tanjong-Ghogomu E, Ortiz Z, Katchamart W, Rader T et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;(5):CD000951. doi: 10.1002/14651858.CD000951.pub2.
14. Baggott JE, Morgan SL. Methotrexate catabolism to 7-hydroxy methotrexate in rheumatoid arthritis alters drug efficacy and retention and is reduced by folic acid supplements. *Arthritis Rheum*. 2009 Aug; 60(8):2257-2261 Doi:10.1002/art.24685

15. Andréu JL, Balsa A, Batlle E, Díaz F, Ibáñez AE, Tomás M *et al.* Update of the Clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain. Sociedad Española de Reumatología. Fundación FER. Diciembre 2011. Sección VI. Disponible en: [[SER GUIPCAR](#)]
16. Hernández C, Martínez-Prada C. Uso de fármacos modificadores de la enfermedad en artritis reumatoide. *II Inf Ter Nac Salud* 2009; 33:99-109. Disponible en: [[MsssiGob](#)]
17. García R, Martín MA, González MR, Tornero J, Fernández A, Blanco 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 Clin.* 2017;13:127-38 - Vol. 13 Núm.3 DOI: 10.1016/j.reuma.2016.10.002
18. Jiménez-Palop M. Antipalúdicos: actualización de su uso en enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin.* 2006;2(4):190-201. [https://doi.org/10.1016/S1699-258X\(06\)73045-5](https://doi.org/10.1016/S1699-258X(06)73045-5)
19. Rodríguez JM, Sáez JA, Rodríguez FJ. Retinopatía por hidroxicloroquina: nuevas evidencias y recomendaciones. *Actual. Med.* 2014; 99: (792): 85-91. DOI: 10.15568/am.2014.792.re01
20. Penicilamina. Vademecum. Iqb.es. Equipo de redacción de IQB. [Actualizado en el 2013; citado el 19 de febrero de 2017] Disponible en: [[IQB](#)]
21. López JM. Sales de oro para tratamiento de la artritis reumatoide: informe técnico. Info-farmacia.com. Vol 2. 31 Marzo 2011. Zaragoza. [Actualizado el 31 de marzo de 2011; citado el 17 de febrero de 2017]. Disponible en: [[InfoFarm](#)]
22. Las sales de oro. Inforeuma.com. Sociedad Española de Reumatología. [citado el 19 de febrero de 2017] Disponible en: [[SER](#)]
23. Negrei C, Bojinca V, Balanescu A, Bojinca M, Baconi D, Spandidos D *et al.* Management of rheumatoid arthritis: Impact and risks of various therapeutic approaches. *Exp Ther Med.* 2016 Apr; 11(4): 1177–1183. Epub online 2016 Feb 2. Doi: 10.3892/etm.2016.3045
24. Girona E. Tratamiento de la artritis reumatoide con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME): ciclosporina A.. *Rev Esp Reumatol* 2002;29:105-7.
25. Barre L. Azathioprine (Imuran). American College of Rheumatology. *Rheumatology.org*. [Actualizado marzo 2017, citado mayo 2017]. Disponible en: [[RheumOrg](#)]
26. Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E. Azatioprina para la artritis reumatoide (Revisión Cochrane traducida). *La Biblioteca Cochrane Plus*. 2008 Número 4. Oxford.
27. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell. Ciclofosfamida para el tratamiento de la Artritis Reumatoidea. *The Cochrane Library*. Epub 7 de julio de 2010.
28. S. Muñoz Gil, Senabre JM, Ivorra I, Román J.A., Alegre J.J., Beltrán E *et al.* Protocolos de tratamiento intravenoso en reumatología. Sección de Reumatología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. Cap 28, p. 193-194.
29. Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA *et al.* Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009, Issue 2. Art. No. Epub 14 april 2010. : CD007848. DOI: 10.1002/14651858.CD007848.
30. Nam JL, Takase-Minegishi K, Ramiro S, Chatzidionysiou K, Smolen JS, Van der Heijde D *et al.* Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *BMJ*

Journals. Annals of the Rheumatic Diseases. Epub 10 March 2017. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210713

31. Kavanaugh A, Keystone E, Greenberg JD, Reed GW, Griffith JM, Friedman AW et al. Benefit of biologics initiation in moderate versus severe rheumatoid arthritis: evidence from a United States registry. *Rheumatology (Oxford)*. Epub 2017 Mar 8. Doi: 10.1093/rheumatology/kex042
32. Sánchez F, Sánchez JT, Sánchez C, Sánchez CA. Unidad de Investigación de la Sociedad Española de Reumatología. Registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas (fase III). Madrid, diciembre 2016. [Citado el 23 mayo 2017]. Disponible en: [\[biobadaser\]](#)
33. Keyser F. Choice of Biologic Therapy for Patients with Rheumatoid Arthritis: The Infection Perspective. *Curr Rheumatol Rev.* 2011 Feb; 7(1): 77–87. Doi: 10.2174/157339711794474620
34. Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68:25–32. doi: 10.1136/ard.2007.083188. Epub 2008 Jan 18.
35. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum.* 2003; 48:2122–7. Doi: 10.1002/art.11137
36. Yun H, Xie F, Chen L, Levitan EB, Lewis JD, Saag KG et al. Risk of hospitalised infection in rheumatoid arthritis patients receiving biologics following a previous infection while on treatment with anti-TNF therapy. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jun;74(6):1065-71. Epub 2014 Mar 7. Doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204011
37. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A; BSRBR Control Centre Consortium., Symmons DP; BSR Biologics Register. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis.* 2010 Mar;69(3):522-8. doi: 10.1136/ard.2009.118935. Epub 2009 Oct 22.
38. Gómez J, Loza E, Andreu JS, 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;7:284-98 - Vol. 7 Núm.5 DOI: 10.1016/j.reuma.2011.05.002
39. Nard FD, Todoerti M, Grosso V, Monti S, Breda S, Rossi S et al. Risk of hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis patients undergoing biologic treatment: Extending perspective from old to newer drugs. *World J Hepatol.* 2015 Mar 27; 7(3): 344–361. Published online 2015 Mar 27. doi: 10.4254/wjh.v7.i3.344
40. Kim PS, Ho GY, Prete PE, Furst DE. Safety and efficacy of abatacept in eight rheumatoid arthritis patients with chronic hepatitis B. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64:1265–1268. doi: 10.1002/acr.21654.
41. Zhang X, Zhang F, Wu D, Bao C, Zhu P, Zhang X, Huang C et al. Safety of infliximab therapy in rheumatoid arthritis patients with previous exposure to hepatitis B virus. *Int J Rheum Dis.* 2013 Aug;16(4):408-12. Epub 2013 Jul 2. Doi: 10.1111/1756-185X.12125.
42. Cabrera SR, Hernández MV, Sanmartí R. ¿Cómo manejar al paciente con artritis reumatoide y serología virus de hepatitis B, hepatitis C, virus de la inmunodeficiencia humana? *Reumatol Clin* 2011;7:203-7 - Vol. 7 Núm.3 DOI: 10.1016/j.reuma.2010.11.013

43. Ferri C, Ferraccioli G, Ferrari D, Galeazzi M, Lapadula G, Montecucco C et al. Safety of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C virus infection. *J Rheumatol*. 2008;35:1944–9. PMID: 18688917
44. Garrido BC, Navarro MV, Navarro F. Vacunas y quimioprofilaxis en artritis reumatoide: ¿podría plantearse un calendario de vacunación? *Reumatol Clin*. 2011;7:412-6 - Vol. 7 Núm.6 Doi: 10.1016/j.reuma.2011.01.005
45. Rahier JF, Moutschen M, Van Gompel A, Van Ranst M, Louis E, Segaert S et al. Vaccinations in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:1815–27. Doi: 10.1093/rheumatology/keq183
46. Krause MG, Amin S, Makol A. Use of DMARDs and biologics during pregnancy and lactation in rheumatoid arthritis: what the rheumatologist needs to know. *Ther Adv Musculoskeletal Dis*. 2014 Oct; 6(5): 169–184. Doi: 10.1177/1759720X14551568
47. Fechtenbaum M, Md Yusof MY, Emery P. Certolizumab pegol in rheumatoid arthritis: current update. *Expert Opin Biol Ther*. 2014 Jun;14(6):841-50. Epub 2014 Mar 22. Review. Doi: 10.1517/14712598.2014.900043.
48. Damjanov N, Nurmohamed MT, Szekanecz Z. Biologics, cardiovascular effects and cancer. *BMC Med*. 2014 Mar 18;12:48. doi: 10.1186/1741-7015-12-48. Review.
49. Mercer LK, Lunt M, Low AL, Dixon WG, Watson KD, Symmons DP et al; BSRBR Control Centre Consortium. Risk of solid cancer in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1087-93. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204851. Epub 2014 Mar 31.
50. Wu CY, Chen DY, Shen JL, Ho HJ, Chen CC, Kuo KN et al. The risk of cancer in patients with rheumatoid arthritis taking tumor necrosis factor antagonists: a nationwide cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2014 Sep 30;16(5):449. DOI: 10.1186/s13075-014-0449-5
51. Chiu YM, Lang HC, Lin HY, Yang MT, Fang CH, Yang YW et al. Risk of tuberculosis, serious infection and lymphoma with disease-modifying biologic drugs in rheumatoid arthritis patients in Taiwan. *Int J Rheum Dis*. 2014 Dec;17 Suppl 3:9-19. doi: 10.1111/1756-185X.12539
52. Raaschou P, Simard JF, Asker Hagelberg C, Askling J; ARTIS Study Group. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor treatment, and risk of squamous cell and basal cell skin cancer: cohort study based on nationwide prospectively recorded data from Sweden. *BMJ*. 2016 Jan 28;352:i262. DOI: 10.1136/bmj.i262.
53. J. Ledingham,C. Deighton. British Society for Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNF alpha blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology (Oxford)*, 44 (2005), pp. 157-163
54. Andréu JL, Otón T, Sanz J. Tratamiento de situaciones clínicas difíciles en pacientes con artritis reumatoide: cáncer. *Reumatol Clin* 2009;5 Supl 1:44-7 - Vol. 5 DOI: 10.1016/j.reuma.2008.12.004.
55. Villa A, Mandell BF. Trastornos cardiovasculares y enfermedad reumática. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:809-17 - Vol. 64 Núm.09 DOI: 10.1016/j.recesp.2011.05.009
56. Puig L. Cardiovascular Risk and Psoriasis: the Role of Biologic Therapy. *Actas Dermosifiliogr*. 2012 Dec;103(10):853-862. DOI: 10.1016/j.ad.2012.02.003. Epub 2012 May 14.

57. Martín E, Balsa A, Martínez V, Sanmartí R, Marenco JL, Navarro F *et al.* El uso de abatacept en artritis reumatoide: revisión de la evidencia y recomendaciones. *Reumatol Clin* 2013;9:5-17 - Vol. 9 Núm.1 DOI: 10.1016/j.reuma.2012.05.001.
58. Kim HW, Lee CK, Cha HS, Choe JY, Park EJ, Kim J. Effect of anti-tumor necrosis factor alpha treatment of rheumatoid arthritis and chronic kidney disease. *Rheumatol Int*. 2015 Apr;35(4):727-34. doi: 10.1007/s00296-014-3146-4. Epub 2014 Oct 8.
59. Mori S, Yoshitama T, Hidaka T, Hirakata N, Ueki Y. Effectiveness and safety of tocilizumab therapy for patients with rheumatoid arthritis and renal insufficiency: a real-life registry study in Japan (the ACTRA-RI study). *Ann Rheum Dis*. 2015 Mar;74(3):627-30. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206695. Epub 2015 Jan.
60. Mahmoud I, Gafsi L, Tekaya R, Saidane O, Sahli H, Abdelmoula L *et al.* Safety and Efficacy of Etanercept in Rheumatoid Arthritis With End-stage Chronic Renal Failure. *Therapie*. 2015 May-Jun;70(3):311-2. doi: 10.2515/therapie/2015020. Epub 2015 May 21. French.
61. Sumida K, Ubara Y, Suwabe T, Hayami N, Hiramatsu R, Hasegawa E *et al.* Adalimumab treatment in patients with rheumatoid arthritis with renal insufficiency. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Mar; 65(3):471-5. doi: 10.1002/acr.21800
62. Fikri O, Rivera F, Martínez A, Cazalla F, García R, Mancha J. Treatment with adalimumab in amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis: two case reports. *Nefrologia*. 2013;33(3):404-9. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2012.Aug.11552. Epub 2012 Oct 23.
63. Hernández MV, Meineri M, Sanmartí R. Lesiones cutáneas y terapia biológica con antagonistas del factor de necrosis tumoral. *Reumatol Clin*. 2013;9:53-61 - Vol. 9 Núm.1 DOI: 10.1016/j.reuma.2012.04.007.
64. Vasconcellos JB, Pereira DD, Vargas TJ, Levy RA, Pinheiro GD, Cursi ÍB. Paradoxical psoriasis after the use of anti-TNF in a patient with rheumatoid arthritis. *An Bras Dermatol*. 2016 Sep-Oct;91(5 suppl 1):137-139. doi: 10.1590/abd1806-4841.20164456.
65. Godot S, Gotterberg JE, Paternotte S, Pane I, Combe B, Sibilia J *et al.* Safety of surgery after rituximab therapy in 133 patients with rheumatoid arthritis: data from the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Nov;65(11):1874-9. Doi :10.1002/acr.22056
66. Carmona L, grupo de estudio BIOBADASER. Actualización de BIOBADASER. *Reumatol Clin* 2009;5 Supl 1:66-70 - Vol. 5. Doi: 10.1016/j.reuma.2008.11.007
67. Robinson W, Genovese M, Moreland L. Demyelinating and neurologic events reported in association with tumor necrosis factor α antagonism: By what mechanisms could tumor necrosis factor α antagonists improve rheumatoid arthritis but exacerbate multiple sclerosis? *Wiley Online Library*. Epub 26 September 2001. DOI: 10.1002/1529-0131(200109)44:9<1977::AID-ART345>3.0.CO;2-6
68. Tejera B, Ferraz I. Terapias biológicas y manifestaciones neurológicas. ¿Qué sabemos? *Reumatol Clin* 2017;13:102-6 - Vol. 13 Núm.2 DOI: 10.1016/j.reuma.2016.04.012
69. Infliximab. Vademecum.es. Madrid: Vidal Vademecum España, 2010 [actualizado 27 de julio de 2016, citado 16 de abril de 2017]. Disponible en: [\[vademecum\]](#)
70. Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D *et al.* Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *The Lancet*. Vol 372, No 9636. p375–382, 2 August 2008. Epub 2008 Jul 16. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61000-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61000-4)

71. Keystone E, Heijde D, Mason D Jr, Landewé R, Vollenhoven RV, Combe B *et al*, editors. 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.* 2008;58:3319–3329. doi: 10.1002/art.23964.
72. Molen J, Landewé 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.* 2009;68:797–804. doi: 10.1136/ard.2008.101659.
73. Alonso A, González CM, Ballina J, García MJ, Gómez-Reino JJ, Marenco JL *et al*. Eficacia y seguridad de golimumab añadido a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad en artritis reumatoide. Resultados del estudio GO-MORE en España. *Reumatol Clin* 2015;11:144-50 - Vol. 11 Núm.3 DOI: 10.1016/j.reuma.2014.05.002
74. Rubbert A. Assessing the safety of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. (2012) 51 (suppl_5): v38-v47. Epub 2012 Jun 19. DOI: 10.1093/rheumatology/kes114
75. C. Gabay,P. Emery,R. van Vollenhoven,A. Dikranian,R. Alten,K. Pavelka Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): A randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *The Lancet.* 381 (2013), pp. 1541-1550 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60250-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60250-0)
76. Secukinumab. Vademecum.es. Madrid: Vidal Vademecum España, 2010 [actualizado 5 de abril de 2017, citado 30 de abril de 2017]. Disponible en : [\[vademecum\]](#)
77. Wei M, Duan D. Efficacy and safety of monoclonal antibodies targeting interleukin-17 pathway for inflammatory arthritis: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Drug Des Devel Ther.* 2016 Sep 9;10:2771-2777. eCollection 2016. DOI: 10.2147/DDDT.S91374
78. Blanco FJ, Möricke R, Dokoupilova E, Codding C, Neal J, Andersson M, *et al*. Secukinumab in active rheumatoid arthritis: A randomized, double-blind placebo and active comparator controlled phase 3 study [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Feb 19. [Epub ahead of print] doi: 10.1002/art.40070.
79. Hernández D, Valor L. Inhibidores selectivos de fosfodiesterasas, una nueva opción terapéutica en inflamación y autoinmunidad. *Reumatol Clin.* 2016;12:303-6 - Vol. 12 Núm.6 DOI: 10.1016/j.reuma.2016.07.011
80. 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.* 2015 Jul;67(7):1703-10. doi: 10.1002/art.39120.
81. Burmester GR, McInnes IB, Kremer J, Miranda P, Koskosz M, Vencovsky J *et al*; EARTH EXPLORER 1 Study investigators. A randomised phase IIb study of mavrilimumab, a novel GM-CSF receptor alpha monoclonal antibody, in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* [Epub online first 17 feb 2017, quoted 10 may 2017] doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210624
82. 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-ranging study. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Oct;67(10):2591-600. doi: 10.1002/art.39249.

83. Castañeda S, González-Álvaro I. Novedades en el panorama terapéutico de la artritis reumatoide. *Reumatol Clin* 2017;13:63-5 - Vol. 13 Núm.2 DOI: 10.1016/j.reuma.2017.02.001
84. Takeuchi T, Thorne C, Karpouzas G, Sheng S, Xu W, Rao R *et al.* SAT0145 Efficacy and Safety of Sirukumab in Patients with Active Rheumatoid Arthritis despite Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug Treatment: Results of A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study [abstract]. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2016;75:717.
85. Strand V, Reaney M, Chen C, Proudfoot CWJ, Guillonneau S, Bauer D *et al.* Sarilumab improves patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis patients with inadequate response/intolerance to tumour necrosis factor inhibitors. *RMD Open*. 2017 Mar 7;3(1):e000416. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000416. eCollection 2017.
86. Van Roy M, Ververken C, Beirnaert E, Hoefman S, Kolkman J, Vierboom M *et al.* The preclinical pharmacology of the high affinity anti-IL-6R Nanobody® ALX-0061 supports its clinical development in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015 May 20;17:135. doi: 10.1186/s13075-015-0651-0.
87. Malemud CJ. Negative Regulators of JAK/STAT Signaling in Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis. *Int J Mol Sci*. 2017 Feb 24;18(3). pii: E484. doi: 10.3390/ijms18030484. Review.
88. Iwamoto N, Tsuji S, Takatani A, Shimizu T, Fukui S, Umeda M *et al.* Efficacy and safety at 24 weeks of daily clinical use of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2017 May 4;12(5):e0177057. doi: 10.1371/journal.pone.0177057. eCollection 2017.
89. Curtis JR, Lee EB, Kaplan IV, Kwok K, Geier J, Benda B, *et al.* Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: analysis of malignancies across the rheumatoid arthritis clinical development programme. *Ann Rheum Dis*. 2016 May; 75(5):831–841. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205847.
90. Tanaka Y, Ishii T, Cai Z, Schlichting D, Rooney T, Macias W. Efficacy and safety of baricitinib in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: A 52-week, randomized, single-blind, extension study. *Mod Rheumatol*. 2017 Apr 25:1-10. doi: 10.1080/14397595.2017.1307899.
91. Santiago L, Menaa C, Arias Maykel, Praxedis M, Jaime-Sánchez P, Metkar S *et al.* Granzyme A Contributes to Inflammatory Arthritis in Mice Through Stimulation of Osteoclastogenesis [asbtract]. *Arthritis & Rheumatology*. Feb 2017. 69: 320–334. doi:10.1002/art.39857