



“ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE”



Ana Rodríguez Neva

Facultad de Farmacia

Universidad de Sevilla



“ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE”

Trabajo fin de grado

Revisión bibliográfica

Grado en Farmacia

Universidad de Sevilla

Alumna: Ana Rodríguez Neva.

Tutor: M^a Ángeles Fernández Arche.

Departamento de Farmacología.

Sevilla, Diciembre 2020.

Fotografía de portada tomada de la paciente Candelaria Neva Atienza, 2020.

RESUMEN

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad de naturaleza autoinmune y degenerativa. La causa es desconocida, no obstante en la mayoría de los casos presenta una etiología multifactorial que se caracteriza por la inflamación de la membrana sinovial, la destrucción del cartílago articular y la erosión del hueso. Esta patología se presenta en la mayoría de los casos, con manifestaciones articulares, afectando principalmente a las articulaciones más pequeñas de las manos, con el paso del tiempo puede verse afectadas otras articulaciones, incluso producir manifestaciones extra-articulares. La AR presenta una distribución mundial, con una prevalencia de entre el 0,3 y el 1%, siendo una de las principales causas de discapacidad a nivel mundial. Debido a la naturaleza autoinmune, las citocinas proinflamatorias juegan un papel fundamental en la patología de la AR, siendo estas blancos terapéuticos para tratar la enfermedad. Los tratamientos actuales están destinados a conseguir la mejoría de los síntomas y una disminución en la actividad de la enfermedad, pero no se ha logrado una remisión absoluta. El objetivo principal de este trabajo es recopilar información sobre las estrategias de tratamiento más recientes de la AR. Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en diversas fuentes como revistas de reumatología, páginas webs, bases de datos como Pubmed y asociaciones científicas.

En primer lugar, se ha realizado una revisión de los tratamientos destinados a tratar la AR, desde las terapias convencionales hasta las terapias biológicas. En fases iniciales de la enfermedad, los tratamientos convencionales son los más adecuados y en fases más tardías o por presencia de intolerancia a estos se utilizan los tratamientos biológicos.

En segundo lugar, se ha realizado una revisión de los fármacos comúnmente utilizados en la AR, centrándonos en los fármacos biológicos más recientes. Se han realizado búsquedas de ensayos clínicos que muestran la eficacia y la seguridad de dichos fármacos en combinación o en monoterapia. Por último se hace una breve revisión del uso de fármacos biosimilares en la actualidad.

Palabras claves: Artritis reumatoide, estrategias de tratamiento, terapias biológicas, ensayo clínico, biosimilares.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	4
1.1 GENERALIDADES SOBRE ARTRITIS REUMATOIDE	4
1.1.1. CONCEPTO	4
1.1.2. ETIOLOGÍA DE LA ARTRITIS REUMATOIDE	5
1.1.3. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	7
1.1.4. COSTE SANITARIO.....	8
1.2 FISIOPATOLOGÍA DE LA ARTRITIS REUMATOIDE.....	9
1.2.1 RESPUESTA INMUNE EN LA ARTRITIS REUMATOIDE	9
1.2.2 PAPEL DE LAS CITOCINAS.....	11
1.3 TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE	13
1.3.1 TRATAMIENTO NO FARMACOLOGICO	13
1.3.2 TRATMIENTO FARMACOLOGICO.....	13
2. OBJETIVOS.....	18
2.1 OBJETIVOS GENERALES	18
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
3. MATERIAL Y METODO.....	18
4. RESULTADOS.....	19
5. DISCUSIÓN.....	22
5.1 TERAPIAS CONVENCIONALES	23
5.2 TERAPIAS BIOLÓGICAS.....	25
6. CONCLUSIONES.....	35
7. BIBLIOGRAFÍA.....	36

LISTADO DE ACRONIMOS Y SIGLAS

- **ACR:** American College of Rheumatology
- **AINEs:** Fármaco antiinflamatorio no esteroideo
- **ANTI-PC:**Anticuerpo antipeptídico citrulinado
- **AR:** Artritis reumatoide
- **CDAI:** Índice clínico de actividad de la enfermedad
- **COX-2:** Ciclooxygenasa 2
- **CPA:** Células presentadoras de antígenos
- **DAS28:** Disease activity score
- **DAS28-ESR:** Disease activity score utilizando la velocidad de sedimentación
- **EA:** Efectos adversos
- **EC:** Epítipo compartido
- **ECA:** Ensayos controlados aleatorios
- **EMA:** Agencia Europea de Medicamentos
- **EPISER:** Prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población adulta española
- **EULAR:** Liga Europea contra Reumatismo
- **FAME:** Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad
- **FAMEb:** Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos
- **FAMEc:** Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales.
- **FAMEd:** Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad dirigidos
- **FR:** Factor reumatoide
- **GM-CSF:** Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos
- **HAQ:** Health Assessment Questionnaire
- **HLA:** Human leukocyte antigen
- **IL:** Interleucina
- **INF gamma :** Interferon gamma
- **JAK:** Cinasas Janus
- **MHC II :** Complejo principal de histocompatibilidad clase II
- **MTX:** Metotrexato
- **PCR:** Proteína C reactiva
- **RAPID:** Routine Assessment of Patient Index Data
- **SDAI:** Índice simplificado de actividad de la enfermedad
- **TH:** Células T colaboradoras
- **TNFR:** Receptores solubles
- **TNF- α :** Factor de necrosis tumoral

1. INTRODUCCION

1.1 GENERALIDADES SOBRE ARTRITIS REUMATOIDE

1.1.1. CONCEPTO

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, crónica, sistémica y de carácter progresivo, la cual evoluciona con el tiempo hacia el daño articular e incapacidad del paciente (Morales, 2013) , llegando a producir deformaciones importantes en las zonas afectadas si no es diagnosticada y tratada oportunamente. El inicio de la enfermedad cursa con dolor, rigidez y tumefacción de las articulaciones (Domingo, 2009)

Se caracteriza por la inflamación de la membrana sinovial, la destrucción progresiva del cartílago articular y la erosión del hueso (Sánchez et al., 2010). (Figura 1)

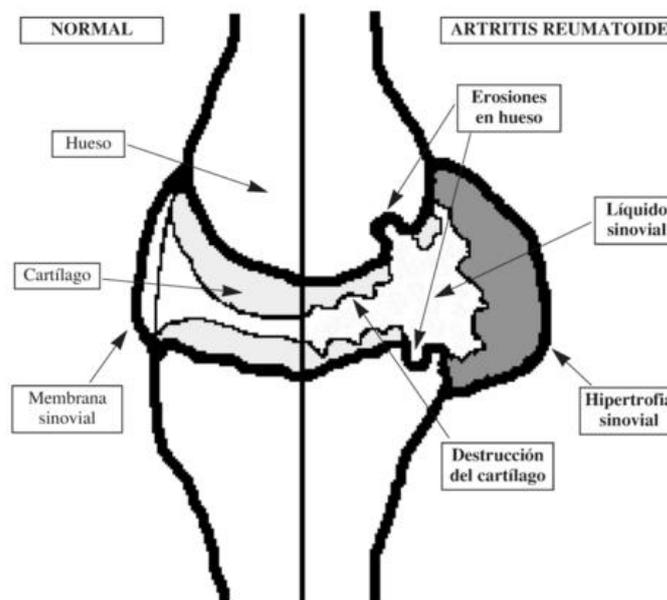


Figura 1.- Representación esquemática de una articulación normal (izquierda) y de las alteraciones que ocurren en la artritis reumatoide (derecha) (Álvarez, 2016).

Puede verse afectada cualquier articulación, pero las más afectadas al inicio de la enfermedad son las pequeñas articulaciones de manos, muñecas y dedos (MedlinePlus, 2020), además se caracteriza por ser simétrica, afectando a ambos lados del cuerpo (Uceda, 2014).

Con el paso del tiempo, la AR puede afectar a otras articulaciones, como mandíbula, hombros, caderas, rodillas y tobillos (Familydoctor.org, 2020), incluso puede llegar a producir en el 50% de los pacientes, manifestaciones extra-articulares afectando a otros órganos, entre las que destacamos:

<u>Manifestaciones extra-articulares más frecuentes</u>	<u>Manifestaciones extra-articulares más severas</u>
Síndrome de Sjögren	Vasculitis
Nódulos reumatoides	Enfermedad pulmonar intersticial
	Pericarditis
	Pleuritis

Tabla 1-. Manifestaciones extra-articulares. Información obtenida de Real Academia Nacional de Farmacia (García, 2014), [Elaboración propia].

Para un diagnóstico positivo de la AR los especialistas se basan en una serie de criterios y manifestaciones clínicas:

- ✓ Presencia de la enfermedad durante más de seis semanas.
- ✓ Erosión de las articulaciones.
- ✓ Presencia en sangre del anticuerpo conocido como factor reumático (FR) (Charlish, 2008).
- ✓ Rigidez y dolor matinal en las articulaciones, esto es muy característico de la AR activa; se define como la dificultad para mover las articulaciones al levantarse de la cama y después de un periodo de tiempo en reposo (García, 2014).
- ✓ Articulaciones dolorosas e hinchadas, especialmente en manos, pies y rodillas.
- ✓ Manos rojas e inflamadas (Familydoctor.org, 2020).
- ✓ Presencia de nódulos reumáticos subcutáneos, suelen aparecer en codos, tendón de Aquiles y dedos. A la hora del diagnóstico de la AR el 7% de los pacientes presentan nódulos reumatoides y el 30% aproximadamente presentaran nódulos en algún momento de la enfermedad. Es más frecuente la presencia de dichos nódulos en aquellos pacientes que presentan el factor reumatoide (García, 2014).

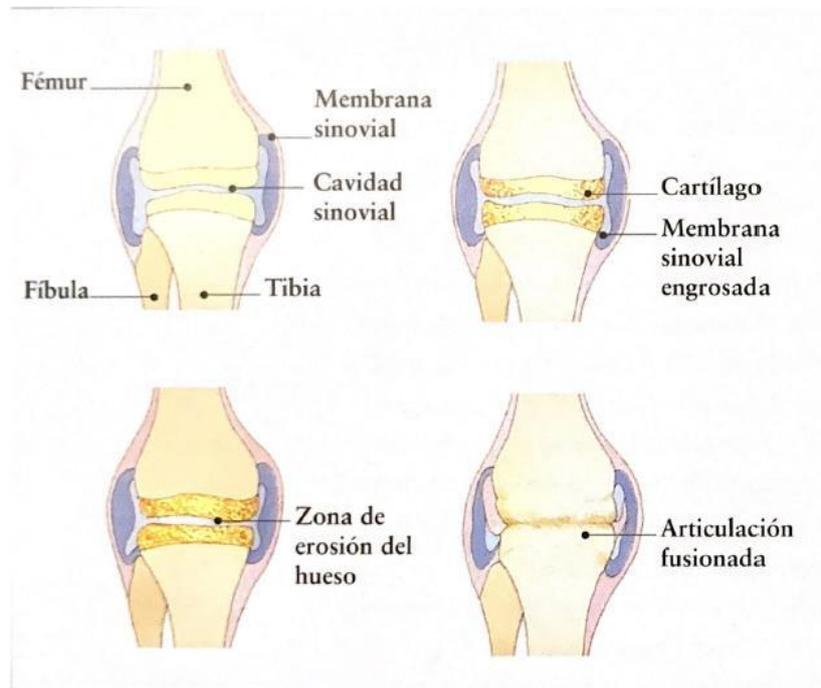


Figura 2-. Afectación de la rodilla en la AR. En la imagen superior izquierda se observa una rodilla sana, mientras que en la superior derecha es una rodilla en presencia de AR en la que se ve una disminución del cartílago y la inflamación e hinchazón sinovial característica de la enfermedad. A medida que la enfermedad va progresando el cartílago se daña aún más (inferior izquierda) y en los casos más severo el cartílago se vuelve muy fino provocando el daño del hueso e incluso la fusión de ambos (inferior derecha) (Charlish, 2008).

1.1.2. ETIOLOGÍA DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

Su causa aun es desconocida, no obstante, se ha observado que en la mayoría de casos (Morales, 2013) presenta un origen multifactorial en el que intervienen factores genéticos y ambientales y cuya interacción es determinante en el desarrollo de la enfermedad (García de Veas et al., 2019).

I. Factores genéticos

Herencia: La AR no es una enfermedad hereditaria como tal. Los genes no causan la enfermedad, pero sí que incrementan el riesgo de desarrollarla. El grado de este riesgo ha sido estudiado analizando a gemelos idénticos (gemelos monocigóticos, heredan los mismos genes). La probabilidad de que ambos gemelos tengan artritis reumatoide varia, según los estudios, entre el 12% y el 30%. El riesgo de desarrollar AR entre gemelos no idénticos (gemelos dicigóticos o mellizos) y en familiares de primer grado, es más bajo (entre el 1,5% y 4%), pero está aumentado con respecto a la población general, que es del 0,5-1%.

Estos estudios sugieren que la herencia en general, contribuye algo al desarrollo de la AR, pero no en gran medida (Álvarez, 2016).

Sistema mayor de histocompatibilidad: Se ha establecido que existe un gen el cual ha sido identificado y asociado con la susceptibilidad y severidad de la enfermedad; dicho gen es un locus del complejo mayor de histocompatibilidad o HLA (human leukocyte antigen) de clase II (Domingo, 2009).

Entre ellos destacamos el HLA-DR4 (este se considera un marcador de gravedad en enfermos de raza blanca) (Álvarez, 2016), HLA-DR1 y el "epítipo compartido" (EC) (es una secuencia conservada de aminoácidos la cual se asocia a la presencia de la enfermedad; (Domingo, 2009), siendo este último el factor genético más importante para el desarrollo de la enfermedad (García de Veas et al., 2019).

Aquellas personas que presentan dichos genes son más probables que desarrollen AR que los que no lo tienen.

La presencia o ausencia de estos genes HLA parece que ayuda a predecir la severidad de la AR y cómo será la respuesta al tratamiento. Hay personas que nunca desarrollaran la enfermedad y presentan los genes de HLA y otras personas que sí que desarrollaran la enfermedad y no tienen estos genes de HLA específicos (Álvarez, 2016).

II. Otros factores

Como hemos visto anteriormente, los factores genéticos no pueden explicar con totalidad la aparición de la enfermedad. Existen otros factores adicionales que son necesarios para que se inicie la artritis reumatoide (Álvarez, 2016). Como ya se ha mencionado los factores ambientales juegan un papel importante en la etiología de la AR, siendo el tabaquismo es el factor ambiental más importante, el cual se asocia a un mayor riesgo de padecer la enfermedad, sobre todo en pacientes portadores de los alelos EC (García de Veas et al., 2019).

Existen además otros factores de riesgo que incrementan la probabilidad de padecer artritis reumatoide, entre los que se incluyen los siguientes (Álvarez, 2016):

- **Edad**
- **Factor de género** (sexo).
- **Obesidad** (Charlish, 2008).
- **Dieta:** algunas intolerancias o alergias a ciertos alimentos podrían, (en una pequeña proporción de pacientes) agravar la enfermedad (Álvarez, 2016).

1.1.3. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

La AR presenta una distribución mundial, afecta a todos los grupos étnicos y, aunque la enfermedad puede ocurrir en cualquier etapa de la vida, la prevalencia aumenta con la edad (Cajigas et al., 2011).

El pico de incidencia esta entre los 40 y los 60 años de edad. La prevalencia es aproximadamente de entre el 0,3 y el 1% en la población general, siendo más frecuente en mujeres que en hombres en relación 3:1 (Oliva et al., 2012); sin embargo la diferencia de sexo es menos pronunciada en los pacientes con factor reumatoide (FR) positivo (Cajigas et al., 2011).

Se ha observado también que el tipo de residencia (rural o urbana), podría ser un determinante de la frecuencia de la enfermedad, siendo mayor la prevalencia en el medio urbano que en el rural (Valverde et al., 2001).

Además de los datos estadísticos sobre la frecuencia de la AR, se sospecha que aquellas personas que son susceptibles a desarrollar la enfermedad y se exponen a ciertos factores ambientales, acaban desarrollando artritis reumatoide (Álvarez, 2016).

- En España

Según el estudio EPISER (Prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población adulta española), llevado a cabo en España, se estimó una prevalencia de AR del 0,5% en mayores de 20 años, por lo que se calcula que existen entre 150 y 200 mil personas con AR en la población española (Valverde et al., 2001).

- En la población mundial

Como hemos comentado anteriormente la prevalencia en la población mundial con AR es del 0,3-1% aproximadamente, con una frecuencia de 2 a 3 veces mayor en mujeres que hombre (Domingo, 2009).

Las estimaciones de prevalencia más altas corresponden a las tribus indias americanas y esquimales, por encima del 3%, y las más bajas se han encontrado en África y Asia, por debajo del 0,2%. En Europa se ha observado cifras de prevalencia intermedias, siendo más altas en países nórdicos y más bajas en el entorno mediterráneo (Carmona, 2002). (Figura 3)



Figura 3.-Prevalencia mundial de la artritis reumatoide. Los números expresan casos por 100 habitantes (Carmona, 2002).

1.1.4. COSTE SANITARIO

La AR genera unos costes muy importantes para el Sistema Nacional de Salud, y para la sociedad en general (Uceda, 2014).

Varias publicaciones en los años ochenta cambiaron el concepto acerca de la AR como enfermedad benigna, por el de una enfermedad seria, asociada con altos costos directos e indirectos, mala calidad de vida y muerte prematura.

La AR produce un aumento de la incapacidad laboral y un aumento en la utilización de los servicios de salud. Se ha determinado que la incapacidad laboral entre los primeros 5 y 10 años de la enfermedad es del 43 al 50%, en diferentes países (Caballero, 2004).

El impacto económico anual de la AR en España en 2001 superaron los 2.250 millones de euros, así, el coste total anual por paciente derivados a la AR aproximadamente fue de 10.700 euros. Los costes directos representaron el 70%, la mayor parte del coste total de la enfermedad, mientras que el 30% restante se corresponde con los costes indirectos (Lajas et al., 2003).

Los enfermos con AR presentan mayor mortalidad que la población sana. Las causas más comunes de muerte en AR son, entre otras, por enfermedad cardiovascular (40%), infecciones (2%), enfermedad renal (1,1%) (Caballero, 2004).

1.2 FISIOPATOLOGIA DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

Se estima que la artritis reumatoide es el resultado de la interacción de un antígeno desencadenante y una base genética predisponente. La naturaleza del factor desencadenante es desconocida (Álvarez, 2016), aunque se piensa que dicho proceso es activado por una infección, bacteriana o vírica, que hace que se dispare la reacción inmune, y que no se desactiva al desaparecer la infección (Charlish, 2008), aunque hasta el momento no hay ninguna prueba definitiva que confirme esta posibilidad (Álvarez, 2016).

1.2.1 RESPUESTA INMUNE EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

La primera etapa de la fisiopatología de la AR se caracteriza por la activación de la respuesta inmune innata, la cual consiste en la estimulación de las células presentadoras de antígeno (CPA) mediada por la presencia de autoantígenos propios de la sinovia (Cisneros et al., 2017).

Como hemos comentado anteriormente debido a un factor desencadenante de naturaleza desconocida, se produce una respuesta linfocitaria, en la que está implicado los linfocitos T, estos son activados por la presentación de auto-antígenos por las células presentadoras de antígenos (CPA) mediante el complejo principal de histocompatibilidad de clase II de estas células (major histocompatibility complex, MHC II).

Las CPA que poseen esta mutación son capaces de reconocer y presentar los antígenos artríticos, dando lugar al comienzo de la enfermedad.

Entre las CPA destacamos a las células dendríticas, los macrófagos y los linfocitos B (Cisneros et al., 2017). Una vez activado los linfocitos T se desencadena una cascada de reacciones proinflamatorias con producción de gran cantidad de citocinas y proliferación celular (Romero, 2014) que, como consecuencia, se va a producir la inflamación crónica en la articulación (Cisneros et al., 2017) por la infiltración de células inflamatorias del sistema inmune a la membrana sinovial (linfocitos B, linfocitos T CD4+, células dendríticas, neutrófilos, mastocitos y macrófagos) (Morales, 2013).

El tejido sinovial inflamado promueve la destrucción de la articulación mediante la activación de osteoclastos, condrocitos y fibroblastos sinoviales que destruyen el cartílago y hueso vecino (Cisneros et al., 2017).

En el medio sinovial se producen grandes cantidades de citocinas proinflamatorias como la interleucina (IL)-1, la IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) (Romero, 2014).

El daño en la articulación se convierte en un nuevo origen de producción de antígenos que promueve la reacción autoinmune patogénica (Cisneros et al., 2017).

➤ Células T y B

En la década de los 80 se estudió en profundidad la funcionalidad de los linfocitos T y se identificaron 2 tipos de respuestas colaboradoras: TH1 (inmunidad celular o retardada) y TH2 (inmunidad humoral). Las TH1 son efectivas en la eliminación de patógenos intracelulares y las TH2 son de gran importancia en la eliminación de microorganismos extracelulares y parásitos (Hernández, 2009).

Los TH1 son los linfocitos secretores de interferón gamma (IFN-gamma) e interleucina 2 (IL-2), y los TH2 son los linfocitos que liberan citocinas antiinflamatorias IL-4, IL-10 e IL-13. En la activación de células T además de la diferenciación de Th1 y Th2, está implicado un subgrupo de linfocitos T CD4+ denominados TH17 promovidos por el factor de crecimiento transformante b (TGF-b) e IL-6, que secretan IL-17 y que coordinan la respuesta inmune de un modo diferente a las TH1 o a las TH2 (Oliva et al., 2012).

El IFN-gamma y la IL-17 son citocinas cuyas funciones se ven complementadas, ya que la IL-17 favorece el reclutamiento de células proinflamatorias (macrófagos, neutrófilos y mastocitos) y el IFN-gamma se encarga de la activación de dichos macrófagos.

Por otro lado las células TH17 también estimulan a los linfocitos B para producir autoanticuerpos (Oliva et al., 2012).

Los linfocitos B son los responsables de la producción, en la membrana y el líquido sinovial, de autoanticuerpos como el factor reumatoide o los anticuerpos antipeptídicos citrulinados (anti-CP) (Romero, 2014), los cuales actúan como células activadoras de los linfocitos T en su función de células presentadoras de antígeno (CPA) y de activación de fibroblastos mediante la secreción de TNF- α (Sánchez et al., 2010).

Los anti-CP se observan en el suero de más de 90% de los pacientes con AR (Abud et al., 2011). Se ha documentado además, que la mayoría de los pacientes presentan Factor Reumatoide positivo, el cual es un autoanticuerpo de clase M dirigido contra epítopes que se encuentran localizados en el fragmento Fc de la IgG (López et al., 2002).

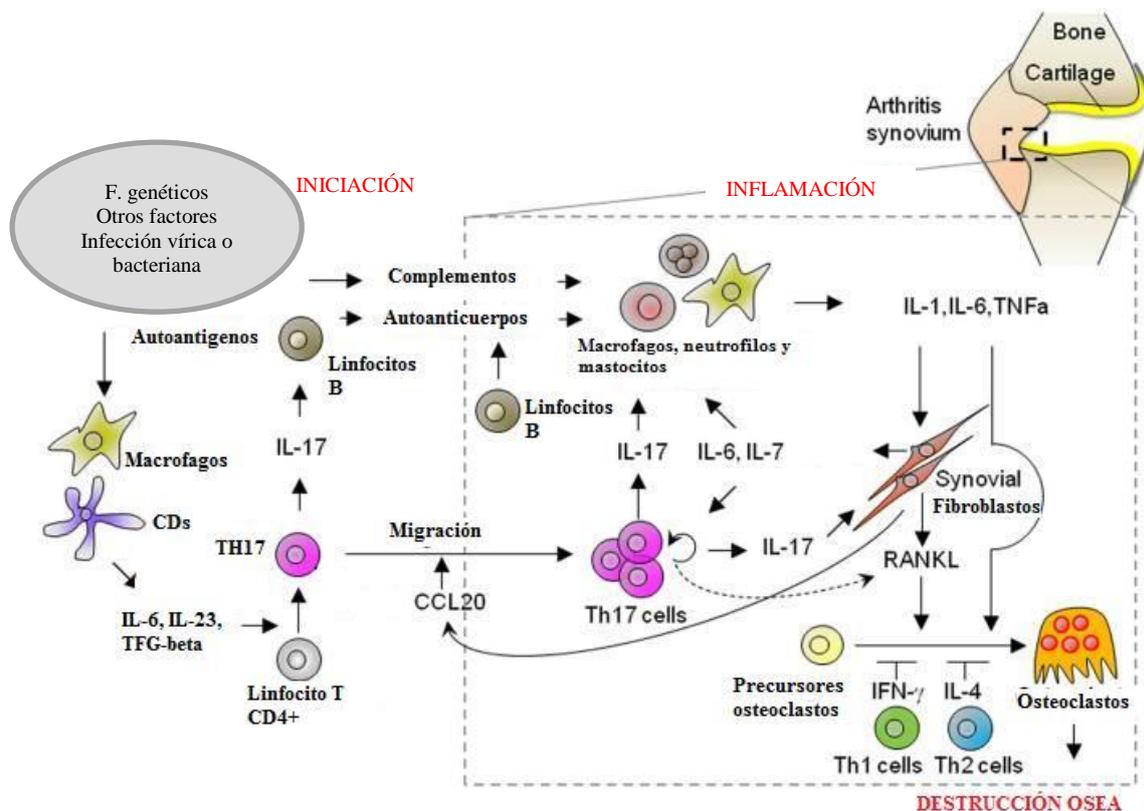


Figura 4-. Posible mecanismo de las fases de iniciación, inflamación y destrucción ósea en la AR (Komatsu y Takayanagi, 2012).

1.2.2 PAPEL DE LAS CITOCINAS

Las citocinas están implicadas en todas las etapas de la patogénesis de la AR, ya que el desequilibrio entre citocinas pro- y antiinflamatorias favorece la reacción autoinmune que desencadena la inflamación crónica y, en consecuencia, provoca el daño en la articulación (Cisneros et al., 2017).

Dentro de las citoquinas proinflamatoria se encuentran la IL-1, IL-6, IL-12, TNF α e, interferón alfa (INF α) (Domingo, 2009). La IL-1 y el TNF α son los principales componentes del proceso inflamatorio, siendo las citocinas proinflamatorias más importantes, y parecen actuar sinérgicamente, por lo que se definieron como las primeras dianas terapéuticas.

Destacamos un tipo de interleucina, mencionada anteriormente, que son la IL-17, los macrófagos y fibroblastos autorreactivos. La IL-17 es una citocina proinflamatoria que parece desempeñar un papel iniciador en la patogenia de la AR, mientras que los macrófagos y los fibroblastos autorreactivos son células fundamentales para el daño crónico que terminan produciendo la destrucción articular (Cisneros et al., 2017).

Otra citocina proinflamatoria presente en el tejido sinovial reumatoide, es la interleucina 6 (IL-6), fue identificada como un factor producido por los linfocitos T y al igual que la IL-1 contribuye al desarrollo de osteoporosis y destrucción articular en AR mediante la proliferación de los fibroblastos sinoviales y de la diferenciación de los osteoclastos (Oliva et al., 2012).

Si la inflamación persiste hasta alcanzar un nivel crónico, se desarrolla entonces un tejido granulador formado por la hiperplasia e hipertrofia de las células sinoviales, las células inflamatorias e inmunológicas y las citocinas, llamado PANNUS, que se extiende sobre la superficie articular y promueve la vascularización del cartílago, la rigidez de la articulación y la acumulación de dichas células (Cajas et al., 2019). Con el paso del tiempo el daño producido puede derivar en la hiperplasia y la neovascularización de la membrana sinovial.

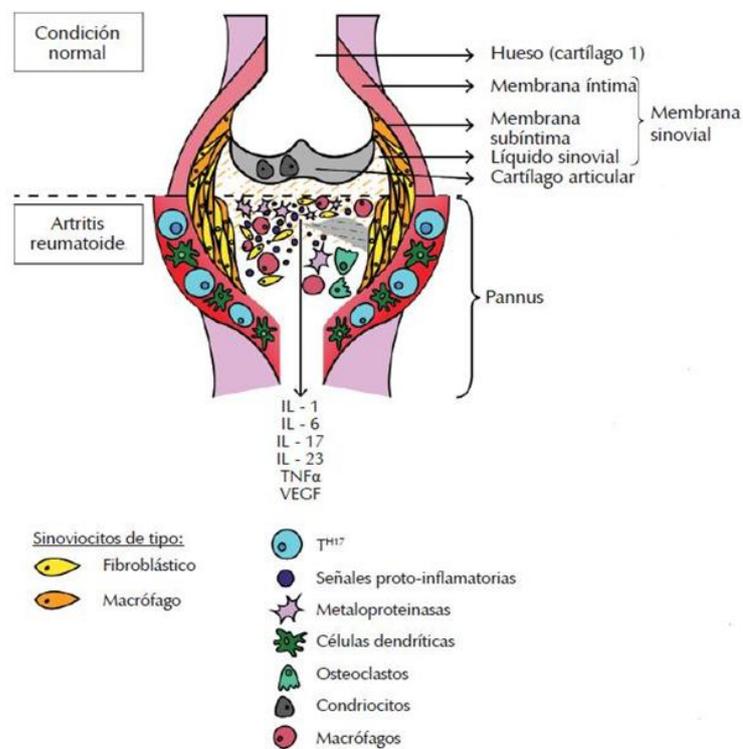


Figura 5-. Esquema a nivel celular de la fisiopatología de la artritis reumatoide en una articulación diartrodial (Cisneros et al., 2017).

Dada la importancia que presentan las citocinas en la patología de la AR, líneas de investigación han estudiado el papel de varias citocinas como posibles blancos terapéuticos para nuevos tratamientos contra esta patología, en especial, el de aquellas involucradas en la regulación del sistema inmune (Cisneros et al., 2017).

1.3 TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

1.3.1 TRATAMIENTO NO FARMACOLOGICO

La terapia no farmacológica juega un papel importante en el tratamiento de la AR, ya que puede ayudar a que la persona que padece la enfermedad tenga mejor calidad de vida.

En ningún caso la terapia no farmacológica sustituye a la farmacológica, que es la que puede modificar la actividad de la enfermedad y, por lo que, se considera el pilar fundamental del tratamiento de la AR (Asociación Coordinadora Nacional de Artritis, 2020).

La terapia no farmacológica incluye un amplio abanico de recomendaciones y terapias complementarias (Factores educacionales y emocionales, ejercicio físico, férulas, descanso, termoterapia, pérdida de peso, cirugía etc.), las cuales presentan diversos objetivos como adaptar los hábitos de vida a las capacidades del paciente, aliviar y saber convivir con el dolor, mejorar la flexibilidad de las articulaciones o sentirse con más energía (Artritis IL-6, 2020).

1.3.2 TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

El tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide se basa en la utilización de fármacos con diferentes objetivos, ya que es la única manera actualmente de controlar la actividad inflamatoria.

Para que el tratamiento sea eficaz, se necesita un diagnóstico precoz de la enfermedad y ser tratada rápidamente, antes de que se produzca una pérdida funcional y de que aparezcan en las articulaciones, lesiones irreversibles características de la enfermedad (Álvarez, 2016).

En la mayoría de los casos la artritis reumatoide se puede tratar de manera muy eficaz, permitiendo así que los pacientes tengan una vida prácticamente normal (Fundación española de reumatología, 2020).

De forma general, los medicamentos para tratar la enfermedad se pueden dividir en tres categorías.

- a. Medicamentos que reducen el dolor
- b. Medicamentos que reducen la inflamación y el dolor
- c. Medicamentos que reducen la actividad de la enfermedad y tratan la inflamación.

Los tres tipos de medicamentos se combinan en función de la severidad de la enfermedad y de las características individuales de cada paciente.

a. Medicamentos que reducen el dolor

- **Analgésicos:**
 - Paracetamol
 - Morfina
 - Dihidrocodeína

b. Medicamentos que reducen el dolor y la inflamación

- **AINEs** (fármacos antiinflamatorios no esteroideos):
 - **AINEs no selectivos**
 - Ibuprofeno
 - Diclofenaco
 - Indometacina
 - **AINEs selectivos:**
 - Celecoxib
- **Glucocorticoides:**
 - Prednisona
 - Prednisolona
 - Triamcinolona
 - Hidrocortisona (Charlish, 2008).

c. Medicamentos que reducen la actividad de la enfermedad y tratan la inflamación.

- **FAME** (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad):

Son fármacos destinados a prevenir el daño articular y la discapacidad que pueden provocar las distintas enfermedades inflamatorias, reumáticas, crónicas, como es en nuestro caso, la artritis reumatoide (Uceda, 2014). Los FAME juegan un papel fundamental en el tratamiento de la AR ya que moderan la enfermedad y la inflamación, reduciendo así, el dolor, la hinchazón y la rigidez articular. Suelen ser de acción lenta y pueden hacer falta semanas o incluso meses, para poder ver los beneficios (Charlish, 2008). Se pueden clasificar en:

I. FAME sintéticos (Convencionales y dirigidos)

FAME sintéticos	
FAMEc	FAMEd
<ul style="list-style-type: none">- Metrotexato- Sulfasalazina- Leflunomida- Hidroxicloroquina o cloroquina	<ul style="list-style-type: none">- Tofacitinib- Baricitinib <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">Inhibidores cinasas janus (JAK)</p>

Tabla 2-. Clasificación de los FAME sintéticos dirigidos a la AR. Información obtenida de Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos (Diapositivas CADIME, 2019) [elaboración propia]. Abreviaturas: FAMEc: FAME convencionales, FAMEd: FAME dirigidos.

II. FAME biológicos

Los FAME biológicos son fármacos desarrollados en organismos vivos mediante tecnología de ADN recombinante. Su finalidad es obtener tratamientos efectivos y dirigidos a un blanco concreto, que permita aliviar la enfermedad en el menor tiempo posible y produciendo los mínimos efectos secundarios. La mayor parte de estos fármacos son anticuerpos monoclonales.

FAME biológicos (FAMEb)	
<ul style="list-style-type: none">- Infliximab- Etanercept- Adalimumab- Golimumab- Certolizumab	<ul style="list-style-type: none">- Abatacept- Tocilizumab- Sarilumab- Rituximab- Anakinra

Tabla 3-. Clasificación de los FAME biológicos (FAMEb) dirigidos a tratar la AR. Información obtenida de Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos (Diapositivas CADIME, 2019) [elaboración propia].

Los FAME biológicos y los FAME dirigidos tienen un mismo mecanismo de acción, se dirigen a dianas específicas para ejercer su efecto terapéutico, a pesar de que los FAME dirigidos no son biológicos (Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos (CADIME), 2019).

Los objetivos de la terapia farmacológica se basan en conseguir la remisión o en caso contrario, mantener la actividad inflamatoria lo más baja posible, evitar el daño de las articulaciones y la pérdida de función, causando los menores efectos adversos posibles (Álvarez, 2016).

Para considerar la remisión de la enfermedad se requiere obtener una valoración ≤ 1 en cada uno de los siguientes diagnósticos:

- Articulaciones dolorosas ≤ 1
- Articulaciones inflamadas ≤ 1
- Proteína C reactiva (PCR) ≤ 1 mg/dl
- Valoración global del paciente ≤ 1 (Ivorra, 2017)

En la AR es importante medir la actividad de la enfermedad, para ello se utilizan índices que evalúan la respuesta del paciente al tratamiento en la práctica clínica. Dicha evaluación proporciona una mejor interpretación de la enfermedad y además permite establecer objetivos terapéuticos definidos para cada paciente, permitiendo así cambiar o iniciar un tratamiento (Artritis IL-6, 2020).

Dentro de los índices de evaluación encontramos: **Disease activity score** (DAS28: puntuación de Actividad de la enfermedad en 28 articulaciones), **Índice simplificado de actividad de la enfermedad** (SDAI: evalúa la actividad de la enfermedad según el número de articulaciones inflamadas, número de articulaciones dolorosas a la palpación, evaluación global de la actividad de la enfermedad por el paciente y por el médico y, por último, reactante de fase aguda (VSG o CRP)), **Índice clínico de actividad de la enfermedad** (CDAI: se basa en la evaluación del número de articulaciones inflamadas, número de articulaciones dolorosas y valoración global de la actividad de la enfermedad por parte del paciente y del médico.) y **Routine Assessment of Patient Index Data** (RAPID); los cuales clasifican a los pacientes, según la actividad de la enfermedad, en tres grupos: remisión/actividad baja/actividad alta.(Asociación Coordinadora Nacional de Artritis, 2020); (Turrión Nieves et al., 2017).

	Remisión	Actividad baja	Actividad alta
DAS 28	$\leq 2,6$	2,6-3,2	$> 5,1$
SDAI	$\leq 3,3$	≤ 11	> 26
CDAI	$\leq 2,8$	≤ 10	> 22
RAPID	≤ 1	≤ 6	> 12

Tabla 4-. Valores a cerca de la remisión y evaluación de la actividad de la enfermedad. Información obtenida de (Ivorra, 2017); (Artritis IL-6, 2020) [elaboración propia].

Existen además dos índices de evaluación a la respuesta del tratamiento, que no miden la actividad o la remisión, si no que mide la mejora de los signos y los síntomas como son la **Escala del Colegio Americano de Reumatología** (ACR, American College of Rheumatology) se representa con las abreviaturas ACR20, ACR50 y ACR70. Los números que acompañan a las siglas indica la mejoría del paciente en porcentaje (Ej:ACR20, 20% de mejoría) y **El cuestionario de evaluación de la salud** (HAQ, Health Assessment Questionnaire) que mide la función física del paciente, se puntúa de 0 a 3 siendo el 0 poder realizar las tareas cotidianas correctamente y el 3 incapaz de realizar las tareas cotidianas (Asociación Coordinadora Nacional de Artritis, 2020).

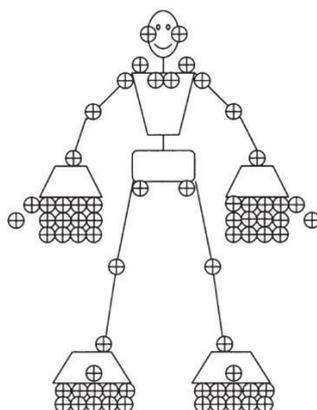


Figura 6-.Representación esquemática para señalar las articulaciones inflamadas y dolorosas, La imagen representa el recuento de articulaciones del American College of Rheumatology (Álvarez, 2016).

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GENERALES

El objetivo del presente trabajo ha sido recopilar información reciente sobre las distintas estrategias de tratamiento de la AR, desde las terapias más convencionales hacia terapias biotecnológicas teniendo en cuenta los resultados clínicos más relevantes.

2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Analizar los tratamientos convencionales con fármacos dirigidos a tratar el dolor y la inflamación causada por la AR.
- Valorar los beneficios de la inclusión de los tratamientos biológicos en los últimos 5 años.
- Estudiar los resultados clínicos de los fármacos con nuevas dianas terapéuticas.

3. MATERIAL Y METODO

Para la realización de esta revisión bibliográfica sistemática se han utilizado páginas web oficiales como la Sociedad Española de Reumatología y la Fundación Española de Reumatología.

Se han realizado búsquedas para la recopilación de información en libros como ``Remedios naturales para la artritis`` y ``El libro de la Artritis Reumatoide manual para el paciente``, así como en revistas científicas de artritis reumatoide.

También se ha llevado a cabo una búsqueda selectiva de información sobre las estrategias de tratamiento en bases de datos tales como: *Botplus*, *Google scholar* y *Pubmed*

La información acerca de los fármacos biológicos se ha sacado de artículos de revistas de reumatología y artículos publicados en la base de dato *Pubmed* y *Google scholar* en los últimos 5 años (2015-2020). Para dicha búsqueda se han utilizado las siguientes palabras claves: ``*rheumatoid arthritis*``, ``*treatment strategies*``, ``*biotechnological therapy*``, ``*biosimilars*``. De los resultados obtenidos se seleccionaron 10 artículos, para dicha selección se utilizó criterios de inclusión y exclusión.

- Criterios de inclusión: La antigüedad de los artículos, seleccionando aquellos publicados en los últimos 5 años y artículos en los que se haga referencia a las estrategias de tratamiento y los tratamientos biológicos más recientes.
- Criterios de exclusión: Artículos sin texto completo, artículos de estudios realizados en animales y artículos basados en terapia genética y génica.

4. RESULTADOS

En esta revisión sistemática se realizó una primera búsqueda para identificar los artículos según los filtros comentados en el punto 3, tras dicha búsqueda se identificaron 111 artículos (109 procedentes de la base de dato PubMed, 1 de google scholar y 1 Revista Paraguaya de Reumatología). A continuación, de esos 111 artículos se realizó un cribado en el que se excluyeron 50 artículos por título/resumen, reduciendo el número de artículos incluidos a n=61. Se realizó un segundo cribado en el que se excluyeron 30 artículo por texto incompleto, reduciéndose a n=31 artículos incluidos. Por último se realizó un último cribado en el que se excluyó 21 artículos tras el análisis de texto completo quedándonos un total de n=10 artículos incluidos para nuestra revisión sistemática.

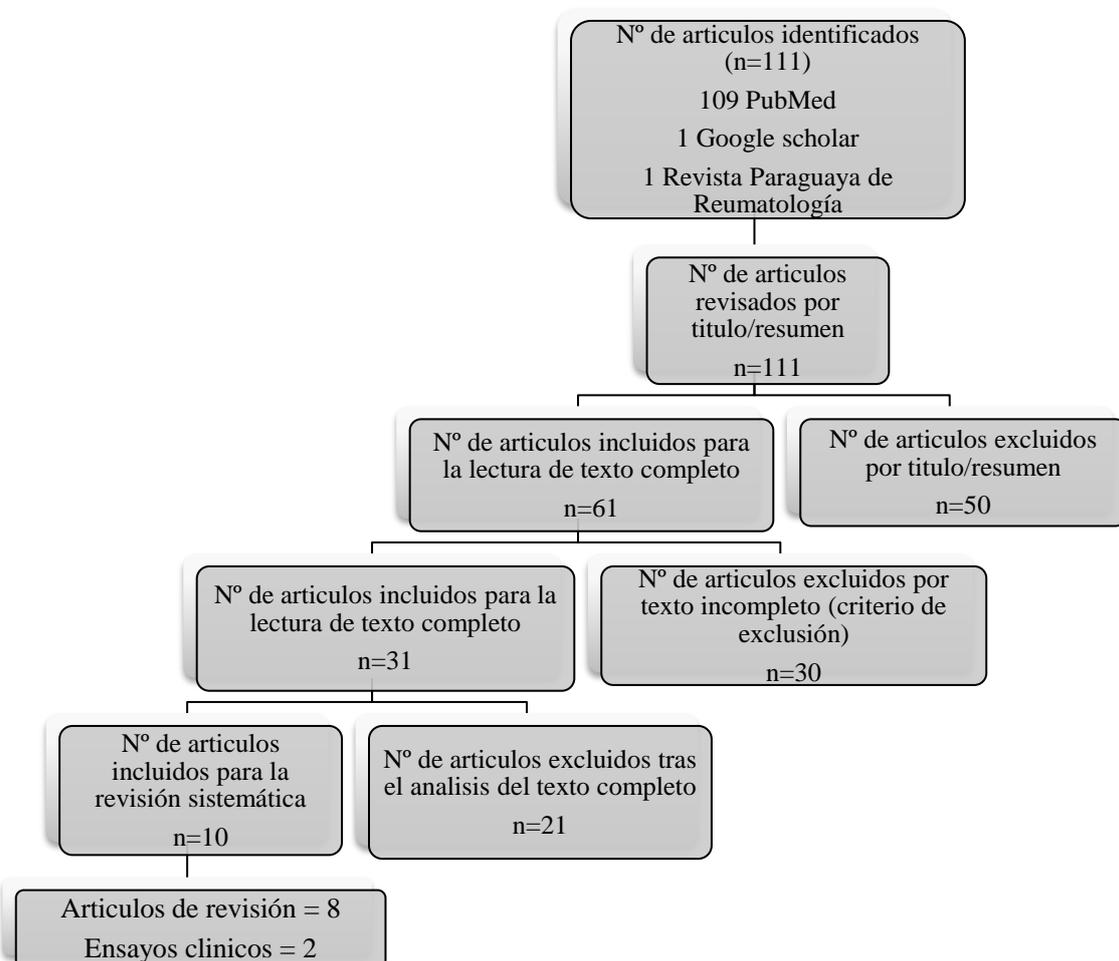


Figura 7-. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios. [Elaboración propia]

Autor y año	Objetivo del estudio
Bullock et al., 2018	Resumen acerca de las opciones de tratamiento clásicas y actuales disponibles para el manejo de pacientes que padecen esta compleja enfermedad.
Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), Cologne, Germany	Resumen sobre las estrategias de tratamiento destinadas a ralentizar o reducir la progresión de la enfermedad
Durán et al., 2016	Evaluar si se utilizaron las dosis óptimas de 25 mg de MTX oral e inyectable por semana en estudios que compararon fármacos biológicos con MTX.
Abreu, 2016	Revisión sobre el uso de metrotexato en artritis reumatoide
Cisneros et al., 2017	En este artículo se resumen los mecanismos de la AR haciendo especial hincapié en las citocinas proinflamatorias, las cuales constituyen varios de los blancos terapéuticos más relevantes para tratar la enfermedad. Además se describen las últimas estrategias de tratamiento biotecnológicos haciendo uso de anticuerpos.
Mahajan y Mikuls, 2018	El propósito de esta revisión es discutir las opciones de tratamiento, haciendo especial hincapié en las terapias novedosas utilizadas para tratar la AR.
Burmester et al., 2016	Comparar la eficacia y la seguridad de la monoterapia con sarilumab con respecto a la monoterapia con adalimumab en pacientes que presentan AR activa y que no deben de seguir con el tratamiento con MTX ya sea por intolerancia o por no obtener una respuesta adecuada.
Cheung y McInnes, 2017	Revisión sobre las futuras dianas terapéuticas en la AR

Senolt, 2019	En esta revisión se describe varios anticuerpos monoclonales nuevos que se encuentra en distintas fases de desarrollo clínico.
Suh et al., 2019	Investigar los resultados clínicos a largo plazo del tratamiento con CT-P10 (biosimilar de <i>Rituximab</i>), en comparación con productos de referencia de <i>rituximab</i> de los EE.UU y la UE (US-RTX y EU-RTX) en AR en un periodo de 48 semanas.

*Tabla 5.-Resumen y objetivo de los artículos incluidos para la revisión sistemática.
[Elaboración propia]*

5. DISCUSIÓN

Haciendo referencia a las estrategias terapéuticas, es importante destacar dos aspectos fundamentales, como es la importancia de un tratamiento precoz con FAME y ser constante en alcanzar el objetivo terapéutico (remisión de la enfermedad), realizando evaluaciones frecuentes al paciente. Dicha estrategia se denomina “estrategia de tratamiento hasta el objetivo o treat to target” (T2T). Para ello el Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos (CADIME) hizo una revisión de las estrategias de tratamiento para la AR según el diagnóstico, creando un algoritmo de tratamiento para esta enfermedad. (Figura 8)

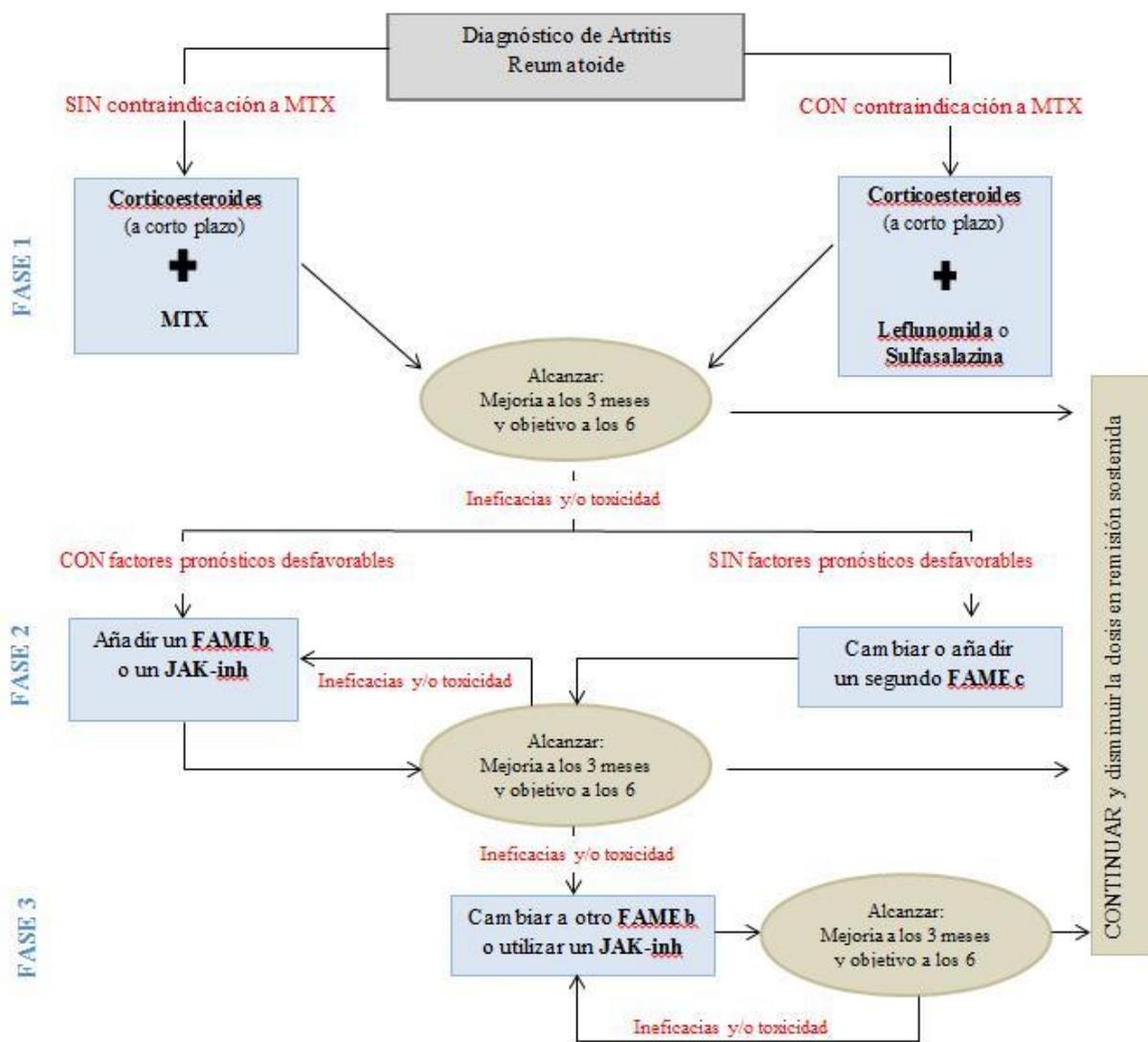


Figura 8.-Algoritmo de tratamiento de la artritis reumatoide. Información obtenida de (Jiménez et al., 2019) y (Smolen et al., 2016). [Elaboración propia]

5.1 TERAPIAS CONVENCIONALES

Bullock et al., 2018 es uno de los artículos incluidos en nuestra revisión sistemática, en él se hace una revisión acerca de las opciones de tratamiento clásicas de la AR. Se estudia el manejo de primera línea en el que se incluyen los medicamentos que reducen la inflamación y el dolor haciendo especial mención a los AINEs y corticosteroides.

El AINEs más antiguo utilizado para aliviar el dolor articular es la *aspirina*, pero actualmente existen otros AINEs más nuevos y que requieren menos dosis diaria como es *ibuprofeno*, estos actúan inhibiendo la ciclooxigenasa, al igual que otros antiinflamatorios, presentan efectos adversos principalmente a nivel gastrointestinal por lo que se recomienda tomarlo con alimentos o con el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones. A día de hoy existe un AINEs aún más nuevo y con un menor riesgo de efectos adversos gastrointestinales, este se denomina *celecoxib* y actúa inhibiendo de forma selectiva la Cox-2.

Por otro lado tenemos un medicamento más potente que los AINEs, estos son los corticoesteroides, pero debido a que presentan mayores efectos secundarios, solo están indicados en cortos periodos de tiempo y a dosis bajas durante los brotes de AR. (Bullock et al, 2018)

Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), Cologne, Germany En esta revisión se hace mención sobre el tratamiento de segunda línea como son los FAME o también lo podemos encontrar como DMARD que corresponden a las siglas en inglés (‘‘disease-modifying antirheumatic drugs’’).

En el inicio de la enfermedad se suele utilizar FAME convencionales (*metotrexato (MTX)*, *leflunomida*, *cloroquina e Hidroxicloroquina* y *sulfasalazina*) siendo el más utilizado en el tratamiento de la AR *MTX*, considerándose el mejor tolerado a largo plazo. Se suele tomar una vez a la semana, por vía oral o como solución inyectable, la dosis habitual oscila entre 15 y 25 mg. Según se ha estudiado, si después de 6 meses con *MTX* en monoterapia la inflamación no se ha reducido se procede a la combinación de *MTX* con otro FAME convencional diferente o con un FAME biológico.

En las investigaciones realizadas sobre los medicamentos para la AR, se considera que un medicamento está funcionando con éxito si se reduce la inflamación de las articulaciones y se produce al menos tres de las siguientes mejoras:

- Alivio del dolor
- Inflamación reducida
- Función articular mejorada

- Mejor calificación general de la salud

En dicho artículo se menciona un análisis con *MTX* el cual duró un año y en él que se obtuvieron los siguientes resultados:

- En 23 de cada 100 personas que tomaron *MTX*, los síntomas se redujeron a la mitad
- Mientras que solo en 8 de cada 100 personas que recibieron placebo, los síntomas se redujeron a la mitad.
- Además también se observó una mejoría en los síntomas de rigidez matutina en personas tratadas con FAME convencionales.

Al igual que otros medicamentos *MTX* también presenta efectos secundarios, algunos de estos efectos se producen debido al efecto que tiene sobre el ácido fólico del organismo. Esto se puede reducir con el uso concomitante de ácido fólico una vez a la semana a dosis bajas (5 a 10 mg). Estudios han demostrado que el uso de *MTX*+ *ácido fólico* ayudó a más de la mitad de las personas que presentaban efectos secundarios, ayudándolos a continuar con el tratamiento con *MTX* y evitar el abandono. (Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), Cologne, Germany, 2020)

A pesar de la efectividad demostrada de *MTX*, Durán et al., 2016, hace una revisión sobre varios ensayos clínicos que comparan medicamentos biológicos junto con *MTX*. En él se concluye que en dichos ensayos se utilizaron dosis subóptimas de *MTX* por lo que esto puede haber favorecido los hallazgos a favor de los tratamientos biológicos, ya que al no usarse la dosis óptima de *MTX* no puede observarse su total efectividad, siendo necesario el uso concomitante de un agente biológico.

Existen evidencias suficientes para apoyar que la absorción de *MTX* por vía oral es variable cuando se administra a dosis mayores de 15 mg por semana, mientras que el *MTX* inyectable administrado a la dosis más alta alcanza niveles terapéuticos más altos y mayor eficacia que el *MTX* oral.

Según los resultados que se obtuvieron ninguno de los estudios utilizó dosis de *MTX* oral superiores a 20 mg por semana y el único estudio con *MTX* inyectable no superó los 15 mg por semana, a pesar de que la Liga Europea contra Reumatismo (EULAR) recomienda aumentar la dosis de *MTX* hasta 25 mg por semana para lograr el control de la enfermedad.

Varios estudios han demostrado que el *MTX* oral presenta una biodisponibilidad variable entre los pacientes. Por otra parte hay evidencias de que el *MTX* subcutáneo presenta una mejor biodisponibilidad a dosis altas siendo más eficaz que el *MTX* oral a la misma dosis. (Durán et al., 2016)

Abreu, 2016 hace una revisión sobre el uso de MTX en la AR, en el cual corrobora los resultados de los estudios expuestos en la revisión de Durán et al., 2016. En dicho artículo se reafirma que la biodisponibilidad del MTX por vía oral en comparación con la vía intramuscular o subcutánea, es buena a dosis bajas, pero a dosis mayores disminuye. Por lo que si la dosis es inferior a 20 mg/semana se recomienda MTX oral al inicio del tratamiento, debido a su bajo coste y fácil manejo.

Escalada de dosis de MTX
Se recomienda una dosis mínima inicial de 10-15 mg/semana
Si se produce una respuesta inadecuada al MTX, se procede a una escalada rápida hasta 20-25mg/semana durante 8 semanas
Se debe de esperar 4 semanas de observación para realizar el escalado terapéutico
Escalado terapéutico: 2,5-5mg cada 2 a 6 semanas según la severidad hasta un máximo de 25 mg/semana

Tabla 6-. Escalada de dosis de MTX. Información obtenida de Revista Paraguaya de Reumatología (Abreu, 2016)

5.2 TERAPIAS BIOLÓGICAS

Como se ha mencionado anteriormente uno de los objetivos de nuestro trabajo es conocer las estrategias de tratamientos de la AR haciendo especial hincapié en los fármacos biológicos y sus dianas terapéuticas. (Figura 9)

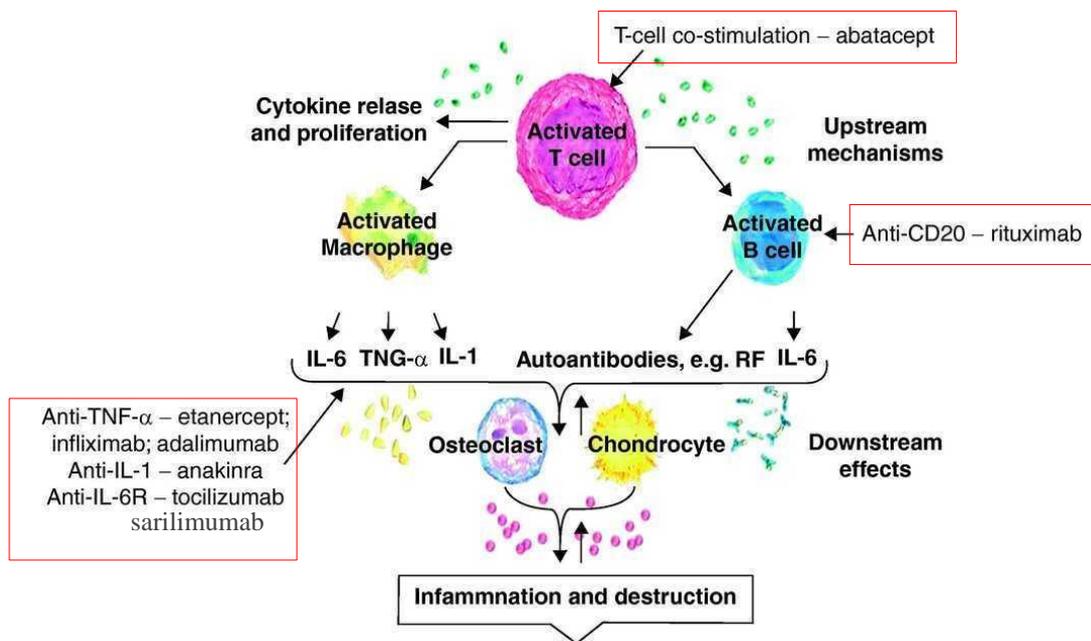


Figura 9-. Dianas terapéuticas de los agentes biológicos utilizados en la artritis reumatoide y de los cuales vamos hacer mención (Chaves et al., 2011).

A partir del año 2000 fue cuando se incorporaron los ya mencionados FAME biológicos, siendo los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF α) los primeros en desarrollarse.

Dentro de estos encontramos 5 anti-TNF α , 4 son anticuerpos monoclonales (*infiximab*, *adalimumab*, *golimumab* y *certolizumab*) y 1 una proteína de fusión del receptor soluble del TNF (p75) que es *etanercept*. El último grupo en incorporarse (a partir de 2015) han sido los FAME sintéticos dirigidos, entre los que destacan los inhibidores de las Janus Quinasas (JAK) (Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos (CADIME), 2019).

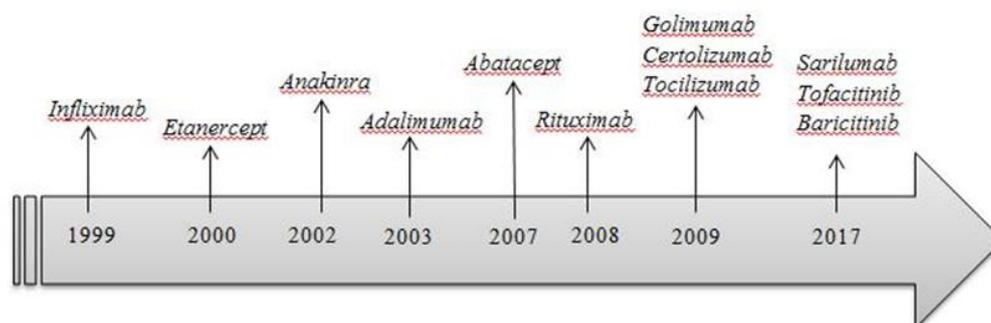


Figura 10-. Cronología de los FAMEb dirigidos a tratar la artritis reumatoide. Información obtenida de (Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos, diapositivas CADIME, 2019) [Elaboración propia].

Cisneros et al., 2017 es otro de los artículos de revisión incluidos, cuyo objetivo es hacer un resumen a cerca de los mecanismos de la AR centrándose especialmente en las citocinas proinflamatorias las cuales juegan un papel fundamental a la hora de los blancos terapéuticos dirigidos al tratamiento de la enfermedad, siendo esto uno de los objetivos a revisar de nuestro trabajo.

La terapia con fármacos convencionales ha sido siempre la primera opción a la hora de tratar la AR pero debido a que no han logrado las expectativas que se esperaban de un tratamiento eficaz y específico, además de que han resultado ser costosos y no están exentos de producir efectos secundarios, se propone un nuevo abordaje terapéutico haciendo uso de la industria biotecnológica con el propósito de diseñar fármacos específicos y dirigidos hacia nuevas dianas terapéuticas.

Dichas estrategias con FAME biológicos están dirigidas especialmente a regular moléculas que juegan un papel importante en la fisiopatología de la AR, como son las citocinas proinflamatorias.

Como hemos mencionado, una de las dianas terapéuticas es el factor de necrosis tumoral (TNF- α , proteína que promueve la inflamación de las articulaciones), estudios han comprobado que el uso de anticuerpos monoclonales antagonista (anti-TNF α) y receptores solubles (TNFR) produce una disminución en la gravedad de la AR mediante la regulación de la actividad proinflamatoria.

El primer agente biológico anti-TNF α dirigido contra la AR y aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en 1999, fue *infliximab* (Anticuerpo monoclonal quimérico humano, inhibe la actividad funcional de TNF-alfa (BotPlus, 2017)).

Dentro de esta línea de tratamiento se han ido diseñando fármacos dirigidos a distintas dianas terapéuticas. En este artículo vamos a hacer especial hincapié en estudios basados en dos blancos terapéuticos como son la IL-6 y la IL-1.

- **IL-6:** El estudio se basó en la administración intravenosa de *tocilizumab* primer anticuerpo humanizado dirigido a inhibir el receptor de IL-6 (BotPlus, 2017). Se llevó a cabo mediante pruebas clínicas aleatorizadas de doble ciego con pacientes humanos que padecían la enfermedad y que no han respondido al tratamiento previo con MTX. Los resultados que se obtuvieron fueron tasas de Escala del Colegio Americano de Reumatología (ACR20) del 61% para los grupos que recibieron 4 mg/kg de *tocilizumab* y 63% para los grupos que recibieron 8 mg/kg, mientras que los que recibieron las dosis de *tocilizumab* acompañada de MTX el porcentaje de ACR20 aumento en ambos grupos obteniéndose el 63% y 74%.
- **IL-1:** Se llevó a cabo la administración subcutánea diaria de *anakinra* (inhibidor de IL-1) en conjunto con MTX y ácido fólico. El modelo experimental se basó en pruebas clínicas aleatorizadas, de doble ciego y en este caso controladas con placebo. Los resultados obtenidos fueron tasas de ACR20 superiores con el tratamiento (38%), que con el placebo (22%).

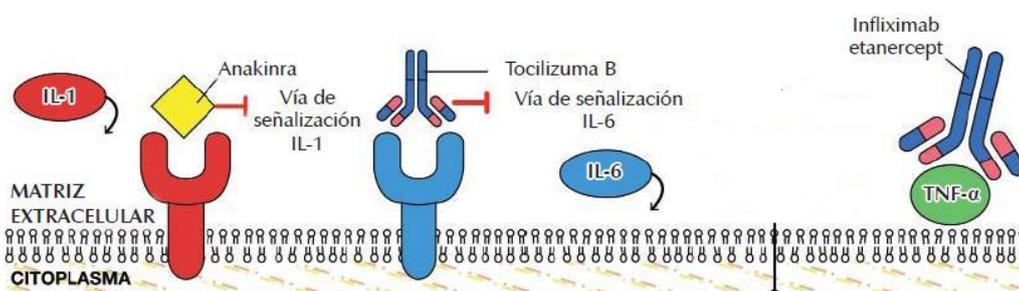


Figura 11-. Esquema del mecanismo de acción a nivel molecular de anticuerpos monoclonales y tratamiento biotecnológicos contra la AR (Cisneros et al., 2017).

Pese a los buenos resultados que ofrecen las terapias biológicas con anticuerpos, hay que destacar que tanto el desarrollo como la producción de altas cantidades de anticuerpos específicos es un proceso costoso y complejo.

Hay que resaltar además, el efecto inmunosupresor que sufren los pacientes asociados al uso de dichos agentes biológicos, esto se ha visto relacionado con un aumento en el riesgo de procesos infecciosos. (Cisneros et al., 2017)

Mahajan y Mikuls, 2018, hacen una revisión en la que se centran en los recientes avances sobre el tratamiento de la AR. En él se hace alusión sobre varias terapias novedosas como es la inhibición de la interleucina IL-6, de la que hemos comentado con anterioridad en Cisneros et al., 2017 sobre *tocilizumab*. En este caso se habla de *sarilumab*, el FAMEb mas nuevo hasta ahora para el tratamiento de la AR, se trata de un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra la subunidad alfa del complejo receptor de IL-6, al igual que *tocilizumab*, pero a diferencia de este, *sarilumab* presenta mayor afinidad por el receptor IL-6.

El bloqueo de IL-6 tiene vital importancia en la AR, ya que produce una disminución en la formación de osteoclastos y una reducción de la erosión ósea.

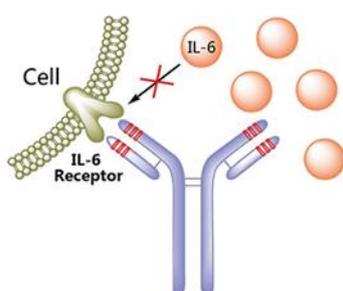


Figura 12.-Mecanismo de acción sarilimumab (Farmaespaña Industrial, 2020).

Sarilumab está indicado en AR activa de moderada a grave cuando existe una respuesta inadecuada o tolerancia al MTX y puede usarse con o sin MTX concomitante. Dicho artículo hace referencia a varios estudios:

- Estudio 1: Se estudiaron pacientes con AR moderada a grave con respuesta inadecuada a MTX en un periodo de un año. Se le administraron *sarilumab* (150 mg o 200mg cada dos semanas) junto con el MTX semanal, esto condujo a un mayor número ACR20 de respuesta al tratamiento (58-66%) frente a placebo (33%).
- Estudio 2: En este caso se incluyeron pacientes que no respondían plenamente a los inhibidores de TNF α y que recibían tratamiento con FAME convencionales. En dicho estudio los beneficios con *sarilumab* fueron similares sobre los obtenidos en el placebo.

- Estudio 3: Se realizó un estudio de comparación directa, aleatorizada y de doble ciego de *sarilumab* (200 mg cada 2 semanas) con *adalimumab* (40 mg cada 2 semanas) en monoterapia. Los resultados obtenidos fueron que *sarilumab* presentó mayores cambios de actividad DAS28 a las 24 semanas frente a *adalimumab*. (Mahajan y Mikuls, 2018)

Siguiendo con la inhibición de la interleucina IL-6 como diana terapéutica, Burmester et al., 2016 hace una revisión sobre la eficacia y la seguridad de la monoterapia con *sarilumab* frente a la monoterapia con *adalimumab* (Anticuerpo monoclonal anti-TNF α) en pacientes que presenta AR activa, ya que el uso de agentes biológicos en monoterapia es una estrategia de tratamiento importante en aquellos pacientes que el uso concomitante con MTX u otros FAME convencionales no es adecuado. Se llevó a cabo a través del estudio **MONARCH**, fue un ensayo de superioridad fase III multicéntrico, aleatorizado, controlado de forma activa, doble ciego, se realizó en 86 centros de estudio en Europa, Israel, Rusia, Sudáfrica, América del sur, Corea del sur y los EE.UU.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir *sarilumab* (200 mg cada 2 semanas) más placebo cada 2 semana (número de pacientes=184) o *adalimumab* (40 mg cada 2 semanas) más placebo (número de pacientes=185), la administración fue por vía subcutánea a través de jeringas precargadas durante 24 semanas. Después de la semana 16 hubo un aumento en la dosis en la administración semanal con *adalimumab* en aquellos pacientes que no lograron una mejoría $\geq 20\%$ en las puntuaciones de las articulaciones sensibles e inflamadas.

El criterio principal que se utilizó para evaluar la eficacia de dichos agentes biológicos fue el cambio desde el valor inicial en la puntuación de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones utilizando la velocidad de sedimentación globular (DAS28-ESR) en la semana 24. Como criterios secundarios se incluyeron la remisión de DAS28-ESR (tiene que presentar un valor $< 2,6$), el Cuestionario de Evaluación de la Salud-Índice de Discapacidad (HAQ-DI), respuestas ACR 20% (ACR20), 50% (ACR50) y 70% (ACR70).

La seguridad se evaluó según la incidencia de efectos adversos (EA) asociados al tratamiento.

Tras el estudio, los resultados que se obtuvieron fueron los siguientes: *sarilumab* demostró ser superior que *adalimumab* desde el inicio en DAS28-ESR. Los pacientes que fueron tratados con *sarilumab* lograron tasas de respuestas más elevadas del ACR 20/50/70 y además tuvieron mejoras más significativas en el cuestionario (HAQ-DI). Hay que destacar que hubo un mayor número de pacientes que alcanzaron la remisión del índice de actividad de la enfermedad en aquellos que recibieron *sarilumab* en comparación con *adalimumab* en la semana 24.

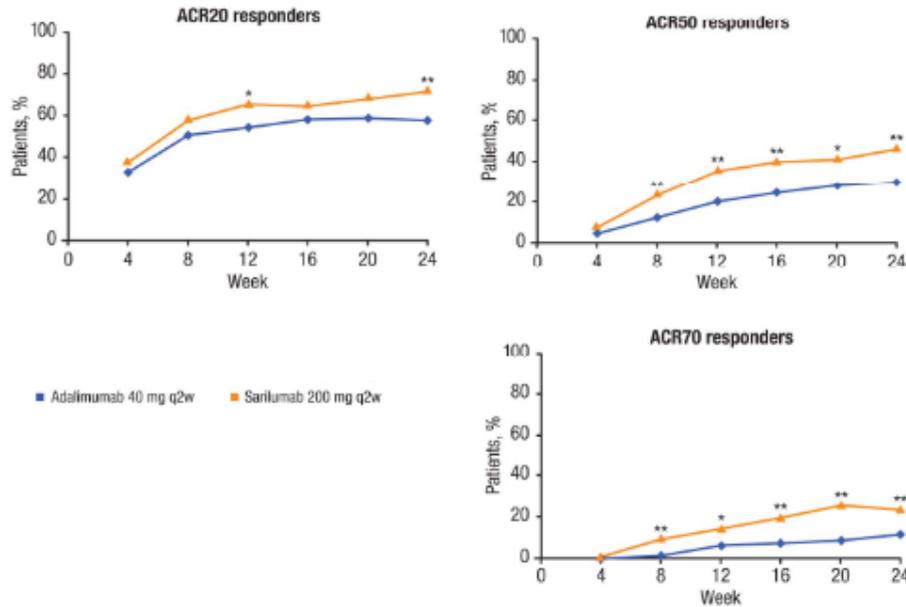


Figura 13-. Diagramas de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 de las semanas 4 a la 24 en pacientes tratados con adalimumab 40 mg y sarilumab 200 mg (Burmester et al., 2016).

Los efectos adversos se presentaron en un 63,6% en aquellos que recibieron *adalimumab* y en un 64,1% con *sarilumab*, entre los que se destacan neutropenia y reacciones en el lugar de inyección (*sarilumab*) y dolor de cabeza y agravamiento de la AR (*adalimumab*). El periodo de tratamiento fue completado en la mayoría de los pacientes, siendo el motivo más común de interrupción la presencia de efectos adversos.

MONARCH mostró que los agentes biológicos dirigidos al bloqueo de IL-6R son efectivos en pacientes que presentan intolerancia o respuesta inadecuada al MTX, demostrando que los antecedentes con MTX no interfieren en la respuesta al tratamiento (Burmester et al., 2016).

Cheung y McInnes, 2017. Actualmente se han obtenido buenos resultados en cuanto a la sintomatología de la AR, la reducción de la inflamación y la actividad de la enfermedad, desde que el abordaje terapéutico dio un giro con el diseño de fármacos biológicos dirigidos específicamente a los agentes causantes de la enfermedad. Sin embargo se sigue investigando nuevas líneas de tratamiento, ya que muchos pacientes no responden satisfactoriamente a los agentes comercializados en la actualidad, además que no siempre se logra una remisión de la enfermedad y no hay que descartar la resistencia de la enfermedad frente al tratamiento. Gracias a que cada vez se entiende mejor la patogenia de la AR, están apareciendo nuevos fármacos dirigidos a nuevas dianas terapéuticas. Según la revisión realizada por Cheung y McInnes sobre las futuras estrategias de tratamiento en la que se hace mención a dos fármacos nuevos (*tofacitinib* y *baricitinib*) de los cuales no hemos hablado hasta el momento.

Dichos fármacos presentan un mecanismo de acción diferente al visto hasta ahora, estos son agentes inmunosupresores selectivos (FAMEd) que actúan inhibiendo distintos subtipos de las cinasas Janus (JAK) (BotPlus, 2017).

Tofacitinib fue el primer inhibidor de JAK (inhibe preferentemente a JAK1 y JAK3). En el artículo se hace alusión a tres ensayos que evalúan su eficacia y su seguridad.

- Ensayo estándar ORAL: Los pacientes que presentaban una respuesta inadecuada al MTX fueron aleatorizados para recibir *tofacitinib* (2 veces al día), *adalimumab* (cada 2 semanas) o *placebo* más MTX de base. Las pruebas realizadas fueron la tasa de respuesta ACR20, HAQ-DI y la escala DAS. Después de 6 meses se obtuvieron los siguientes resultados:

Dosis-Medicamento	%ACR20
Tofacitinib 5mg	51,5%
Tofacitinib 10 mg	52,6%
Adalimumab 40 mg	47,2%
Placebo	28,3%

Tabla 7-. Tasas de respuesta ACR20 a los 6 meses. Información obtenida de Cheung y McInnes, 2017. [Elaboración propia]

Con respecto a las puntuaciones de HAQ-DI hubo reducciones a los 3 meses, y a los 6 meses un alto porcentaje de pacientes lograron la remisión por la escala DAS (< 2,6 puntos).

- Ensayo de exploración ORAL: Se evaluó el método Sharp (mide la progresión de la enfermedad midiendo la evaluación de las radiografías) en los pacientes que recibieron 5 y 10 mg de *tofacitinib* 2 veces al día, observándose en estos una menor progresión radiológica (0,12 y 0,06) frente a 0,47 para el placebo.
- Ensayo ORAL step: En este último ensayo se evaluaron aquellos pacientes que presentaban una respuesta inadecuada a los inhibidores de TNF α . Se comparó la adición de MTX al *tofacitinib* (5 y 10 mg 2 veces al día) con placebo + MTX, dando como resultado tasas de ACR20 más altas *tofacitinib* +MTX (42% y 48%) que placebo+MTX (24%) y mayores reducción en las puntuaciones a los 3 meses en el HAQ-DI.

Baricitinib es otro fármaco inhibidor de JAK, en concreto de JAK1 y JAK2, este ha demostrado eficacia en pacientes con AR después de ser evaluado también por varios ensayos clínicos de fase III. Cheung y McInnes, 2017 analizaron 2 ensayos relacionado con este fármaco:

- Ensayo RA-BEAM: El estudio se llevó a cabo durante 52 semanas con pacientes que padecían AR activa con MTX de base, fueron aleatorizados para recibir 4 mg al día de *baricitinib*, 40 mg cada 2 semanas de *adalimumab* y placebo, este último se cambió a *baricitinib* en la semana 24. En la semana 12 aquellos pacientes que recibieron *baricitinib* presentaban mayor probabilidad a tener una tasa de respuesta ACR20 comparado con aquellos que recibieron *adalimumab* o *placebo* (60%, 71% y 40%). También se observaron cambios favorables en las puntuaciones HAQ-DI y Sharp.
- Ensayo RA-BUILD: En este segundo ensayo se obtuvieron resultados similares al anterior. Se estudiaron pacientes con AR activa y con respuesta inadecuada a los FAME convencionales, estos fueron aleatorizados para recibir 2 o 4 mg al día de *baricitinib* y *placebo*. Aquellos que recibieron *baricitinib* en la semana 12 mostraron tener mayor tasa de respuesta ACR20 que los que recibieron placebo.
Por otro lado los que mostraban una respuesta inadecuada a los inhibidores de TNF α presentaron una mejora tras la administración de *baricitinib*. (Cheung y McInnes, 2017)

Varios autores hacen referencia sobre las nuevas estrategias terapéuticas para tratar la AR como hemos visto con anterioridad, Senolt, 2019 hace una revisión y describe nuevos anticuerpos dirigidos a nuevos objetivos que se encuentran en fases posteriores de desarrollo. Vamos a destacar al factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), es una citocina proinflamatoria, cuya expresión aumenta en el tejido y líquido sinovial haciendo que se produzca la inflamación sinovial característica de la AR.

Actualmente están en estudios varios anticuerpos monoclonales que tienen como blanco terapéutico el GM-CSF. Entre ellos encontramos *mavrilimumab* sobre el que se han realizado estudios en fase IIb:

- I. Un estudio se llevó a cabo en pacientes con AR con respuesta inadecuada a al menos un FAME sintético convencional, frente a pacientes tratados con placebo. Los pacientes tratados con *mavrilimumab* (150,100 y 30 mg) alcanzaron en el ACR20 en la semana 24 en comparación con el grupo que recibieron placebo (73,4%, 61,2%, 50,6% frente a 24,7%) y además se observó respuesta al tratamiento una semana después del inicio del tratamiento.
- II. Otro estudio evaluó la eficacia y la seguridad de *mavrilimumab* y *golimumab* (anti-TNF α) en pacientes con AR que presentaban una respuesta inadecuada a los FAME convencionales. *mavrilimumab* demostró tasas de respuesta más baja que *golimumab* en aquellos con respuesta inadecuada pero eficacia similar a *golimumab* en aquellos pacientes que no respondían a los agentes anti-TNF α .

Otro de los fármacos en estudio es *otilimab*. En julio de 2019 fue anunciado un programa de ensayo clínico de fase III en el que se comparaba *otilimab* con dos agentes con distinto mecanismos de acción como eran *tofacitinib* (inhibidor de JAK) y *sarilumab* (anti- IL-6) mencionados en Cheung, McInnes, 2017 y Burmester et al., 2016, ya que hasta ese momento solo se habían realizado ensayos clínicos en fase Ib. (Senolt, 2019)

Debido al elevado coste de los fármacos biológicos se han diseñado los fármacos biosimilares. Un biosimilar es una versión muy parecida de un fármaco de referencia ya aprobado y que ha demostrado una seguridad y eficacia similar a la de los fármacos de referencia. El biosimilar nunca será completamente igual que su fármaco de referencia.

Actualmente están disponibles biosimilares de los biológicos con mayor experiencia clínica: *etanercept*, *infliximab*, *adalimumab* y *rituximab*.

Suh et al., 2019, hace una revisión sobre los resultados clínicos de un biosimilar en comparación con su fármaco biológico de referencia. En particular en dicho artículo se estudia el FAMEb *rituximab* (RTX) procedente de EEUU (US-RTX) y de UE (EU-RTX) y su biosimilar.

Rituximab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20, el cual produce un agotamiento en las células B expresadas en el antígeno de superficie CD20 en la AR.

Los ensayos controlados aleatorios (ECA) que se han hecho sobre *rituximab* en pacientes con AR activa han demostrado que reduce la progresión del daño articular y mejora la función física. Gracias a dichas evidencias, *rituximab* se aprobó junto al MTX en pacientes con AR con respuesta inadecuada o que han mostrado intolerancia a los anti-TNF α .

El biosimilar el cual hace mención en su revisión Chang-Hee Suh et al., 2019, es *CT-P10*, un biosimilar de *rituximab*. Actualmente está aprobado en Europa, Australia y Corea del Sur para tratar la AR.

En un estudio realizado de fase I, *CT-P10* mostró una farmacocinética equivalente y una eficacia, farmacodinámica, inmunogenicidad y seguridad comparables a las de EU-RTX en pacientes con AR. Por otra parte, un estudio de fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con activos comparó CT-P10 con EU-RTX y US-RTX en paciente con AR. La primera parte de este estudio que corresponde a las primeras 24 semanas, se dividió en dos partes. La primera parte demostró una farmacocinética equivalente entre CT-P10, US-RTX y EU-RTX en las 24 semanas y la segunda demostró que la eficacia de CT-P10 era comparable a un grupo combinado de *rituximab* (pacientes que recibieron US-RTX y EU-RTX). Además los perfiles de farmacodinámica, inmunogenicidad y seguridad resultaron similares entre CT-P10 y el grupo de *rituximab* combinado durante las 24 semanas.

Para investigar la eficacia a largo plazo con CT-P10, el estudio en fase III continuó hasta la semana 48. De los 372 pacientes asignados al azar al fármaco del estudio, 330 (88,7%) completaron el segundo ciclo de tratamiento correspondiente a las 24 semanas siguientes. El cambio en la proteína reactiva DAS28-C desde el inicio hasta la semana 48 fue comparable entre los grupos CT-P10 y *rituximab* combinado (2,7 y 2,6). Por otro lado las tasa de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 en la semana 48 no mostraron diferencias significativas entre los grupos (80,6%, 55,4% y 31,7% para los grupos CT-P10 y 79,8%, 53,9% y 33,7% en los grupos *rituximab* combinado). Dichos resultados apoyaron los obtenidos hasta la semana 24 (Suh et al., 2019).

6. CONCLUSIONES

- Los AINEs y los corticoesteroides necesitan un tratamiento de segunda línea concomitante, como son los FAME convencionales o los biológicos, ya que sus efectos son útiles para aliviar dolor e inflamación.
- La biodisponibilidad de MTX por vía oral es comparable con la de MTX intramuscular o subcutánea a dosis bajas pero a dosis mayores disminuye, por lo que si la dosis es inferior a 20mg/semana se recomienda MTX por vía oral debido a su fácil manejo y bajo coste.
- Estudios confirman que el uso concomitante de MTX con agentes biológicos, presenta una mayor eficacia con respecto a la mejora de los signos y los síntomas.
- Los anti-TNF α son más eficaces en combinación con MTX que en monoterapia, tanto desde el punto de vista del beneficio clínico como de la progresión del daño estructural.
- La monoterapia con sarilumab ofrece una mejora de los signos y los síntomas y las funciones físicas, siendo su eficacia superior a la monoterapia con adalimumab en aquellos pacientes en los que el uso concomitante con MTX u otro FAME convencionales no es adecuado.
- Los perfiles de seguridad tanto de sarilumab como de adalimumab son comparables, aunque adalimumab presenta mayores efectos adversos, esto deriva al abandono por parte de los pacientes en estudios.
- Los nuevos fármacos dirigidos a distintas dianas terapéuticas como es el caso de tofacitinib y baricitinib están mostrando mayor efectividad que los que se obtuvieron en las primeras líneas de investigación, sobre todo en pacientes con respuesta inadecuada a los anti-TNF α .
- Actualmente se siguen investigando fármacos dirigidos a nuevas dianas terapéuticas, como mavrilimumab del cual solo hay estudios en fase II.
- Debido al elevado coste de los fármacos biológicos, se han diseñado los fármacos biosimilares. Aún no existen biosimilares de cada uno de los fármacos biológicos aprobados para la AR, pero los estudios de los ya existentes, demuestran la similitud en cuanto a eficacia, inmunogenicidad, farmacocinética, farmacodinámica y seguridad con sus fármacos de referencia.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Abud Mendoza C, Moreno Valdés R, Oliva Garza DI. Artritis reumatoide. Reumatología para el clínico. [En línea]. México D.F, México: Editorial Alfil, S. A. de C. V. (2011). [Consultado en Julio 2020]. Disponible en: <https://elibro-net.us.debiblio.com/es/ereader/bibliotecaus/40773?page=132-148>.
- Álvarez Lario, B. El libro de la artritis reumatoide. [En línea]. Madrid, España: Ediciones Díaz de Santos. (2016). [Consultado en Agosto 2020]. Disponible en: <https://elibro-net.us.debiblio.com/es/ereader/bibliotecaus?page=64>.
- Antirreumáticos con diana: biológicos, biosimilares y dirigidos [En línea]. [Consultado en octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.cadime.es/bta/bta-2-0-publicados/563-antirreumáticos-con-diana-biológicos,-biosimilares-y-dirigidos>.
- Artritis IL-6. Artritis reumatoide y sus síntomas. [En línea]. [Consultado en septiembre 2020]. Disponible en: <https://www.artritis-il6.es/artritis-reumatoide>.
- Asociación Coordinadora Nacional de Artritis. Artritis reumatoide. [En línea]. [Consultado en octubre de 2020]. Disponible en: <http://www.conartritis.org/todo-sobre-artritis/que-es-la-ar/>
- Bot Plus Web. Base de Datos de Medicamentos del Consejo General de Colegios Farmacéuticos. [En línea]. [Consultado en abril 2020]. Disponible en: [https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/Introducciones%20Farmacologicas/L04 Inmunosupresores .pdf](https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/Introducciones%20Farmacologicas/L04%20Inmunosupresores.pdf)
- Bullock J, Rizvi SAA, Saleh AM, Ahmed SS, Do DP, Ansari RA, Ahmed J. Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment. Med Princ Pract. 2018; 27(6):501-507. <https://doi.org/10.1159/000493390>.
- Burmester GR, Lin Y, Patel R, van Adelsberg J, Mangan EK, Graham NM., et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. Ann Rheum Dis. 2016 May; 76(5):840-847. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210310>.
- Caballero Uribe C. Artritis reumatoide como enfermedad de alto costo. Rev colomb Reum. 2004; 11(3):225-231.
- CADIME: Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos. Diapositivas CADIME_BTA10_34_03.2019 [en línea] [Consultado en Septiembre 2020]. Disponible en: <https://www.cadime.es/bta/bta-2-0-publicados/563-antirreumáticos-con-diana-biológicos,-biosimilares-y-dirigidos>
- Cajas LJ, Casallas A, Medina YF, Quintana G, Rondón F. Pannus y artritis reumatoide: evolución histórica y fisiopatológica. Rev Colomb Reumatol. 2019; 26(2):118-28.

- Cajigas Melgoza JC, Robles San Román M, Ventura Ríos L. Manual de reumatología. México D.F: Editorial Alfil; 2011.
- Carmona L. Epidemiología de la artritis reumatoide. Rev Esp Reumatol. 2002; 29(3):86-89.
- Charlish A. Remedios naturales para artritis y reumatismo.1ª ed. Madrid: Pearson Educación; 2008.
- Chaves Chaparro LM, Salvatierra Ossorio J, Raya Álvarez E. Factores predictores de respuesta a terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatolo Clín. 2011; 7 (2): 141-144.
- Cheung TT, McInnes IB. Future therapeutic targets in rheumatoid arthritis? Semin Immunopathol. 2017 Jun; 39(4):487-500. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0623-3>.
- Cisneros CÁF, Felgueres PMJ, Vela JE, et al. Estrategias terapéuticas para la artritis reumatoide: hacia las terapias biotecnológicas. Investigación en Discapacidad. 2017; 6(2):69-87.
- De Abreu P. Uso de metotrexato en la artritis reumatoide. Rev. parag. reumatol. [En línea]. 2016 [Consultado en octubre de 2020]; 2(1):36-1. Disponible en: <http://www.revista.spr.org.py/index.php/spr/article/view/32>
- Domingo Ruiz MA. Evaluación e impacto de la intervención farmacéutica mediante el seguimiento farmacoterapéutico a pacientes diagnosticados de artritis reumatoide en tratamiento con terapia biológica. [Tesis doctoral]. Granada: Departamento de farmacología, Editorial de la Universidad de Granada 2009.
- Durán J, Bockorny M, Dalal D, LaValley M, Felson DT. Methotrexate dosage as a source of bias in biological trials in rheumatoid arthritis: a systematic review. Ann Rheum Dis. 2016 Sep; 75(9):1595-8. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209383>.
- Familydoctor.org. Artritis reumatoide. [En línea]. [consultado agosto 2020]. Disponible en: <https://es.familydoctor.org/condicion/artritis-reumatoide/?adfree=true>
- Farmaespaña Industrial: Revista profesional para proveedores de la industria farmacéutica. Rodríguez G. ``Cinco hospitales españoles participan en un ensayo clínico con sarilumab para pacientes con COVID-19 en estado grave o crítico`` [en línea]. [Consultado en noviembre de 2020]. Disponible en: <http://www.farmaindustria.com/noticias/cinco-hospitales-espanoles-participan-en-un-ensayo-clinico-con-sarilumab-para-pacient-CUf8I>
- Fundación Española de Reumatología. Artritis reumatoide: qué es, síntomas, diagnóstico y tratamiento [en línea]. [Consultado en Agosto 2020]. Disponible en: <https://inforeuma.com/enfermedades-reumaticas/artritis-reumatoide/>

- García de Veas Silva JL, González Rodríguez C, Hernández Cruz B. Asociación del epítopo compartido, el tabaquismo y la interacción entre ambos con la presencia de autoanticuerpos (anti-PCC y FR) en pacientes con artritis reumatoide en un hospital de Sevilla, España. *Reumatol Clínica*. 2019;15(5):289-95.
- García-Sevillano L. Avances en artritis reumatoide. *An. Real Acad. Farm.*2014; Vol. 80(1):126-150.
- Hernández AS. Células colaboradoras (TH1, TH2, TH17) y reguladoras (Treg, TH3, NKT) en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2009;5(S1):1-5.
- InformedHealth.org [En línea]. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2006-. Rheumatoid arthritis: Medication to prevent joint damage. [Updated 2020 May 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK384457>
- Ivorra JAR. Artritis Reumatoide: una enfermedad sistémica Abbvie Celgene Lilly Pfizer Actelion Gebro MSD.2017.
- Jiménez V, Laínez M del M, Martínez E, Martínez B. Algoritmo de tratamiento de la artritis reumatoide (AR). 2019; 76(6):2017-8.
- Komatsu N, Takayanagi H. Inflammation and bone destruction in arthritis: Synergistic activity of immune and mesenchymal cells in joints. *Front Immunol* 2012; 3. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00077>.
- Lajas C, Abasolo L, Bellajdel B, Hernandez-Garcia C, Carmona L, Vargas E, et al. Costs and predictors of costs in rheumatoid arthritis: a prevalence-based study. *Arthritis Rheum*. 2003 Feb 15; 49(1):64-70.
- López Longo FJ, González Fernández CM, Monteagudo Sáez I, Carreño Pérez L. Autoanticuerpos en la artritis reumatoide. *Revista Española de Reumatología Suplementos*. 2002; 1(1): 27-35.
- Mahajan TD, Mikuls TR. Recent advances in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2018 May; 30(3):231-237. . <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000496>.
- MedlinePlus. Artritis reumatoide. [En línea]. [Consultado en agosto 2020]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/rheumatoidarthritis.html>.
- Morales A. Reumatología. Artritis reumatoide. *Rev Médica de Costa Rica y Centroamerica*.2013; 45 (607):523 - 528.
- Oliva-Gutiérrez E, Martínez-Godoy MP, Zapata-Zúñiga M, Sánchez-Rodríguez SH. Artritis Reumatoide: Prevalencia, inmunopatogénia y antígenos relevantes para su diagnóstico. *Arch Med*. 2012; 8(1):1-7.

- Romero M. Fisiopatología de la Artritis Reumatoide – reumatologomanuelromero.com.2014. [En línea]. [Consultado en Julio de 2020]. Disponible en: <http://www.reumatologomanuelromero.com/2014/01/29/fisiopatologia-de-la-artritis-reumatoide/>
- Sánchez-Ramón S, López-Longo FJ, Carreño L. Interleucinas en la fisiopatología de la artritis reumatoide: más allá de las citocinas proinflamatorias. Reumatol Clin. 2010; 6(SUPPL. 3):20-4.
- Senolt L. Open Peer Review Emerging therapies in rheumatoid arthritis: focus on monoclonal antibodies [version 1; peer review: 2 approved] 2019. <https://doi.org/10.12688/f1000research.18688.1>.
- Smolen JS et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis. 2017; 76(6):960-977.
- Suh CH, Yoo DH, Berrocal Kasay A, Chalouhi El-Khoury E, Cons Molina FF, Shesternya P., et al. Long-Term Efficacy and Safety of Biosimilar CT-P10 Versus Innovator Rituximab in Rheumatoid Arthritis: 48-Week Results from a Randomized Phase III Trial. BioDrugs. 2019 Feb; 33(1):79-91. . <https://doi.org/10.1007/s40259-018-00331-4>.
- Turrión Nieves A, Martín Holguera R, Pérez Gómez A, Álvarez de Mon-Soto M. Artritis reumatoide. Med. 2017; 12(28):1615-25.
- Uceda Montañés J. Análisis de la efectividad y seguridad de las terapias biológicas en una cohorte de 200 pacientes con artritis reumatoide seguidos durante una década. [Tesis doctoral]. Sevilla: Departamento de cirugía, Universidad de Sevilla; 2014.
- Valverde M, Juan A, Rivas B, Carmona LF. Estudio EPISER. Prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población adulta española. Madrid Msd y Soc Española Reumatol. 2001; 1(2375):77-91.