

**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**



**FACULTAD DE FARMACIA**

**DOSIS DE CORTICOIDES EN PACIENTES CON ARTRITIS  
REUMATOIDE Y TRATAMIENTO BIOLÓGICO O INHIBIDORES DE  
JANUS CINASA**

**Autor:** Renato Compagnone

# TRABAJO FIN DE MÁSTER | TFM



FACULTAD DE FARMACIA | Universidad de Sevilla

---

MÁSTER EN ESPECIALIZACIÓN EN FARMACIA  
ESPECIALIDAD GESTIÓN EN OFICINA DE FARMACIA

## DOSIS DE CORTICOIDES EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE Y TRATAMIENTO BIOLÓGICO O INHIBIDORES DE JANUS CINASA

Sevilla, a 12 de julio de 2019

**Autor:** Renato Compagnone

**Tutores:** Dra. Elena M<sup>a</sup> Talero Barrientos y Dr. Alejandro Muñoz Jiménez

**Departamento:** Farmacología





Dra. Elena M<sup>ª</sup> Talero Barrientos, Profesora del Departamento de Farmacología de la Universidad de Sevilla y Dr. Alejandro Muñoz Jiménez, Reumatólogo H. U. Virgen del Rocío ( Sevilla ).

INFORMA, que el presente trabajo titulado: DOSIS DE CORTICOIDES EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE Y TRATAMIENTO BIOLÓGICO O INHIBIDORES DE JANUS CINASA; ha sido realizado, bajo nuestra tutorización y asesoramiento, dentro del Departamento de Farmacología durante el curso académico 2018/19, constituyendo la memoria que presenta el Ldo. Renato Compagnone como Trabajo Fin de Máster del Máster en Especialización Profesional en Farmacia, especialidad gestión en oficina de farmacia, y que cumple los requisitos necesarios para ser presentado como Trabajo Fin de Máster.

Y para que conste, a los efectos oportunos, se expide el presente informe en Sevilla, a 5 de julio de 2019

Fdo.: Dra. Elena M<sup>ª</sup> Talero Barrientos

Dr. Alejandro Muñoz Jiménez

V<sup>º</sup>B<sup>º</sup>

Fdo.: Concepción Pérez Guerrero  
Director del Departamento

## RESUMEN

**Introducción:** La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria autoinmune, caracterizada por una destrucción progresiva del tejido óseo y cartilaginosa, causando deformidad y limitación funcional de la articulación. Además de las manifestaciones articulares, puede afectar a otras localizaciones (pulmón, leucocitos, plaquetas,...). Las nuevas líneas terapéuticas (FAME biológicos o inhibidores de Janus Cinasa) se han sumado a los fármacos moduladores de la enfermedad clásicos (FAME clásicos) con el objetivo de mejorar la enfermedad y generar menos efectos adversos. A estas líneas de tratamiento, se unen de forma tradicional los glucocorticoides (GC), que a veces coexisten durante largos periodos de tiempo, con la posibilidad de aparición de efectos adversos.

**Objetivo:** Analizar el uso concomitante de GG en aquellos pacientes con AR que utilizan terapia biológica o inhibidores de JAK para el control de su sintomatología, y estratificar cuáles son los tratamientos biológicos que menos cantidad precisan.

**Metodología:** Se incluyeron 437 pacientes con AR de un total de 1152 historias clínicas de pacientes con enfermedad autoinmune y en tratamiento con terapia biológica. Los recursos informáticos utilizados fueron el sistema *Diraya*, *Microsoft Office Excell 2007* e *IBM SPSS Statistics 19*.

**Resultados:** Se confirmó una doble positividad (FR/anti-CCP) en los pacientes con AR. Los fármacos biológicos más empleados fueron el etanercept, el adalimumab y el tocilizumab. Casi la mitad de los pacientes tenían prescritos GC, siendo el infliximab el que menos GC necesitaba. El metotrexato fue el FAME clásico más empleado y el que precisa un menor uso conjunto con GC. Considerando la asociación terapia biológica o inhibidores de JAK/GC/sin FAME clásico, los pacientes que empleaban menos GC eran los tratados con el certolizumab y el tocilizumab, a dosis inferiores a la dosis límite que produce efectos secundarios. Sin embargo, el baricitinib y el tofacitinib necesitaban dosis mayores de GC.

**Conclusión:** se confirma que aun un número elevado de pacientes necesita usar GC junto con la terapia biológica, pero a dosis bajas y que el metotrexato actúa como ahorrador corticoideo.

**Palabras clave:** artritis reumatoide, FAME, glucocorticoides, inhibidores de JAK, terapia biológica.

## SUMMARY

**Introduction:** Rheumatoid arthritis (RA) is an inflammatory autoimmune disease, characterized by progressive destruction of bone and cartilage tissue, causing deformity and functional limitation of the joint. In addition to joint manifestations, it can affect other locations (lung, leukocytes, platelets,...). New therapeutic agents (biological DMARDs or inhibitors Janus Kinase inhibitors) have been added to the classic disease modulators (classic DMARD) with the aim of improving the disease and generating fewer adverse effects. Moreover, glucocorticoids (GC) are traditionally linked to these treatment lines, which sometimes coexist for long periods of time, with the possibility of the appearance of adverse effects..

**Objective:** To analyze the concomitant use of GC in those patients with RA who use biological therapy or JAK inhibitors to control their symptoms, and to stratify the biological treatments that require less quantity of GC.

**Methodology:** We included 437 patients with RA from a total of 1152 clinical histories of patients with autoimmune disease and in treatment with biological therapy. The computer resources used were the Diraya system, Microsoft Office Excell 2007 and IBM SPSS Statistics 19.

**Results:** Double positive (RF / anti-CCP) was confirmed in patients with RA. The most commonly used biologic drugs were etanercept, adalimumab and tocilizumab. Almost half of the patients were being treated with GC, with infliximab being the one with the least GC. Methotrexate was the most commonly used classic DMARD and the one requiring less concomitant use with GC. Considering the association biological therapy or JAK / GC inhibitors / without classic DMARD, patients using less GC were those treated with certolizumab and tocilizumab, at doses lower than the limit dose that produces side effects. However, baricitinib and tofacitinib needed higher doses of GC.

**Conclusion:** It is confirmed that a high number of patients need to use GC together with biological therapy, but at low doses and that methotrexate acts as a corticoid saver.

**Key words:** biological therapy, DMARD, glucocorticoids, rheumatoid arthritis, JAK inhibitor.

# ÍNDICE

<b>1.INTRODUCCIÓN</b>	11
1.1.CONCEPTO DE ARTRITIS REUMATOIDE	11
1.2. EPIDEMIOLOGÍA	11
1.3. ETIOPATOGENIA	11
1. 4. FISIOPATOLOGÍA ARTICULAR	12
1. 5. INMUNOPATOLOGÍA	12
1. 6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS	13
1. 6. 1. CLÍNICA ARTICULAR	13
1. 6. 2. CLÍNICA EXTRAARTICULAR	14
1. 7. DIAGNÓSTICO	15
1.8. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	16
1. 8. 1. ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS	16
1. 8. 2. GLUCOCORTICOIDES	17
1. 8. 3. FÁRMACOS ANTIREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD	18
1. 8. 3. 1 FAME SINTÉTICOS CONVENCIONALES	19
1. 8. 3. 2. FAME SINTÉTICOS DIRIGIDOS	21
1. 8. 3. 3. FAME BIOLÓGICOS	22
<b>2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS</b>	28
<b>3. METODOLOGÍA</b>	30
3. 1. TIPO DE ESTUDIO	30
3. 2. PERCEPTIVA ESTACIONAL	30
3. 3. GRUPOS DE ESTUDIO Y CRITERIOS DE SELECCIONES DE PACIENTES	30
3. 4. ELABORACIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS	31
<b>4. RESULTADOS</b>	33
<b>5. DISCUSIÓN</b>	54
<b>6. CONCLUSIONES</b>	59





# ABREVIATURAS

<b>ABA</b>	Abatacept
<b>ACR/ELUAR</b>	Colegio Americano de Reumatología Clasificación / Liga Europea contra el Reumatismo
<b>ADA</b>	Adalimumab
<b>ADN</b>	Ácido Desoxirribonucleico
<b>AINE</b>	Antiinflamatorios No Esteroideos
<b>ANTI-CCP</b>	Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados
<b>ANTI-CD20</b>	Anticuerpo monoclonales CD20
<b>AR</b>	Artritis Reumatoide
<b>BARI</b>	Baricitinib
<b>BIOBADASER</b>	Registro Español de Acontecimientos adversos de Terapias Biológicas en Enfermedades Reumáticas
<b>CZP</b>	Certolizumab
<b>COX1</b>	Ciclooxigenasa1
<b>COX2</b>	Ciclooxigenasa2
<b>CTLA-4</b>	Antígeno 4 del Linfocito T Citotóxico
<b>DMARDs</b>	Disease-modifying anti-rheumatic drugs
<b>EA</b>	Efecto adverso
<b>EHS</b>	Eje Hipotálamo – Hipofisario - Suprarrenal
<b>EPISER</b>	Estudio de Prevalencia e Impacto de las Enfermedades Reumáticas, por la Sociedad Española Reumatológica
<b>ETN</b>	Etanercept
<b>FAB</b>	Fragmentos de anticuerpos con unión a antígeno
<b>FAME</b>	Fármacos Modificadores de la Enfermedad
<b>FDA</b>	Food & Drug Administration
<b>FR</b>	Factor Reumatoide
<b>GC</b>	Glucocorticoide
<b>GOLI</b>	Golimumab
<b>HCQ</b>	Hidroxicloroquina
<b>HLA-DRβ1</b>	Complejo de Histocompatibilidad mayor de clase II, DRβ1
<b>HTA</b>	Hipertensión arterial
<b>ICAM-1</b>	Molécula de Adhesión Intercelular-1
<b>INF</b>	Infliximab
<b>Ig</b>	Inmunoglobulinas
<b>IgG</b>	Inmunoglobulina G
<b>IgM</b>	Inmunoglobulina M
<b>IL</b>	Interleucina
<b>IM</b>	Administración intramuscular

<b>IV</b>	Administración intravenosa
<b>JAK</b>	Encima Janus Cinasa
<b>LEF</b>	Leflunomida
<b>MTX</b>	Metotrexato
<b>PCR</b>	Proteína C Reactiva
<b>PEG</b>	Pegol
<b>RNA</b>	Ácido Ribonucleico
<b>RTX</b>	Rituximab
<b>SAS</b>	Servicio Andaluz de Salud
<b>SC</b>	Administración subcutánea
<b>SSZ</b>	Sulfasalazina
<b>TBC</b>	Tuberculosis
<b>TCZ</b>	Tocilizumab
<b>TH1</b>	Linfocitos "T helper1"
<b>TNF</b>	Factor de Necrosis Tumoral
<b>TOFA</b>	Tofacitinib
<b>VHB</b>	Virus Hepatitis B

## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1. 1. CONCEPTO DE ARTRITIS REUMATOIDE**

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica de las articulaciones y de etiología desconocida. En la articulación afectada la inflamación se localiza a nivel de la membrana sinovial caracterizada por dolor, hinchazón, sensación de entumecimiento y rigidez de la misma. Este tipo de trastorno puede afectar a los pacientes a corto plazo y se habla de “artritis aguda” o a largo plazo y durar más tiempo y en este caso es definida como “artritis crónica”. La patología de esta enfermedad es muy peculiar porque la inflamación articular no constituye la única parte del cuerpo afectada, sino que también presenta manifestaciones extra-articulares dañando o inflamando a otros órganos y sistemas fuera de la articulación. El deterioro progresivo no controlado tanto a nivel articular como extra-articular, acaba provocando deformidad, incapacidad funcional y disminución de la expectativa de la vida de los pacientes con AR (Blanco et al., 2004). Esto último ha sido confirmado por varios estudios con una reducción de esperanza de vida de seis a siete años por cada paciente (Björnådal et al., 2002).

### **1. 2. EPIDEMIOLOGÍA**

La AR es la forma más común de artritis crónica con una prevalencia entre el 0,3-1% de toda la población mundial. Además, un estudio realizado en España (EPISER 2000) ha confirmado que un 0,5% de la población padece AR, datos que concuerdan con los de otros países europeos (Carmona et al., 2002). Es más común en mujeres que en hombres, alcanzando una proporción 3:1. Puede aparecer en cualquier edad; normalmente en las mujeres es más precoz, apareciendo entre los 40-60 años, mientras en los hombres aparece unos años más tarde. Se piensa que la AR es la causa más frecuente de incapacidad potencialmente tratable en el mundo occidental (Alperi et al., 2014).

### **1. 3. ETIOPATOGENIA**

Aunque las causas desencadenantes del proceso inflamatorio típico de la AR no están claras, se sabe que es un proceso autoinmune, en el que las células del sistema inmunitario del organismo atacan a las articulaciones.

Esta enfermedad se caracteriza por la intervención de factores genéticos, ambientales y microbiológicos, que intervienen en el desarrollo de la reacción autoinmunitaria (Viatte et al., 2013). En relación a los factores genéticos, más de treinta genes están involucrados en la susceptibilidad y la gravedad de la enfermedad, destacando determinados alelos del gen del complejo mayor de histocompatibilidad HLA-DRB1 (Raychaudhuri et al., 2012).

Por otro lado, el factor ambiental mejor definido como desencadenante de esta enfermedad es el tabaquismo. Finalmente, también se ha postulado el papel de determinados agentes infecciosos en la patogenia de la AR, entre los que se incluyen algunos virus como el virus de Epstein-Barr y los retrovirus, así como las micobacterias (Viatte et al., 2013).

#### **1. 4. FISIOPATOLOGÍA ARTICULAR**

La inflamación crónica de la membrana sinovial es la más relevante en la AR, debido a una activación anómala del sistema inmunitario, caracterizada principalmente por un infiltrado inflamatorio compuesto de células mononucleares como macrófagos, linfocitos T y linfocitos B, así como en menor medida de mastocitos o células dendríticas. La peculiaridad de la AR es una hipertrofia sinovial que recubre el cartílago articular, que viene denominada también como formación de “pannus”, producida por el crecimiento e hiperplasia de los sinoviocitos, que forman capas y se intercalan con los macrófagos. Como consecuencia se desarrolla un proceso llamado neoangiogénesis por el aporte nutritivo necesario a esta membrana hiperplásica. El pannus está directamente relacionado con la destrucción del cartílago articular y del hueso subcondral (Alperi et al., 2014).

#### **1. 5. INMUNOPATOLOGÍA**

Las tres características principales de la AR son la creación de autoanticuerpos, la alteración funcional de los linfocitos T y los cambios epigenéticos, desencadenando un proceso inflamatorio con producción de citocinas pro-inflamatorias responsables de perpetuar la inflamación.

Los linfocitos T presentes, una vez activados, estimulan a las células B autoreactivas y la consecuente producción de autoanticuerpos, produciendo el factor

reumatoide (FR) y los anticuerpos antipéptido citrulinado cíclico (ANTI-CCP). El FR es un anticuerpo, que suele ser de clase IgM, capaz de unirse a la fracción cristalizante de la región constante de la IgG. Este anticuerpo puede detectarse en un 70-90% de los pacientes con AR, aunque no es específico de esta enfermedad, ya que también puede estar presente en otras patologías, así como en un 8% de los individuos sanos, pudiendo aumentar con la edad.

Los anticuerpos ANTI-CCP son capaces de reconocer diferentes proteínas en su forma citrulinada. La citrulinización es un proceso metabólico en el que los residuos de arginina de las proteínas se transforman enzimáticamente en citrulina. Estos anticuerpos son más específicos de la AR, pudiéndose detectar en un 60-80% de los pacientes con esta enfermedad y con una especificidad del 91-98% (Alperi et al., 2014). Se ha descrito una relación muy estrecha entre el tabaquismo y el desarrollo de AR con presencia de los anticuerpos ANTI-CCP (Klareskog et al., 2006). También se han detectado modificaciones de tipo epigenético en pacientes con AR como la metilación del ADN y la acetilación de histonas, que justificaría la respuesta anormal de las células (Klein y Gay, 2013).

## **1. 6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

La AR es una enfermedad sistémica con amplias manifestaciones clínicas de forma leve a grave, donde la artritis domina el cuadro clínico hasta llegar a manifestaciones orgánicas. Las principales manifestaciones clínicas son: dolor de ritmo inflamatorio con tumefacción de la articulación, rigidez o entumecimiento (tras reposo prolongado como al levantarse de la cama por la mañana), deformidad articular que aparece en la fase avanzada con una invalidez progresiva con dificultad para moverse y desarrollar actividades de la vida cotidiana, así como atrofia muscular debida a la reducida movilidad.

### **1. 6. 1. CLÍNICA ARTICULAR**

La artritis afecta principalmente a las pequeñas y medianas articulaciones; las primeras en ser afectadas suelen ser los nudillos de las manos, las muñecas y los pies, con frecuencia y de forma simétrica. También puede afectar otras zonas del cuerpo como codos, hombros, rodillas, tobillos, cadera y columna vertebral. La afectación de

las articulaciones más profundas se suele detectar la mayoría de las veces debido a síntomas de dolor y limitación funcional, por la complejidad de realizar un correcto diagnóstico.

## 1. 6. 2. CLÍNICA EXTRAARTICULAR

La AR puede presentar manifestaciones extraarticulares y comorbilidades que se encuentran recogidas en las Tablas 1 y 2, respectivamente.

**TABLA 1 : MANIFESTACIONES SISTÉMICAS DE LA ARTRITIS REUMATOIDE**

Pulmonares	Pleuritis (uni o bilateral), enfermedad pulmonar intersticial, nódulos pulmonares.
Cardíacas	Pericarditis.
Cutáneas	Nódulos subcutáneos, úlcera, atrofia.
Neurológicas	Síndrome del túnel carpiano, mononeuritis múltiples, mielopatía secundaria a subluxación atloidoaxoidea.
Hematológicas	Síndrome de Felty (AR+ neutropenia+ esplenomegalia), "pseudo síndrome de Felty" (leucemia de linfocitos grandes granulares).
Oculares	Síndrome de Sjögren, escleritis.
Renales	Glomerulonefritis focal mesangioproliferativa.
Musculoesqueléticas	Osteoporosis, fracturas óseas.
Oncológicas	Linfomas (relación con la intensidad de la actividad en la AR).
Otras	Vasculitis, amiloidosis (elevación de la proteína Amilode-A sérica en fase activa de la AR).

**TABLA 2 : COMORBILIDADES ASOCIADAS A LA ARTRITIS REUMATOIDE**

Pulmonares	Neumonitis tóxicas (por fármacos).
Cardíacas	Arteriosclerosis (cardiopatía isquémica, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, etc.).
Cutáneas	Atrofia (por uso de esteroides).
Hematológicas	Citopenia iatrogénica.
Oculares	Cataratas (asociado a la toma de corticoides a bajas dosis de forma mantenida).
Renales	Toxicidad renal por fármacos.
Digestivas	Secundarias a la toma de fármacos: úlcera gastroduodenal, hemorragia digestiva y perforación.
Musculoesqueléticas	Debilidad y atrofia muscular, osteoporosis, fracturas óseas.
Oncológicas	Cáncer de piel no melanoma (en relación con terapias anti- TNF). Cáncer de pulmón (probablemente debido al hábito tabáquico de los pacientes).
Infeciosas	Artritis sépticas, infecciones oportunistas.

En estos pacientes es muy frecuente la superposición con el síndrome de Sjögren, caracterizado por la inflamación de las glándulas que lubrican diferentes órganos como los ojos, la producción de saliva a nivel bucal y de líquido vaginal.

Otros órganos afectados suelen ser el pulmón, con un derrame pleural y acumulo de líquido en la pleura. Esta manifestación es muy frecuente y por suerte suele desaparecer y no ser grave. Otras complicaciones son de tipo cardiovascular con pericarditis o arritmia, ocular con episcleritis, neurológico con mononeuritis y renal. Todas estas complicaciones suelen ser más frecuentes en pacientes en estado avanzado y mal controlados.

Además, los pacientes con AR suelen presentar mayor incidencia de osteoporosis y aterosclerosis por eso es muy importante reducir los factores de riesgo como el tabaquismo, las dislipemias y la presión arterial elevada, así como realizar ejercicio de forma regular (Smolen et al., 2010).

## 1. 7. DIAGNÓSTICO

Los criterios diagnósticos de la AR utilizan la clasificación ACR/EULAR 2010 (Tabla 3) (Aletaha et al., 2010).

**TABLA 3 : CRITERIOS DEL COLEGIO AMERICANO DE REUMATOLOGÍA CLASIFICACIÓN / LIGA EUROPEA CONTRA EL REUMATISMO (ACR/EULAR) 2010 PARA CLASIFICACIÓN DE LA ARTRITIS REUMATOIDE**

<b>Afectación articular<sup>a</sup></b>	
1 Articulación grande	0
2-10 Articulaciones grandes	1
1-3 Articulaciones pequeñas (con o sin afectación de articulaciones grandes)	2
4-10 Articulaciones pequeñas (con o sin afectación de articulaciones grande)	3
> 10 Articulaciones (al menos una pequeña) <sup>b</sup>	5
<b>Serología<sup>c</sup></b>	
Anticuerpos anti-CCP y FR ambos negativos	0
Anticuerpos anti-CCP y FR ambos positivos (títulos bajos)	2
Anticuerpos anti-CCP y FR ambos positivos (títulos altos)	3
<b>Reactantes de fases agudas</b>	
PCR y VSG normales	0
PCR y VSG elevados	1
<b>Duración de los síntomas</b>	
< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1

**A.** La afectación articular se refiere a cualquier articulación dolorosa o inflamada en la exploración, que puede ser confirmada por pruebas de imagen. Las articulaciones interfalángicas distales, primeras carpometacarpianas y primeras metatarsofalángicas son excluidas de la valoración. Articulaciones grandes: hombros, codos, caderas, rodillas y tobillos. Articulaciones pequeñas: metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, segunda a quinta metatarsofalángicas, interfalángicas del pulgar y muñecas. **B.** En esta categoría, al menos una articulación afectada debe ser pequeña. Puede incluir combinaciones de grandes y pequeñas, así como otras articulaciones en distintas localizaciones (temporomandibular, acromioclavicular, esternoclavicular, etc.). **C.** Se consideran títulos bajos valores  $\leq 3$  veces mayores que el límite superior de la normalidad. Títulos altos, valores  $> 3$  veces el límite superior de la normalidad. En caso de que solo conozcamos si el FR es positivo o negativo (y no su titulación), un resultado positivo se puntuará como positivo-bajo. Anticuerpos anti-CCP: anticuerpos antipeptidocitrulinados; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

## **1. 8. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO**

### **1. 8. 1. ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE)**

Ante la sospecha de una AR de comienzo reciente el primer abordaje terapéutico son los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), simultáneamente con controles de serología, para poder establecer un diagnóstico preciso y de forma precoz.

Los AINE son compuestos con estructuras químicas muy heterogéneas que actúan reduciendo la producción de moléculas pro-inflamatorias (eicosanoides) en los focos inflamatorios, con efecto analgésico y antiinflamatorio moderado (petradiaz, 2011).

Los AINE ejecutan su mecanismo de acción a través de la inhibición de las dos isoformas de la ciclooxigenasa (COX): COX-1 y COX-2, con diferente selectividad según el tipo de AINE.

Los principales efectos adversos de estos fármacos son de tipo gastrointestinal leves-moderados (con náuseas, pirosis, dispepsia, gastritis, dolor gástrico, diarrea o estreñimiento) y más graves, aunque menos frecuentes, como la úlcera gastroduodenal, las hemorragias y las perforaciones (Drini, 2017). A nivel renal, pueden producir retención de sodio y agua, responsable de la aparición de edemas distales, pero también es pueden poner de manifiesto o agravar una insuficiencia cardíaca o una hipertensión. Por último, producen efectos cardiovasculares (Antman, 2017), que parecen más evidentes con el uso prolongado de inhibidores de la COX-2.

La elección de un tipo u otro de AINE depende sustancialmente del tipo de paciente y su índice de riesgo relacionado con los efectos secundarios de los mismos.



## 1. 8. 2. GLUCOCORTICOIDES

Los glucocorticoides (GC) siguen ocupando un lugar importante en el tratamiento de la AR. Actúan a través de la interacción con un receptor específico, denominado receptor de GC, que se encuentra en el citoplasma de la célula. Una vez que el GC se une al receptor, éste se activa e interacciona con el ADN, estimulando la transcripción del ARN mensajero. Los GC influyen en la expresión genética de distintas proteínas con diferentes mecanismos y eso podría explicar en parte la variabilidad de la respuesta farmacológica. Estos fármacos reducen la respuesta inflamatoria aumentando la expresión de varios genes, incluyendo una proteína denominada lipocortina (Flower y Rothwell, 1994). Esta proteína presenta propiedades antiinflamatorias porque suprime la actividad de la fosfolipasa A2, responsable de liberar el ácido araquidónico de los fosfolípidos de membrana, que es transformado por la vía lipooxigenasa y la vía COX a los diferentes eicosanoides. Los GC producen inmunosupresión a nivel celular más que humoral, con disminución de la acción de los monocitos y macrófagos así como de la producción de citocinas proinflamatorias interleucina ( IL-1,IL-2) y el factor de necrosis tumoral alfa ( TNF- $\alpha$ ) (Guyre et al., 1988).

Los GC tienen una vida media bastante larga y una degradación metabólica más lenta. En relación a la supresión del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (EHS), varios estudios han demostrado que ocurre con dosis superiores a 5mg/día de prednisona o equivalente (Spiegel et al., 1979). Los GC más utilizados son los de semivida plasmática corta e intermedia como la prednisona y el deflazacort. Estos fármacos se emplean por vía oral a dosis bajas (menos de 7,5 mg GC) en el tratamiento crónico de la AR. Sin embargo, las dosis medias (entre 7,5-30 mg/día) están indicadas para el control de los síntomas sistémicos o brotes (Caldwell y Furst, 1991). El aumento de las dosis terapéuticas incrementa el efecto antiinflamatorio, pero también los efectos secundarios, por eso es recomendable reducir la dosis o asociar un inmunosupresor. Para síntomas graves las dosis son de 1 mg/kg/día y para tener un efecto mayor se recomienda dividir la pauta en 4 dosis. Existe también la posibilidad de administrar el fármaco en días alternos para reducir los efectos secundarios con los mismos resultados terapéuticos. La mayoría de las veces los efectos secundarios obligan a reducir la dosis de los GC de forma temprana con la enfermedad bajo

control. Esa reducción tiene que ser vigilada para evitar que se reactive la enfermedad que se está tratando y controlar la deficiencia de cortisol como consecuencia de la supresión EHS (Buttgereit et al., 2002).

Los estudios realizados sobre la retirada de GC no indican de manera precisa cuál es la forma correcta para reducir la dosis. Existen dos situaciones en las que es necesaria la suspensión rápida de la terapia como la psicosis aguda inducida por GC o el desarrollo de una úlcera corneal por una infección por herpes virus. Varios autores han mostrado cuál es la pauta mejor para la retirada de estos fármacos y que la estrategia tiene que ser personalizada (Richter et al., 2002). Sin embargo, la reducción rápida e inadecuada de GC puede producir “el síndrome de retirada de corticoides” que se manifiesta con síntomas de artromialgias, náuseas, vómitos, letargia y fiebre.

Los efectos secundarios relacionados con el uso de GC incluyen efectos endocrino-metabólicos (síndrome de Cushing, obesidad, diabetes mellitus, coma hiperosmolar, hipocalemia y alcalosis), cardiovasculares (hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca congestiva por retención hidrosalina), gastrointestinales (úlceras pépticas, pancreatitis y perforación gástrica), musculoesqueléticos (osteoporosis, osteonecrosis aséptica y miopatía), neuropsiquiátricos (psicosis, hipertensión intracraneal benigna y depresión), oculares (cataratas, glaucoma y exoftalmos) dermatológicos (hirsutismo, acné, fragilidad capilar, estrías violáceas atróficas, retraso en la curación de las heridas e infecciones), retraso de crecimiento y supresión del EHS (Blanco et al., 2004).

Los GC en embarazo y lactancia son bien tolerados, aunque existen algunos que pueden cruzar la placenta o pasar a la leche materna, causando efectos secundarios en el feto o el bebé, respectivamente. De todas formas, en ambos casos el medicamento de elección es la prednisona porque la placenta inactiva su efecto y también en la lactancia ya que se detectan niveles muy bajos en la leche materna.

### **1. 8. 3. FÁRMACOS ANTIREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD**

Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) suponen la base farmacológica para el tratamiento de la AR por su capacidad de retrasar o evitar la destrucción articular y preservar la integridad y la función articular (Pincus et al., 2002). Dentro de los FAME hay tres grandes grupos principales: los FAME sintéticos

convencionales, los sintéticos dirigidos (pequeñas moléculas) y los FAME biológicos (Cannella y O'Dell, 2003). A continuación, se detallan los principales fármacos de cada grupo.

### **1. 8. 3. 1 FAME SINTÉTICOS CONVENCIONALES**

Los FAME tradicionales son la base del tratamiento de la AR. Su inicio de forma precoz evita la progresión de la enfermedad y por consiguiente, la destrucción articular (Vermeer et al., 2013). Los fármacos más utilizados de esta familia son el metotrexato, la leflunomida, la hidroxicloroquina y la sulfasalazina.

- **METOTREXATO**

El metotrexato es el fármaco de elección y por tanto, el utilizado con más frecuencia y es considerado el patrón oro, debido a los estudios observacionales clínicos que han demostrado la superioridad de este fármaco (Kremer, 2001). Su mecanismo de acción en la AR es desconocido, pero se sabe que actúa de forma directa sobre el sistema inmunitario durante el proceso inflamatorio. La administración puede ser por vía oral o subcutánea, la cual se reserva para cuando aparece intolerancia digestiva. Su metabolismo es a nivel hepático y sus metabolitos se excretan por vía renal. La dosis del metotrexato es semanal tanto en monoterapia como en asociación con otros medicamentos (Moreland et al., 2012). La evidencia clínica en los últimos años indica que su eficacia aumenta al incrementar la dosis hasta los 25mg por semana y cambiando la administración oral por la parenteral.

La principal causa de suspensión de este fármaco son sus efectos secundarios, incluyendo la hepatotoxicidad y toxicidad medular (leucopenia, trombopenia, anemia megaloblástica y pancitopenia). También se han detectado casos de linfomas de células B (Kremer, 2001). Por este motivo, es muy importante realizar controles mensuales con hemograma y bioquímica hepática y renal, hasta alcanzar la dosis estable y después cada 6-8 semanas. Estos efectos adversos, así como las aftas, náuseas, diarrea y alopecia pueden disminuir con la administración de ácido fólico (5-10mg/semana), el cual debe ser administrado tras 24-28 horas de la última dosis del metotrexato, sin que esto afecte a la eficacia de este último. En caso de toxicidad grave se trata con ácido folínico.

Su uso está contraindicado en el embarazo por sus efectos teratógenos y abortivos y tampoco debe ser utilizado durante la lactancia.

El fármaco puede emplearse en monoterapia o bien asociado a otros FAME convencionales, FAME sintéticos dirigidos o biológicos (Marengo de la Fuente y Solís, 2009).

- **LEFLUNOMIDA**

La leflunomida es un derivado isoxazólico que se convierte en el metabolito activo en la mucosa intestinal y en el plasma e interfiere con la síntesis de pirimidinas. Actúa inhibiendo la enzima dihidroorotato deshidrogenasa con depleción de pirimidina intracelular y reducción de la síntesis de ARN. El metabolismo de este fármaco puede producirse tanto en la pared gastrointestinal como en el hígado. Tiene una vida media prolongada, detectándose niveles del fármaco durante varios meses tras la suspensión del tratamiento, sin alterar la función renal.

Los efectos adversos son cutáneos, gastrointestinales (dolor abdominal, dispepsia y náuseas), pérdida de peso, alopecia reversible y elevación de las transaminasas. Se recomienda realizar controles de hemograma y bioquímica hepática al mes de iniciar el tratamiento y después cada 2 meses (Blanco García et al., 2004). Se han descrito casos de hipertensión arterial. La leflunomida es teratogénico, de ahí que se recomienda el uso de anticonceptivos durante el tratamiento. La discontinuación o la interrupción del mismo no es suficiente antes de planear un embarazo dada su larga vida media. En la lactancia también está contraindicado (Cassina et al., 2012).

Su administración es únicamente por vía oral, con una dosis óptima de 20mg al día. Su excreción es mayoritariamente por las heces y sólo un tercio se elimina por la orina. Su vida media es de aproximadamente 15 días, pero sus metabolitos activos pueden tardar hasta 2 años en descender a valores plasmáticos indetectables (Blanco García et al., 2004). Debería ser utilizado con precaución en pacientes con insuficiencia renal y no está recomendado en pacientes con enfermedad hepática porque su función es necesaria para la conversión de la leflunomida en un metabolito activo.

- **HIDROXICLOROQUINA**

La hidroxiclороquina es un FAME que tiene una eficacia algo menor que los anteriores, aunque presenta menos toxicidad. Este fármaco es eficaz en pacientes con

una enfermedad reciente que aún tiene un reducida actividad inflamatoria (Kremer, 2001). Su mecanismo de acción exacto es desconocido, pero parece que interfiere en el procesamiento antigénico e inhibe enzimas lisosomales, la liberación de IL-1 y la respuesta linfocitaria y polimorfonuclear. El comienzo de acción es lento y puede variar entre el 1º y el 6º mes. Su administración es por vía oral y su absorción no disminuye con los alimentos, tiene una vida media de 40 días y se excreta por el riñón. El efecto secundario más frecuente de este fármaco es la retinopatía maculopática y para una correcta monitorización del tratamiento es recomendable efectuar controles oftalmológicos anuales para prevenir la toxicidad (Melles y Marmor, 2014).

En general suele ser bien tolerada con mínimos efectos secundarios graves, y con una toxicidad dosis-dependiente. La mayoría de los efectos adversos ceden espontáneamente y otros lo hacen al reducir la dosis. Por su larga vida media y acumulación en los tejidos, no evita la exposición al feto cuando se suspende en el momento de la concepción o durante el embarazo. No obstante, a pesar de que se ha demostrado su traspaso a través de la placenta, no se ha confirmado la producción de daño al feto, ni afectación a nivel ocular en niños nacidos de madres que recibían tratamiento con la hidroxicloroquina durante el embarazo.

- **SULFASALAZINA**

La sulfasalazina es un fármaco muy eficaz en los estadios precoces de la enfermedad. Su mecanismo de acción es la inhibición de la migración de los polimorfonucleares y de la angiogénesis, así como la reducción de la respuesta linfocitaria. El componente activo es la sulfapiridina y su efecto es independiente de la concentración sérica alcanzada (Kremer, 2001). Su administración es por vía oral y la absorción no se ve interferida con la comida, se excreta por las heces y es metabolizada en el hígado. Normalmente es bien tolerada y los efectos secundarios más frecuentes (náuseas, vómitos y dolor abdominal) aparecen en los primeros tres meses de tratamiento, hecho que se puede reducir empezando el tratamiento a dosis bajas e incrementándolas gradualmente (Riel et al., 1995).

Tras iniciar el tratamiento con la sulfasalazina es importante realizar controles de hemograma y bioquímica hepática y vigilar la aparición de reacciones adversas (Farr et al., 1986). La leucopenia con neutropenia es el efecto adverso más grave y, aunque

es infrecuente, puede aparecer en cualquier momento del tratamiento y precisa su suspensión en casi un 50% de los pacientes (Wadelius et al., 2000). La aparición de irritabilidad y depresión no es rara en los primeros meses del tratamiento. No interfiere en la fertilidad de las mujeres y es segura en el embarazo, mientras que en los hombres puede producir azoospermia reversible. Su empleo es seguro durante la lactancia a pesar de que se excretan pequeñas cantidades a la leche materna.

### **1. 8. 3. 2. FAME SINTÉTICOS DIRIGIDOS**

Los FAME sintéticos dirigidos o pequeña moléculas han sido desarrollados para interactuar de manera específica con moléculas bien definidas. Recientemente se ha aprobado un nuevo fármaco, el tofacitinib, que es un inhibidor JAK que bloquea la vía de una enzima llamada JANUS CINASA (JAK), involucrada en la respuesta inmune. A este fármaco se le ha sumado recientemente otro inhibidor JAK, el baricitinib (Bae y Lee, 2018).

- **TOFACITINIB**

El tofacitinib es un inhibidor de la JAK1 y JAK3, capaz de modular la expresión del interferón de tipo 1 (IFN) y varias citocinas, incluidas la IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15 y IL-21. Actualmente se usa en asociación al metotrexato en pacientes que no han respondido de forma adecuada. En monoterapia se emplea en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento con este último no sea adecuado. La dosis del tofacitinib es de 5 mg dos veces al día, solo o en asociación con el metotrexato.

- **BARICITINIB**

El baricitinib es un inhibidor selectivo de JAK1 y JAK2, cuyo resultado es la modulación de la expresión de varias citocinas, incluidas IL-6, IL-5, IL-3, el factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF) e IFN. Está indicado en pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FAME. Se administra por vía oral la dosis de 4 mg al día en una única toma diaria; dicha dosis se reduce a 2 mg/día en pacientes mayores de 75 años, en pacientes con infecciones crónicas y recurrentes, y en aquellos con insuficiencia renal. También se puede considerar la dosis de 2 mg/día en pacientes que han alcanzado un control de la actividad de la

enfermedad con una dosis de 4 mg/día. Se puede administrar solo y en asociación con el metotrexato.

### 1. 8. 3. 3.FAME BIOLÓGICOS

Los FAME biológicos son un importante avance en el tratamiento de la AR (Fleischmann, 2003). La mayoría de estos fármacos son anticuerpos monoclonales o proteínas de fusión, dirigidos contra dianas terapéuticas específicas que desempeñan funciones patogénicas en la inflamación y la lesión tisular en la artropatía inflamatoria crónica, bloqueando e inhibiendo algunas de estas moléculas.

El proceso inflamatorio a nivel articular conlleva la producción de varias moléculas como el TNF- $\alpha$ , la IL-6 y la IL-1 que juegan un papel importante estimulando la expresión de moléculas de adhesión (ICAM-1) con la consecuente migración de leucocitos, la producción de prostaglandinas y la formación de radicales libres, inhibiendo la síntesis de proteoglicanos y activando los osteoclastos y los condrocitos para la liberación de metaloproteasas, con el consecuente daño articular.

Los fármacos biológicos son capaces de inhibir la acción de las citocinas y otros mediadores pro-inflamatorios mejorando así la inflamación articular y el curso de la enfermedad. Los biológicos aprobados en España para el tratamiento de la AR son: el infliximab, el etanercept, el adalimumab, el golimumab, el certolizumab pegol, el rituximab, el abatacept y el tocilizumab. Estos fármacos son proteínas, por lo que no se pueden administrar por vía oral ya que se degradan en el tubo digestivo y deben ser administrados por vía intravenosa o subcutánea.

- **FÁRMACOS ANTI-TNF- $\alpha$**

Los fármacos anti-TNF- $\alpha$  son el infliximab, el etanercept, el adalimumab, el certolizumab pegol y el golimumab.

- El **infliximab** es un anticuerpo monoclonal quimérico (75% humano y 25% murino) de clase IgG1 (inmunoglobulina de clase G1) que actúa uniéndose con gran afinidad al TNF- $\alpha$ , inhibiendo así la unión a sus receptores. El infliximab se administra por vía intravenosa, iniciándose con una dosis de 3 mg/kg de peso en la primera dosis, hasta alcanzar la dosis óptima a las 8 semanas. La dosis puede ser aumentada hasta 5 mg/kg en caso de ineficacia

primaria o secundaria. Algunos pacientes requieren reducir el intervalo de infusión a 4-6 semanas; por otro lado el intervalo puede ser aumentado en el caso de buena respuesta. Cuando este fármaco se administra junto con el metotrexato u otro inmunosupresor parece que aumenta la vida media del infliximab (Marengo de la Fuente y Solís, 2009).

- El **etanercept** es una proteína de fusión con dos cadenas idénticas monoméricas recombinantes humanas de la porción extracelular del receptor P75 del TNF con dominio del fragmento Fc de la IgG1 humana. El etanercept se une al TNF actuando como antagonista y transportador, secuestrando el TNF. Se administra por vía subcutánea a una dosis de 50 mg una vez por semana o una dosis de 25 mg dos veces por semana. Se puede usar solo o en asociación al metotrexato, visto que dicha asociación se ha demostrada superior a la asociación con la sulfasalazina y la hidroxicloroquina (Moreland et al., 2012).

- El **adalimumab** es un anticuerpo monoclonal humano capaz de unirse y neutralizar al TNF soluble. Se administra a una dosis de 40 mg una vez cada dos semanas, pero en algunos pacientes el intervalo de administración se puede reducir a una vez cada 7-10 días.

- El **certolizumab pegol** está constituido por un fragmento Fab de un anticuerpo monoclonal humanizado y por dos moléculas de polietilenglicol. Actúa neutralizando la forma soluble y de membrana del TNF- $\alpha$ . La vía de administración es subcutánea o intravenosa a la dosis de 200mg repartida cada dos, tres o cuatro semana (2-4 semanas), hasta alcanzar 800mg (10mg/ kg de peso corporal). Su vida media es de 14 días, y su metabolismo en humanos aún no se conoce totalmente, pero en animales se ha observado que una vez escindida la parte Fab, el PEG se elimina por vía renal. Se usa como monoterapia o en asociación al metotrexato (Delgado y Díaz, 2011).

- El **golimumab** es un anticuerpo monoclonal humano capaz de formar un complejo estable con la forma soluble y transmembranosa del TNF- $\alpha$ , bloqueando así la unión a sus receptores. La vía de administración es subcutánea y la dosis de 50mg/semana, con o sin el metotrexato. En embarazo



y lactancia no hay datos suficientes, aunque su uso está contraindicado (Tahir y Kavanaugh, 2018).

En relación a las reacciones adversas de los fármacos anti-TNF- $\alpha$ , cabe destacar el riesgo de tumores, el desarrollo de autoinmunidad y el fenómeno de desmielinización. Además, el registro español de BIOBADASER pone en evidencia un mayor riesgo de infecciones como tuberculosis y herpes zóster en pacientes tratados con anti-TNF- $\alpha$ . De todos ellos, con el que parece existir menor riesgo de reactivación de tuberculosis es con el etanercept, detectándose una manifestación clínica muy atípica con mayor frecuencia de afecciones extrapulmonares y de formas diseminadas. Por tanto, en pacientes tratados con estos fármacos, es conveniente realizar una profilaxis con isoniazida para evitar las complicaciones de una tuberculosis latente. Además, estos pacientes presentan un riesgo mayor de infecciones oportunistas y por patógenos intracelulares, así como riesgo de reactivación de hepatitis B (Chiu et al., 2017). Antes de empezar el tratamiento con anti-TNF se recomienda la vacunación contra el neumococo y la gripe, no aconsejándose las vacunas con gérmenes vivos.

Aún no se ha demostrado una clara relación entre el riesgo de cáncer y el tratamiento con estos fármacos. En pacientes con AR existen varios estudios con datos controvertidos sobre una mayor incidencia de neoplasias hematológicas, como linfomas y cáncer a nivel cutáneo como el melanoma. Por este motivo, es necesario extremar la precaución en pacientes con historia clínica de cáncer (Dreyer et al., 2018).

Por otra parte, se han descrito casos aislados de neuritis óptica, esclerosis múltiple y desmielinización inespecífica en pacientes tratados con el etanercept y con enfermedades previas desmielinizantes, por lo que en ellos está contraindicado este tratamiento. Además, con todos los anti-TNF se han observado casos aislados de pancitopenia y anemia aplásica y síndromes que recuerdan al lupus inducido por fármacos. Cuando la administración de los fármacos es subcutánea son muy frecuentes las reacciones a nivel local en el punto de la inyección. Las reacciones infusionales con el infliximab se caracterizan por fiebre, escalofríos, dolor torácico, hipertensión o hipotensión, prurito/urticaria, cefalea, sinusitis, rinitis y sintomatología cardio-respiratoria.

Cuando se inicia el tratamiento con anti-TNF se recomienda realizar una analítica con hemograma y bioquímica general cada 4 semanas durante los primeros 4 meses, después cada 3-4 meses, periodo que debe acortarse en caso de que el paciente esté recibiendo una profilaxis frente a una tuberculosis latente, infecciones oportunistas, patógenas intracelulares y virus. En relación a la gestación son considerados medicamentos de clase B por la *Food and Drugs Administration* (FDA).

- **ABATACEPT**

Es un fármaco que influye en la respuesta inmune de esta enfermedad, siendo una proteína de fusión del CTLA-4 humano y el fragmento Fc de la IgG1 humana. Es un modulador selectivo que actúa inhibiendo de forma competitiva y con gran afinidad previniendo la activación de los linfocitos T. Actualmente, se dispone de dos vías de administración: i.v. y subcutánea. Es recomendable la administración mensual de este fármaco en pacientes con AR, pero no existen unas pautas de monitorización establecidas.

El uso concomitante del abatacept y los anti-TNF de forma conjunta no incrementa la eficacia, pero sí el riesgo de efectos adversos. Existen reacciones adversas infusionales de forma leve a moderada, y no existen aún datos de seguridad post-comercialización, ya que los existentes provienen de ensayos clínicos (Moss et al., n.d.). Aunque se ha observado un incremento de infecciones, no son oportunistas ni mortales. Únicamente el mayor riesgo de infección grave ocurre en pacientes con AR y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. También se ha detectado un pequeño incremento de cáncer de pulmón en algunos ensayos clínicos con el abatacept (Simon et al., 2009). Por otra parte, se desconocen los efectos sobre la gestación, por lo que se deben tomar medidas en pacientes en edad fértil. Está contraindicada la administración de vacunas con virus vivos en pacientes con AR que reciben tratamiento con el abatacept.

- **TOCILIZUMAB**

Es un anticuerpo monoclonal humanizado inhibidor del receptor de la IL-6, que se emplea en monoterapia o en combinación con el metotrexato. La vía de administración es intravenosa con una primera dosis variable de 8mg/4 semanas,

pudiéndose reducir a 4mg en caso de efectos adversos (Rueda y Blanco, 2011). Actualmente, también se dispone de la administración subcutánea (162mg/semanal). El riesgo de infección presente con este fármaco es ligeramente superior al que se produce con los FAME tradicionales y muy parecido al de los anti-TNF. Otros efectos adversos son la elevación de las cifras de colesterol y de las enzimas hepáticas. Además, puede ocasionar neutropenia por un aumento de los números de neutrófilos marginales. Estos dos últimos efectos se pueden controlar con una reducción de la dosis a 4mg en casos leves/moderados o con la suspensión del tratamiento en casos graves (Rueda y Blanco, 2011).

- **RITUXIMAB**

Es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20, una molécula que se expresa en la superficie de las células B (sin expresión en células pre-B ni células plasmáticas). Produce una depleción de células B y una disminución de anticuerpos como FR y Anti-CCP.

Se administra por perfusión intravenosa lenta a razón de dos infusiones de 1g separadas por dos semanas. Para reducir las reacciones infusionales, antes de su administración se emplea un bolo de metilprednisolona. Cada ciclo de tratamiento se puede repetir con un intervalo de seis meses.

En relación al uso de este medicamento hay una amplia experiencia acumulada en literatura científica, siendo considerado un fármaco de elección en el tratamiento del linfoma de células B.

Los principales efectos adversos son debidos a reacciones infusionales, sobre todo en la primera infusión. Además, se ha observado un ligero aumento en el riesgo de desarrollar infecciones, aunque no de tipo oportunista ni tuberculosis, por lo que parece el fármaco más seguro respecto a otros fármacos biológicos en estas circunstancias (Alkadi et al., 2017). Por otro lado, se han descrito casos de reactivación del virus de la hepatitis B. Es muy importante durante el tratamiento con el rituximab monitorizar los niveles de inmunoglobulinas periódicamente ya que la disminución de IgM se asocia a una mayor susceptibilidad de infecciones. No se recomienda su uso durante el embarazo.

## 2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La AR es una enfermedad degenerativa caracterizada por una inflamación crónica que en la mayoría de los pacientes presenta un curso progresivo y conduce a una lesión estructural articular, a un deterioro funcional y a la disminución de la calidad de vida de los pacientes.

Se piensa que la AR es la causa más frecuente de incapacidad potencialmente tratable en el mundo occidental. En la actualidad, los fármacos biológicos son cada vez más utilizados para el control de la sintomatología. Estos medicamentos se usan solos o junto a los FAME clásicos y/o GC, para controlar la evolución hasta alcanzar la remisión de la enfermedad.

No obstante, los efectos negativos del uso crónico de GC son bien conocidos, por lo que es interesante evaluar si el uso de estas moléculas ha disminuido gracias al tratamiento con la terapia biológica. Además, conocer los fármacos biológicos que necesitan menos uso conjunto con GC es una característica relevante de cara a priorizar el uso de uno u otro biológico.

Por todo ello, el **objetivo general** del presente trabajo es analizar el uso concomitante de GC en aquellos pacientes con AR que utilizan terapia biológica o inhibidores de JAK para el control de su sintomatología, y estratificar cuáles son los tratamientos biológicos que menos cantidad precisan.

Los **objetivos específicos** planteados en este trabajo son:

1. Analizar la presencia del FR y del anticuerpo anti-CPP, así como su correlación en el grupo de pacientes con AR seleccionados para el estudio.
2. Estudiar los fármacos biológicos y los inhibidores de JAK prescritos en la población de pacientes con AR.
3. Conocer el uso de GC en estos pacientes y, en caso afirmativo, la dosis de los mismos empleada.
4. Evaluar la relación entre el uso concomitante de fármacos biológicos o inhibidores de JAK con GC, independientemente del uso de FAME convencional, para conocer cuáles de estas moléculas necesitan un menor uso conjunto con GC.
5. Examinar el empleo de FAME clásicos en los pacientes con AR tratados con terapia biológica y su empleo combinado o no con GC.

6. Investigar la combinación de FAME biológicos o inhibidores de JAK con FAME convencionales en los pacientes con AR.
7. Analizar el uso conjunto de la triple terapia, incluyendo FAME clásicos, fármacos biológicos o inhibidores de JAK y GC, en los pacientes con AR para determinar qué combinación necesita usar menos corticoides.
8. Evaluar la asociación de la terapia biológica o inhibidores de JAK con los diferentes GC y las dosis empleadas, sin incluir a los pacientes en tratamiento con FAME convencionales.

### **3. METODOLOGÍA**

#### **3. 1. TIPO DE ESTUDIO**

Se trata de un estudio transversal, descriptivo y retrospectivo realizado en pacientes con AR de tres hospitales de Sevilla (Hospital Universitario Virgen del Rocío, Virgen Macarena y Virgen de Valme).

#### **3. 2. PERCEPTIVA ESTACIONAL**

La recogida de todos los datos para la realización del estudio se llevó a cabo durante un periodo de 5 meses (desde el 1 de febrero de 2018 al 1 de julio de 2018). El estudio completo implicó un periodo global aproximativamente de 1 año y 4 meses (desde el 1 de febrero de 2018 hasta el 15 de junio 2019) y el tratamiento estadístico de los datos tuvo una duración de 6 meses (desde el 1 de julio 2018 al 1 de enero 2019).

#### **3. 3. GRUPO DE ESTUDIO Y CRITERIO DE SELECCIÓN DE PACIENTES**

En el estudio se incluyeron 437 pacientes con AR de un total de 1152 pacientes con enfermedad autoinmune y en tratamiento con terapia biológica. Los datos se consiguieron gracias a la revisión de las historias clínicas digitalizadas disponibles en la aplicación informática “Diraya” de la red intrahospitalaria del Hospital Universitario Virgen del Rocío, Virgen Macarena y Virgen de Valme. Para evitar el sesgo de selección, estos pacientes procedían de unos 20 profesionales diferentes.

Los criterios de inclusión fueron:

1. Que cumplieran los criterios diagnósticos de AR según ACR/EULAR 2010.
2. Edad mayor de 14 años.
3. En tratamiento con terapia biológica en la actualidad o en los últimos 10 años.

Los criterios de exclusión fueron:

1. Pacientes con otras enfermedades autoinmunes, además de la AR.
2. Pacientes con otras terapias biológicas distintas a los biológicos usados en la AR que pudieran interferir en la evaluación de resultados.
3. El uso de GC por vía i.m o i.v.

### 3. 4. ELABORACIÓN Y ANALISIS DE LOS DATOS

Todos los datos del estudio se llevaron a cabo “con el trabajo de un alumno del Máster en Especialización en Farmacia de la Universidad de Sevilla” mediante la revisión de historias clínicas de 1152 pacientes con enfermedades reumáticas, que estaban o habían tenido tratamiento con terapia biológica en los últimos diez años hasta el día de hoy. El listado de una parte de pacientes fue ofrecido y procesado por el Director de la Unidad de la Comisión de Farmacia Hospitalaria D. Francisco Javier Bautista Paloma (Hospital Universitario Virgen del Rocío).

Se realizó la revisión de 1152 pacientes; dos tercios de ellos fueron excluidos del estudio (720 pacientes), bien porque en el momento de la recogida de los datos estaban sin tratamiento biológico, porque habían fallecido antes del estudio o porque padecían otra enfermedad distinta a la AR, aunque estuvieran en tratamiento biológico.

Una vez seleccionados los pacientes para el estudio, la recogida de datos tuvo lugar en tres fases:

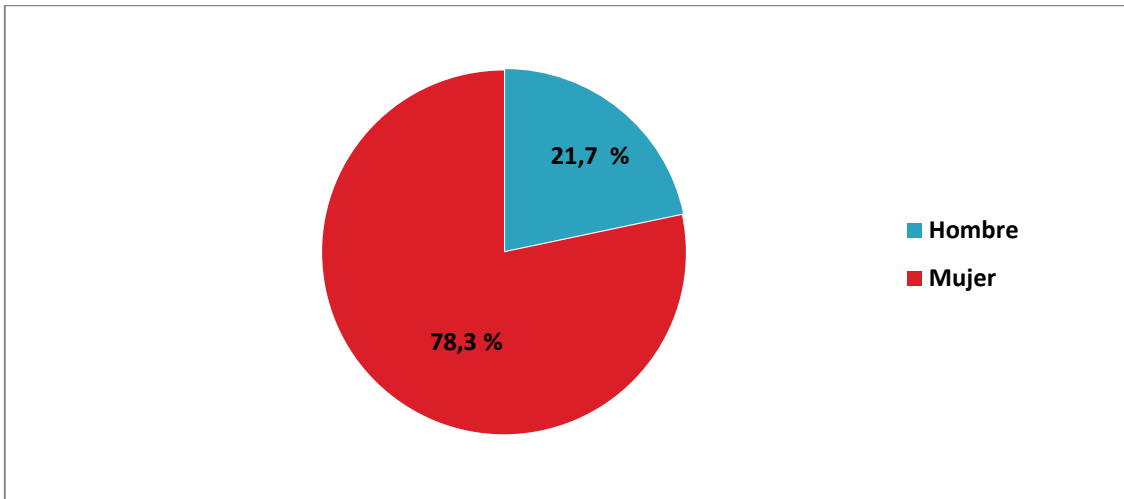
- **Primera fase:** revisión de las historias clínicas de cada paciente y elaboración de las hojas de recogida de datos con el programa Microsoft Office Excel 2007. Los datos se obtuvieron a través de su último informe clínico y última analítica de laboratorio. De los pacientes que pertenecían a clínicas privadas no se disponía de historia clínica, por lo que los datos se obtuvieron por informes en papel, facilitados por el propio paciente. Los datos incluidos en la hoja de trabajo fueron los siguientes: número de historia clínica (NHC), número único de historia de salud de Andalucía (NUSHA), año de nacimiento, sexo, factor reumatoide (FR positivo/FR negativo), anticuerpo anti-peptido citrulinado cíclico (Anti-CCP positivo/Anti-CCPnegativo), cuantificación del Anti-CCP, terapia biológica con el tipo de fármaco usado, dosis o pauta del medicamento biológico, uso del tipo de GC (prednisona/deflazacort), dosis de glucocorticoide en la 24h y el uso concomitante de FAME convencionales como el metotrexato, la leflunomida, la hidroxicloroquina y/o la sulfasalazina. A excepción del metotrexato que había una pauta de dosis semanal (mg/semanal), para cada uno de estos últimos medicamentos, se registró la dosis en mg/día.

- **Segunda fase:** procesamiento estadístico de la base de datos de Excel, gracias a la ayuda del estadístico D. Juan Manuel Praena Fernández, el cuál realiza su labor profesional en el hospital Virgen del Rocío, con la ayuda del programa SPSS Statistics 19.
- **Fase final:** representación gráfica de los datos procesados y consecuente evaluación crítica del estudio.



#### 4. RESULTADOS

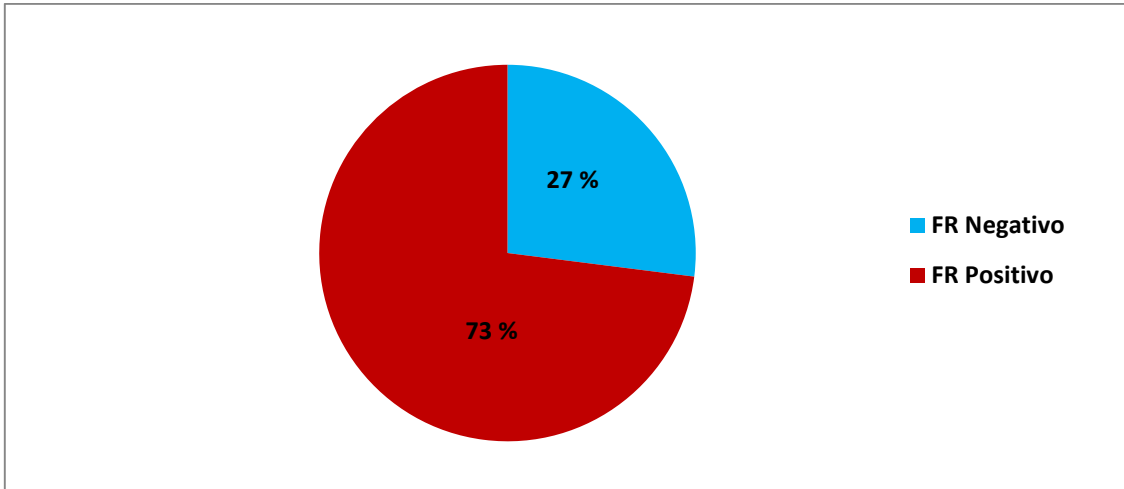
Los datos analizados en el presente estudio muestran que, de un total de 437 pacientes con AR, la mayoría fueron mujeres, alcanzando un porcentaje del 78,3%, mientras que solo el 21,7% eran hombres (Figura 1). Por tanto, los datos demuestran que existe una proporcionalidad de 3:1 entre los diferentes sexos debido a que el sexo femenino presenta una mayor susceptibilidad a la enfermedad.



**Figura 1: Distribución por sexo de pacientes con artritis reumatoide**

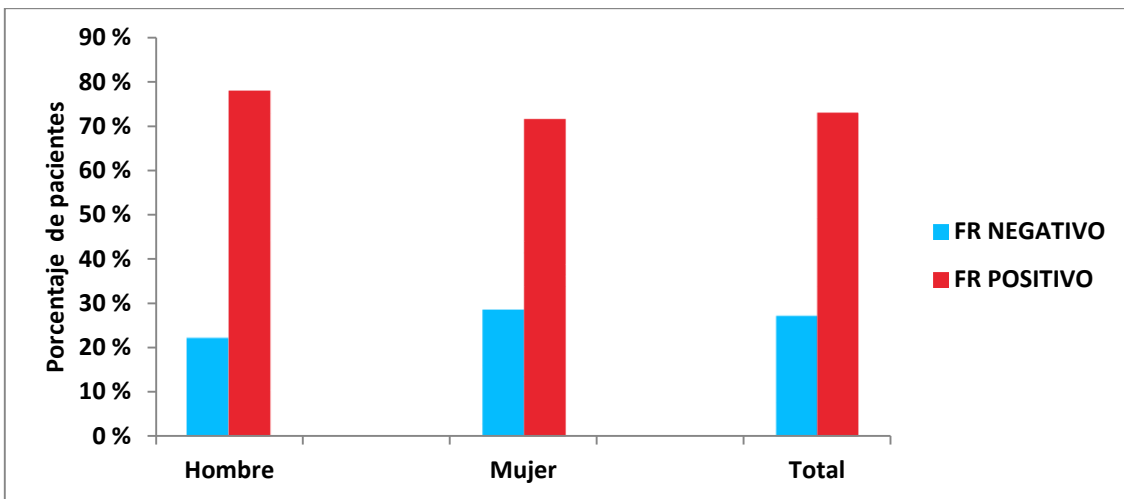
En relación a la edad, la enfermedad alcanza los 60 años en el hombre y una media de 58,48 años en las mujeres, no observándose diferencias significativas entre ambos sexos.

El análisis del FR mostró que 319 pacientes del total de la muestra estudiada, es decir un 73% de los mismos, presentaba un valor positivo para este marcador, frente a 118 pacientes, es decir, un 27%, en los que no se detectó la presencia de este factor (Figura 2).



**Figura 2: Porcentaje de pacientes con factor reumatoide (FR) positivo y negativo**

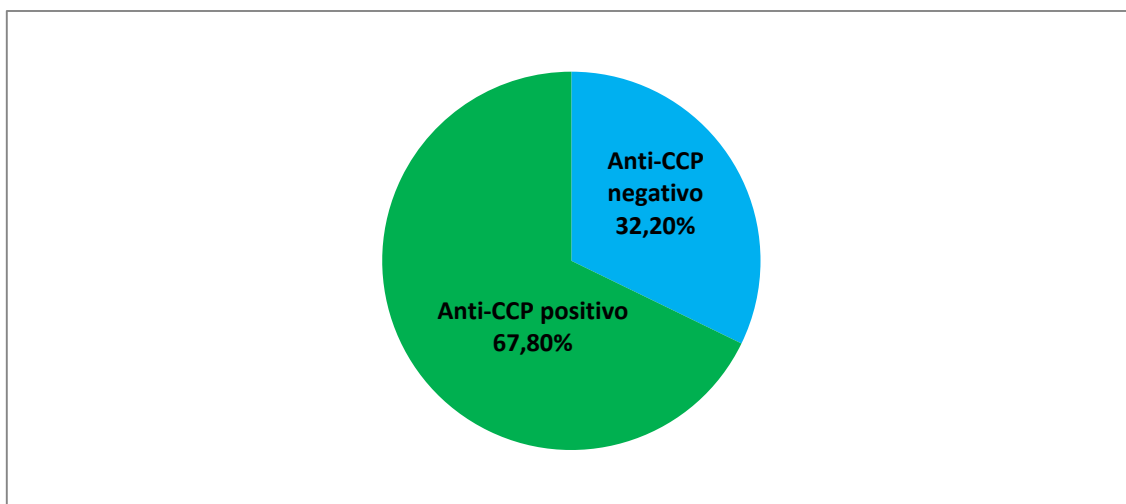
En cuanto a la presencia o no de FR según el sexo, los resultados evidenciaron que el 77,9% de los hombres presentaba dicho factor frente a un 22,1 % en los que no se detectó su presencia. En relación a las mujeres, un 71,6% tuvieron un valor de FR positivo en comparación con un 28,4% que presentaron un FR negativo. Cuando se analizó la muestra independientemente del sexo, se obtuvieron datos similares a los detectados en el sexo femenino, confirmando una proporcionalidad 3:1 (Figura 3).



**Figura 3: Porcentaje de pacientes con presencia o no de factor reumatoide (FR) por sexo.**

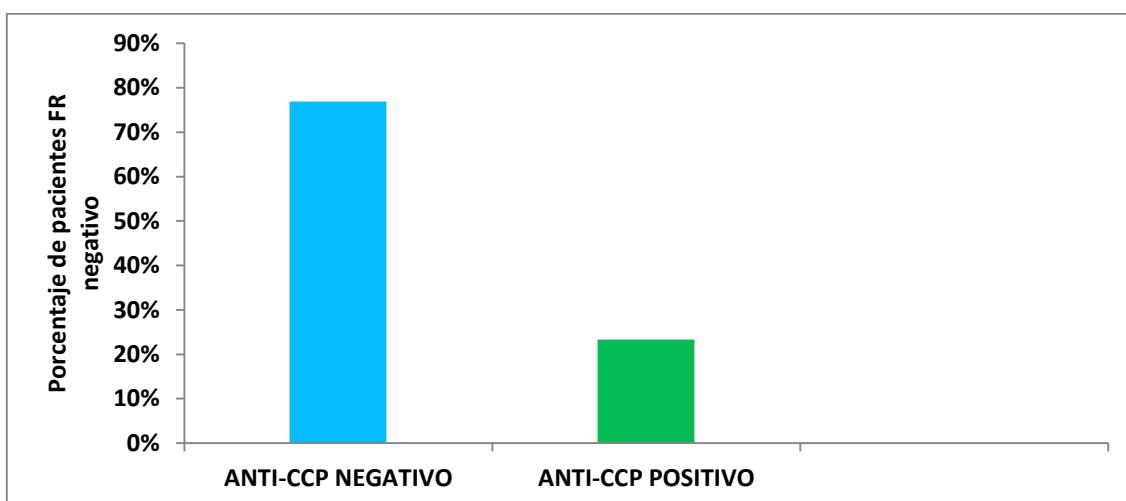
En las siguientes figuras se analiza la correlación entre la presencia conjunta del FR, factor no específico para la AR, y de Anti-CCP, un anticuerpo más específico para esta enfermedad. El valor de Anti-CCP se puede definir como uno de los parámetros más importantes para el diagnóstico, prevención, evaluación y tratamiento de la AR.

Del total de la muestra incluida en el estudio, únicamente se pudo realizar este análisis en 208 pacientes, que corresponden a un 47,6%. Con independencia de la presencia o no de FR, en un 67,8% de los pacientes se detectó la presencia de Anti-CCP, frente a un 32,2% que mostraron un valor negativo (Figura 4).



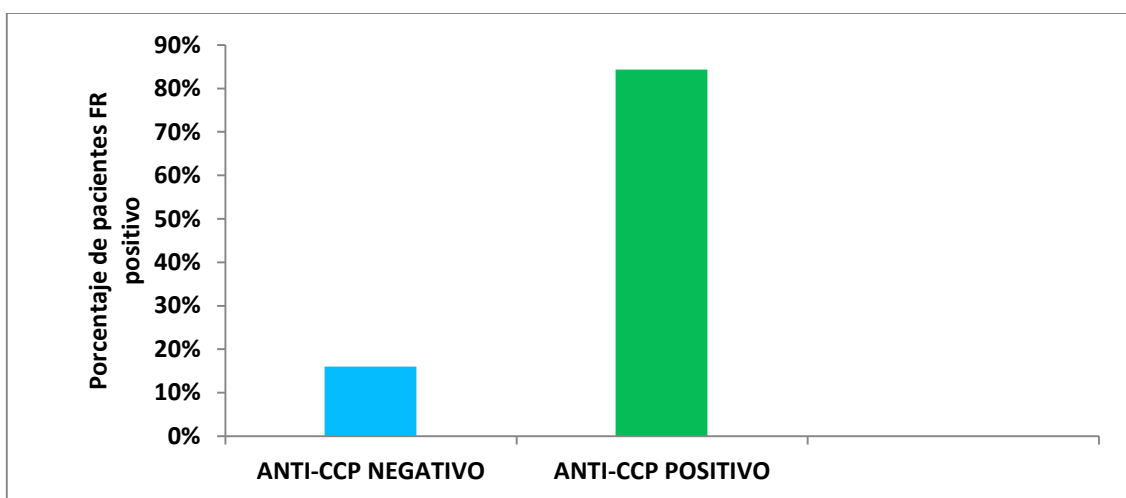
**Figura 4:** Porcentaje de pacientes con presencia o no de Anticuerpo Antipéptido Citrulinado Cíclico (ANTI-CCP) con independencia del factor reumatoide.

Cuando se analizaron los pacientes con FR negativo, se observó que el 76,8% de los mismos tampoco presentaba el anticuerpo Anti-CCP en comparación con un 23,2% que dieron positivo para este marcador (Figura 5).



**Figura 5:** Presencia o no del Anticuerpo Antipéptido Citrulinado Cíclico (Anti-CCP) en pacientes con factor reumatoide (FR) negativo.

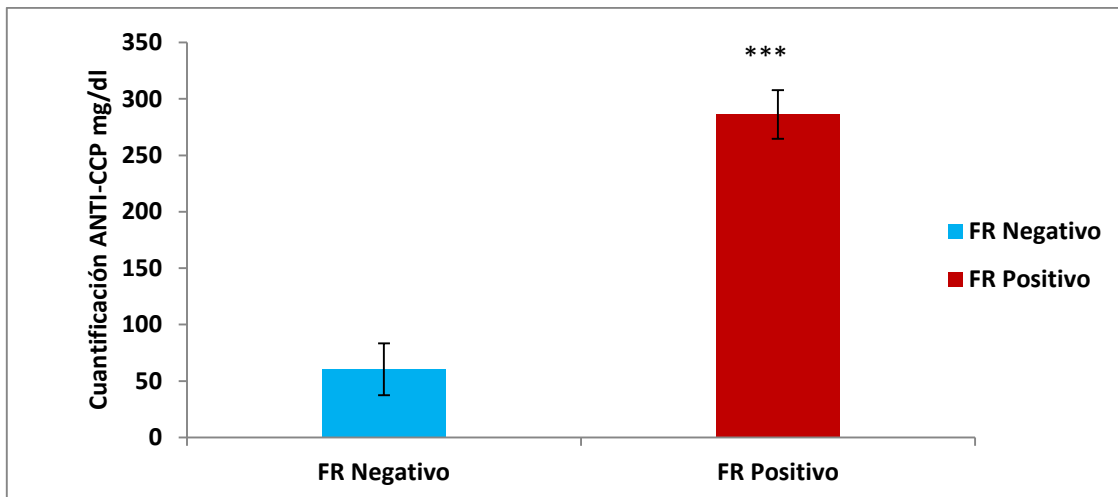
En relación a los pacientes con FR positivo, un 84,2% de los mismos también presentaron el anticuerpo Anti-CCP, frente a un 15,8% en los que se obtuvo un resultado negativo (Figura 6). Estos datos mostraron una doble negatividad o positividad entre los dos marcadores evaluados ( $p < 0.001$ ) y son de gran importancia de cara al diagnóstico y pronóstico de la enfermedad. Como cabría esperar, los pacientes FR/Anti-CCP positivos son los que mayor número de fármacos biológicos reciben.



**Figura 6: Presencia o no del Anticuerpo Antipéptido Citrulinado Cíclico (ANTI-CCP) en pacientes con factor reumatoide (FR) positivo.**

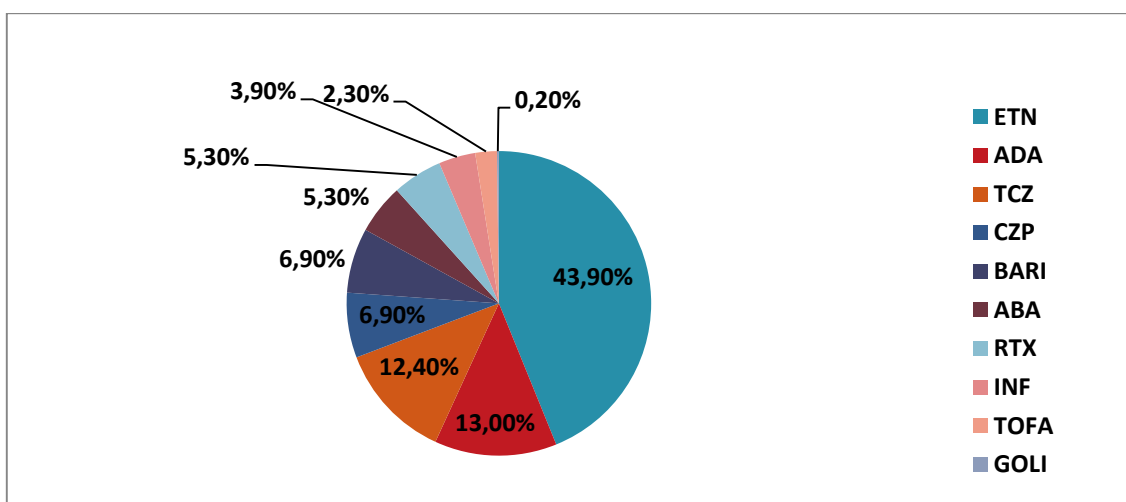
A continuación, se cuantificaron los valores de Anti-CCP en los pacientes con AR seropositiva, independientemente de la presencia o no de FR. Este análisis únicamente se pudo realizar en 195 pacientes, es decir, en un 44,6% del total, ya que en el resto no aparecía este dato en la historia clínica, siendo su valor promedio fue de 226 mg/dl.

En estos mismos pacientes, se cuantificaron los niveles de Anti-CCP teniendo en cuenta la presencia o no de FR y los resultados se muestran en la Figura 7. En los enfermos que presentaban un FR negativo se detectó un valor medio de Anti-CCP de 60,40 mg/dl frente a un valor de 286,10 mg/dl en los pacientes con FR positivo ( $p < 0.001$ ). Estos datos confirman la correlación positiva entre la presencia del FR y los valores del anticuerpo Anti-CCP, detectándose niveles casi 5 veces superiores en los pacientes con FR positivo. Cabe destacar que en algunos pacientes el valor máximo de Anti-CCP sobrepasaba los 600 mg/dl y a raíz de comenzar con la terapia biológica, los niveles se iban reduciendo.



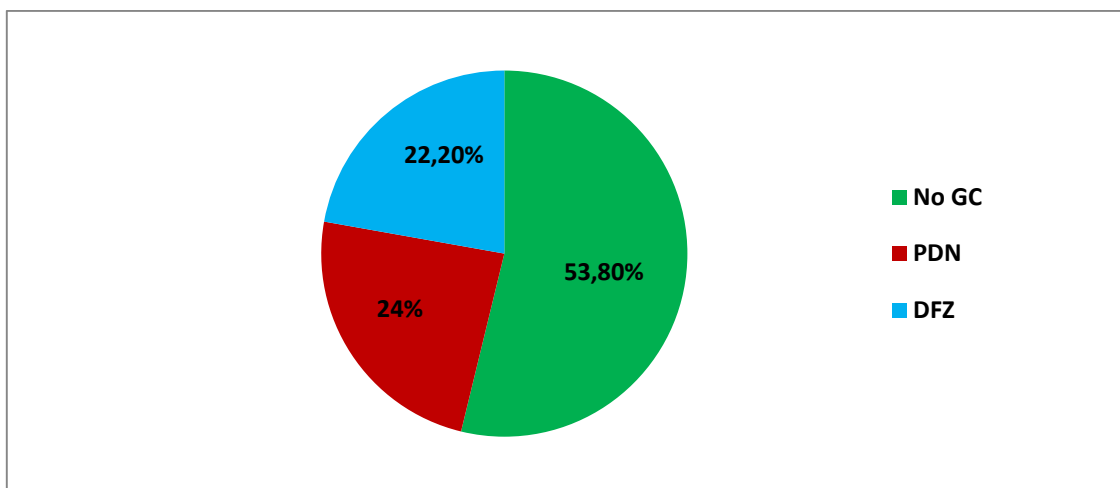
**Figura 7:** Cuantificación de los niveles de Anticuerpo Antipéptido Citrulinado Cíclico (ANTI-CCP) en pacientes con Factor Reumatoide (FR) negativo/ positivo. (\*\*\*)  $p < 0,001$  v.s. FR Negativo (prueba de Mann-Whitney).

El análisis de los fármacos biológicos y de los inhibidores de JAK prescritos en los pacientes con AR estudiados mostró que 192 pacientes, es decir un 43,9% del total, tomaban el etanercept, confirmando que éste era el fármaco más empleado. El segundo fármaco más utilizado fue el adalimumab por un 13% de los pacientes, seguido del tocilizumab, prescrito en un 12,4% de la muestra estudiada. El tratamiento del resto de los pacientes estaba constituido por otros fármacos que por orden decreciente incluyen el certolizumab, el baricitinib, el abatacept, el rituximab, el infliximab, el tofacitinib y el golimumab (Figura 8).



**Figura 8:** Distribución de pacientes según el fármaco biológico o inhibidor de JAK utilizado. Abreviaturas: abatacept (ABA), adalimumab (ADA), baricitinib (BARI), certolizumab (CZP), etanercept (ETN), golimumab (GOLI), infliximab (INF), tocilizumab (TCZ), tofacitinib (TOFA), rituximab (RTX).

Con respecto al tratamiento con GC, un 53,8% de los pacientes no tenían prescritos estos fármacos, frente a un 46,2% que sí se encontraban en tratamiento con los mismos. De estos pacientes, un 24% recibía la prednisona y un 22,2% el deflazacort (Figura 9). Por tanto, se puede afirmar que casi la mitad de la población es dependiente de estos medicamentos para controlar los síntomas de la enfermedad independientemente de la terapia biológica de base.

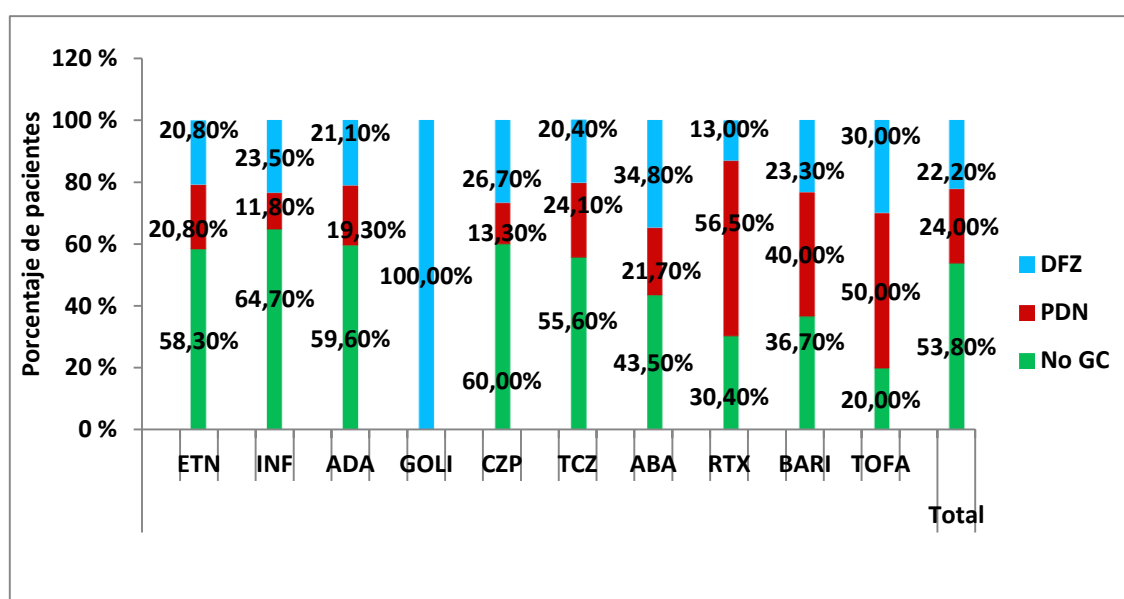


**Figura 9:** Distribución de pacientes según si recibían o no glucocorticoides (GC) y el tipo de GC empleado. Abreviaturas: prednisona (PDN), deflazacort (DFZ), sin glucocorticoide (No GC).

Evaluando la dosis de GC, independientemente del fármaco usado, en 202 pacientes que recibían tratamiento con terapia biológica o inhibidores de JAK, se observó una dosis media diaria de 6,91 mg. Cuando se analizó la dosis de los dos GC por separado se observó que 105 pacientes tomaban una dosis media diaria de la prednisona de 6,5 mg (con una dosis máxima de 15mg/día y mínima de 2,5mg/día) y 97 pacientes recibían una media de 7,40 mg del deflazacort (dosis máxima de 30mg/día y mínima de 3 mg/día).

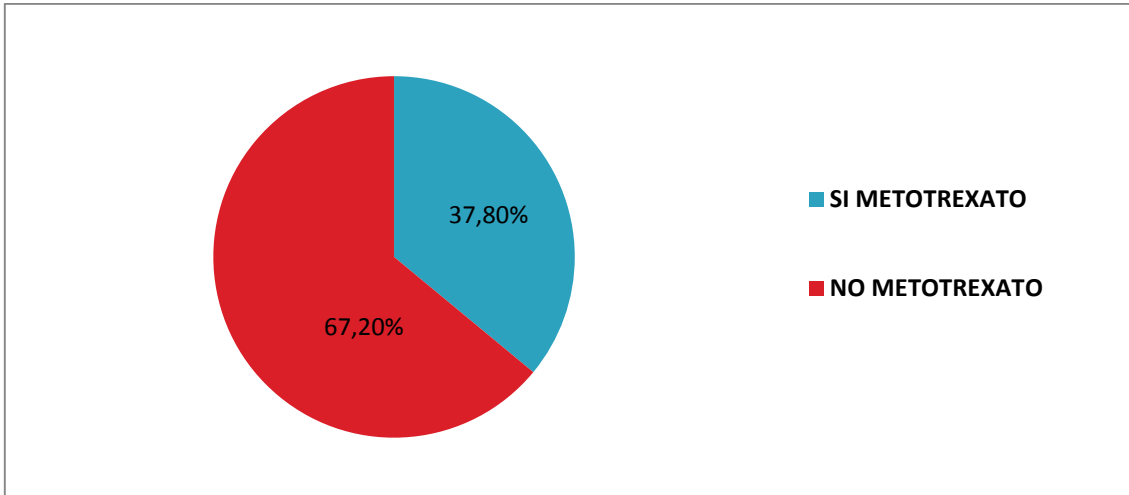
A continuación se analizó la relación entre el uso concomitante de fármacos biológicos o inhibidores de JAK con GC, independientemente de si los pacientes tomaban algún FAME convencional o no (Figura 10). Los resultados con el etanercept, el fármaco biológico más empleado, mostraron que casi un 60% de los pacientes que recibían este fármaco no tenían prescritos GC, mientras que un 40% sí utilizaban estos fármacos. Con respecto al resto de tratamientos, los pacientes que recibían el

infliximab son los que empleaban menos GC (64,7% sin GC vs. 35,3% tratados con GC), seguidos en orden decreciente por los pacientes tratados con el certolizumab, el adalimumab, el tocilizumab, el abatacept, el baricitinib, el rituximab y el tofacitinib. Por otro lado, a excepción de un paciente tratado con el golimumab, que además recibía GC, el grupo de pacientes que empleaba más CG es el tratado con el tofacitinib (20% sin CG vs. 80% con GC), seguido en orden creciente por los pacientes tratados con el rituximab, el baricitinib, el abatacept, el tocilizumab, el adalimumab y el certolizumab.



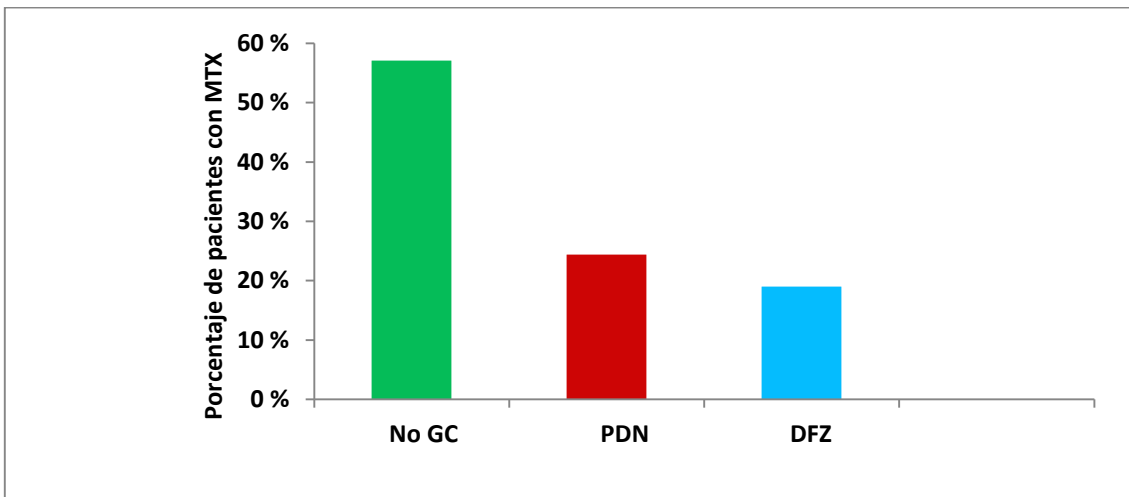
**Figura 10: Distribución de pacientes en base a uso concomitante de fármacos biológicos o inhibidores de JAK con glucocorticoides. Abreviaturas: abatacept (ABA), adalimumab (ADA), baricitinib (BARI), certolizumab (CZP), deflazacort(DFZ), etanercept (ETN), golimumab (GOLI), infliximab (INF), prednisona (PDN), tocilizumab (TCZ), tofacitinib (TOFA), rituximab (RTX), sin glucocorticoide (No GC).**

A continuación, se evaluó el empleo de FAME clásicos en los pacientes tratados con terapia biológica y su uso concomitante o no con GC. El fármaco más usado fue el metotrexato, prescrito en 165 pacientes del total, es decir, en un 37,8%, frente a un 62,2 % (272 pacientes) que no recibían tratamiento con este fármaco (Figura 11). Los pacientes recibían una dosis media semanal de 13,22 mg.



**Figura 11: Porcentaje de pacientes en tratamiento o no con el metotrexato.**

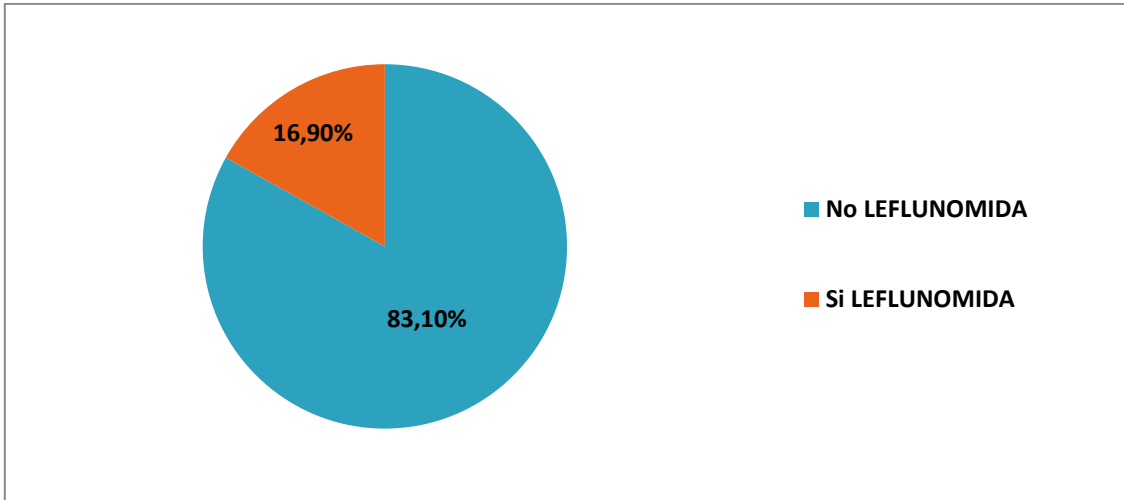
La figura 12 muestra la relación entre el uso concomitante del metotrexato y los diferentes GC empleados por los pacientes del estudio. De todos los que recibían tratamiento con el metotrexato, más de la mitad, es decir un 57%, no tenían prescritos GC frente a un 43% que sí los usaba. De estos pacientes, un 24,2% de los mismos estaba siendo tratado con la prednisona y un 18,8% con el deflazacort.



**Figura 12: Porcentaje de pacientes que recibían metotrexato (MTX) y tratados concomitantemente o no con glucocorticoides (GC): prednisona (PDN) y deflazacort (DFZ).**

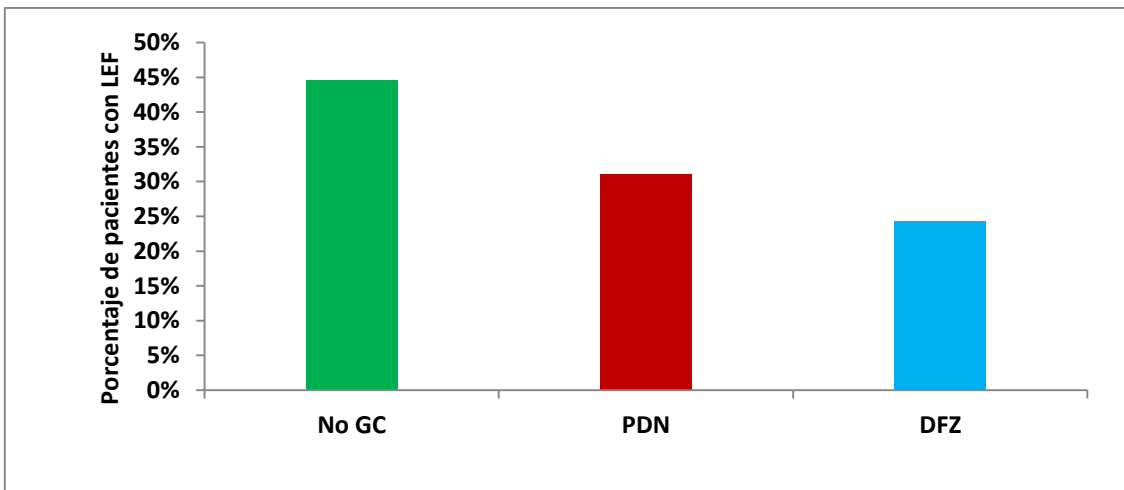
El segundo FAME clásico más utilizado en combinación con la terapia biológica fue la leflunomida, por un 16,9% de los pacientes (Figura 13).





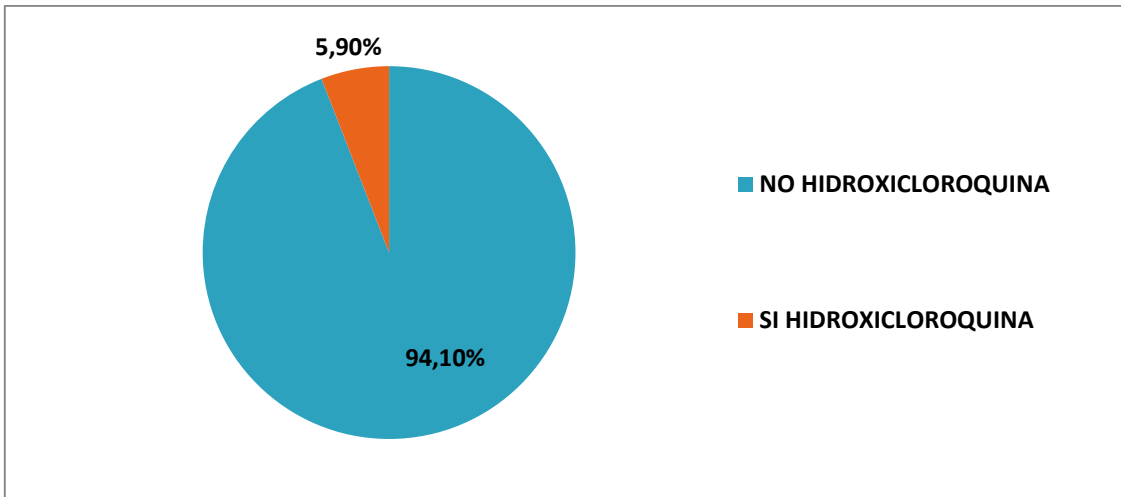
**Figura 13: Porcentaje de pacientes en tratamiento o no con la leflunomida.**

De los pacientes tratados con la leflunomida, un 44,6% no empleaban ningún GC, frente a un 55,4 % que sí empleaba alguno de ellos (31,1% usaban la prednisona y 24,3% el deflazacort (Figura 14).



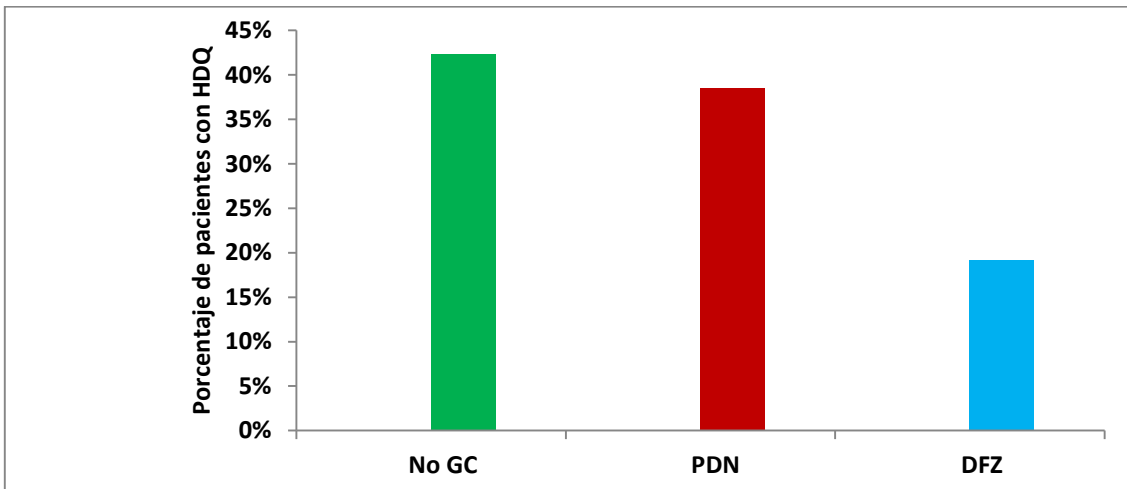
**Figura 14: porcentaje de pacientes que recibían leflunomida (LEF), y tratados concomitantemente o no con glucocorticoides (GC): prednisona (PDN) y deflazacort (DFZ).**

Los datos referentes a la hidroxicloroquina demostraron que este fármaco era sólo utilizado por un 5,9% de los pacientes en asociación con la terapia biológica (Figura 15).



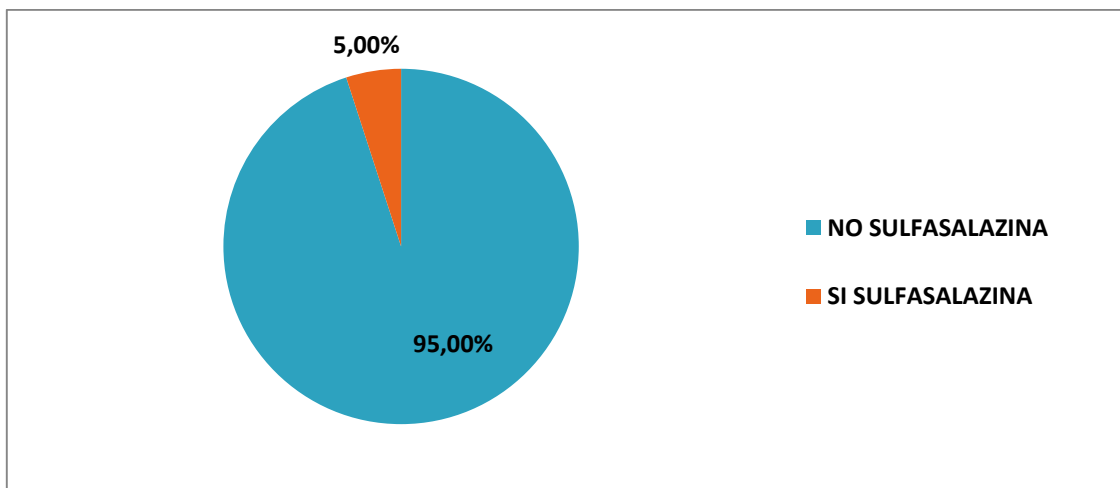
**Figura 15: Porcentaje de pacientes en tratamiento o no con la hidroxiclороquina.**

En los pacientes tratados con la hidroxiclороquina, un 42,3% no tenía prescritos GC en su régimen fármaco terapéutico a favor de un 57,7% que empleaban alguno de los dos GC mencionados en este estudio. Se podría concluir que el uso de la hidroxiclороquina incrementa también la necesidad de tomar GC (Figura 16).



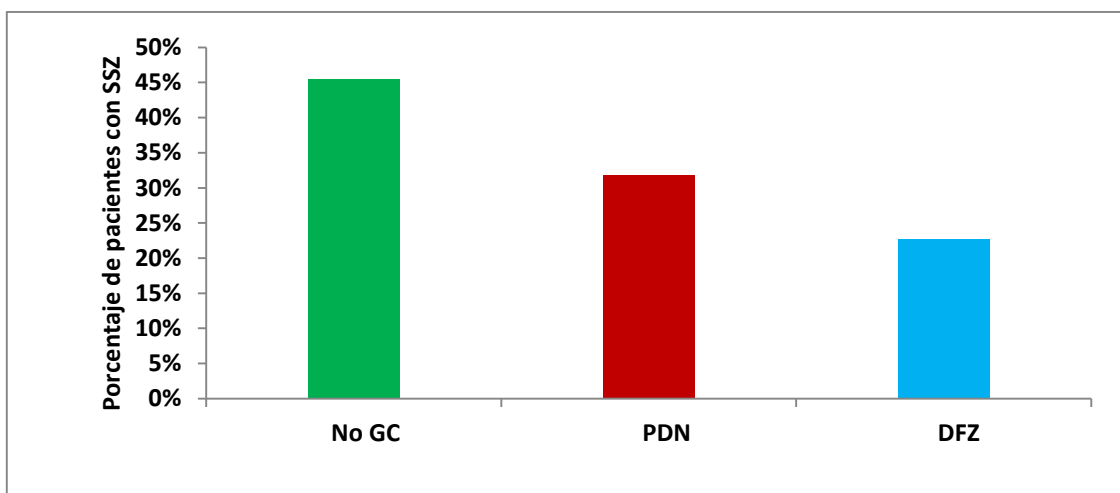
**Figura 16: Porcentaje de pacientes que recibían hidroxiclороquina (HDQ) y tratados concomitantemente o no con glucocorticoides (GC): prednisona (PDN) y deflazacort (DFZ).**

El estudio de la sulfasalazina mostró resultados similares a los obtenidos con la hidroxiclороquina, siendo este salicilato empleado únicamente por un 5% de los pacientes (Figura 17).



**Figura 17: Porcentaje de pacientes en tratamiento o no con la sulfasalazina.**

En relación al uso conjunto de la sulfasalazina y los GC se pudo apreciar que más de la mitad de los pacientes que tomaban este fármaco, y, más concretamente, un 54,4% empleaban también algún GC, bien la prednisona (un 31,8%) o bien el deflazacort (un 22,7%) (Figura 18).



**Figura 18: Porcentaje de pacientes que recibían sulfasalazina (SSZ) y tratados concomitantemente o no con glucocorticoides (GC): prednisona (PDN) y deflazacort (DFZ).**

A continuación, se estudió el empleo concomitante de fármacos biológicos o inhibidores de JAK con los diferentes FAME clásicos usados por los pacientes, con independencia de los GC. Los resultados referentes al metotrexato mostraron que, a excepción de un paciente tratado con el golimumab, que además recibía el metotrexato, el mayor número de pacientes que empleaba el metotrexato se

encontraba en el grupo tratado con el infliximab, con un porcentaje del 58,8% de los pacientes frente al 41,2% que no lo recibía. A continuación, le seguiría el grupo de pacientes tratados con el adalimumab, que representa el segundo biológico más utilizado, de los que un 47,4% estaban en tratamiento concomitante con el metotrexato frente a un 52,6% que no lo recibían. Seguidamente, en orden decreciente de empleo del metotrexato se encontraban los pacientes tratados con eltocilizumab, el tofacitinib y el etarnecept. En relación a este último fármaco, cabe destacar que a pesar de ser el biológico más empleado, únicamente un 36,5% de los pacientes recibían tratamiento conjunto con el metotrexato, frente a un 63,5% que no tenían prescrito este FAME clásico. Finalmente, los grupos de pacientes en los que el empleo del metotrexato era menor incluían aquellos tratados con el certolizumab, elabatacept, el baricitinib y por último el rituximab, en el que únicamente el 26,1% tenía prescrito el metotrexato frente a un 73,9% que no empleaba este fármaco (Figura 19).

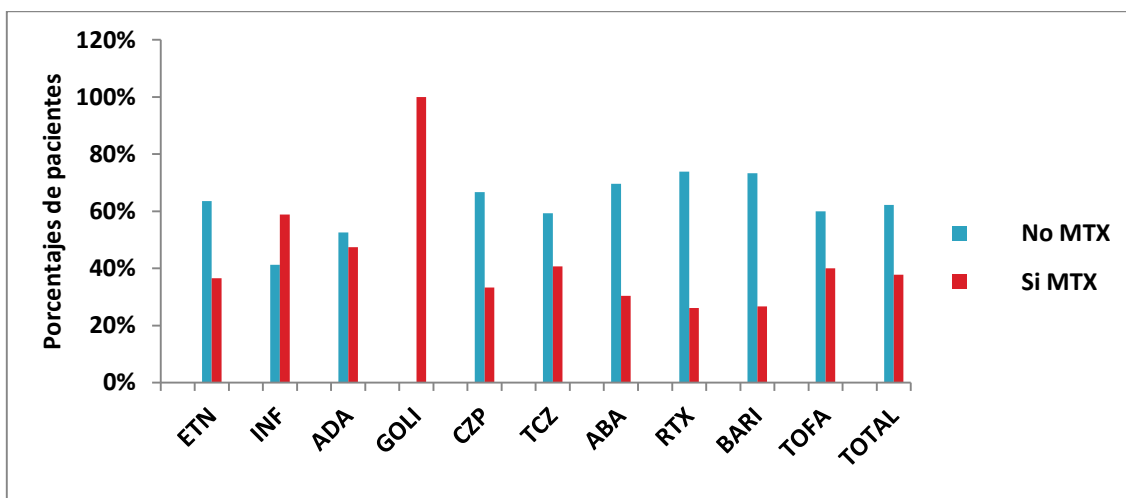
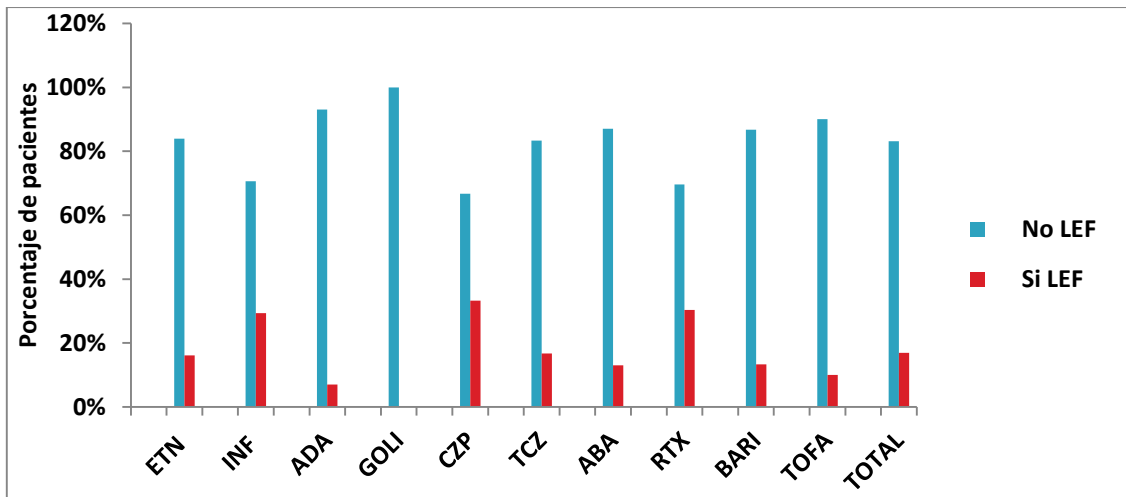


Figura 19: Pacientes que recibían fármacos biológicos o inhibidores de JAK y tratados concomitantemente o no con el metotrexato. Abreviaturas: *abatacept* (ABA), *adalimumab* (ADA), *baricitinib* (BARI), *certolizumab* (CZP), *etanercept* (ETN), *golimumab* (GOLI), *infliximab* (INF), *metotrexato* (MTX), *tocilizumab* (TCZ), *tofacitinib* (TOFA), *rituximab* (RTX).

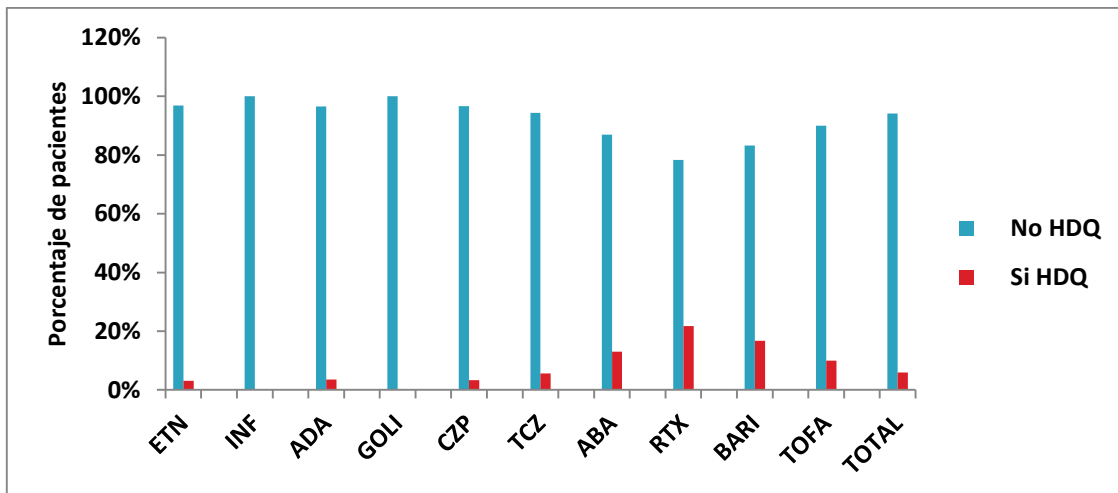
Como se ha mencionado anteriormente, el segundo FAME más utilizado en asociación a la terapia biológica fue la leflunomida. En la figura 20 se observa que el mayor número de pacientes tratados con este fármaco se encuentra en el grupo que recibía además el certolizumab, alcanzando un valor del 33,3% en comparación con un

66,7% que no tenían prescrita la leflunomida. Por el contrario, los pacientes tratados con el adalimumab son los que se encontraban en minoría en relación al tratamiento con la leflunomida, detectándose un valor del 7% frente a un 93% que no recibían este fármaco.



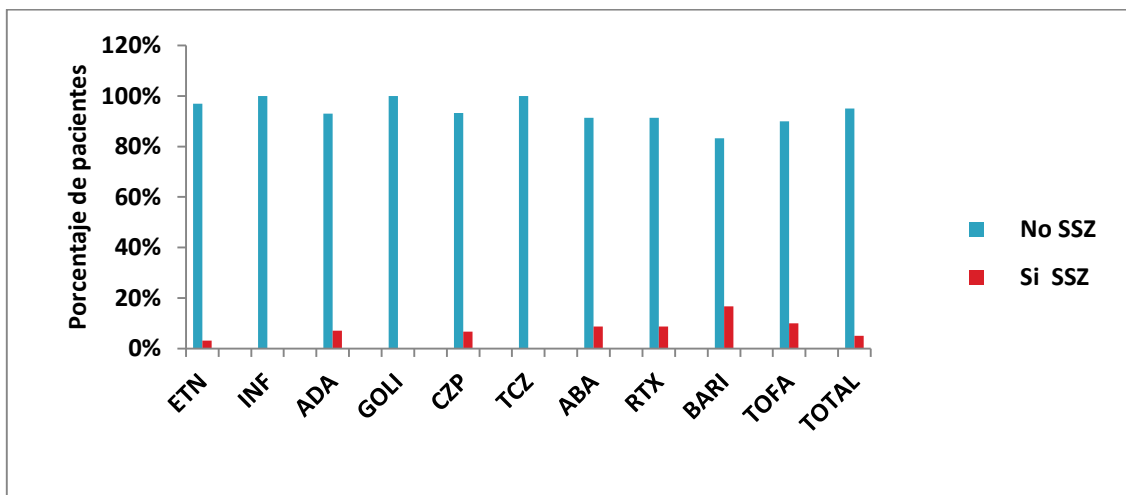
**Figura 20:** Pacientes que recibían fármacos biológicos o inhibidores de JAK y tratados concomitantemente o no con leflunomida. Abreviaturas: abatacept (ABA), adalimumab (ADA), baricitinib (BARI), certolizumab (CZP), etanercept (ETN), golimumab (GOLI), infliximab (INF), leflunomida(LEF), tocilizumab (TCZ), tofacitinib (TOFA), rituximab (RTX).

De manera similar al metotrexato y la leflunomida, se evaluó la asociación de la hidroxicloroquina y la sulfasalazina, fármacos que solo estaban prescritos en un 5% de los pacientes, con los fármacos biológicos o inhibidores de JAK. Con respecto a la hidroxicloroquina, el mayor porcentaje de pacientes que recibían este FAME clásico se detectó en el grupo tratado con el rituximab, con un valor de 21,7% frente a un 78,3% que no tenían prescrito la hidroxicloroquina (Figura 21).



**Figura 21:** Pacientes que recibían fármacos biológicos o inhibidores de JAK y tratados concomitantemente o no con la hidroxiclороquina. Abreviaturas: abatacept (ABA), adalimumab (ADA), baricitinib (BARI), certolizumab (CZP), etanercept (ETN), golimumab (GOLI), hidroxiclороquina (HDQ), infliximab (INF), tocilizumab (TCZ), tofacitinib (TOFA), rituximab (RTX).

En relación a los pacientes tratados con la sulfasalazina, el porcentaje más alto de pacientes que recibían este salicilato se detectó en el grupo tratado con el baricitinib, con un valor de 16,7% frente a un 83,3% que no tenían prescrita la sulfasalazina(Figura 22).

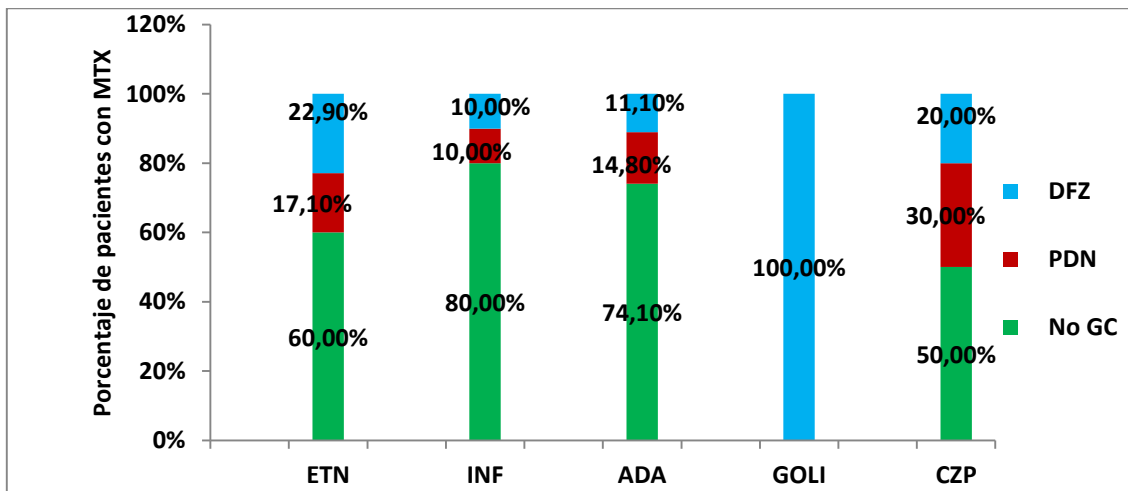


**Figura 22:** Pacientes que recibían fármacos biológicos o inhibidores de JAK y tratados concomitantemente o no con la sulfasalazina. Abreviaturas: abatacept (ABA), adalimumab (ADA), baricitinib (BARI), certolizumab (CZP), etanercept (ETN), golimumab (GOLI), hidroxiclороquina (HDQ), infliximab (INF), tocilizumab (TCZ), tofacitinib (TOFA), rituximab (RTX), sulfasalazina (SSZ).

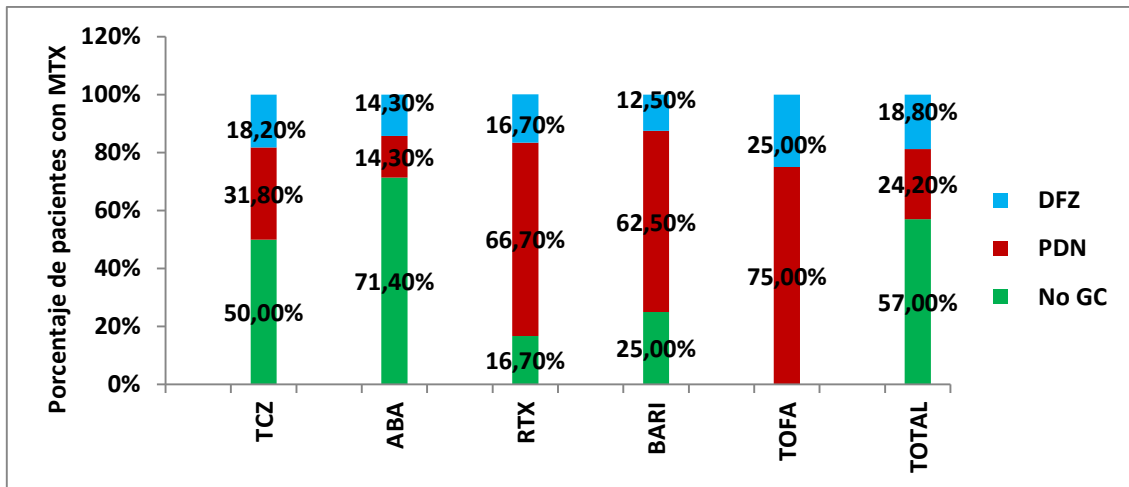
Los siguientes datos evalúan el empleo de la triple terapia en los pacientes con AR, relacionando cada uno de los FAME clásicos y su uso concomitante con fármacos

biológicos o inhibidores de JAK y con GC. En la Figura 23 (A-B) se muestran los resultados referentes al metotrexato donde se puede observar que los pacientes tratados con el infliximab son los que menos GC tenían prescritos, con un porcentaje del 80% de los mismos que no recibían GC frente a un 20% que sí tenían tratamiento con GC. A continuación, le seguiría el grupo de pacientes tratados con el adalimumab, de los que un 74,1% no tenían prescritos GC frente a un 25,9 % que sí los recibían. Seguidamente, en orden creciente de empleo de GC se engloban los pacientes tratados con el abatacept (71,4% no GC vs. 28,6 sí GC), el etanercept (60% no GC vs. 20% sí GC), y en igual proporción de uso o no de GC se encuentran los grupos en tratamiento con el certolizumab y el tocilizumab. Estos porcentajes se invierten a favor del uso de GC en los enfermos tratados con el golimumab y el tofacitinib, que todos recibían GC, seguidos de los tratados con el rituximab y el baricitinib, demostrando así que estos medicamentos necesitan más GC cuando son utilizados en terapia combinada con el metotrexato.

A.



B.

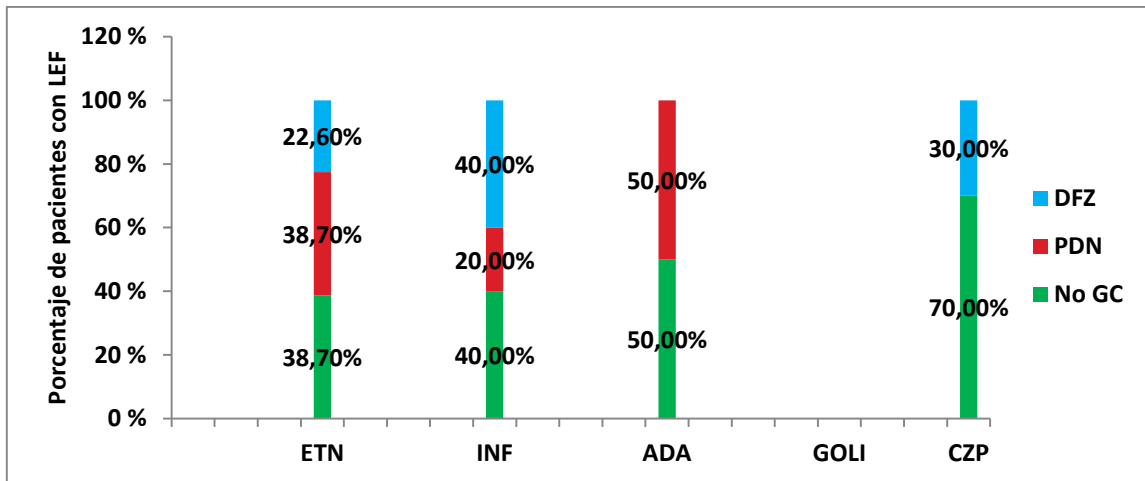


**Figuras 23 A y B: Porcentaje de pacientes que recibían el metotrexato y tratados con los diferentes fármacos biológicos o inhibidores de JAK y relacionado con el uso de glucocorticoides. Abreviaturas: abatacept (ABA), adalimumab (ADA), baricitinib (BARI), certolizumab (CZP), deflazacort (DFZ), etanercept (ETN), glucocorticoides (GC), golimumab (GOLI), infliximab (INF), metotrexato (MTX), prednisona (PDN), tocilizumab (TCZ), tofacitinib (TOFA), rituximab (RTX).**

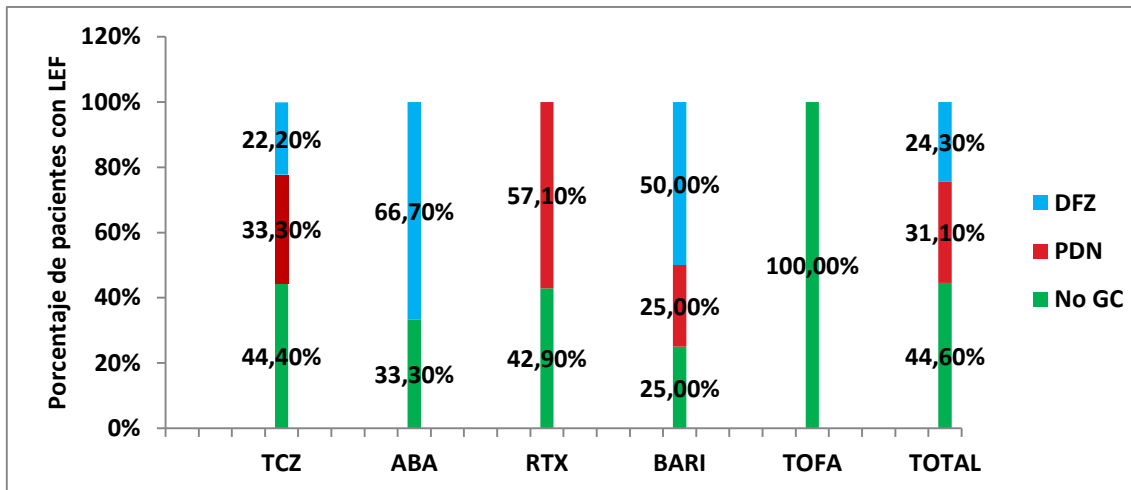
Con respecto a los pacientes tratados con la leflunomida y los diferentes fármacos biológicos o inhibidores de JAK, se puede observar que las necesidades de GC son diferentes a las del tratamiento con el metotrexato (Figura 24 A-B). El porcentaje más alto de pacientes que no tenían prescrito tratamiento con GC se detectó en el grupo tratado con el certolizumab, con un valor de 70% frente a un 30% que tomaba deflazacort. En los pacientes tratados con el adalimumab se detectó una proporción similar, con un 50% de los casos con tratamiento con GC y el otro 50% de los pacientes sin GC. Seguidamente, se encuentran el tocilizumab, el rituximab, el infliximab y el etanercept, con los que aproximadamente el 60% de los pacientes necesita tomar alguno de los dos GC. Finalmente, los pacientes tratados con el baricitinib fueron los que más GC tenían prescritos, con un porcentaje del 75% de los mismos frente a un 25% que no tenían tratamiento con GC. A este grupo le siguen los casos tratados con el abatacept, con casi un 67% de los pacientes que recibían GC.



A.



B.

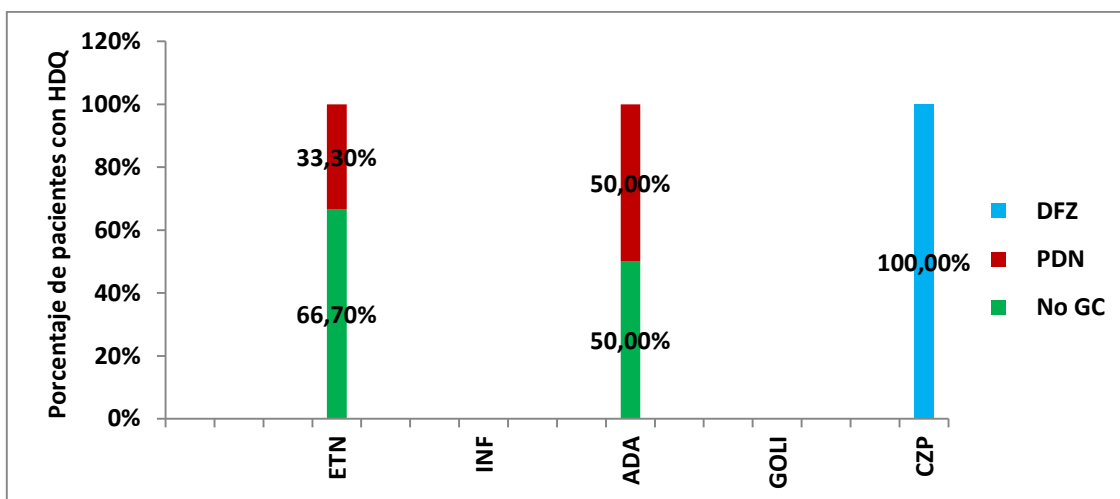


**Figuras 24 A y B: Porcentaje de pacientes que recibían la leflunomida y tratados con los diferentes fármacos biológicos o inhibidores de JAK y relacionado con el uso de glucocorticoides. Abreviaturas: abatacept (ABA), adalimumab (ADA), baricitinib (BARI), certolizumab (CZP), deflazacort (DFZ), etanercept (ETN), glucocorticoides (GC), golimumab (GOLI), infliximab (INF), leflunomida (LEF), prednisona (PDN), tocilizumab (TCZ), tofacitinib (TOFA), rituximab (RTX).**

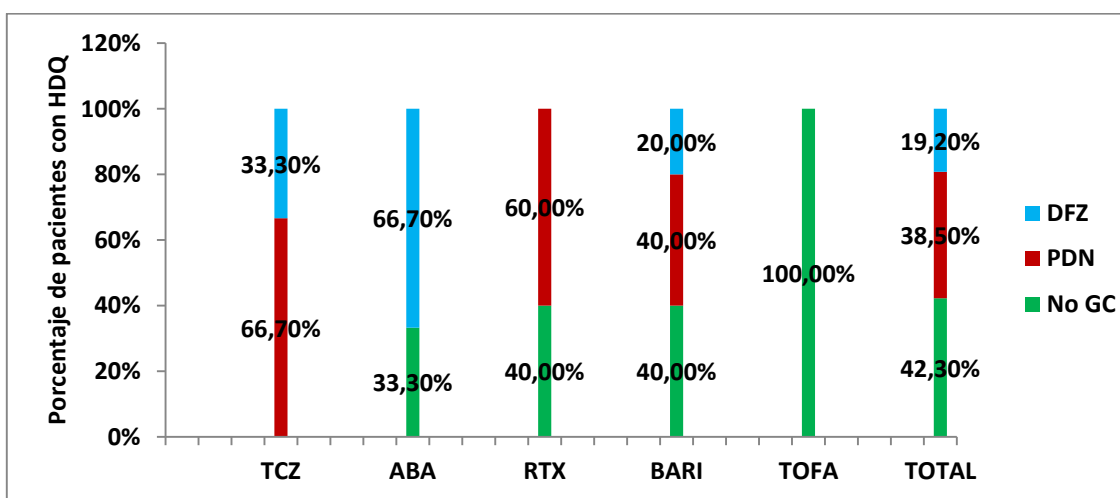
En relación a los pacientes tratados con la hidroxicloroquina se pudo detectar que ninguno de ellos recibía tratamiento con el infliximab o el golimumab, por lo que no se pudo evaluar su relación con el uso de GC (Figura 25 A-B). Con respecto al adalimumab, al certolizumab, al tocilizumab y al tofacitinib se obtuvieron muy pocos casos (1-2), por lo que no fueron relevantes para el estudio. El grupo de pacientes que menos GC tenían prescritos fueron los tratados con el etanercept, con un 66,7% de los mismos que no tomaban GC frente a un 33,3% que sí recibían tratamiento con la prednisona. A continuación, se encuentran los pacientes tratados con el rituximab y el

baricitinib, estando un 60% de los mismos recibiendo tratamiento con GC. Por último, el mayor número de pacientes que necesitan terapia con GC se detectó en el grupo tratado con el abatacept (66,7% que recibían el deflazacort vs. 33,3% sin GC).

A.



B.

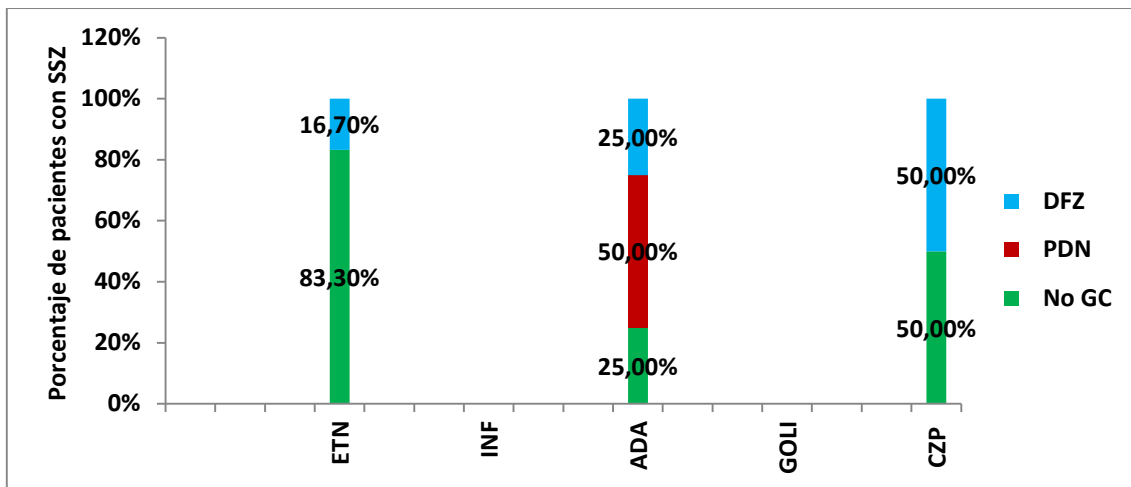


**Figuras 25 A y B: Porcentaje de pacientes que recibían la hidroxiclороquina y tratados con los diferentes fármacos biológicos o inhibidores de JAK y relacionado con el uso de glucocorticoides. Abreviaturas: abatacept (ABA), adalimumab (ADA), baricitinib (BARI), certolizumab (CZP), deflazacort (DFZ), etanercept (ETN), glucocorticoides (GC), golimumab (GOLI), hidroxiclороquina (HDQ), infliximab (INF), prednisona (PDN), tocilizumab (TCZ), tofacitinib (TOFA), rituximab (RTX).**

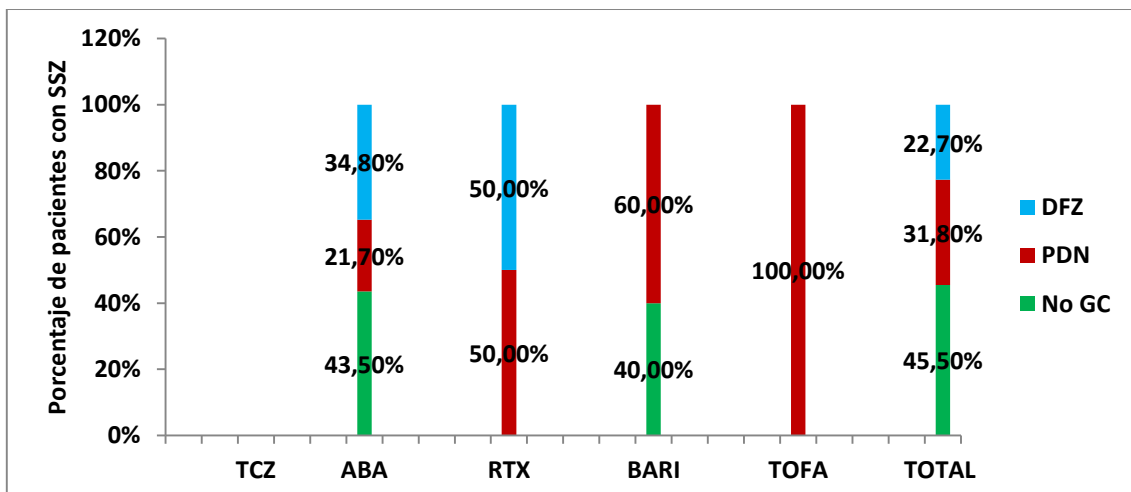
Finalmente, los datos de la asociación de la sulfasalazina con los FAME biológicos o los inhibidores de JAK demuestran que los pacientes tratados con el etanercept son los que menos GC tenían prescritos, con un porcentaje del 83,3% de los mismos que no recibían GC frente a un 16,7 % que tomaban el deflazacort. Al igual que lo observado con la hidroxiclороquina, ninguno de los pacientes tratados con la

sulfasalazina tenía prescrito el infliximab o el golimumab, ni, en este caso concreto, el tocilizumab, por lo que no se pudo analizar su relación con el empleo de GC. En relación al certolizumab, al abatacept, al rituximab y al tofacitinib el número de pacientes fue muy reducido (1-2), por lo que no se incluyeron en el estudio. El mayor número de pacientes que necesitan terapia con GC se detectó en el grupo tratado con el adalimumab (75% del total) seguido de los pacientes que recibían el baricitinib (60%) (Figura 26 A-B).

A.



B.



**Figuras 26 A y B: Porcentaje de pacientes que recibían la sulfasalazina y tratados con los diferentes fármacos biológicos o inhibidores de JAK y relacionado con el uso de glucocorticoides. Abreviaturas: abatacept (ABA), adalimumab (ADA), baricitinib (BARI), certolizumab (CZP), deflazacort (DFZ), etanercept (ETN), glucocorticoides (GC), golimumab (GOLI), infliximab (INF), prednisona (PDN), sulfasalazina (SSZ), tocilizumab (TCZ), tofacitinib (TOFA), rituximab (RTX).**

Finalmente, se evaluó la asociación de la terapia biológica o inhibidores de JAK con los diferentes GC y las dosis empleadas, excluyéndose a los pacientes en tratamiento con FAME convencionales. Como se observa en la Tabla 4, los pacientes que menos GC tenían prescritos eran los tratados con el certolizumab, seguidos por el tocilizumab, el etanercept, el infliximab y el adalimumab. Por otro lado, los pacientes que más GC necesitan son aquellos en terapia con el abatacept, seguidos del tofacitinib, el rituximab y el baricitinib. El golimumab no aparece por falta de datos. Con respecto a las dosis de corticoides utilizadas, el valor medio fue de aproximadamente 7 mg/24h en los pacientes tratados con fármacos biológicos. Sin embargo, en aquellos que recibían el baricitinib y el tofacitinib la dosis media fue mayor, sobrepasando los 8 mg/24h, por lo que se puede concluir que los inhibidores de JAK necesitan dosis más elevadas de GC que la terapia biológica.

**Tabla 4. Porcentaje de pacientes tratados con los diferentes fármacos biológicos o inhibidores de JAK y relacionado con el uso de glucocorticoides (GC) y las dosis de GC empleadas. Se excluyen los pacientes que recibían algún FAME convencional.**

	No GC	Fármaco con GC	DOSIS MG/ 24H GC	Total Fármaco
ETN	51(61,5%)	32 (38,5%)	6,20	83(100,0%)
IFM	1(50,0%)	1(50,0%)	6	2(100,0%)
ADA	11(44,0%)	14(56,0%)	6,57	25(100,0%)
CERT	5(71,4%)	2(28,6%)	5,5	7(100,0%)
TCZ	15(68,2%)	7(31,8%)	7,36	22(100,0%)
ABT	2(22,2%)	7(77,8%)	6,5	9(100,0%)
RTX	3(37,5%)	5(62,5%)	6,2	8(100,0%)
BAR	5(41,7%)	7(58,3%)	8,66	12(100,0%)
TOF	1(25,0%)	3(75,0%)	8,67	4(100,0%)
<b>Total</b>	<b>94(54,6%)</b>	<b>78(45,4%)</b>	<b>6,68</b>	<b>172(100%)</b>

**Abreviaturas:** *abatacept* (ABA), *adalimumab* (ADA), *baricitinib* (BARI), *certolizumab* (CZP), *etanercept* (ETN), *fármacos antirreumáticos modificadores la enfermedad* (FAME), *glucocorticoides* (GC), *golimumab* (GOLI), *infliximab* (INF), *tocilizumab* (TCZ), *tofacitinib* (TOFA), *rituximab* (RTX).

Como se aprecia en la Tabla 5, que evalúa de forma separada el empleo de los dos GC estudiados, la dosis media de la prednisona fue de 5,93 mg/24h, mientras que la del deflazacort fue ligeramente superior, con un valor promedio de 7,4 mg/24h. Sin

embargo, cabe destacar que las dosis mayores empleadas fueron del deflazacort y en aquellos pacientes en tratamiento con los inhibidores de JAK, que recibieron 10mg/24h.

**Tabla 5. Porcentaje de pacientes tratados con los diferentes fármacos biológicos o inhibidores de JAK y relacionado con el uso de los glucocorticoides (GC): prednisona y deflazacort y las dosis de cada uno de ellos empleadas. Se excluyen los pacientes que recibían algún FAME convencional.**

	Fármaco sin GC	Fármaco con PDN	Dosis de MG/ 24H	Fármaco con DFZ	Dosis de MG/24H	Total Fármaco	Total dosis Mg/24 H
<b>ETN</b>	51(61,5%)	15(18,0%)	5,17	17(20,5%)	7,10	83(100,0%)	6,19
<b>IFM</b>	1(50,0%)			1(50,0%)	6	2(100,0%)	6
<b>ADA</b>	11(44,0%)	5(20,0%)	7	9(35,6%)	6,33	25(100,0%)	6,57
<b>CERT</b>	5(71,4%)	1(14,3%)	5	1(14,3%)	6	7(100,0%)	5,5
<b>TCZ</b>	15(62,2%)	3(13,6%)	6,67	4(24,2%)	7,87	22(100,0%)	7,35
<b>ABT</b>	2(22,2%)	4(44,4%)	6,5	3(33,4%)	6,5	9(100,0%)	6,5
<b>RTX</b>	3(37,5%)	4(50,0%)	6,25	1(12,5%)	6	8(100,0%)	6,2
<b>BAR</b>	5(41,7%)	3(25,0%)	6,66	4(33,3%)	10,12	12(100,0%)	8,64
<b>TOF</b>	1(25,0%)	1(25,0%)	5	2(50,0%)	10,5	4(100,0%)	8,67
<b>Total</b>	<b>94(54,6%)</b>	<b>36(20,9%)</b>	<b>5,93</b>	<b>42(24,5%)</b>	<b>7,40</b>	<b>172(100,0%)</b>	<b>6,69</b>

**Abreviaturas:** abatacept (ABA), adalimumab (ADA), baricitinib (BARI), certolizumab (CZP), deflazacort(DFZ), etanercept (ETN), fármacos antirreumáticos modificadores la enfermedad (FAME), glucocorticoides (GC), golimumab (GOLI), infliximab (INF), prednisona (PDN), tocilizumab (TCZ), tofacitinib (TOFA), rituximab (RTX).

## 5. DISCUSIÓN

La AR es el tipo más común de artritis autoinmune, progresiva e incapacitante, con una inflamación crónica de la articulación. La enfermedad se asocia a morbilidad grave, deterioro de la capacidad funcional, disminución de la calidad de vida, pérdida de independencia y aumento de la mortalidad (Pincus et al., 1984).

A día de hoy, no existe cura para esta enfermedad. Sin embargo, se ha demostrado que los pacientes que reciben tratamiento temprano para la AR pueden notar mejoría más rápida y con más frecuencia y una probabilidad más alta de tener una vida más activa (Ma et al., 2010). Entre el arsenal terapéutico se incluyen los GC y los FAME, clasificados en sintéticos (convencionales y dirigidos o pequeñas moléculas) y en biológicos. Estos fármacos han mostrado una gran eficacia en conseguir la remisión de la enfermedad. Además, todo ello se ve favorecido gracias al perfeccionamiento de la gestión de un paciente con AR: con terapia temprana, optimización de dosis, el uso de terapia combinada y la aparición de nuevas formas de tratamiento (Welsing et al., 2005).

El uso de nuevas terapias con dianas de acción específicas, está aportando un mayor conocimiento sobre la etiopatogenia de la enfermedad. Casos como el virus de la hepatitis C (VHC) (Zengin et al., 2017; Su et al., 2014), virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (Berman et al., 1999) y otros casos de la oncohematología (Artritis reumatoide (AR) - Enfermedades reumáticas) y otras áreas, nos demuestran esta afirmación.

La AR es una enfermedad muy grave pero los recursos terapéuticos permiten inducir una remisión o al menos una mejora en la evolución de la enfermedad (Emery et al., 2008). Su tratamiento secuencial o en terapia combinada con FAME tiene como objetivo la remisión o un mejor control de la enfermedad (Smolen et al., 2014). No conseguir el objetivo con un FAME de referencia como el metotrexato (Breedveld et al., 2006) en escalada rápida de dosis (Bathon et al., 2000) o la suma de otros FAME, indica un paso sucesivo a un tratamiento con biológicos como los anti-TNF u otras dianas (IL-6, anti-CD20,...).

Referente al uso de monoterapia o de terapia combinada existen muchos estudios con teorías controvertidas, pero parece que la terapia combinada en dosis adecuadas con optimización de la misma puede aportar una herramienta importante en el tratamiento de la AR. Por otra parte, la monoterapia está cada vez más extendida, debido a la potencia farmacológica de las nuevas terapias y a la aparición de efectos adversos que tiene lugar por la combinación de varios fármacos. En este sentido, se sabe que efectos como la inmunodepresión o las lesiones neoplásicas aumentan cuanto mayor es el número de inmunosupresores que estén implicados en el tratamiento del paciente (Dunn et al., 2004; Shurin, 2012).

Los datos de la eficacia del metotrexato son indiscutibles, tanto en monoterapia como cuando se administra combinado, bien con otros FAME sintéticos o biológicos. De hecho, solo un fármaco biológico, el tocilizumab (Gabay et al., 2013) y los dos inhibidores de JAK, el tofacitinib (Fleischmann et al., 2016) y el baricitinib (Fleischmann et al., 2017), han mostrado ser superiores en monoterapia respecto a la terapia combinada.

Ambas estrategias, monoterapia y terapia combinada, son eficaces en pacientes con AR (O'Dell et al., 2013), con o sin esteroides. Las preferencias, expectativas y efectos secundarios deberán tenerse en cuenta a la hora de discutir las opciones de tratamientos con el paciente.

Es importante reseñar que la mayoría de estudios de la terapia biológica contemplan que los pacientes tengan o no terapia combinada con FAME convencionales, pero no valoran adecuadamente la dosis de GC utilizada. Este hecho se debe a que en la mayoría de los criterios de inclusión sólo se permiten dosis bajas de GC, no determinándose por tanto el efecto de dosis superiores. En numerosas ocasiones para controlar esta enfermedad es necesario recurrir al uso de GC, considerados como fármacos puentes en el tratamiento de la AR. A pesar de ello, su uso está extendido, aunque cada vez más las dosis utilizadas son menores o se intentan utilizar durante cortos periodos de tiempo. En este sentido, diferentes estudios han evaluado el uso de estos fármacos a bajas dosis (7,5 mg/día o menos) en terapia combinada con FAME sintéticos o biológicos durante dos años, revelando una mejoría clínica y escasos o nulos efectos secundarios (Gorter et al., 2010).

Los resultados del presente estudio demostraron que la mayoría de los pacientes (73%) presentaba una AR seropositiva para el FR. Este dato confiere la observación, ya conocida, de que las AR seropositivas tienen un peor pronóstico y de ahí la necesidad del empleo de terapia biológica (petradiaz, 2011; Villaverde García et al., 2009). Además, se observó que la distribución del FR no se ve afectada por el sexo de los pacientes.

Se sabe que el anticuerpo Anti-CCP tiene un valor pronóstico en el desarrollo de la AR, pero no el FR (Sociedad Española de Reumatología., 2004). En cuanto a la positividad del Anti-CCP, se detectó que en los pacientes con terapia biológica el 67,8% de los mismos son Anti-CCP positivos (independientemente del FR). Cuando se analizaron los pacientes con FR positivo, un 84,2% de los mismos también presentó el anticuerpo Anti-CCP. Sólo el 23,2% de los pacientes tratados con fármacos biológicos o inhibidores JAK son FR-/anti-CCP+. Por tanto, se puede aseverar que la doble positividad (FR/Anti-CCP) es un factor de mal pronóstico y de ahí la necesidad del uso de estas terapias. La cuantificación del Anti-CCP mostró diferencias significativas entre los pacientes con FR negativo y positivo, detectándose niveles casi 5 veces superiores en los enfermos seropositivos para este factor.

En cuanto a la frecuencia de fármacos biológicos o inhibidores de JAK, el etanercept (43,9%), el adalimumab (13%) y el tocilizumab (12,4%) son los más utilizados. Los dos primeros son los biológicos administrados por vía s.c. más prescritos por los reumatólogos dado que fueron los primeros en desarrollarse. La inclusión del tocilizumab puede deberse a que aportó una diana terapéutica distinta al bloqueo del TNF- $\alpha$ ; por tanto, se trata de un fármaco muy utilizado en el fallo primario o secundario de los anti-TNF- $\alpha$ . Por otra parte, se observa que los fármacos empleados por vía i.v. son cada vez menos utilizados: rituximab (5,3%) e infliximab (3,9%).

El análisis del empleo de GC en estos pacientes en tratamiento con terapia biológica o inhibidores de JAK detectó que solo algo más de la mitad de la muestra (53,8%) no tenía prescrito ningún GC. Por tanto, al contrario de lo que cabría esperar, un número elevado de pacientes (46,2%) aun utilizan estos fármacos. Las causas podrían ser varias, pero se sabe que los GC mejoran la rigidez matutina, modulan la enfermedad cuando se aumenta la dosis e incluso pueden mejorar el estado de ánimo. La media de las dosis de GC utilizadas es de 6,91mg al día. Aunque el uso de estos



fármacos está aún extendido en los pacientes con AR, esta dosis se encuentra por debajo de la dosis de GC menor de 7,5 mg. Por tanto, se reduce la aparición de efectos secundarios y se logra controlar los síntomas, así como prevenir los brotes que caracterizan a la AR.

Nuestro siguiente objetivo fue analizar la relación entre el uso concomitante de fármacos biológicos o inhibidores de JAK con GC para conocer cuáles de estos fármacos necesitan un menor uso conjunto con GC. Los resultados mostraron que los pacientes tratados con el infliximab, que a su vez fue uno de los fármacos empleados con menos frecuencia, eran los que menos GC tenían prescritos. Como se ha mencionado anteriormente, la mayoría de los pacientes estaban en tratamiento con el etanercept y de ellos, el 40% aun recibía de manera concomitante GC. Por otro lado, los grupos de pacientes que necesitaban emplear más CG son los tratados con los inhibidores de JAK, el tofacitinib y el baricitinib (Chatzidionysiou et al., 2017), así como los que recibían el rituximab. No obstante, los resultados en estos grupos no son estadísticamente significativos, probablemente debido al escaso número de pacientes incluidos debido a que únicamente llevan 1-2 años aprobados en nuestro país (Informe de Posicionamiento Terapéutico de baricitinib (Olumiant®); Informe de Posicionamiento Terapéutico de tofacitinib (Xeljanz®)).

Cuando se investigó la utilización de FAME clásicos en la muestra de pacientes del estudio se comprobó que el metotrexato es el más empleado, seguido de la leflunomida. Además, se detectó que el metotrexato es el FAME convencional que necesita menos GC. Aún hoy día no se conoce el mecanismo de acción de este fármaco en la AR, pero su uso tan extendido y el mantenerse como la primera medida farmacológica en cualquier paciente con esta enfermedad, hace pensar que se trata de un fármaco muy eficaz (Segal et al., 1990). Presenta una horquilla de dosis muy amplia que va desde los 7,5 mg hasta los 30 mg a la semana. Esto permite modular la dosis dependiendo de la situación clínica del paciente y, por ende, precisar de menos terapias concomitantes para controlar la enfermedad. El uso del metotrexato como “ahorrador corticoideo” es más que conocido en otras enfermedades del colágeno, en las que para evitar dosis elevadas de GC se añade el metotrexato con este fin (Langford et al., 2000). Existen numerosos estudios que intentan dar respuesta inmunológica a esta condición del metotrexato como “ahorrador corticoideo”, pero las últimas líneas

de investigación apuntan a que este fármaco incrementa la expresión de unos receptores específicos de corticoides en la superficie celular de los linfocitos (GCR alpha y GCR beta), siendo este efecto responsable de un aumento en la sensibilidad a la acción del GC (Goecke et al., 2007).

Aunque en principio nuestro análisis estaba destinado a evaluar el uso de GC en pacientes con terapia biológica, también se han mostrado datos en torno a la combinación de FAME convencionales con FAME biológicos o inhibidores de JAK, con independencia del empleo de GC. En general, se observó que casi un 38% de los pacientes tratados con biológicos recibían además tratamiento con el metotrexato. Evaluando cada fármaco de manera individual se pudo comprobar que el mayor número de pacientes que recibían este fármaco se encontraba en el grupo tratado con el infliximab. En relación a la leflunomida, la hidroxicloquina y la sulfasalazina, el porcentaje de pacientes que recibían estos fármacos es inferior, en torno al 16,9%, 5% y 5,9%, respectivamente. Como hipótesis para responder a esta tendencia, existe la posibilidad de que se busquen FAME con mayor intervalo entre las dosis. Es decir, se prefiere un fármaco de administración semanal, como el metotrexato, frente a aquel que se administra de forma diaria, como la leflunomida; a su vez, se prefiere un fármaco cuyo intervalo de dosis es de 24h (leflunomida) frente a las 12 horas que supone el uso de la hidroxicloquina y la sulfasalazina.

Otro de los objetivos propuestos en el presente trabajo fue analizar el uso conjunto de la triple terapia (FAME clásicos/fármacos biológicos o inhibidores de JAK/GC) en los pacientes con AR para determinar qué combinación necesita usar menos corticoides. Entre los resultados cabe destacar que los pacientes tratados con el metotrexato y el infliximab eran los que menos GC tenían prescritos, seguidos de aquellos tratados con el adalimumab y el abatacept. Por tanto, se concluye que cuando el metotrexato es utilizado, aquellos biológicos que menor cantidad de GC precisan son dos anti-TNF (infliximab y adalimumab) y un modulador de las células T (abatacept).

Finalmente, se investigó la combinación de la terapia biológica o inhibidores de JAK con los diferentes GC y las dosis empleadas, excluyéndose a los pacientes en tratamiento con FAME convencionales. Los resultados confirmaron que los pacientes que empleaban menos GC eran los tratados con el certolizumab y tocilizumab y en

tercer lugar con el etanercept, el biológico más empleado. Estos datos no concuerdan con los obtenidos cuando se estudió el uso concomitante de la terapia biológica con GC, independientemente de si los pacientes tomaban algún FAME convencional o no. En este caso, el infliximab fue el fármaco que menos corticoides necesitaba. Sin embargo, cuando se excluye el empleo de FAME clásicos, este biológico necesita utilizarse con más GC (Nordström et al., 2006). Por otra parte, el estudio de las dosis de corticoides utilizadas, tanto de manera general como analizando los dos GC por separado, mostró que los pacientes empleaban en la mayoría de los casos dosis inferiores a 7,5 mg. No obstante, las dosis más elevadas, y superiores a la dosis límite, fueron empleadas por los pacientes en tratamiento con los inhibidores de JAK, aunque se precisan de estudios más avanzados para poder comprobarlo; nuestros resultados no alcanzaron significación estadística.

## 6. CONCLUSIONES

1. Nuestros datos confirman una correlación positiva entre la presencia del FR y el anticuerpo Anti-CCP en los pacientes con AR y tratados con terapia biológica o inhibidores de JAK, detectándose niveles de este marcador casi 5 veces superiores en los pacientes con FR positivo.

2. Los fármacos biológicos más empleados por los pacientes fueron el etanercept, el adalimumab y el tocilizumab, todos ellos de administración s.c. En relación al uso de inhibidores de JAK, el baricitinib era más usado que el tofacitinib.

3. Casi la mitad de los pacientes con AR aún tienen prescritos GC, pero las dosis empleadas son inferiores a la dosis límite que produce efectos secundarios (7,5 mg/día).

4. Independientemente del uso de FAME convencionales, los pacientes tratados con el infliximab, que a su vez fue uno de los fármacos empleados con menos frecuencia, eran los que menos GC tenían prescritos, seguidos de los tratados con el certolizumab y el adalimumab. Por otro lado, los grupos de pacientes que necesitaban emplear más CG son los tratados con los inhibidores de JAK, el tofacitinib y el baricitinib, así como los que recibían el rituximab.

5. El metotrexato fue el FAME clásico más empleado en los pacientes con AR, seguido de la leflunomida. Además, los pacientes tratados con el metotrexato fueron los que menos corticoides recibían.

6. Analizando el empleo de fármacos biológicos junto con FAME convencionales, y más concretamente con el metotrexato, el grupo tratado con el infliximab fue el que más tenía prescrito este fármaco.

7. El estudio de la triple terapia conjunta (FAME clásicos/fármacos biológicos o inhibidores de JAK/GC) mostró que la asociación del metotrexato con el infliximab fue la que menos corticoides empleaba.

8. Considerando la asociación terapia biológica o inhibidores de JAK/GC/sin FAME se observa que los pacientes que empleaban menos GC eran los tratados con el certolizumab. El estudio de las dosis de corticoides evidenció que los pacientes empleaban en la mayoría de los casos dosis inferiores a la dosis límite. No obstante, aquellos que recibían tratamiento con el baricitinib y el tofacitinib necesitaban dosis superiores a la dosis límite, por lo que en estos pacientes podrían aparecer con más frecuencia efectos adversos derivados del uso de GC.

9. Se necesitan aún más estudios para optimizar y aprovechar el potencial farmacológico de la monoterapia con medicamentos biológicos, sin precisar del uso concomitante con FAMEs o GC.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569–81.

Alkadi A, Alduaiji N, Alrehaily A. Risk of tuberculosis reactivation with rituximab therapy. *Int J Health Sci (Qassim)* 2017;11:41–4.

Alperi López M, Balsa Criado A, Blanco Alonso R, Cruz Hernández B, Medina Luezas J, Muñoz Fernandez S, et al. *Manual SER 6ta Ed.* Elsevier 2014.

Antman EM. Evaluating the Cardiovascular Safety of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Circulation* 2017;135:2062–72.

Artritis reumatoide (AR) - Enfermedades reumáticas - Enfermedades - Medicina Interna Basada en la Evidencia. [en línea]. [ Consultado en noviembre 2018]. Disponible en línea: <https://empendium.com/manualmibe/chapter/B34.II.16.1>.

Bae S-C, Lee YH. Comparison of the efficacy and safety of tofacitinib and baricitinib in patients with active rheumatoid arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Z Rheumatol* 2018.

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;343:1586–93.

Berman A, Cahn P, Perez H, Spindler A, Lucero E, Paz S, et al. Human immunodeficiency virus infection associated arthritis: clinical characteristics. *J Rheumatol* 1999;26:1158–62.

Björnådal L, Baecklund E, Yin L, Granath F, Klareskog L, Ekbom A. Decreasing mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from a large population based cohort in Sweden, 1964-95. *J Rheumatol* 2002;29:906–12.

Blanco García FJ, Carreira Delgado P, Martín Mola E, Mulero Mendoza J, Navarro Sarabia F, Olivé Marques ATM Jesús. *Manual SER de las Enfermedades Reumáticas, Sociedad Española de Reumatología. 4ª Edición.* 2004.

Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, Vollenhoven R van, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous. *Arthritis Rheum* 2006;54:26–37.

Buttgereit F, da Silva JAP, Boers M, Burmester G-R, Cutolo M, Jacobs J, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2002;61:718–22.

Caldwell JR, Furst DE. The efficacy and safety of low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1991;21:1–11.

Cannella AC, O'Dell JR. Is there still a role for traditional disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in rheumatoid arthritis? *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:185–92.

Carmona L, Villaverde V, Hernández-García C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:88–95.

Cassina M, Johnson DL, Robinson LK, Braddock SR, Xu R, Jimenez JL, et al. Pregnancy outcome in women exposed to leflunomide before or during pregnancy. *Arthritis Rheum* 2012;64:2085–94.

Chatzidionysiou K, Emamikia S, Nam J, Ramiro S, Smolen J, van der Heijde D, et al. Efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1102–7.

Chiu Y-M, Lai M-S, Chan KA. Assessing risk of liver enzyme elevation in patients with immune-mediated diseases and different hepatitis B virus serostatus receiving anti-TNF agents: a nested case-control study. *Arthritis Res Ther* 2017;19:214.

Delgado Frías E, Díaz González JF. Certolizumab pegol. *Reumatol Clínica* 2011;6:7–11.

Dreyer L, Cordtz RL, Hansen IMJ, Kristensen LE, Hetland ML, Mellemkjaer L. Risk of second malignant neoplasm and mortality in patients with rheumatoid arthritis treated with biological DMARDs: a Danish population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2018;77:510–4.

Drini M. Peptic ulcer disease and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aust Prescr* 2017;40:91–3.

Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity* 2004;21:137–48.

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. *Lancet (London, England)* 2008;372:375–82.

Farr M, Scott DGI, Bacon PA. Side Effect Profile of 200 Patients with Inflammatory Arthritides Treated with Sulphasalazine<sup>1</sup>. *Drugs* 1986;32:49–53.

Fleischmann R. Premise: traditional disease-modifying antirheumatic drugs are less effective and safe than targeted therapy with biologic response modifiers in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2003;5:6.

Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, Ramos-Remus C, Spindler A, Stanislav M, et al. Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)* 2017;69:506–17.

Fleischmann RM, Huizinga TWJ, Kavanaugh AF, Wilkinson B, Kwok K, DeMasi R, et al. Efficacy of tofacitinib monotherapy in methotrexate-naïve patients with early or established rheumatoid arthritis. *RMD Open* 2016;2:e000262.

Flower RJ, Rothwell NJ. Lipocortin-1: cellular mechanisms and clinical relevance. *Trends Pharmacol Sci* 1994;15:71–6.

Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis

(ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* 2013;381:1541–50.

Goecke IA, Alvarez C, Henríquez J, Salas K, Molina ML, Ferreira A, et al. Methotrexate regulates the expression of glucocorticoid receptor alpha and beta isoforms in normal human peripheral mononuclear cells and human lymphocyte cell lines in vitro. *Mol Immunol* 2007;44:2115–23.

Gorter SL, Bijlsma JW, Cutolo M, Gomez-Reino J, Kouloumas M, Smolen JS, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1010–4.

Guyre PM, Girard MT, Morganelli PM, Manganiello PD. Glucocorticoid effects on the production and actions of immune cytokines. *J Steroid Biochem* 1988;30:89–93.

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales y Igualdad, Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de baricitinib (Olumiant®) en artritis reumatoide. Informe de Grupo Científico de la AEMPS. Madrid: AEMPS; 19 de octubre de 2017. Serie de informe técnico: 35/2017. [consultado en junio 2019]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-baricitinib-Olumiant-artritis-reumatoide.pdf>.

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales y Igualdad, Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de tofacitinib (Xeljanz®) en artritis reumatoide. Informe de Grupo Científico de la AEMPS. Madrid: AEMPS; 19 de octubre de 2017. Serie de informe técnico: 34/2017. [consultado en junio 2019]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-tofacitinib-Xeljanz-artritis-reumatoide.pdf>.

Klareskog L, Padyukov L, Rönnelid J, Alfredsson L. Genes, environment and immunity in the development of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Immunol* 2006;18:650–5.

Klein K, Gay S. Epigenetic modifications in rheumatoid arthritis, a review. *Curr Opin Pharmacol* 2013;13:420–5.

Kremer JM. Rational use of new and existing disease-modifying agents in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2001;134:695–706.

Langford CA, Talar-Williams C, Sneller MC. Use of methotrexate and glucocorticoids in the treatment of Wegener's granulomatosis: Long-term renal outcome in patients with glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1836–40.

Ma MHY, Scott IC, Kingsley GH, Scott DL, Haagsma C, Rich B. Remission in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2010;37:1444–53.

Marengo de la Fuente JL, Solís Díaz R. Antagonistas del TNF. Nuevos datos de eficacia. *Reumatol Clínica* 2009;5:71–6.

Melles RB, Marmor MF. The Risk of Toxic Retinopathy in Patients on Long-term Hydroxychloroquine Therapy. *JAMA Ophthalmol* 2014;132:1453.

Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, Curtis JR, Bathon JM, St.Clair EW, et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: The Treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis trial. *Arthritis Rheum* 2012;64:2824–35.

Moss IB, Moss MB, dos Reis DS, Coelho RM. Immediate infusional reactions to intravenous immunobiological agents for the treatment of autoimmune diseases: experience of 2126 procedures in a non-oncologic infusion centre. *Rev Bras Reumatol* n.d.;54:102–9.

Nordström DC, Konttinen L, Korpela M, Tiippana-Kinnunen T, Eklund K, Forsberg S, et al. Classic disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) in combination with infliximab. The Finnish experience. *Rheumatol Int* 2006;26:741–8.

O’Dell JR, Curtis JR, Mikuls TR, Cofield SS, Bridges SL, Ranganath VK, et al. Validation of the Methotrexate-First Strategy in Patients With Early, Poor-Prognosis Rheumatoid Arthritis: Results From a Two-Year Randomized, Double-Blind Trial. *Arthritis Rheum* 2013;65:1985–94.

Petradiaz. Guía de práctica clínica para el manejo de pacientes con artritis reumatoide. *Soc Española Reumatol* 2011.

Pincus T, Callahan LF, Sale WG, Brooks AL, Payne LE, Vaughn WK. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum* 1984;27:864–72.

Pincus T, Ferraccioli G, Sokka T, Larsen A, Rau R, Kushner I, et al. Evidence from clinical trials and long-term observational studies that disease-modifying anti-rheumatic drugs slow radiographic progression in rheumatoid arthritis: updating a 1983 review. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1346–56.

Raychaudhuri S, Sandor C, Stahl EA, Freudenberg J, Lee H-S, Jia X, et al. Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 2012;44:291–6.

Richter B, Neises G, Clar C. Glucocorticoid withdrawal schemes in chronic medical disorders. A systematic review. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002;31:751–78.

van Riel PL, van Gestel AM, van de Putte LB. Long-term usage and side-effect profile of sulphasalazine in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995;34 Suppl 2:40–2.

Rueda Gotor J, Blanco Alonso R. Tocilizumab en artritis reumatoide. *Reumatol Clínica* 2011;6:29–32.

Segal R, Yaron M, Tartakovsky B. Methotrexate: Mechanism of action in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1990;20:190–200.

Shurin MR. Cancer as an immune-mediated disease. *ImmunoTargets Ther* 2012;1:1–6.

Simon TA, Smitten AL, Franklin J, Askling J, Lacaille D, Wolfe F, et al. Malignancies in the rheumatoid arthritis abatacept clinical development programme: an epidemiological assessment. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1819–26.

Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631–7.

Smolen JS, Emery P, Fleischmann R, van Vollenhoven RF, Pavelka K, Durez P, et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomised controlled OPTIMA trial. *Lancet (London, England)* 2014;383:321–32.



Sociedad Española de Reumatología. A. Revista española de reumatología : órgano oficial de la Sociedad Española de Reumatología. vol. 31. La Sociedad; 2004.

Spiegel RJ, Vigersky RA, Oliff AI, Echelberger CK, Bruton J, Poplack DG. Adrenal suppression after short-term corticosteroid therapy. *Lancet (London, England)* 1979;1:630–3.

Su F-H, Wu C-S, Sung F-C, Chang S-N, Su C-T, Shieh Y-H, et al. Chronic Hepatitis C Virus Infection Is Associated with the Development of Rheumatoid Arthritis: A Nationwide Population-Based Study in Taiwan. *PLoS One* 2014;9:e113579.

Tahir Z, Kavanaugh A. The role of golimumab in inflammatory arthritis. A review of the evidence. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2018;10:181–94.

Vermeer M, Kievit W, Kuper HH, Braakman-Jansen LMA, Bernelot Moens HJ, Zijlstra TR, et al. Treating to the target of remission in early rheumatoid arthritis is cost-effective: results of the DREAM registry. *BMC Musculoskelet Disord* 2013;14:350.

Viatte S, Plant D, Raychaudhuri S. Genetics and epigenetics of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9:141–53.

Villaverde García V, Balsa A, Carmona L, Sanmartí R, Maese J, Pascual D, et al. ¿Cómo son los pacientes con artritis reumatoide de reciente comienzo en España? Descripción de la cohorte PROAR. *Reumatol Clínica* 2009;5:115–20.

Wadelius M, Stjernberg E, Wiholm BE, Rane A. Polymorphisms of NAT2 in relation to sulphasalazine-induced agranulocytosis. *Pharmacogenetics* 2000;10:35–41.

Welsing PMJ, Fransen J, van Riel PLCM. Is the disease course of rheumatoid arthritis becoming milder?: Time trends since 1985 in an inception cohort of early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:2616–24.

Zengin O, Yıldız H, Demir Z, Dağ M, Aydınlı M, Onat A, et al. Rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies with hepatitis B and hepatitis C infection: Review. *Adv Clin Exp Med* 2017;26:987–90.