



Universidad de Oviedo

Departamento de Medicina

PROGRAMA OFICIAL DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

**Pautas de prescripción, efectividad y seguridad de los fármacos
antirreumáticos modificadores de la enfermedad en la artritis
reumatoide**



Cristina Martínez-Música Barbosa



Universidad de Oviedo
Universidá d'Uviéu
University of Oviedo

PROGRAMA DE DOCTORADO

CIENCIAS DE LA SALUD

TITULO

PAUTAS DE PRESCRIPCIÓN, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LOS FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

AUTORA: CRISTINA MARTINEZ-MUGICA BARBOSA



Universidad de Oviedo
Universidá d'Uviéu
University of Oviedo

PROGRAMA DE DOCTORADO

CIENCIAS DE LA SALUD

TITULO

PAUTAS DE PRESCRIPCIÓN, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LOS FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

AUTORA: CRISTINA MARTINEZ-MUGICA BARBOSA



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español: Pautas de prescripción, efectividad y seguridad de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad en la artritis reumatoide	Inglés: Prescribing patterns, effectiveness, and safety of disease-modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis
2.- Autor	
Nombre: Cristina Martínez-Música Barbosa	
Programa de Doctorado: Ciencias de la Salud	
Órgano responsable: Universidad de Oviedo	

RESUMEN (en español)

INTRODUCCIÓN:

La artritis reumatoide (AR) es una de las enfermedades autoinmunes más frecuentes (prevalencia 0,5% en España). Su fisiopatología se caracteriza por la inflamación e hinchazón de las articulaciones, extendiéndose con el paso del tiempo a los elementos colindantes, por una activación anormal del sistema inmune, que se mantiene de manera crónica, produciéndose una respuesta exagerada que induce la destrucción articular. Carece de criterios diagnósticos específicos, siendo sus principales biomarcadores el Factor Reumatoide (FR) y los Péptidos/Proteínas citrulinadas (ACPA), ambos predictivos de peor evolución funcional y radiológica.

El objetivo del tratamiento de la AR es controlar la actividad inflamatoria, o reducirla lo más posible, con el fin de prevenir la discapacidad y las comorbilidades asociadas a largo plazo. En los últimos años, el manejo de la enfermedad ha mejorado radicalmente para lograr estos objetivos, con la doble estrategia marcada por parte de las sociedades científicas de instaurar un tratamiento precoz y establecer objetivos de tratamiento. Además, al arsenal ya disponible de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), incrementada por la posibilidad de combinación de los distintos FAME entre sí, se han añadido en las últimas décadas los FAMEs biológicos (FAMEb) y más recientemente los FAMEs dirigidos. Su aparición aportó esperanzas de curación a los pacientes con AR, especialmente a los diagnosticados de manera temprana con un inicio precoz del tratamiento.

Sin embargo, la experiencia clínica muestra que no es frecuente alcanzar el umbral de respuesta satisfactoria, debiendo encadenar tratamientos con distintos fármacos, seleccionados de manera empírica por la falta de evidencia científica, con un incremento de los costes y toxicidad.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS:

Partiendo de la hipótesis de que los FAMEc no son tan nocivos como se creía inicialmente, ni los FAMEb tan efectivos e inocuos como originalmente se expuso, y ante la falta de directrices en cuanto al manejo con los distintos FAMEb, se desarrolló un análisis retrospectivo persiguiendo tres objetivos principales: 1. Estudiar los hábitos de prescripción en el manejo de los pacientes con AR; 2. Establecer la efectividad del tratamiento con FAMEb en la AR; 3. Evaluar la seguridad de FAMEb.

MÉTODOS:

Se llevó a cabo un estudio observacional, longitudinal y retrospectivo utilizando las historias



clínicas digitalizadas de pacientes diagnosticados y tratados por AR con al menos una terapia biológica dispensada desde el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Central de Asturias entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2013. Los pacientes debían ser mayores de 18 años en el momento de la prescripción y haber recibido mínimo 2 dosis del FAMEb.

RESULTADOS Y CONCLUSIONES

Se seleccionaron 235 pacientes, de los cuales se incluyeron finalmente 210 en el análisis, con una mediana de edad de 47,3 años, principalmente mujeres, y una actividad inflamatoria moderada al inicio del tratamiento farmacológico, que se producía de media 9 meses tras el diagnóstico, con inicio de FAMEb 6 años tras el diagnóstico de AR.

La mayor parte de los pacientes iniciaron el tratamiento con un FAMEc en monoterapia o combinado con glucocorticoides. Los inhibidores del TNF α fueron los fármacos más empleados en las primeras líneas de tratamiento, mientras que los fármacos biológicos no inhibidores del TNF α se prescribieron con más frecuencia a partir de la tercera línea de tratamiento.

Las mejores tasas de respuesta satisfactoria se observaron con tocilizumab, y de remisión con infliximab. Tocilizumab también precisó el periodo más breve de tratamiento hasta apreciarse respuesta. No hubo diferencias significativas en el análisis de supervivencia de los FAMEb empleados en las 3 primeras líneas de tratamiento. Las principales causas de retirada de los FAMEb fueron la falta de respuesta, los efectos adversos y la remisión.

Se identificaron un total de 2.374 reacciones adversas relacionadas por el médico con el uso de FAMEs, de las cuales 65,1% correspondían a FAMEb. Los FAMEc se relacionaron más frecuentemente con trastornos gastrointestinales, hepatobiliares, respiratorios, vasculares y renales, y los FAMEb con infecciones, los trastornos oculares, de la sangre y sistema linfático y generales y del lugar de administración.

Únicamente el 6% de las reacciones adversas registradas eran desconocidas. De ellas, algo más de las 2/3 partes tenían casos similares notificados en Eudravigilance, la base de datos de la Agencia Europea de Medicamentos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos.

RESUMEN (en Inglés)

INTRODUCTION:

Rheumatoid arthritis (RA) is one of the most common autoimmune disorders (0,5% prevalence in Spain). Its physiopathology is characterized by inflammation and swelling of the joint, with subsequent destruction of articular structures, produced by an abnormal immune activation, which is maintained chronically, leading to an exaggerated immune response causing joint destruction. There is no specific test for diagnosis of RA. The main clinically useful biomarkers are rheumatoid factors (RF) and antibodies to citrullinated peptides (ACPA); both can predict a worse evolution of the disease.

The aim of RA treatment is to control inflammation or reduce it to the lowest possible level in order to prevent long-term joint and organ damage. The management of RA has improved dramatically in recent years by the introduction of an early treatment and a treat-to-target approach, supported by scientific societies. Moreover, in addition to the older disease-modifying antirheumatic drugs (cDMARDs), which could be used in combination with other DMARDs, the past few years have witnessed a significant evolution in the development of biologic Disease-modifying Antirheumatic Drugs (bDMARDs) and more recently targeted DMARDs. New treatments offered hope for remission in RA patients, especially for those with early diagnosis and treatment.

Nevertheless, clinical experience showed that most patients do not achieve a satisfactory



clinical response, leading to sequential biologic therapies empirically selected due to lack of scientific evidence, with greater costs and toxicity.

HYPOTHESIS AND OBJECTIVES

Considering that cDMARDs are not as harmful as initially stated, and bDMARDs not as effective and harmless as originally reported, the lack of guidelines on bDMARDs management for RA made us design a retrospective study with three primary purposes: 1. Study prescription patterns in the management of patients with RA; 2. Analyse bDMARD treatment effectiveness in RA patients; 3. Evaluate safety of bDMARDs.

METHODS

A retrospective longitudinal observational study was performed. Clinical information was obtained from electronic health records from patients diagnosed and treated for RA, which have received at least one bDMARD dispensed between January 1st, 2000 and December 31st, 2013 from Asturias Central University Hospital's pharmacy. Patients should be 18 years old or older at bDMARD prescription and should have received at least two doses.

RESULTS AND CONCLUSIONS

235 patients were selected, but only 210 were finally included in the analysis, with a median age of 47.3 years, mainly women, and a moderate disease activity when treatment was first started. That happened 9 months after diagnosis, whereas first bDMARD was prescribed 6 years after RA confirmation.

Most of patients started treatment with cDMARD monotherapy or combined with steroids. TNF α inhibitors were the most frequently used bDMARDs during initial treatment lines, whereas non-TNF α inhibitors biologic drugs were more often prescribed from the third line therapy and beyond.

Best satisfactory response rates were obtained during tocilizumab treatment, and best remission rates with infliximab. Tocilizumab also required the shortest treatment time to achieve response. There were no significant differences according to bDMARDs survival analysis during the three initial lines of treatments. Main causes of bDMARD treatment withdrawal were lack of response, adverse effects, and remission.

2,374 adverse reactions were identified and related to DMARD treatment according to doctor's notes, 65,1% of them related with bDMARDs. cDMARDs were more frequently associated with gastrointestinal disorders, hepatobiliary, respiratory, vascular and renal disorders, whereas infections, ophthalmic adverse reactions, blood and lymphatic system disorders, general disorders and administration site conditions were more frequently reported during bDMARDs treatments.

Only 6% of adverse reactions was unknown. Among them, there were similar reports for 2/3 of them in Eudravigilance, the European Medicines Agency database for suspected adverse reactions to medicines.

A Ignacio, por el apoyo de todos estos años, por animarme a seguir y llegar hasta el final, por hacerlo posible siempre.

A Nacho, por las tardes de juego que te he robado, los ratitos acurrucados en la cama de noche o de madrugada que no he podido darte. Por perdonármelos todos siempre con tu mejor sonrisa y tu mejor abrazo.

A mis padres, apoyo incondicional en todo momento y en cualquier punto del camino. Por enseñarme que merece la pena luchar por lo que merece la pena tener, y que no hay más que proponérselo para llegar.

A toda La Tribu, porque el éxito de uno es el éxito de todos.

A Gloria y Esther, porque esta tesis es vuestra. Por estar siempre dispuestas, sin importaros desde dónde. Por hacérmelo siempre fácil.

A la Unidad de Consultoría Estadística de los Servicios Científico-Técnicos de la Universidad de Oviedo (Tania Iglesias), por el apoyo recibido.

Gracias.

“El 90% del éxito se basa simplemente en insistir”

Woody Allen

Imagen de Portada:

Detalle de la obra “La creación de Adán”.

Pintado por Miguel Ángel en 1511. Fresco (280 × 570 cm.)

Museo de la Capilla Sixtina (Roma, Italia)

Miguel Ángel (Caprese, 1475 - Roma, 1564), considerado uno de los artistas más grandes de la historia, sufrió de artritis en los últimos años de su vida, de acuerdo con una investigación publicada en 2016¹.

Sin embargo, continuar con su trabajo artístico, pintar, martillar y esculpir, ayudó a evitar que sus manos sucumbieran completamente a la enfermedad hasta su muerte.

¹ Lazzari, D, et al. Osteoarthritis in the Hands of Michelangelo Buonarroti R Soc Med. 2016 May;109(5):180-3

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Artritis Reumatoide.....	3
1.1.1 Epidemiología.....	3
1.1.2 Etiología.....	3
1.1.2.1 Factores genéticos.....	4
1.1.2.2 Factores ambientales.....	5
1.1.3 Fisiopatología articular e inmunopatología.....	5
1.1.4 Manifestaciones clínicas.....	7
1.1.4.1 Manifestaciones articulares.....	8
1.1.4.2 Manifestaciones extrarticulares.....	10
1.1.5 Diagnóstico: criterios de clasificación.....	12
1.1.6 Diagnóstico diferencial.....	14
1.1.7 Marcadores biológicos en el diagnóstico y pronóstico de la AR.....	15
1.1.8 Comorbilidades.....	16
1.1.9 Evolución clínica y pronóstico.....	17
1.2 Tratamiento de la AR.....	18
1.2.1 Principios generales del tratamiento.....	18
1.2.2 Tratamiento farmacológico.....	19
1.2.2.1 Antinflamatorios no esteroideos.....	19
1.2.2.2 Glucocorticoides.....	20
1.2.2.3 Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME).....	22
1.2.3 Manejo farmacológico.....	35
1.2.3.1 Terapia de inicio.....	35
1.2.3.2 Fallo primario o pérdida de respuesta.....	36
1.2.3.3 Remisión.....	37
1.2.4 Seguridad de los FAME.....	39
1.2.4.1 FAMEc.....	39
1.2.4.2 FAMEd.....	40
1.2.4.3 FAMEb.....	40
1.2.4.3.1 Inhibidores del TNF- α	42
1.2.4.3.2 Anti-CD20.....	44
1.2.4.3.3 Anti-CD28.....	45
1.2.4.3.4 Inhibidores de la IL-6.....	46
1.2.4.3.5 Inhibidores de la IL-1.....	46
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	49
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	55
3.1 Criterios de inclusión.....	57
3.2 Criterios de exclusión.....	57
3.3 Manejo de los datos.....	57

3.4	Variables analizadas	58
3.4.1	Datos demográficos	58
3.4.2	Características iniciales de la enfermedad	58
3.4.3	Índices de actividad de la enfermedad a lo largo de los distintos tratamientos	58
3.4.4	Control de la enfermedad	59
3.4.5	Tratamientos empleados	59
3.4.6	Respuesta clínica	60
3.5	Seguridad:	60
3.6	Análisis estadístico	62
4.	RESULTADOS.....	63
4.1	Características de la población de estudio.....	65
4.2	Pautas de tratamiento farmacológico	65
4.2.1	Primera línea de tratamiento farmacológico	65
4.2.2	Pautas de tratamiento farmacológico más comunes	66
4.2.3	Análisis de la prescripción de FAMEb	66
4.3	Efectividad de los FAMEb.....	72
4.3.1	Tasa de retención del tratamiento con FAMEb	75
4.3.2	Causas de retirada de tratamientos biológicos.....	78
4.4	Seguridad de los FAME: datos generales	82
4.4.1	Fármacos modificadores de la enfermedad convencionales sintéticos (FAMEc)85	
4.4.1.1	Cloroquina e Hidroxicloroquina.....	87
4.4.1.2	Ciclosporina y Sulfasalazina.....	87
4.4.1.3	Metotrexato.....	87
4.4.1.4	Sales de Oro.....	90
4.4.1.5	Leflunomida.....	90
4.4.2	Fármacos modificadores de la enfermedad biológicos (FAMEb).....	93
4.4.2.1	Rituximab.....	94
4.4.2.2	Infliximab.....	97
4.4.2.3	Etanercept.....	100
4.4.2.4	Adalimumab.....	103
4.4.2.5	Abatacept.....	106
4.4.2.6	Tocilizumab.....	109
4.4.3	Conocimiento previo de las reacciones adversas asociadas a los FAMEb	112
5.	DISCUSIÓN	115
5.1	Características de la población de estudio.....	117
5.2	Pautas de tratamiento farmacológico.....	117
5.2.1	Primera línea de tratamiento	117
5.2.2	Duración del tratamiento.....	118
5.2.3	Líneas de tratamiento más frecuentes	119
5.2.4	Análisis de prescripción de fármacos biológicos.....	119

5.3	Efectividad de los FAMEb	121
5.3.1	Tasas de retención de los fármacos biológicos	121
5.3.2	Causas de retirada del tratamiento con FAMEb	122
5.4	Seguridad de los FAME	123
5.4.1	Datos generales de seguridad	123
5.4.2	Fármacos modificadores de la enfermedad convencionales sintéticos	124
5.4.2.1	Cloroquina e Hidroxicloroquina.....	124
5.4.2.2	Ciclosporina y Sulfasalazina.....	125
5.4.2.3	Metotrexato.....	125
5.4.2.4	Sales de Oro.....	126
5.4.3	Fármacos modificadores de la enfermedad biológicos (FAMEb).....	127
5.4.3.1	Rituximab.....	127
5.4.3.2	Infliximab.....	128
5.4.3.3	Etanercept.....	129
5.4.3.4	Adalimumab.....	130
5.4.3.5	Abatacept.....	130
5.4.3.6	Tocilizumab.....	131
6.	CONCLUSIONES	133
6.1	En el análisis de los hábitos de prescripción se observó que:.....	135
6.2	Con respecto a la efectividad de los FAMEb, concluimos que:.....	135
6.3	Con respecto a la seguridad de los FAMEb, concluimos que:.....	135
7.	BIBLIOGRAFÍA	137

Índice de tablas

Tabla 1. Fases de desarrollo de la AR.....	8
Tabla 2. Criterios de artralgia inflamatoria definidos por consenso EULAR [24].....	9
Tabla 3. Criterios* de clasificación de artritis reumatoide de la <i>American Rheumatism Association</i> 1987 [43].....	13
Tabla 4. Criterios* de clasificación de artritis reumatoide ACR/EULAR 2010 [44].	14
Tabla 5. Glucocorticoides: clasificación, potencia relativa y duración de acción (Adaptada de Liu et al.[74]).....	21
Tabla 6. Clasificación de los FAME indicados en el tratamiento de la artritis reumatoide.....	22
Tabla 7. Mecanismos de acción de los FAMEc.....	23
Tabla 8. Indicaciones de los FAMEc.....	24
Tabla 9. Posologías de los FAMEc	25
Tabla 10. Mecanismos de acción de los FAMEd	26
Tabla 11. Indicaciones de los FAMEd	26
Tabla 12. Posologías de los FAMEd	27
Tabla 13. Características diferenciales de los inhibidores del TNF- α comercializados (tomado de [88]).....	28
Tabla 14. Mecanismos de acción de los FAMEb, inhibidores del TNF- α	29
Tabla 15. Indicaciones de los FAMEb, inhibidores del TNF- α	30
Tabla 16. Posologías de los FAMEb, inhibidores del TNF- α	32
Tabla 17. Mecanismos de acción de los FAMEb, no inhibidores del TNF- α	33
Tabla 18. Indicaciones de los FAMEb, no inhibidores del TNF- α	34

Tabla 19. Posologías de los FAMEb, no inhibidores del TNF- α	35
Tabla 20. Factores de mal pronóstico en la AR [71].....	37
Tabla 21. Algunas de las reacciones adversas asociadas a los FAME sintéticos, convencionales (FAMEc) y dirigidos (FAMEd) [78–86]	39
Tabla 22. Seguridad de los FAMEb [traducido de Cañete et al, 2017 [102]]	41
Tabla 23. Características de la población de estudio (n=210).....	67
Tabla 24. Primeros esquemas de tratamiento en función del DAS28 al diagnóstico	68
Tabla 25. Las 10 líneas de tratamiento farmacológico más frecuentes (n=1.209)	69
Tabla 26. Distribución de tratamientos con FAMEc por número de pacientes y líneas farmacológicas	70
Tabla 27. Orden de prescripción de fármacos biológicos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEb).....	71
Tabla 28. Efectividad de los distintos FAMEb	74
Tabla 29. Tasas de retención del tratamiento con fármacos biológicos a los 12 y 24 meses.....	75
Tabla 30. Causas de retirada de tratamiento con FAMEb.....	80
Tabla 31. Retirada de inhibidores del TNF- α por efectos adversos en función de la línea y tiempo a tratamiento.....	81
Tabla 32. Reacciones adversas registradas durante el tratamiento con FAMEc y FAMEb	83
Tabla 33. Ingresos hospitalarios causados por reacciones adversas asociadas a FAME	84
Tabla 34. Retiradas de tratamientos causados por reacciones adversas asociadas a FAME.....	84
Tabla 35. Datos generales y análisis de desproporcionalidad (FAMEc vs FAMEb)	86
Tabla 36. Análisis de desproporcionalidad de las reacciones adversas asociadas a cloroquina e hidroxicloroquina, por órganos y sistemas afectados.	88

Tabla 37. Análisis de desproporcionalidad de las reacciones adversas asociadas a metotrexato, por órganos y sistemas afectados.....	89
Tabla 38. Análisis de desproporcionalidad de las reacciones adversas asociadas a sales de oro, por órganos y sistemas afectados.....	91
Tabla 39. Análisis de desproporcionalidad de las reacciones adversas asociadas a leflunomida, por órganos y sistemas afectados.....	92
Tabla 40. Análisis de desproporcionalidad de los órganos y sistemas afectados en las reacciones adversas asociadas a rituximab	95
Tabla 41. Periodos de latencia de las reacciones adversas asociadas a rituximab versus otros FAMEb	96
Tabla 42. Análisis de desproporcionalidad de los órganos y sistemas afectados en las reacciones adversas asociadas a infliximab	98
Tabla 43. Periodos de latencia de las reacciones adversas asociadas a infliximab versus otros FAMEb	99
Tabla 44. Análisis de desproporcionalidad de los órganos y sistemas afectados en las reacciones adversas asociadas a etanercept	101
Tabla 45. Periodos de latencia de las reacciones adversas asociadas a etanercept versus otros FAMEb	102
Tabla 46. Análisis de desproporcionalidad de los órganos y sistemas afectados en las reacciones adversas asociadas a adalimumab.....	104
Tabla 47. Periodos de latencia de las reacciones adversas asociadas a adalimumab versus otros FAMEb	105
Tabla 48. Análisis de desproporcionalidad de los órganos y sistemas afectados en las reacciones adversas asociadas a abatacept.....	107
Tabla 49. Periodos de latencia de las reacciones adversas asociadas a abatacept versus otros FAMEb	108

Tabla 50. Análisis de desproporcionalidad de los órganos y sistemas afectados en las reacciones adversas asociadas a tocilizumab	110
Tabla 51. Periodos de latencia de las reacciones adversas asociadas a tocilizumab versus otros FAMEb	111
Tabla 52. Conocimiento previo de las reacciones adversas asociadas al tratamiento con FAMEb	113
Tabla 53. Reacciones adversas desconocidas relacionadas con el uso de FAMEb	114

Índice de figuras

Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la AR basado en las recomendaciones EULAR 2016 (Extraído de Smolen <i>et al</i> [71])	38
Figura 2. Jerarquía estructural de la terminología MedDRA.....	61
Figura 3. Proporción del uso de anti-TNF respecto a fármacos biológicos no-TNF a lo largo de las líneas de tratamiento.....	72
Figura 4. Análisis de supervivencia de los FAMEb utilizados como primera línea de tratamiento (orden 1).....	76
Figura 5. Análisis de supervivencia de los FAMEb utilizados como segunda línea de tratamiento (orden 2).....	77
Figura 6. Análisis de supervivencia de los FAMEb utilizados como tercera línea de tratamiento (orden 3).....	78
Figura 7. Duración del tratamiento hasta la retirada. (*) Rituximab vs otros FAMEb; $p < 0,05$...	81
Figura 8. Año de autorización en España de los distintos FAME	85
Figura 9. Periodos de latencia de las reacciones adversas incluidas en los diferentes órganos y sistemas ($n \geq 6$)	93

ABREVIATURAS

ABT	Abatacept
ACPA	Péptidos/Proteínas citrulinadas (<i>Anti-cyclic Citrulinated Protein Antibody</i>)
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ADA	Adalimumab
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AINE	Antiinflamatorios No Esteroideos
AR	Artritis Reumatoide
ARA	<i>American Rheumatism Association</i>
Au	Sales de oro
AZT	Azatioprina
CLQ	Cloroquina
COX	Ciclo-oxigenasa
CsA	Ciclosporina
CZP	Certolizumab pegol
DAS28	<i>Disease Activity Score 28</i>
EPID	Enfermedad pulmonar intersticial difusa
ESM	Error estándar de la Media
ETN	Etanercept
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
FAME	Fármaco/s Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad
FAMEb	Fármaco/s Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad biológico/s
FAMEc	Fármaco/s Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad convencional/es
FAMEd	Fármaco/s Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad dirigido/s

FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FEDRA	Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas
FR	Factor Reumatoide
GCS	Glucocorticoesteroides
GUIPCAR	Guía de Práctica Clínica de Artritis Reumatoide
HAQ	<i>Health Assessment Questionnaire</i>
HCQ	Hidroxicloroquina
HDL	Lipoproteínas de alta densidad (<i>High Density Lipoproteins</i>)
HLA	Antígenos leucocitarios humanos (<i>Human Leukocyte Antigen</i>)
ICAM	Moléculas de adhesión intercelulares
IFP	Interfalángicas proximales
IFX	Infliximab
Ig	Inmunoglobulina
IL	Interleucina
iTNF	Inhibidores del factor de necrosis tumoral
IV	Intravenoso
JAK	Janus quinasas
LDL	Lipoproteínas de baja densidad (<i>Low Density Lipoproteins</i>)
LFN	Leflunomida
MBDA	<i>MultiBiomarker Disease Activity</i>
MCF	Metacarpofalángicas
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MHC	Complejo Mayor de Histocompatibilidad
MTF	Metatarsofalángicas

MTX	Metotrexato
NK	Natural killer
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OR	Odds Ratio
PCR	Proteína C Reactiva
RTX	Rituximab
SC	Subcutáneo
SOC	<i>System Organ Class</i>
SS	Síndrome de Sjögren
SSZ	Sulfasalazina
STAT	Transductor de señal y activador de la transcripción
TB	Tuberculosis
TCZ	Tocilizumab
Th	<i>T-helper</i>
TLR	Receptores tipo Toll
TNF	Factor de necrosis tumoral
VCAM	Moléculas de adhesión vasculares
VSG	Velocidad de Sedimentación Globular

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Artritis Reumatoide

1.1.1 Epidemiología

La artritis reumatoide (AR) es una de las enfermedades autoinmunes más frecuentes, con una prevalencia en la población mundial estimada en el año 2012 de 0,5-1% [1]. Su distribución presenta una gran variabilidad geográfica, siendo más frecuente en los países del norte que en los del sur [2]. En Europa, Alemania y Suecia que tienen prevalencias en torno al 0,65% mientras que Francia e Italia oscilan entre el 0,19% y el 0,41%. Cuando se analiza por sexo, la incidencia es superior en mujeres (1,54%) que en hombres (0,09%-0,16%), siendo más frecuente entre los 50 y 60 años [3,4].

La estimación de la prevalencia de la AR en España es superior a la de otros países de nuestro entorno. De acuerdo con el estudio EPISER2000 [5] publicado en 2002, la prevalencia de AR en mayores de 20 años en la población española se estimó en 0,5% (0,3-0,9), siendo superior en mujeres (0,8%) que en hombres (0,2%), con un incremento de frecuencia entre los 40 y los 60 años. Este estudio se actualizó en el año 2016 (estudio EPISER2016 [6]) observando un incremento en la estimación de la prevalencia global [0,82% (0,59-1,15)], mayor en mujeres (0,88%) que en hombres (0,76%). Con respecto a la incidencia, los datos disponibles, publicados en 2008, sitúan la incidencia anual de AR en 8,3 casos/100.000 (11,3 casos/100.000 en mujeres y 5,2 casos/100.000 en hombres) [7].

Existe una gran variabilidad en la prevalencia de la AR según los diferentes grupos étnicos. Los valores más altos se observan en varios grupos de amerindios de Norteamérica alcanzando el 5% en algunos de ellos [8]. La enfermedad es menos frecuente en China y Japón (0,2%-0,3%) [4,9].

El problema de salud que representa la AR es relevante tanto para el propio paciente como para el sistema nacional de salud, causando hasta un 5% de las incapacidades laborales en España [10].

1.1.2 Etiología

La etiología de la AR es desconocida, aunque ha habido muchos avances en el estudio de los factores etiológicos implicados. La mayoría de los estudios sugieren como causa la combinación de factores genéticos y ambientales, siendo la presencia exclusiva de uno de ellos insuficiente para desencadenar la enfermedad.

1.1.2.1 Factores genéticos

Estudios genómicos analizando diferentes polimorfismos [11] han localizado más de un centenar de locus asociados al riesgo de padecer AR, muchos de los cuales están implicados en mecanismos inmunológicos. El sistema del del antígeno leucocitario humano (*Human Leukocyte Antigen*, HLA) de clase II (especialmente el HLA-DRB1) constituye el factor genético más relevante. Concretamente el “epítipo compartido”, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 70-74 de la tercera región hipervariable de la cadena DRB1 que comparten varias moléculas HLA-DRB1. La mayoría de las asociaciones genéticas se encuentran en los pacientes con AR y anticuerpos frente a péptidos/proteínas citrulinados (*Anti-cyclic Citrullinated Protein Antibody*, ACPA) positivos y son menos robustas o, incluso, ausentes en pacientes con AR pero ACPA negativos [12].

En la década de 1970 se describió por primera vez una relación genética entre el HLA-DRB1*04 y la AR. El estudio del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) con sondas de ácido desoxirribonucleico (ADN) complementario dirigido contra cadenas α y β específicas de los locus DR ha revelado epítipos compartidos en las cadenas β del DR que predisponen al desarrollo de AR. La susceptibilidad a la AR se asocia a la tercera región hipervariable de las cadenas DR β , de los aminoácidos 70 a 74. Este rasgo estructural se localiza en una porción que puede influir en la unión del péptido o en las interacciones del receptor de la célula T con las moléculas DRB1 [2].

El epítipo de susceptibilidad es glutamina-leucina-arginina-alanina-alanina (QKRAA), una secuencia hallada en HLA-DRB1*04 y HLA-DRB1*14 en las que la AR es más prevalente, además de algunas cadenas DR1 β 3. Las personas con cadenas DR4 β que presentan otras sustituciones en esta región no tienen una mayor susceptibilidad a padecer AR. La presencia de HLA-DRB1*04 se asocia con una mayor gravedad de la enfermedad[13].

Además, existen una serie de genes fuera del MHC que también se asocian a la AR. Destaca el gen que codifica para la proteína tirosina fosfatasa linfocitaria no asociada al receptor tipo 22 (PTPN22), que ayuda a la regulación tanto de las células T como de las B. Otros genes implicados son STAT4 y PADI4 [10].

A pesar de la evidente importancia de la base genética en la enfermedad, no es posible de momento su aplicación a la predicción clínica, ya que la mayoría de las variantes aportan un riesgo relativo bajo respecto a la población general. Además, existe heterogeneidad genética, por lo que diferentes combinaciones de variantes genéticas o genético-ambientales pueden provocar AR.

1.1.2.2 Factores ambientales

Entre los factores de riesgo ambientales asociados a la AR, el tabaco es el más conocido [14]. El incremento en el riesgo de desarrollar AR se observa tanto en hombres como en mujeres y es proporcional a la intensidad y a la duración del consumo de tabaco. Durante el tabaquismo se produce un aumento de la citrulinación de proteínas en los lavados broncoalveolares y el parénquima pulmonar de los fumadores. Existen teorías que plantean que el aumento del riesgo sería consecuencia de la inflamación crónica del parénquima pulmonar inducida por el humo del tabaco, que se acompañaría de un aumento de la citrulinación de proteínas. Así, el aumento de autoantígenos favorecería la producción de ACPA que es un paso previo al desarrollo de la AR ACPA positiva, que se asocia más con el hábito tabáquico [15].

Otro de los factores ambientales que podrían desencadenar la AR en pacientes genéticamente predispuestos son los agentes infecciosos [16]. Los mecanismos propuestos en el desarrollo de la AR son: la persistencia de antígeno infeccioso en articulación, la exposición de neoantígenos tisulares, el mimetismo molecular entre antígenos infecciosos y propios, la activación inmune por superantígenos infecciosos y las alteraciones en transducción de señales intracelulares. Los agentes infecciosos relacionados con el posible desarrollo de la AR son: el virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, el parvovirus B19, *Proteus* spp., *E. coli*, algunas micobacterias y las bacterias asociadas a enfermedad periodontal como la *Porphyromonas gingivalis*. Estas últimas son las únicas procariontes conocidas capaces de producir la enzima deiminasa peptidil-arginina capaz de citrulinar proteínas humanas lo que favorecería el desarrollo de ACPA en sujetos genéticamente predispuestos [17].

El desarrollo de la AR se ha relacionado también con el estatus socioeconómico [18], la exposición profesional a sílice, el consumo de sal y factores hormonales [19], mientras que el consumo de alcohol parece tener efecto protector [20].

1.1.3 Fisiopatología articular e inmunopatología

La AR es una enfermedad autoinmune sistémica, de carácter inflamatorio y crónico, que se caracteriza por la inflamación de las articulaciones por una activación anormal del sistema inmune, empezando desde la membrana sinovial, y extendiéndose con el paso del tiempo a los elementos colindantes como cartílago, ligamentos, cápsula articular y huesos. Se produce una infiltración a través de la membrana sinovial de células proinflamatorias, tanto de la inmunidad innata (por ejemplo: monocitos, células dendríticas, mastocitos, y linfocitos)

como adaptativa [linfocitos T-helper (Th), linfocitos B]. Destacan los linfocitos Th17, que desempeñan un papel iniciador, secretando interleucina-17 (IL-17) e interaccionando con células dendríticas, macrófagos, y linfocitos B [21]. Los macrófagos desempeñan un papel clave en el desarrollo de la AR y su grado de infiltración en el sinovio se correlaciona con los síntomas, posiblemente porque secretan mediadores proinflamatorios relacionados con la inflamación crónica, como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y la IL-1 β [22].

La vía adaptativa tiene lugar por la presencia de células dendríticas, que expresan citoquinas (IL-12, IL-15, IL-18 e IL-23), moléculas de antígenos leucocitarios humanos II (HLA-II) y moléculas coestimuladoras (CD80/86), y además presentan antígenos a las células T presentes en el líquido sinovial, formando parte del proceso de activación de las células T. Dicho proceso de activación consta de dos fases: la primera señal es la presentación del antígeno al receptor de la célula T; la segunda señal coestimuladora precisa de la interacción de la proteína de superficie CD80/86 de la célula presentadora de antígeno con la proteína CD28 de la célula T [21].

La inmunidad adaptativa humoral también juega un papel importante en la patogénesis de la AR. Defectos en los puntos de control de células B puede llevar a su activación, funcionando como células presentadoras de antígenos capaces de activar las células T. Además las células B son capaces de producir citoquinas pro y anti-inflamatorias, así como anticuerpos [21].

Las células de la inmunidad innata, como macrófagos, mastocitos y células natural killers (NK) también son importantes en la fisiopatología de la inflamación en la AR. Se localizan en la membrana sinovial, mientras que los neutrófilos se localizan en el líquido sinovial. Los receptores de tipo Toll (TLR) localizados en monocitos, macrófagos y células dendríticas sirven para iniciar la respuesta inflamatoria y la respuesta inmune ante un estímulo inmunógeno. Esto provocaría la expresión de citoquinas proinflamatorias que mediarían una respuesta inmune para reclutar neutrófilos, monocitos y linfocitos. Los macrófagos secretarían TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18, IL-23, y están involucrados en la liberación de enzimas que degradan la matriz, fagocitosis y presentación de antígenos. Los neutrófilos presentes en el líquido sinovial sintetizan prostaglandinas proinflamatorias, proteasas, y especies reactivas de oxígeno. Los mastocitos liberan a su vez citoquinas, quimiocinas, proteasas y aminas vasoactivas. Los macrófagos y las células dendríticas acumularían antígenos procesados y migrarían al tejido periférico, donde presentarían estos antígenos a las células del sistema inmune adaptativo, resultando en la activación de la inmunidad celular y la producción de anticuerpos.

El TNF- α y la IL-6 desempeñan un papel central en la patogénesis de la AR. TNF- α activa citoquinas, la expresión de quimiocinas, y moléculas de adhesión endoteliales, protege a los fibroblastos, promueve la angiogénesis, suprime la actividad reguladora de las células T y provoca dolor. La IL-6 favorece la activación de leucocitos y producción de auto-anticuerpos, y contribuye a la anemia, disfunción cognitiva y desregulación del metabolismo lipídico. Ambas moléculas amplifican la activación de los osteoclastos y su diferenciación.

Las vías de señalización intracelulares también están involucradas en la patogénesis de la AR: las citoquinas, quimiocinas, anticuerpos y antígenos que contribuyen a la inflamación se unen a receptores de la superficie de células diana específicas, resultando en la activación de una cascada de señales intracelulares que alteran la expresión génica pudiendo afectar a la función celular [21]. Las enzimas de la familia de las quinasas de Janus (JAK) se encargan de la transducción de la señal intracelular desde los receptores de la superficie celular para ciertas citoquinas y factores de crecimiento, y activadores de la transcripción.

El interior del sinovio es hipóxico, posiblemente por una proliferación de las células sinoviales y una reducción del flujo de los capilares sinoviales como consecuencia de un aumento en el volumen del líquido sinovial. Esta hipoxia estimula la angiogénesis mediante la activación, migración y proliferación de células endoteliales, como el factor de crecimiento del endotelio vascular [21].

En el contexto de la AR, a diferencia de lo que ocurriría en circunstancias normales, en las que se eliminaría el patógeno cesando la respuesta inmune, la respuesta inflamatoria no cesa, y se mantendría de manera crónica [21]. Se produce entonces una respuesta exagerada que induce la destrucción articular.

1.1.4 Manifestaciones clínicas

Actualmente, en el desarrollo de la AR se propone la existencia de 6 fases (A-F), siendo las 3 primeras preclínicas y no pudiéndose establecer un diagnóstico de AR hasta la fase final [23] (Tabla 1).

Tabla 1. Fases de desarrollo de la AR

Preclínica	▶ <u>Fase A</u>	Existen factores genéticos relacionados con la AR.
	▶ <u>Fase B</u>	Hay una exposición a factores de riesgo ambientales relacionados con la AR.
	▶ <u>Fase C</u>	Se detecta autoinmunidad sistémica asociada con AR.
Clínica	▶ <u>Fase D</u>	El paciente refiere sintomatología, pero no se detecta artritis.
	▶ <u>Fase E</u>	Se detecta artritis, pero no puede establecerse el diagnóstico de AR. Es la fase de artritis indiferenciada.
	▶ <u>Fase F</u>	Se establece el diagnóstico de AR

Las manifestaciones clínicas de la AR se producen principalmente a nivel de las articulaciones, aunque un porcentaje variable de casos presentan manifestaciones extraarticulares.

1.1.4.1 Manifestaciones articulares

Las manifestaciones de la AR pueden ser precedidas por una fase en la que se detectan fenómenos de autoinmunidad sistémica: presencia de factor reumatoide (FR) y ACPA, incluso años antes del desarrollo de la AR. Durante su evolución algunos pacientes presentan artralgiás de naturaleza inflamatoria y topografía similar a la AR, que afectan a pequeñas articulaciones de manos, pero sin que se observe claramente artritis en la exploración física. Este fenómeno se conoce como artralgia inflamatoria o “sospechosa de evolucionar a AR” y ha sido consensuada con siete criterios por la European League Against Rheumatism (EULAR) [24] (Tabla 2).

Tabla 2. Criterios de artralgia inflamatoria definidos por consenso EULAR [24]

Recogidos en la historia clínica
<ul style="list-style-type: none">▶ Síntomas articulares de menos de un año de duración▶ Síntomas localizados en articulaciones metacarpofalángicas de manos▶ Rigidez matutina de más de 60 minutos▶ Síntomas más importantes a primera hora de la mañana▶ Familiar de primer grado con AR
Examen físico
<ul style="list-style-type: none">▶ Dificultad para cerrar el puño▶ Squeeze test positivo en articulaciones metacarpofalángicas

Los pacientes que cumplen estos criterios y además expresan autoanticuerpos positivos presentan riesgo alto de desarrollar una AR definida en el plazo de 2-3 años.

En las fases iniciales, las articulaciones de manos y pies son las más frecuentemente afectadas, aunque la AR afecta a todas las articulaciones sinoviales. La afectación suele distribuirse de manera simétrica, comenzando generalmente por pequeñas articulaciones de manos [metacarpofalángicas (MCF), interfalángicas proximales (IFP), muñecas] y pies [metatarsofalángicas, (MTP)], aunque suele ser frecuente la afectación de grandes articulaciones como rodillas, codos, caderas o tobillos. La tenosinovitis también es característica. El paciente refiere dolor en las articulaciones afectadas, pudiendo cursar con signos inflamatorios más o menos evidentes [24]. Se trata de un dolor de características inflamatorias, que no cede ni empeora con el reposo y se acompaña de rigidez matutina, que es valorable cuando es superior a una hora. También suelen presentar astenia.

En algunas ocasiones, la presentación inicial puede ser en forma de crisis agudas de duración inferior a 72 horas, generalmente monoarticulares, con curso intermitente y remisión espontánea (reumatismo palindrómico). En otros casos, la manifestación inicial es extrarticular, como neumonía intersticial o serositis [25].

En fases más evolucionadas de la enfermedad aparece tumefacción articular por la proliferación sinovial y/o el derrame articular, afectando a la movilidad, y provocando deformidad de las articulaciones, que cursa con hipotrofia muscular, siendo la evolución muy

variable en función de cada paciente. Sin embargo, tanto el diagnóstico como el tratamiento precoz, están reduciendo las secuelas en forma de deformidad permanente de las articulaciones.

Las deformidades características de las manos son los dedos en ojal o cuello de cisne, el pulgar en Z y la desviación cubital. En casos muy evolucionados pueden provocar ruptura de los tendones extensores el 4º y 5º dedo de la mano con afectación del carpo. También a nivel de las articulaciones MTF puede producirse una deformidad (pie triangular) que dificulte la deambulación. En articulaciones grandes como la rodilla, puede producirse un quiste poplíteo (quiste de Baker) como consecuencia del derrame sinovial. También puede haber afectación de caderas, que ocasiona una gran incapacidad. A nivel vertebral, la AR afecta articulaciones de la región cervical, pudiendo producir neuropatía por compresión debida a una luxación atlo-axoidea.

1.1.4.2 Manifestaciones extraarticulares

Los pacientes con AR pueden presentar manifestaciones extraarticulares, aunque su incidencia ha disminuido en los últimos años por la prescripción de medicamentos más eficaces [26]. Las manifestaciones extraarticulares generalmente se observan en pacientes con una larga evolución de la enfermedad [27]. En España se ha cuantificado su presentación en torno al 36% de los pacientes tratados, siendo este porcentaje similar al observado en otros países mediterráneos y superior al registrado en países anglosajones [28].

Entre las manifestaciones extraarticulares, la más frecuente son los nódulos reumatoides, que aparecen aproximadamente en un 7% de los pacientes al diagnóstico y 30% con la evolución de la enfermedad. Generalmente se localizan en el tejido subcutáneo, en zonas de roce (ej.: olecranon) o en otros órganos. Alguna evidencia sugiere que el tratamiento con metotrexato (MTX) o con antagonistas del TNF- α podrían favorecer su aparición [29].

En cuanto a las manifestaciones oculares, es frecuente la presencia de síndrome seco pudiendo configurar un síndrome de Sjögren (SS) secundario. Se calcula que afecta a 17-25% de los pacientes con una AR de 10-30 años de evolución respectivamente. Es más común en pacientes ancianos. Generalmente tiene carácter benigno, y se manifiesta con síntomas leves como sequedad ocular y/o de boca. El desarrollo de SS se relaciona con enfermedad más grave, mayor probabilidad de desarrollar linfoma no Hodgkin y mayor mortalidad [30]. También se han descrito casos de epiescleritis y escleritis, aunque ocurre en menos del 5% de los pacientes.

Entre las manifestaciones hematológicas es muy frecuente la anemia multifactorial, asociada a déficit de ácido fólico, hierro o vitamina B12, o de tipo normocítica hipocrómica, especialmente en la AR establecida que persiste con actividad inflamatoria [31]. La AR también se acompaña de forma frecuente de trombocitosis, también relacionada con la inflamación. Por el contrario, la leucopenia es poco frecuente y puede estar relacionada con la presencia de un síndrome de Felty, definido como la coexistencia de AR, neutropenia y esplenomegalia, o pseudo-Felty, una leucemia de linfocitos grandes granulares [32].

En cuanto a las manifestaciones extraarticulares a nivel de pulmón[25], representan una de las causas más frecuentes de morbilidad-mortalidad. Pueden preceder al desarrollo de las manifestaciones articulares de la AR en 10-20% de los casos. Las neumopatías asociadas a AR incluyen:

- Enfermedades de la pleura: principalmente derrame pleural, pero también engrosamiento pleural, empiema, nódulos, neumotórax.
- Enfermedad pulmonar intersticial.
- Bronquiectasias (2-3,1%) generalmente con más complicaciones infecciosas, peor evolución y pronóstico y mayor mortalidad que aquellas no asociadas con la AR.
- Nódulos reumáticos: correlacionados con el tabaquismo, presencia de FR positivo, coexistencia de nódulos subcutáneos o asociados a ciertos fármacos.
- Muy rara vez aparece hipertensión pulmonar.

La vasculitis asociada a AR puede implicar desde una afección digital local, hasta una afección sistémica necrosante tipo panarteritis nodosa, que implique a vasos de pequeño y mediano calibre. En la actualidad es excepcional, posiblemente debido al uso creciente de MTX y de los Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FAME) [33].

Tanto la miocarditis como la pericarditis parecen ser poco frecuentes, sin embargo, se ha descrito en pacientes con AR un riesgo superior de padecer cardiopatía isquémica, fibrilación auricular y fallo cardíaco [34,35]. Algunos nódulos reumatoides pueden localizarse en pericardio, miocardio, o estructuras valvulares, y aunque es raro que provoquen clínica, se han descrito casos de ictus, embolia, síncope o muerte por bloqueo cardíaco [36–39].

Existe una serie de manifestaciones neurológicas que se asocian a la AR, con implicación del sistema nervioso periférico o central y que puede producirse por factores locales o sistémicos. La neuropatía más frecuente es el síndrome de túnel carpiano, por una tenosinovitis de los tendones flexores del carpo [40]. También son habituales las mielopatías o

radiculopatías compresivas y las neuropatías sensoriales subclínicas. La mielopatía cervical suele aparecer como consecuencia de la subluxación atlo-axoidea.

Los efectos de la AR en la función renal son poco frecuentes e incluyen afecciones como glomerulonefritis generalmente de tipo mesangioproliferativa, nefropatía membranosa y vasculitis reumatoide [41]. Es más frecuente la toxicidad renal como consecuencia del uso de fármacos nefrotóxicos para controlar la enfermedad. Además, aquellos pacientes expuestos durante periodos largos de tiempo a una enfermedad inflamatoria pueden desarrollar amiloidosis secundaria, que cursa con afectación renal o manifestaciones intestinales y su presencia está asociada a un peor pronóstico de la enfermedad. Su frecuencia ha disminuido considerablemente debido a un mejor control de la enfermedad en las últimas décadas. Entre los pacientes que la desarrollan, el control del proceso inflamatorio con FAME generalmente resuelve tanto la proteinuria como los depósitos tisulares [42].

1.1.5 Diagnóstico: criterios de clasificación

El diagnóstico de AR es clínico y se realiza valorando la historia clínica del paciente, la exploración física completa y los parámetros de laboratorio. Se sabe que el daño articular y la pérdida de la función de las articulaciones se producen fundamentalmente en las fases más iniciales de la enfermedad.

En los últimos tiempos la importancia otorgada al tratamiento precoz para el pronóstico a largo plazo de la enfermedad ha llevado a rediseñar los criterios diagnósticos de la AR. Los criterios de la *American Rheumatism Association* (ARA), revisados en 1987 (Tabla 3) [43], elaborados inicialmente para homogeneizar los grupos de cara a investigación, basados en pacientes con una duración media de 7 años de enfermedad, permitían detectar la AR establecida, pero no la enfermedad precoz. Por ello se desarrollaron los criterios 2010 de la *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* (ACR/EULAR, 2010) (Tabla 4) [44], que incluyen la clasificación de pacientes en fases más precoces de la enfermedad y presentan una alta sensibilidad ya que permiten detectar pacientes con mayor riesgo de presentar enfermedad persistente y/o erosiva. Sin embargo, presentan menor especificidad, por lo que hay pacientes que cumplen estos criterios y no presentan AR, sino otras formas de poliartritis.

Los criterios de clasificación ACR/EULAR 2010 son ampliamente utilizados en estudios epidemiológicos o ensayos clínicos, pero no especialmente en la práctica clínica. Además, dan

mucho valor a los marcadores serológico FR y ACPA, por lo que podrían quedar sin diagnosticar algunos pacientes seronegativos.

No existen criterios diagnósticos específicos para la AR. El paciente con la patología presenta articulaciones doloridas e inflamadas siendo un cuadro de distribución más o menos simétrica de varias semanas de evolución, rigidez matutina. No existen parámetros de laboratorio patognomónicos de la enfermedad, aunque suelen estar alterados los reactantes de fase aguda como proteína C reactiva (PCR) y velocidad de sedimentación glomerular (VSG). También orientan al diagnóstico la presencia de autoanticuerpos en suero (FR y/o ACPA).

Tabla 3. Criterios* de clasificación de artritis reumatoide de la *American Rheumatism Association* 1987 [43].

Criterio	Definición
1. Rigidez matutina	Rigidez matutina de al menos una hora de duración
2. Artritis de tres o más áreas articulares	Al menos tres áreas articulares presentan simultáneamente tumefacción de partes blandas o derrame
3. Artritis de las articulaciones de las manos	Tumefacción en al menos una articulación: muñeca, metacarpofalángicas o interfalángicas proximales
4. Artritis simétrica	Afectación simultánea de las mismas áreas articulares en ambas partes del cuerpo
5. Nódulos reumatoides	Nódulos subcutáneos sobre prominencias óseas o superficies extensoras o en regiones yuxtaarticulares
6. Factor reumatoide sérico	Aumento del factor reumatoide sérico
7. Cambios radiológicos	Cambios típicos de AR en la radiografía de manos y muñecas, incluyendo erosiones o descalcificación ósea localizada en las articulaciones afectadas

(*): Para el diagnóstico de artritis reumatoide se deben cumplir, al menos, cuatro de los siete criterios. Los criterios 1 al 4 deben estar presentes al menos durante 6 semanas.

Tabla 4. Criterios* de clasificación de artritis reumatoide ACR/EULAR 2010 [44].

A. Compromiso articular (dolor/tumefacción)	
1 articulación grande	0
2-10 articulaciones grandes	1
1-3 articulaciones pequeñas (± compromiso de articulaciones grandes)	2
4-10 articulaciones pequeñas (± compromiso de articulaciones grandes)	3
>10 articulaciones (al menos una articulación pequeña)	5
B. Serología	
FR y anti-ACPA negativos	0
FR y anti-ACPA positivos a títulos bajos	2
FR y/o anti-ACPA positivos a títulos elevados	3
C. Reactantes de fase aguda	
PCR y VSG normales	0
PCR y VSG alterados	1
D. Duración de los síntomas	
<6 semanas	0
≥6 semanas	1

(*): Diagnóstico de artritis reumatoide si puntuación igual o superior a 6 puntos.

A. Articulaciones pequeñas: incluye metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, 2º a 5º metarsofalángicas, interfalángica del 1º dedo y carpos; no incluye: la primera carpometacarpiana, primera metatarsofalángica o interfalángicas distales. Articulaciones grandes: hombros, codos, caderas, rodillas y tobillos.

B. Se considera “positivos” a todos los valores por encima del punto de corte y “positivos a títulos elevados” a aquellos que supera x3 el punto de corte de normalidad.

1.1.6 Diagnóstico diferencial

Los criterios expuestos en el apartado anterior no son patognomónicos de la AR, y sería necesario descartar otras patologías que se manifiestan en forma de poliartritis.

En primer lugar, debe realizarse un diagnóstico diferencial que excluya otros tipos de artritis como la artritis reactiva, que se presenta generalmente como monoartritis u oligoartritis de articulaciones grandes como las rodillas, donde las manifestaciones pueden ser idénticas. También se asocia un tipo de artritis a la enfermedad inflamatoria intestinal, ya que los pacientes que la padecen pueden desarrollar una poliartritis periférica que afecta predominantemente a las articulaciones MCF, aunque también pueden producir espondiloartropatía con sacroileitis o afectar a articulaciones de mayor tamaño.

Por otro lado, habría que descartar una artritis psoriásica, que en 15% de los pacientes se presenta inicialmente como una poliartritis simétrica desarrollando posteriormente las manifestaciones cutáneas [45]. También entrarían en el diagnóstico diferencial las enfermedades autoinmunes, especialmente el lupus eritematoso sistémico, que puede comenzar con una artritis indiferenciada de inicio. La enfermedad por depósitos de cristales de pirofosfato cálcico puede presentarse también como una poliartritis crónica. Además, la

poliartrosis erosiva o inflamatoria puede tener una clínica similar a la AR, aunque la distribución de articulaciones afectadas es distinta; afecta las articulaciones interfalángicas distales, que no suelen estar implicada en la AR. También deben considerarse para el diagnóstico diferencial las poliartritis víricas (rubeola, parvovirus B19 y hepatitis B), la sarcoidosis o la polimialgia reumática.

1.1.7 Marcadores biológicos en el diagnóstico y pronóstico de la AR

De acuerdo con la definición del Grupo de Trabajo para la definición de biomarcadores, del Instituto Nacional de Salud Americano [46], un marcador biológico o biomarcador es “una característica que se puede medir de una manera objetiva y puede ser evaluada como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patológicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica”. En los pacientes con AR, los principales biomarcadores para el diagnóstico de la AR son el FR y los ACPA. La presencia de estos dos marcadores también es predictiva de peor evolución funcional y radiológica.

El FR está constituido por anticuerpos dirigidos con la fracción Fc de la inmunoglobulina G (Ig G). Estos anticuerpos son positivos en 75-80% de los pacientes con AR, en algún momento durante el curso de la enfermedad. Durante décadas, su presencia ha sido el único criterio diagnóstico serológico de la AR. Sin embargo, su especificidad es baja, pudiendo ser positivo también en otras patologías como lupus eritematoso sistémico, SS o enfermedades infecciosas como malaria, rubeola y hepatitis C. En la AR, títulos altos de FR [47] podrían relacionarse con mayor gravedad de la enfermedad articular, mostrando además una mayor correlación con manifestaciones extraarticulares, como enfermedad pulmonar intersticial y vasculitis. Por otro lado, se ha observado que un FR positivo podría aumentar la probabilidad de respuesta clínica significativa a rituximab después de presentar fallo en la respuesta a antagonistas del TNF- α [48].

Los ACPA son más específicos que el FR para el diagnóstico de la AR [49] y son considerados por algunos autores como el “nuevo factor reumatoide” [50]. Su cuantificación es especialmente útil a la hora de realizar el diagnóstico diferencial. La presencia de ACPA en la artritis precoz se relaciona con daño articular progresivo y predice la erosión articular de una manera más efectiva que el FR [49]. Un ACPA positivo también predice un riesgo de progresión radiográfica mayor en pacientes con oligo o poliartritis que tienen FR negativo [51]. Además, el descenso en el título de ACPA se relaciona con la eficacia de un tratamiento.

La VSG tiende a correlacionarse con la actividad de la AR así como con la gravedad de la misma, y resulta de utilidad en la monitorización de la respuesta al tratamiento [52]. Valores muy elevados de VSG en pacientes con RA precoz predicen una mayor afectación articular a pesar del tratamiento con FAME convencionales [53]. Sin embargo, la VSG depende de la concentración de fibrinógeno en el plasma, el tamaño, el número y la forma de los glóbulos rojos, y la presencia de otros componentes del plasma como las inmunoglobulinas, por lo que no es un marcador específico [54].

Otro reactante de fase aguda de utilidad es la Proteína C Reactiva (PCR), cuya medida forma parte del indicador de actividad de la enfermedad *Disease Activity Score 28 (DAS28)*. Al igual que para la VSG, la presencia de niveles altos de PCR guarda relación con un mayor número de articulaciones con erosión [53], y éste daño radiológico aumenta si ambos marcadores (PCR y VSG) son positivos.

Recientemente, se ha desarrollado una nueva herramienta para predecir recaídas. Se trata de un multi-biomarcador de la actividad de la enfermedad (MBDA, *MultiBiomarker Disease Activity*) que ha demostrado en ensayos clínicos ser un predictor superior al DAS de daño radiológico en el plazo de un año [55]. Sin embargo, en el cálculo de la puntuación MBDA interviene la IL-6, por lo que debería emplearse con precaución en paciente que están a tratamiento con inhibidores de la IL-6, ya que los niveles de esta interleucina aumentan tras la administración del inhibidor y la magnitud de la respuesta se podría ver infra-estimada con respecto al valor del índice DAS28 [56].

1.1.8 Comorbilidades

Existen una serie de patologías con una prevalencia aumentada en pacientes con AR, que pueden influir en el manejo de esta patología [57]. Las principales comorbilidades asociadas a la AR incluyen infecciones, enfermedad cardiovascular, linfomas, insuficiencia renal y enfermedad psiquiátrica.

La enfermedad cardiovascular ha suscitado mucho interés por su asociación con una mayor mortalidad entre los pacientes con AR. El riesgo de padecer una comorbilidad cardiovascular parece aumentar de forma proporcional a la intensidad y la patología de AR. En un meta-análisis publicado en 2008 que incluyó 110.000 pacientes procedentes de 24 estudios observacionales, se mostraba que los pacientes con RA presentaban un incremento del 50% en el riesgo de enfermedad cardiovascular respecto a la población general. El riesgo de

mortalidad por enfermedad isquémica y accidente cerebrovascular se incrementaba en un 59% y 52% respectivamente [58,59].

La depresión es la comorbilidad más frecuentemente observada en pacientes con AR, a menudo relacionada con otras comorbilidades psicosociales como el descenso en la calidad de vida, aumento de la fatiga y alteración de la capacidad cognitiva [26].

El estado inflamatorio crónico de la AR también se asocia de forma menos frecuente con enfermedad renal tipo amiloidosis secundaria y con enfermedad linfoproliferativa [2]. Hay estudios que muestran que la incidencia y mortalidad por leucemia o linfoma se duplica en pacientes con AR [60,61]. No sucede lo mismo en tumores sólidos, en los que no se han observado diferencias en la incidencia respecto a la población general [62].

La razón por la que los pacientes con AR son más vulnerables a padecer infecciones [63], especialmente a nivel pulmonar, dérmico y articular, es aún desconocida. Algunos factores contribuyentes podrían ser la inmunosupresión producida tanto por la propia enfermedad como por el tratamiento, la presencia de enfermedad inflamatoria pulmonar, el tabaquismo y factores asociados a la discapacidad e inmovilidad. Se han publicado recomendaciones específicas de vacunación para pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias autoinmunes [64].

1.1.9 Evolución clínica y pronóstico

Los factores pronósticos son datos sociodemográficos, clínicos, analíticos y/o radiológicos que están presentes desde el inicio de la enfermedad y permiten obtener información prospectiva de la evolución del paciente. Su importancia radica en tres aspectos: la estratificación de los pacientes en grupos homogéneos, la elección del tratamiento y un manejo preventivo específico en función de los factores pronóstico. Los factores pronósticos se dividen en función de si pueden modificarse [VSG, PCR, DAS28, *Health Assessment Questionnaire* (HAQ)] o no (género, edad, FR, ACPA, epítipo compartido), y permiten identificar a los pacientes con más probabilidad de presentar un curso agresivo según evolucione su AR [65].

El pronóstico funcional corresponde con el grado de discapacidad que desarrolla el paciente a largo plazo. Antes de la aparición de los anti-TNF, se calculaba que la probabilidad de desarrollar una incapacidad severa era del 33%. Los factores pronósticos que han demostrado mayor relación con la incapacidad funcional son la edad, el FR positivo, el DAS28 basal elevado y el HAQ basal por encima de 1 [66].

La progresión radiológica mide el daño estructural que produce la enfermedad. A pesar de que hay pacientes que alcanzan la remisión clínica, una proporción de esos pacientes con ausencia de clínica articular y normalización de parámetros analíticos presenta progresión radiológica, posiblemente explicada por una inflamación subclínica que se mantiene en el tiempo y que afecta a hueso y cartílago, provocando daño estructural, deformidad articular y afectando a la calidad de vida. Los factores predictores relacionados con la progresión radiológica son el sexo femenino, el valor basal de VSG, PCR y ACPA.

1.2 Tratamiento de la AR

1.2.1 Principios generales del tratamiento

El objetivo del tratamiento de la AR es controlar la actividad inflamatoria, evitar que el daño estructural progrese y prevenir la discapacidad que éste produce a largo plazo y las comorbilidades asociadas a la misma. El manejo de la enfermedad se ha transformado radicalmente desde el inicio del siglo XXI para lograr estos objetivos.

Las Sociedades ACR y EULAR elaboran de manera periódica recomendaciones para el tratamiento de pacientes con AR establecida en base a la evidencia disponible [57,67]. Entre sus recomendaciones estratégicas se encuentran:

- *Instaurar un tratamiento precoz con FAME* [67]. Tradicionalmente estos fármacos se reservaban para fases avanzadas de la enfermedad, con el fin de evitar efectos adversos y, además, los fármacos disponibles eran escasos y de limitada eficacia. Sin embargo, más recientemente, se ha relacionado el inicio precoz con una “ventana de oportunidad” de la enfermedad: se trata de un periodo de tiempo en el que la respuesta a los fármacos estaría aumentada por ser la propia enfermedad más sensible a su acción. De hecho, existen estudios que relacionan el inicio precoz de la terapia con mayor probabilidad de alcanzar remisión clínica, llegando incluso en algunos casos a estimar esa ventana de oportunidad en un intervalo de 15 a 20 semanas desde el inicio de los síntomas, lo que justifica la necesidad de establecer un diagnóstico temprano [68].
- *Seguir la estrategia “treat to target” o tratamiento hasta el objetivo*: se trata de establecer un objetivo de actividad de la enfermedad en el tratamiento de todos los pacientes, que será la remisión sostenida siempre que sea posible, especialmente en pacientes “naïve”, o en su defecto la baja actividad en pacientes que no han respondido a tratamientos previos. La importancia de conseguir la remisión se debe a que en esta situación no se produce progresión estructural y funcional [69]. Se ha sugerido que los pacientes que no alcanzan la

mejoría en los primeros 3 meses de tratamiento o no alcanzan el objetivo terapéutico en los primeros 6 meses de tratamiento, tampoco alcanzarán el objetivo terapéutico deseado posteriormente [70].

- *Seguimiento frecuente y monitorización*, con consultas médicas cada 1-3 meses en las fases de enfermedad activa, con ajustes del tratamiento si no hay respuesta en los plazos anteriormente señalados [69].

Además, existen una serie de principios generales en el manejo de la AR, que se sintetizan a continuación [69,71]:

- Las decisiones en el manejo de la AR deben mantener un equilibrio entre la eficacia del fármaco, su seguridad, su coste y la opinión del paciente para facilitar la consecución de objetivos.
- Existe un manejo no-farmacológico que debe formar parte del planteamiento terapéutico global de la AR, en el que se incluye el abandono tabáquico, evitar el sobrepeso y la obesidad, realizar ejercicio físico de manera regular y mantener un buen control de la enfermedad periodontal.
- La AR es una enfermedad compleja con varios tratamientos disponibles en la actualidad, por lo que un abordaje multidisciplinar sería la opción más deseable para el manejo de los pacientes con AR.

1.2.2 Tratamiento farmacológico

1.2.2.1 Antiinflamatorios no esteroideos

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son una familia muy heterogénea, con estructura química variada, cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición de la síntesis de eicosanoides, produciendo un moderado efecto analgésico y antiinflamatorio. Se emplean para un alivio sintomático del dolor, pero no influyen en el curso de la enfermedad, en la que su efectividad es marginal.

La mayoría de los AINEs provocan la inhibición, con mayor o menor potencia, de las dos isoformas de la cicloxigenasa (COX): COX-1 y COX-2. Los AINEs clásicos inhiben ambas, mientras que los denominados “coxib” son inhibidores selectivos de la COX-2. Este mecanismo de acción determina el perfil de reacciones adversas de cada grupo de AINEs, y por tanto, de su elección en función de las comorbilidades y factores de riesgo del paciente.

Los efectos adversos de ambos grupos se producen fundamentalmente a tres niveles: 1) Gastrointestinal: náusea, pirosis, dispepsia, gastritis, dolor gástrico, diarrea o estreñimiento, pudiendo desarrollar también efectos adversos de mayor gravedad como úlcera gastroduodenal, hemorragia o perforaciones. 2) Renal: aparición de edemas por retención de sodio y agua, que puede provocar hipertensión o agravamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva. 3) Cardiovascular: eventos cardiovasculares; este efecto parece relacionado preferentemente con los inhibidores de la COX-2 [72].

1.2.2.2 Glucocorticoides

Los glucocorticoides (GCS) son fármacos antiinflamatorios e inmunosupresores muy empleados en el tratamiento de la AR por su rápido inicio de acción, empleándose con frecuencia de forma concomitante al tratamiento con FAME, en una proporción de pacientes que oscila entre el 38% y el 55% en nuestro medio [69]. Actualmente los GCS podrían considerarse un FAME más de acuerdo con las guías, ya que se ha visto que retrasan el inicio y la progresión del daño radiológico.

Entre las ventajas que se atribuye a los GCS está la diversidad de principios activos, vías de administración y dosificaciones, así como sus escasos efectos adversos a dosis bajas (inferior a 7,5 mg/día de prednisona o equivalente) y su bajo coste (ver Tabla 5). EULAR publicó una serie de recomendaciones respecto al seguimiento de pacientes que realizan tratamiento a dosis bajas con GCS de manera continua, reforzando únicamente la detección de osteoporosis y el control glucémico previo al inicio del tratamiento [73].

Tabla 5. Glucocorticoides: clasificación, potencia relativa y duración de acción (Adaptada de Liu et al.[74])

Fármaco	Dosis equivalente (mg)	Potencia glucocorticoide (antiinflamatoria)	Vida media biológica (h)	Duración de acción
Cortisona	25	0,8	8-12	corta
Hidrocortisona	20	1	8-12	corta
Deflazacort	7,5	4	18-36	intermedia
Prednisolona	5	4	18-36	intermedia
Prednisona	5	4	18-36	intermedia
Metilprednisolona	4	5	18-36	intermedia
Triamcinolona	4	5	18-36	intermedia
Parametasona	2	10	18-36	intermedia
Fludrocortisona	2	10	18-36	intermedia
Dexametasona	0,75	25	36-54	prolongada
Betametasona	0,6-0,75	25-30	36-54	prolongada

1.2.2.3 Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME)

Los FAME son un grupo heterogéneo de fármacos con diferentes mecanismos de acción y perfil de toxicidad que se emplean en la AR para detener la inflamación y evitar los desenlaces negativos de la enfermedad [69]. La Tabla 6 recoge la clasificación de los FAME comercializados actualmente para el tratamiento de la AR [75].

Tabla 6. Clasificación de los FAME indicados en el tratamiento de la artritis reumatoide

Grupo	Subgrupo	Fármacos
FAME sintéticos	FAME convencionales (FAMEc)	Metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, hidroxicloroquina, cloroquina, azatioprina, ciclosporina, penicilamina, ciclofosfamida, sales de oro
	FAME dirigidos (FAMEd)	Baricitinib, tofacitinib
FAME biológicos (FAMEb)	Inhibidores del TNF- α	Infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol
	Otros	Rituximab, tocilizumab, sarilumab, anakinra, abatacept

Los FAME más antiguos, es decir los que llevan más tiempo comercializados, son compuestos sintéticos conocidos actualmente como FAME convencionales (FAMEc). Los FAMEc más empleados y que han demostrado actividad en el control de la enfermedad, son MTX, leflunomida (LFN), sulfasalazina (SSZ) e hidroxicloroquina (HCQ), siendo el MTX el “fármaco de elección” como primera línea de tratamiento, por su perfil de eficacia, toxicidad y tolerabilidad [76]. El estudio FIRST [77], llevado a cabo en España y publicado en 2011, observó que la mayor parte de los pacientes con AR habían recibido MTX en monoterapia como tratamiento de primera línea. Recientemente, se han desarrollado y comercializado otro tipo de FAME sintéticos conocidos como específicos o dirigidos (FAMEd). Hasta la fecha, pertenecientes a este grupo se han autorizado 2 principios activos: tofacitinib y baricitinib. Las tablas siguientes recogen los mecanismos de acción, indicaciones y posologías de los FAMEc (Tablas 7-9) y de los FAMEd (Tablas 10-12), de acuerdo con la información contenida en las fichas técnicas de algunos de los medicamentos que los contienen [78–86].

Tabla 7. Mecanismos de acción de los FAMEc

Metotrexato [78]	Antagonista del ácido fólico que pertenece a la clase de agentes citotóxicos denominados antimetabolitos. Actúa mediante la inhibición competitiva de la enzima dihidrofolato-reductasa y, por tanto, inhibe la síntesis de ADN.
Leflunomida [79]	Agente antirreumático modificador de la enfermedad, con propiedades antiproliferativas mediante su metabolito activo, el A771726, que inhibe la enzima dihidroorotato deshidrogenasa humana
Sulfasalazina [80]	Desconocido
Hidrocloroquina [81]	Inhibe la quimiotaxis de leucocitos y disminuye las reacciones antígeno-anticuerpo dependientes del complemento
Cloroquina [82]	Su acción antirreumática podría ser debida a un efecto inmunosupresor
Ciclosporina [83]	Polipéptido cíclico formado por 11 aminoácidos que inhibe selectivamente la transcripción de IL-2 y otras citoquinas en los linfocitos T. Parece que la ciclosporina bloquea los linfocitos en reposo en las fases G0 o G1 del ciclo celular e inhibe la liberación de linfoquinas por células T activadas, desencadenada por antígenos
Azatioprina [84]	Análogo de purinas, profármaco de la 6-mercaptopurina, que inhibe la síntesis de ácidos nucleicos. Otros mecanismos potenciales de azatioprina incluyen la inhibición de múltiples vías en la biosíntesis de ácidos nucleicos, previniendo así la proliferación de células involucradas en la determinación y amplificación de la respuesta inmune.

Tabla 8. Indicaciones de los FAMEc

Metotrexato [78]	Tratamiento de la artritis reumatoide activa en pacientes adultos
Leflunomida [79]	Tratamiento de pacientes adultos con AR activa como un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad
Sulfasalazina [80]	No tiene indicación en ficha técnica para el tratamiento de la AR. Se utiliza en pacientes que presentan contraindicación o efectos secundarios a metotrexato y leflunomida, y como alternativa en gestantes ya que es segura durante el embarazo.
Hidroxicloroquina [81]	Tratamiento de artritis reumatoide aguda o crónica
Cloroquina [82]	Artritis reumatoidea, incluyendo la forma juvenil y espondiloartritis
Ciclosporina [83]	Artritis reumatoide activa grave
Azatioprina [84]	Formas graves de enfermedades inmunitarias tales como artritis reumatoide

Tabla 9. Posologías de los FAMEc

Metotrexato [78]	Dosis inicial recomendada: 7,5 mg de metotrexato una vez a la semana, administrada por vía oral o subcutánea. Dependiendo de la actividad individual de la enfermedad y de la tolerabilidad del paciente, se puede aumentar la dosis inicial paulatinamente en 2,5 mg semanales. No se debería superar una dosis semanal de 25 mg.
Leflunomida [79]	En artritis reumatoide, el tratamiento con leflunomida se inicia normalmente con una dosis de carga de 100 mg una vez al día durante 3 días. La dosis de mantenimiento recomendada es de 10-20 mg de leflunomida una vez al día dependiendo de la gravedad de la enfermedad.
Sulfasalazina [80]	Se administra vía oral en pauta progresiva. A partir de una dosis inicial de 500 mg diarios, se aumenta semanalmente 500 mg hasta alcanzar los 2-3 gramos al día
Hidrocloroquina [81]	La dosis inicial debe ser 400-600 mg/día, durante un tiempo que dependerá de la respuesta del paciente. Una vez se ha obtenido una respuesta adecuada, generalmente 4-12 semanas, la dosis inicial podrá reducirse y se continuará con una dosis de mantenimiento de 200-400 mg/día.
Cloroquina [82]	Dosis: 155 mg/día, 1 comprimido. En el tratamiento a largo plazo la dosis diaria no debe superar los 2,5 mg de cloroquina base/kg de peso corporal, equivalentes a una dosis de 1 comprimido al día
Ciclosporina [83]	Durante las 6 primeras semanas de tratamiento la dosis recomendada es de 3 mg/kg/día administrada por vía oral y dividida en 2 dosis. Si el efecto no es suficiente, se puede aumentar gradualmente la dosis diaria hasta que la tolerancia lo permita, pero no se deben sobrepasar los 5 mg/kg/día
Azatioprina [84]	Dosis inicial: 2-2,5 mg/kg/día por vía oral que deberá ser ajustada, dentro de estos límites dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerancia hematológica

Tabla 10. Mecanismos de acción de los FAMEd

Baricitinib [86]	Baricitinib es un inhibidor selectivo y reversible de la JAK1 y JAK2. Las JAK son enzimas que transducen señales intracelulares desde receptores de la superficie celular para una serie de citoquinas y factores de crecimiento involucrados en la hematopoyesis, inflamación y función inmune
Tofacitinib [85]	Tofacitinib es un inhibidor potente y selectivo de la familia de las JAK. En las células humanas, tofacitinib inhibe preferentemente las señales de transducción activadas por receptores de citoquinas heterodiméricos que se unen a JAK3 y/o JAK1. La inhibición de JAK1 y JAK3 por tofacitinib atenúa las señales de transducción activadas por las interleucinas (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15 y -21) y los interferones de tipo I y II, lo que da lugar a la modulación de la respuesta inmune e inflamatoria

Tabla 11. Indicaciones de los FAMEd

Baricitinib [86]	Tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. Se puede utilizar en monoterapia o en combinación con metotrexato
Tofacitinib [85]	Tofacitinib en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido de forma adecuada o que son intolerantes, a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. Tofacitinib puede administrarse en monoterapia en caso de intolerancia a metotrexato o cuando el tratamiento con metotrexato no sea adecuado

Tabla 12. Posologías de los FAMEd

Baricitinib [86]	Dosis recomendada: 4 mg una vez al día. Una dosis de 2 mg una vez al día es apropiada para pacientes con edad \geq 75 años y puede ser apropiada para pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes. También se puede considerar la administración de una dosis de 2 mg una vez al día en pacientes que hayan alcanzado un control sostenido de la actividad de la enfermedad con 4 mg una vez al día y que sean aptos para una disminución progresiva de la dosis
Tofacitinib [85]	La dosis recomendada es de 5 mg administrados dos veces al día.

Además existe un grupo de FAME que son fármacos biológicos (FAMEb), con diferentes mecanismos de acción [2,87]. El grupo más extenso de los FAMEb indicados en el tratamiento de la artritis reumatoide está constituido por los inhibidores del TNF- α : infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab y certolizumab pegol. Algunos de ellos fueron los primeros fármacos biológicos en comercializarse para el tratamiento de la AR, siendo los que cuentan con mayor experiencia clínica. La Tabla 13 recoge las características diferenciales de los inhibidores del TNF- α . Además, en el tratamiento de la AR se utilizan fármacos biológicos con otros mecanismos de acción: rituximab, abatacept, tocilizumab, sarilumab y anakinra. Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico, dirigido contra la molécula CD20 de los linfocitos B humanos. Abatacept es una proteína de fusión que inhiben la proteína CD28 de los linfocitos T. Tocilizumab y sarilumab son inhibidores de la IL-6 y anakinra inhibe la IL-1. Todos ellos están indicados en el tratamiento de la AR.

Tabla 13. Características diferenciales de los inhibidores del TNF- α comercializados (tomado de [88])

FÁRMACO	ESTRUCTURA	VIDA MEDIA (días)	EFFECTO SOBRE TNF SOLUBLE	EFFECTO SOBRE TNF MEMBRANA	LISIS CELULAR	APOPTOSIS
Adalimumab	Anticuerpo monoclonal humano IgG1	10-14	++	+++	+++	+++
Golimumab	Anticuerpo monoclonal humano IgG1	12	++	+++	+++	++
Certolizumab	Fracción Fab del anticuerpo monoclonal humanizado IgG1	14	+++	+++	-	-
Infliximab	Anticuerpo monoclonal quimérico IgG1	9-11,5	++	+++	+++	+++
Etanercept	Proteína de fusión humana: fracción Fc de IgG1 + receptor soluble p75 del TNF	3-4,8	+++	++	++/-	++/-

Las tablas siguientes recogen los mecanismos de acción, indicaciones y posologías de los FAMEb, inhibidores del TNF- α (Tablas 14-16) y otros (Tablas 17-19), de acuerdo con la información contenida en las fichas técnicas de algunos de los medicamentos que los contienen [89–98].

Tabla 14. Mecanismos de acción de los FAMEb, inhibidores del TNF- α

Infliximab[89]	Anticuerpo monoclonal quimérico murino–humano que se une con alta afinidad tanto a la forma soluble como a la de transmembrana del TNF- α pero no a la linfotoxina- α (TNF β)
Etanercept [90]	Inhibición competitiva de la unión del TNF a su receptor de la superficie celular, impidiendo la respuesta celular mediada por el TNF. El etanercept también puede modular la respuesta biológica controlada por moléculas adicionales que se inducen o regulan por el TNF (por ejemplo, citoquinas, moléculas de adhesión o proteinasas)
Adalimumab [91]	Se une específicamente al TNF y neutraliza su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 del TNF en la superficie celular. Adalimumab también modula la respuesta biológica inducida o regulada por el TNF, incluyendo cambios en los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria (ELAM-1, VCAM-1 e ICAM-1)
Golimumab [92]	Anticuerpo monoclonal humano que forma complejos estables de gran afinidad con las dos formas bioactivas del TNF- α humano, la soluble y la transmembranosa, impidiendo así la unión del TNF- α a sus receptores. Se ha demostrado que la unión de golimumab al TNF humano neutraliza la expresión inducida por el TNF- α de la molécula de adhesión selectina E, la molécula de adhesión vascular 1 (VCAM-1) y la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) de las células endoteliales humanas
Certolizumab pegol [93]	Certolizumab tiene la peculiaridad de ser el único sin la fracción Fab de la inmunoglobulina. Tiene en su estructura 2 moléculas PEG que le confieren una mayor vida media. Certolizumab tiene una alta afinidad por el TNF α humano, que es una citoquina clave proinflamatoria que desempeña un papel fundamental en los procesos inflamatorios

Tabla 15. Indicaciones de los FAMEb, inhibidores del TNF- α

<p>Infliximab[89]</p>	<p>Infliximab en combinación con metotrexato, está indicado en la reducción de los signos y síntomas, así como en la mejoría de la función física en: a) pacientes adultos con enfermedad activa, cuando la respuesta a los medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), entre ellos el metotrexato, ha sido inadecuada; b) pacientes adultos con enfermedad grave, activa y progresiva no tratados previamente con metotrexato u otros FAME</p>
<p>Etanercept [90]</p>	<p>Etanercept en combinación con metotrexato, está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en adultos, cuando la respuesta a fármacos antirreumáticos que modifican la enfermedad, incluido metotrexato ha sido inadecuada. También puede administrarse como monoterapia en caso de intolerancia a metotrexato o cuando el tratamiento continuo con metotrexato no sea apropiado. Está indicado también para el tratamiento de la artritis reumatoide progresiva, activa y grave, en adultos que no han sido tratados previamente con metotrexato</p>
<p>Adalimumab [91]</p>	<p>Adalimumab en combinación con metotrexato, está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa moderada a grave en pacientes adultos, cuando la respuesta a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad incluyendo metotrexato haya sido insuficiente. También tiene indicación para el tratamiento de la artritis reumatoide activa, grave y progresiva en adultos no tratados previamente con metotrexato. Adalimumab puede ser administrado como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea posible</p>
<p>Golimumab [92]</p>	<p>Golimumab en combinación con metotrexato está indicado en: a) el tratamiento de artritis reumatoide activa, de moderada a grave, en pacientes adultos cuando la respuesta a los FAME, incluido el metotrexato, no ha sido adecuada, b) el tratamiento de artritis reumatoide activa, grave y progresiva, en pacientes adultos no tratados con anterioridad con metotrexato</p>

Certolizumab pegol [93]	Certolizumab en combinación con metotrexato está indicado en: a) el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos, cuando la respuesta a otros FAME incluyendo metotrexato, haya sido inadecuada. Certolizumab puede administrarse en monoterapia cuando exista intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea adecuado, b) el tratamiento de artritis reumatoide grave activa y progresiva en adultos no tratados previamente con metotrexato u otros FAME
-------------------------	--

Tabla 16. Posologías de los FAMEb, inhibidores del TNF- α

Infliximab[89]	Dosis inicial de 3 mg/kg, administrados en perfusión intravenosa, seguida de dosis adicionales de 3 mg/kg en perfusión, a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente una cada 8 semanas. Infliximab se debe administrar concomitantemente con metotrexato
Etanercept [90]	Dosis recomendada: 25 mg administrados dos veces a la semana. Alternativamente, una dosis de 50 mg administrada una vez a la semana ha demostrado ser segura y efectiva
Adalimumab [91]	Dosis recomendada: 40 mg, administrados en semanas alternas, como dosis única en inyección por vía subcutánea. El metotrexato debe mantenerse durante el tratamiento, pudiendo mantenerse también los glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos
Golimumab [92]	Administrar 50 mg una vez al mes, el mismo día de cada mes, de forma conjunta con metotrexato
Certolizumab pegol [93]	Dosis inicial recomendada para pacientes adultos: 400 mg, administrado como 2 inyecciones subcutáneas de 200 mg cada una, en las semanas 0, 2 y 4. Después de la dosis de inicio, la dosis de mantenimiento recomendada para los pacientes adultos con artritis reumatoide es de 200 mg cada 2 semanas. Una vez se confirma la respuesta clínica, se puede considerar una dosis alternativa de mantenimiento de 400 mg cada 4 semanas. Durante el tratamiento se debe continuar utilizando metotrexato, cuando sea apropiado

Tabla 17. Mecanismos de acción de los FAMEb, no inhibidores del TNF- α

Rituximab [94]	Se une específicamente al antígeno CD20, una fosfoproteína transmembrana no glucosilada, expresada en los linfocitos pre-B y B maduros
Abatacept [95]	Abatacept modula selectivamente una señal coestimuladora clave que es necesaria para la activación completa de los linfocitos T que expresan CD28
Tocilizumab [96]	Tocilizumab se une específicamente a los receptores de IL-6 tanto solubles como unidos a membranas. La IL-6 es una citoquina proinflamatoria pleiotrópica producida por diversos tipos celulares incluidas células T y B, los monocitos y los fibroblastos. La IL-6 participa en diversos procesos fisiológicos como la activación de los linfocitos T, la inducción de secreción de inmunoglobulina, la inducción de síntesis hepática de proteínas de la fase aguda y la estimulación de la hemopoyesis. Se ha implicado a la IL-6 en la patogenia de enfermedades como enfermedades inflamatorias, osteoporosis y neoplasias
Sarilumab [97]	Sarilumab es un anticuerpo monoclonal humano (subtipo IgG1) que se une específicamente a los receptores IL-6 tanto solubles como unidos a membrana, e inhibe la transmisión de señales mediadas por IL-6 lo que implica a la glicoproteína 130 transductora de señales (gp130), de distribución ubicua y al transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT-3)
Anakinra [98]	Anakinra neutraliza la actividad biológica de la IL-1 α e IL-1 β , inhibiendo competitivamente su unión al receptor de tipo I de la IL-1. La IL-1 es una citoquina proinflamatoria clave, que interviene en muchas respuestas celulares entre ellas aquellas importantes en la inflamación sinovial

Tabla 18. Indicaciones de los FAMEb, no inhibidores del TNF- α

<p>Rituximab [94]</p>	<p>Rituximab en combinación con metotrexato, está indicado en pacientes adultos para el tratamiento de AR activa grave en pacientes que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros FAME, incluyendo uno o más tratamientos con inhibidores del TNF</p>
<p>Abatacept [95]</p>	<p>Abatacept en combinación con metotrexato, está indicado para: a) el tratamiento de la AR activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada a un tratamiento previo con uno o FAME incluyendo metotrexato o un inhibidor del TNF-alfa, b) el tratamiento de la enfermedad progresiva y con alta actividad en pacientes adultos con artritis reumatoide no tratados previamente con metotrexato</p>
<p>Tocilizumab [96]</p>	<p>Tocilizumab está indicado, en combinación con metotrexato, para: a) el tratamiento de AR grave, activa y progresiva en adultos no tratados previamente con metotrexato, b) el tratamiento de la AR activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a un tratamiento previo con uno o más FAME o con antagonistas del TNF. Puede ser administrado como monoterapia en caso de intolerancia a metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato es inadecuado</p>
<p>Sarilumab [97]</p>	<p>Sarilumab, en combinación con metotrexato, está indicado para el tratamiento de la AR activa de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido adecuadamente, o que son intolerantes a uno o más FAME. Se puede administrar sarilumab en monoterapia en caso de intolerancia a metotrexato o cuando el tratamiento con metotrexato no es adecuado</p>
<p>Anakinra [98]</p>	<p>Anakinra está indicado en adultos para el tratamiento de los signos y síntomas de la AR en combinación con metotrexato, en aquellos pacientes que no hayan respondido bien a la administración de metotrexato solo</p>

Tabla 19. Posologías de los FAMEb, no inhibidores del TNF- α

Rituximab [94]	Cada ciclo de rituximab se compone de dos perfusiones intravenosas de 1000 mg. La dosis recomendada es de 1000 mg en perfusión intravenosa, seguida, dos semanas más tarde, de una segunda perfusión intravenosa de 1000 mg. La necesidad de más ciclos debe evaluarse a las 24 semanas del ciclo anterior
Abatacept [95]	Administrar 500 mg si peso inferior a 60 kg, 750 mg si peso entre 60 y 100 kg o 1000 mg si peso superior a 100 kg, como perfusión intravenosa de 30 minutos. Tras la dosis inicial, se debe administrar 2 y 4 semanas después de la primera perfusión, y a partir de entonces, cada 4 semanas
Tocilizumab [96]	La posología recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal, administrados una vez cada cuatro semanas. Para individuos cuyo peso corporal sea superior a 100 kg, no se recomiendan dosis que excedan de 800 mg
Sarilumab [97]	La dosis recomendada es de 200 mg, una vez cada dos semanas administrada, mediante inyección subcutánea. Se recomienda la reducción de la dosis de 200 mg una vez cada 2 semanas a 150 mg una vez cada 2 semanas, en caso de aparición de neutropenia, trombocitopenia y elevación de enzimas hepáticas
Anakinra [98]	Dosis recomendada: 100 mg administrados una vez al día en inyección subcutánea

1.2.3 Manejo farmacológico

1.2.3.1 Terapia de inicio

Como se ha mencionado anteriormente, el inicio precoz de la terapia repercute de forma relevante en la evolución de la AR, por lo que debería iniciarse tan pronto como se realice el diagnóstico. Las recomendaciones de las guías actuales [67,69,71] sugieren la utilización de MTX como parte del esquema terapéutico inicial, pudiendo reemplazarse por LFN o SSZ en pacientes con contraindicación, por ejemplo por afectación pulmonar, hepática o hematológica grave, o intolerancia al mismo. El MTX debe utilizarse en forma de escalada rápida, con el fin de alcanzar en 8-16 semanas la dosis óptima (15-25 mg semanales) en una

toma oral o parenteral. Al iniciar el tratamiento con un FAMEc, debería prescribirse una dosis de GCS equivalente a 10-30 mg/día de prednisona, seguida de una reducción progresiva tan pronto como sea posible, debido a que los GCS han demostrado mejorar el pronóstico de los pacientes con AR en cuanto a la actividad de la enfermedad, capacidad funcional y daño radiológico.

1.2.3.2 Fallo primario o pérdida de respuesta

El objetivo del tratamiento debe ser alcanzar la remisión mantenida o un nivel de actividad bajo, por lo que debe realizarse una monitorización frecuente, por ejemplo, cada 1-3 meses. En caso de no haber mejoría en 3 meses o no alcanzarse el objetivo terapéutico planteado tras 6 meses de tratamiento, debería ajustarse la terapia. La estratificación del riesgo es un factor importante en el manejo de la AR. La Tabla 20 recoge los factores de mal pronóstico, de acuerdo con la guía EULAR 2016 [71]. En los pacientes sin factores de mal pronóstico que han fallado a una primera estrategia con FAMEc, que incluye MTX, se recomienda cualquiera de las siguientes tres opciones:

- Añadir otro(s) FAMEc, realizando una terapia combinada a base de MTX + SSZ+HCQ ó MTX+LFN
- Cambiar a otro FAMEc en monoterapia (LFN o SSZ)
- Cambiar o añadir un FAMEb, si se prevé la aparición de efectos adversos a los FAMEc por las características del paciente o debido a una baja adherencia al tratamiento.

En los pacientes con algún factor de mal pronóstico (Tabla 20) se recomienda añadir al tratamiento con el FAMEc, un FAMEb o un FAMEd.

Tabla 20. Factores de mal pronóstico en la AR [71]

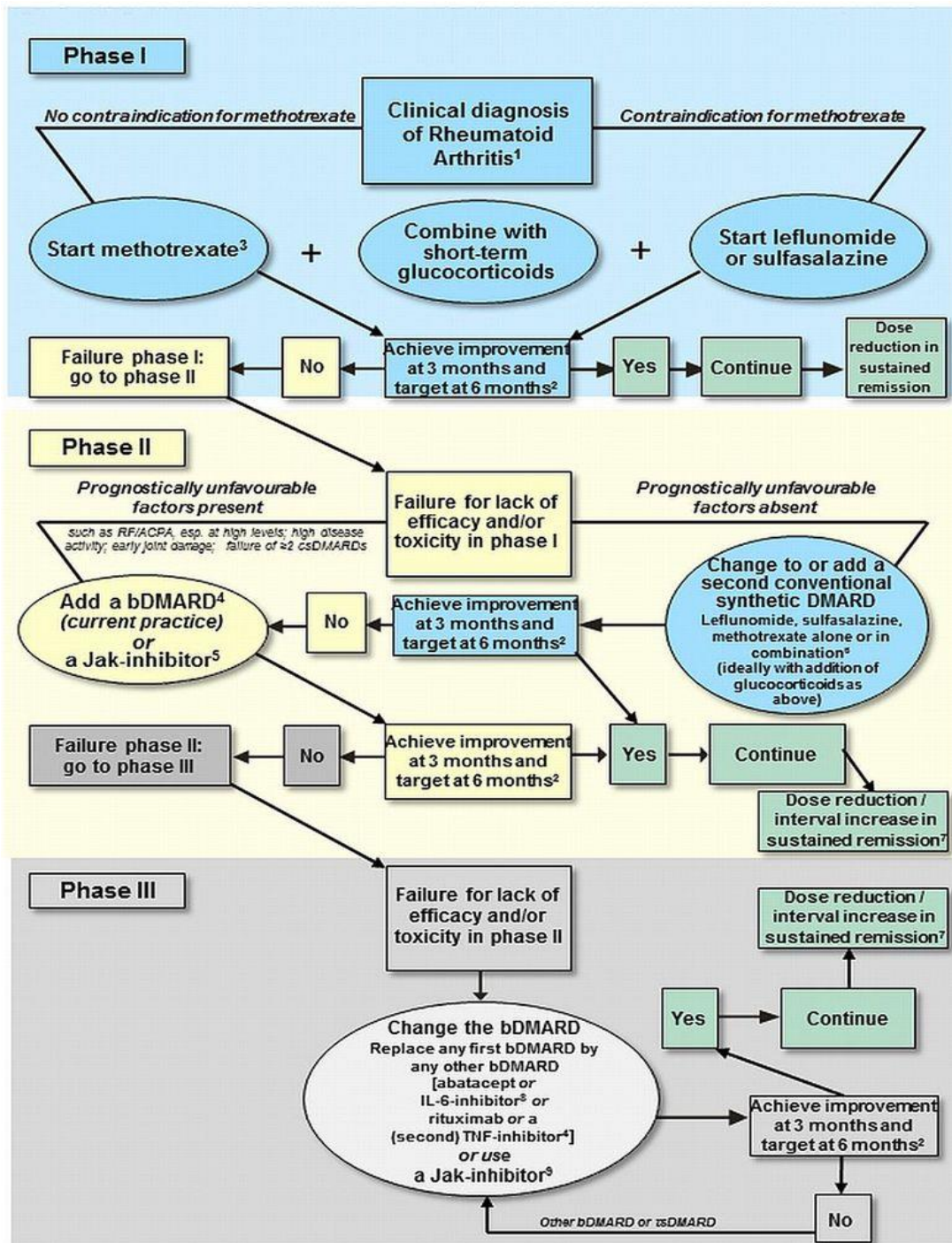
▶ Actividad de la enfermedad de moderada a grave después de tratamiento con FAMEc, medida con índices de actividad combinados
▶ Niveles de reactantes de fase aguda elevados
▶ Número elevado de articulaciones inflamadas
▶ Presencia de FR y/o ACPA, especialmente con niveles altos
▶ Combinaciones de varios de los factores anteriores
▶ Presencia de erosión temprana
▶ Fallo a dos o más FAMEc

Ante fallo primario o pérdida de respuesta a un FAMEb o FAMEd, se debe considerar el tratamiento con otro FAMEb o FAMEd. Si el fallo se ha producido con un inhibidor del TNF- α , podría emplearse un segundo inhibidor del TNF- α o un FAMEb no inhibidor del TNF- α , de acuerdo con el tipo de ineficacia y de las características del paciente.

1.2.3.3 Remisión

En caso de que el paciente se encuentre en remisión o baja actividad con un FAMEb, tras haber retirado los GCS, durante 6 meses, se puede considerar reducir gradualmente la dosis del FAMEb o distanciar las administraciones, a pesar del riesgo de recaída.

Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la AR basado en las recomendaciones EULAR 2016 (Extraído de Smolen *et al* [71])



¹2010 ACR-EULAR classification criteria can support early diagnosis. ²The treatment target is clinical remission according to ACR-EULAR definition or, if remission is unlikely to be achievable, at least low disease activity; the target should be reached after 6 months, but therapy should be adapted or changed if no sufficient improvement is seen after 3 months. ³Methotrexate should be part of the first treatment strategy; while combination therapy of csDMARDs is not preferred by the Task Force, starting with methotrexate does not exclude its use in combination with other csDMARDs. ⁴TNF-inhibitors (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, including EMA/FDA approved bsDMARDs), abatacept, IL-6-inhibitors, or rituximab; in patients who cannot use csDMARDs as comedication, IL-6-inhibitors and tsDMARDs have some advantages. ⁵Current practice would be to start with a bDMARD (in combination with MTX or another csDMARD) because of the long-term experience compared with tsDMARDs (Jak-inhibitors). ⁶The most frequently used combination comprises methotrexate, sulfasalazine and hydroxychloroquine. ⁷Dose reduction or interval increase can be safely done with all bDMARDs with little risk of flares; stopping is associated with high flare rates; most but not all patients can recapture their good state upon re-institution of the same bDMARD. ⁸Efficacy and safety of bDMARDs after Jak-inhibitor failure is unknown; also, efficacy and safety of an IL-6 pathway inhibitor after another one has failed is currently unknown. ⁹Efficacy and safety of a Jak-inhibitor after insufficient response to a previous Jak-inhibitor is unknown.

1.2.4 Seguridad de los FAME

1.2.4.1 FAMEc

El perfil de seguridad de los FAMEc es bien conocido, debido a que todos ellos son fármacos que llevan muchos años comercializados y, por tanto, con los que hay una amplia experiencia de uso en el tratamiento de la AR y en otras indicaciones autorizadas. La Tabla 21 recoge las reacciones adversas más comunes o relevantes asociadas a los FAMEc [70-78].

Tabla 21. Algunas de las reacciones adversas asociadas a los FAME sintéticos, convencionales (FAMEc) y dirigidos (FAMEd) [78–86]

Grupo/Fármaco		Reacciones adversas
FAMEc	Metotrexato	<i>Gastrointestinales:</i> diarrea, estomatitis, dispepsia, dolor abdominal, náuseas; <i>hematológicas:</i> leucopenia, anemia, trombocitopenia; <i>hepáticas:</i> hepatitis aguda, fibrosis hepática, hepatitis crónica; <i>pulmonares:</i> neumonía, neumonitis intersticial, derrame pleural; <i>cutáneas:</i> exantema, eritema, prurito; <i>generales:</i> cefalea, somnolencia
	Leflunomida	<i>Cardiovasculares:</i> hipertensión; <i>hematológicas:</i> leucopenia, mielosupresión; <i>gastrointestinales:</i> diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal; <i>cutáneas:</i> eczema, alopecia, sequedad cutánea, estomatitis aftosa
	Sulfasalazina	<i>Neurológicas:</i> cefalea, vértigo; <i>gastrointestinales:</i> anorexia, náuseas, vómitos; <i>dermatológicas:</i> exantema
	Hidrocloroquina Cloroquina	<i>Gastrointestinales:</i> diarrea, dolor abdominal, vómitos; <i>oculares:</i> alteraciones de la córnea, visión borrosa, retinopatía con maculopatía
	Ciclosporina	<i>Hematológicas:</i> leucopenia, trombocitopenia, anemia; <i>metabolismo:</i> hiperlipidemia, hiperglucemia, hiperuricemia, hiperpotasemia; <i>neurológicas:</i> temblor, cefalea; <i>cardiovasculares:</i> hipertensión
	Azatioprina	<i>Gastrointestinales:</i> diarrea, anorexia, vómitos; <i>hematológicas:</i> neutropenia; <i>inmunológicas:</i> neoplasias, infecciones
FAMEd	Baricitinib	<i>Infecciones:</i> respiratorias, herpes zoster, urinarias; <i>analíticas:</i> hipercolesterolemia; <i>hepáticas:</i> elevación de transaminasas; <i>gastrointestinales:</i> náuseas
	Tofacitinib	<i>Infecciones:</i> neumonía, celulitis, herpes zoster, urinarias; <i>neurológicas:</i> cefalea; <i>cardiovasculares:</i> hipertensión, tromboembolismo; <i>hematológicas:</i> anemia; <i>gastrointestinales:</i> dolor abdominal, dispepsia, vómitos; <i>analíticas:</i> elevación de creatinfosfoquinasa y colesterol; <i>hepáticas:</i> elevación de transaminasas

1.2.4.2 FAMEd

Estos fármacos llevan autorizados únicamente tres años, por lo que la experiencia de utilización y el conocimiento de su seguridad post-comercialización son limitados. Algunas de las reacciones adversas asociadas a su utilización se recogen en la Tabla 21.

En el año 2019, la Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios (AEMPS) publicó restricciones de uso de tofacitinib por motivos de seguridad [99,100]. El uso de tofacitinib podría asociarse a un incremento de riesgo de tromboembolismo venoso en pacientes con factores de riesgo tromboembólico. Este aumento de riesgo parece ser dosis-dependiente, por lo que la dosis en el tratamiento de la AR queda restringida a 5 mg/día, y su uso en mayores de 65 años debería limitarse a casos sin otras alternativas de tratamiento.

1.2.4.3 FAMEb

Los primeros FAMEb comenzaron a utilizarse hace ya dos décadas. Irrumpieron en la terapia de la AR con muy buenos resultados en cuanto a eficacia, pero con ciertas reticencias respecto a su perfil de efectos adversos, debido a la incertidumbre y la falta de datos a largo plazo. Por ello se habilitaron diversos registros nacionales en todas partes del mundo, especialmente en Europa (Reino Unido, Suecia, Alemania, Noruega, Dinamarca, Países Bajos, Suiza y España), para completar la información no proporcionada por los ensayos clínicos [101]. Además, el análisis de la seguridad de estos fármacos supone un reto ya que las guías recomiendan emplearlos en pacientes con enfermedad grave o mal pronóstico y fracaso a FAMEc. Por ello, los pacientes que reciben este tratamiento suelen tener un estado basal peor que otros enfermos de AR que reciben terapia con FAMEc. A esto hay que sumarle que en muchas ocasiones resulta difícil establecer si el efecto adverso observado está causado por el fármaco o más relacionado a la enfermedad de base o a la presencia de comorbilidades. La Tabla 22 recoge algunas de las reacciones adversas de los FAMEb.

Tabla 22. Seguridad de los FAMEb [traducido de Cañete et al, 2017 [102]]

Acontecimiento adverso	Agente biológico			
	iTNF	RTX	ABA	TCZ
Infecciones	Ligero incremento en pacientes con AR	Precaución cuando los niveles séricos de IG son bajos, especialmente después de varios ciclos con RTX	Riesgo de infección bajo	Ligero incremento en pacientes con AR
Tuberculosis	Riesgo aumentado de reactivación de TB latente. El estudio de una posible TB latente es obligatorio antes del inicio con iTNF.	No se ha notificado incremento del riesgo.	No se ha notificado incremento del riesgo.	No se ha notificado incremento del riesgo.
Otras infecciones oportunistas	Riesgo aumentado de infecciones oportunistas.	Casos notificados de leucoencefalopatía multifocal progresiva (Infección por el virus John Cunningham).	No se ha notificado incremento de infecciones oportunistas.	No se ha notificado incremento de infecciones oportunistas.
Infección Hepatitis B	Los iTNF solo deben usarse cuando no hay otra opción posible, y se requiere control por un hepatólogo.	RTX debe evitarse: se han notificado casos de hepatitis fulminante.	No se ha notificado empeoramiento en pacientes tratados con ABA, pero se requiere control por un hepatólogo.	No se ha notificado empeoramiento en pacientes tratados con TCZ, pero se requiere control por un hepatólogo.
Malignidad	Riesgo similar de malignidad al de la AR. No administrar dentro de los 5 años de una malignidad previa.	Sin riesgo de malignidad. Aprobado para el tratamiento del linfoma. Puede administrarse dentro de los 5 años de una malignidad previa.	Sin riesgo de malignidad en ensayos clínicos. Riesgo aumentado en modelos animales. No administrar dentro de los 5 años de una malignidad previa.	Sin riesgo de malignidad en ensayos clínicos. No administrar dentro de los 5 años de una malignidad previa.
Riesgo cardiovascular	Evitar iTNF en casos de insuficiencia cardíaca, especialmente grados III-IV.	Evitar RTX en casos de insuficiencia cardíaca, especialmente grados III-IV.	No se han descrito casos de empeoramiento.	No se han descrito casos de empeoramiento y se ha notificado un incremento de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
Dislipemia	Incremento moderado de los niveles de colesterol total, HDL y LDL.	No se ha notificado aumento de niveles.	No se ha notificado aumento de niveles.	Aumento de los niveles de colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos. No se ha notificado aumento de eventos cardiovasculares.
Inmunogenicidad	Riesgo de desarrollo de anticuerpos neutralizantes	Riesgo de reacción de infusión: es obligatoria la	Baja inmunogenicidad. Riesgo bajo de	Baja inmunogenicidad, con MTX

Acontecimiento adverso	Agente biológico			
	iTNF	RTX	ABA	TCZ
	anti-fármaco: riesgo de reacción de infusión y pérdida de eficacia. Se debe recomendar MTX concomitante.	premedicación antes de la administración de RTX.	reacción de infusión.	concomitante o en monoterapia y por vía IV o SC. Bajo riesgo de reacción de infusión.
Riesgo de exposición en el embarazo	CZP: permitiendo durante el embarazo debido al bajo riesgo de que atravesase la barrera placentaria. IFX, ADA, ETN: permitir hasta las semanas 16-20 del embarazo.	Desconocido, aunque el riesgo teratogénico es poco probable. Retirar RTX 12 meses antes de la concepción.	Desconocido, aunque el riesgo teratogénico es poco probable. Retirar ABA 3 meses antes de la concepción.	Desconocido, aunque el riesgo teratogénico es poco probable. Retirar ABA 3 meses antes de la concepción.
Otros acontecimientos adversos	Enfermedades desmielinizantes: generalmente con una evolución favorable si el fármaco se retira, pero puede requerir tratamiento glucocorticoide concomitante. Acontecimientos adversos cutáneos, incluyendo acontecimientos autoinmunes.	Los datos clínicos muestran bajo riesgo en pacientes con enfermedades desmielinizantes.	Los datos preliminares muestran buena evolución en pacientes AR con enfermedad pulmonar intersticial basal.	Evitar TCZ si hay historia de enfermedad diverticular, debido al riesgo de perforación gastrointestinal. La neutropenia transitoria en los primeros meses de tratamiento no se asocia a infecciones severas.

FAMEb: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, biológicos; iTNF: inhibidores del factor de necrosis tumoral; RTX: rituximab; ABA: abatacept; TCZ: tocilizumab; AR: artritis reumatoide; TB: tuberculosis; IG: inmunoglobulinas; MTX: metotrexato; CZP: certolizumab pegol; IFX: infliximab; ETN: etanercept; ADA: adalimumab; IV: intravenoso; SC: subcutáneo; HDL: *high density lipoproteins*; LDL: *low density lipoproteins*.

1.2.4.3.1 Inhibidores del TNF- α

El perfil de toxicidad conocido hasta la fecha ha llevado a la instauración de una serie de precauciones y recomendaciones previas al empleo de cualquier tratamiento biológico, para minimizar las potenciales complicaciones. Entre ellas, existen una recomendaciones de vacunación [64] que se actualizan periódicamente para garantizar el estado de inmunidad contra ciertas infecciones cuya frecuencia se ha visto incrementada con el uso de fármacos biológicos (neumococo, influenza, hepatitis B en pacientes con serología negativa, herpes zoster y virus del papiloma, entre otros). Se debe realizar una prueba de tuberculosis latente antes de iniciar el tratamiento, y en caso de ser positivo, realizar la profilaxis correspondiente, respetando un mes de tratamiento, previo al inicio del fármaco biológico. Además, se deben

identificar en la historia clínica, comorbilidades que vayan a condicionar la elección del tratamiento, entre las que destacan la insuficiencia cardiaca congestiva, historia previa de neoplasias, trastornos linfoproliferativos, infecciones graves o enfermedad desmielinizante. Es importante hacer un cribado de enfermedades víricas latentes como hepatitis B o C e infección por VIH, ya que la utilización de fármacos inhibidores del TNF- α puede favorecer la replicación vírica y la reactivación de la enfermedad.

Las características diferenciales de los inhibidores del TNF- α anteriormente mencionadas (Tabla 13) condicionan algunas diferencias en su perfil de toxicidad. Sin embargo, hay una serie de reacciones adversas comunes a todos los fármacos del grupo:

- *Infecciones*: La probabilidad de padecer infecciones en pacientes con enfermedades inmunológicas es superior que en la población general; este riesgo se ve aumentado por el uso de tratamientos concomitantes como GCS, la presencia de comorbilidades como diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o insuficiencia renal, o la mayor actividad de la AR [103]. De acuerdo con algunos datos publicados, el riesgo de sufrir infecciones graves con inhibidores del TNF- α es superior al de aquellos que no reciben FAMEb [104], aunque la tendencia de este riesgo está en descenso, probablemente por la menor actividad inflamatoria de los pacientes debido al inicio precoz del tratamiento.

Las infecciones más frecuentes son las bacterianas, afectando al tracto respiratorio superior e inferior, piel y tejidos blandos. Por ello se recomienda la vacunación contra el neumococo antes del inicio de la terapia biológica. También son importantes, por su gravedad, las infecciones oportunistas, como la nocardiosis, la listeriosis o la tuberculosis, que estarían incrementadas con el uso de estos fármacos.

Algunos autores sugieren diferencias en el riesgo de infección entre inhibidores del TNF- α , con mayor riesgo asociado a adalimumab, certolizumab pegol e infliximab, y menor para etanercept [105]. Este riesgo además podría variar en función de la duración del tratamiento, siendo mayor durante el primer año de tratamiento y disminuyendo a medida que se avanza en la terapia [104]. Del mismo modo, dosis altas conllevarían mayor riesgo de infección [106].

- *Neoplasias*: El TNF- α juega un papel destacado en la supervivencia tumoral, de ahí que se cuestione la seguridad de los fármacos que inhiben el TNF- α , ya que podrían aumentar la tasa de crecimiento de un tumor, favorecer el desarrollo de una nueva neoplasia o aumentar el riesgo potencial de malignidad de un tumor ya existente [69]. Por lo que

respecta al riesgo de linfomas, leucemia y tumores sólidos no existen estudios concluyentes [103]: se han descritos casos que relacionan la aparición de neoplasias con el uso de inhibidores del TNF- α , especialmente linfomas [107], aunque se sabe que los pacientes con AR tienen un mayor riesgo de padecer tumores. Estudios más recientes no encuentran un incremento de tumores sólidos en los pacientes tratados con fármacos biológicos [108]. Sin embargo, parece existir evidencia acerca de un incremento en el riesgo de cáncer de piel no melanoma, en pacientes tratados con inhibidores del TNF- α cuando se comparan con aquellos que no reciben estos agentes, tanto en meta-análisis, registros, estudios observacionales prospectivos y ensayos aleatorizados [109–111], aunque dos grandes estudios no han confirmado esta teoría [112,113], mostrando un incremento general en el riesgo de cáncer de piel no-melanoma independientemente de si los pacientes estaban a tratamiento con inhibidores del TNF- α .

- *Riesgo cardiovascular*: El riesgo cardiovascular es mayor en los pacientes con AR, debido en parte a la inflamación permanente. Sin embargo, los resultados de 2 estudios realizados en pacientes con insuficiencia cardíaca severa: infliximab en el estudio ATTACH [114] y etanercept en el estudio RENEWALL [115] alertaron de una exacerbación de la insuficiencia cardíaca tras tratamiento con inhibidores del TNF- α . Como consecuencia, se contraindica la utilización de fármacos inhibidores del TNF- α en pacientes con insuficiencia cardíaca grado III-IV de la *New York Heart Association (NYHA)* [71].
- *Enfermedad neurológica*: Se ha sugerido una relación entre los inhibidores del TNF- α y las enfermedades desmielinizantes (esclerosis múltiple, neuritis óptica y polirradiculoneuritis tipo Guillain-Barré), aunque no ha podido ser confirmada con ensayos clínicos aleatorizados [116]. Como medida preventiva, aunque este efecto suele revertir tras la retirada del fármaco total o parcial y tratamiento con GCS, se recomienda interrumpir el tratamiento ante el primer signo de enfermedad desmielinizante y evitar el uso de estos fármacos en pacientes con enfermedad desmielinizante establecida.

1.2.4.3.2 Anti-CD20

Los efectos adversos asociados con mayor frecuencia al uso de rituximab para el tratamiento de la AR son las infecciones del tracto respiratorio y urinario, las reacciones relacionadas con la perfusión y la cefalea [94].

Las reacciones relacionadas con la perfusión son muy frecuentes, y se han relacionado con la liberación de citoquinas y/o otros mediadores químicos. En general se trata de

reacciones de gravedad leve a moderada, con síntomas como reacciones alérgicas, cefalea, prurito, irritación de garganta, enrojecimiento, erupciones, urticaria, hipertensión y fiebre. La frecuencia es mayor tras primera perfusión que tras la segunda en cualquier ciclo de tratamiento, y disminuye con las sucesivas perfusiones. Las reacciones son generalmente reversibles al disminuir la velocidad de perfusión o suspenderla y administrar el tratamiento de soporte necesario.

Se han observado casos de angina de pecho, arritmias cardíacas, flutter auricular y fibrilación, insuficiencia cardíaca y/o infarto de miocardio en pacientes tratados con rituximab. No existen datos en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada (clase III de la NYHA) o enfermedad cardiovascular grave no controlada, por lo que se recomienda extremar la precaución y valorar el balance beneficio/riesgo en pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca.

1.2.4.3.3 Anti-CD28

Abatacept es un fármaco seguro y bien tolerado, con un perfil de efectos adversos similar a placebo. Las reacciones notificadas en los ensayos clínicos [95] se observaron en un 49,4% de los pacientes a tratamiento activo frente a un 45,8% de los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas asociadas con mayor frecuencia a abatacept fueron cefaleas, náuseas e infecciones de las vías respiratorias superiores, requiriendo interrupción del tratamiento 3% de los pacientes tratados con abatacept frente al 2% de los tratados con placebo.

En el estudio AMPLE [117], que comparaba abatacept frente a adalimumab, se observó que la tasa de infecciones graves era inferior para abatacept. También destacaba la diferencia de retirada por reacciones adversas, siendo de 3,8% para abatacept y de 9,5% para adalimumab. En el estudio ATTEST [118] se comparó abatacept con infliximab, mostrando el primero un mejor perfil de seguridad, con menos infecciones graves, reacciones infusionales y una menor tasa de interrupción del tratamiento. Por todo ello, se considera a abatacept como un a bDMARD con un riesgo de infección bajo.

En cuanto a la incidencia de enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) durante el tratamiento con Abatacept, se realizó un estudio de vigilancia postmarketing en el que se incluyeron datos de 3.173 pacientes de los estudios pivotaes, con un seguimiento de hasta 8 años[119]. La incidencia de EPID en la rama de Abatacept fue de 1,1/1000 pacientes-año (IC95% 0,06 a 0,20), inferior incluso a la documentada en la enfermedad.

1.2.4.3.4 Inhibidores de la IL-6

Los fármacos inhibidores de la IL6, tocilizumab y sarilumab, parecen ser seguros y en general bien tolerados. De acuerdo con la ficha técnica del tocilizumab [96], los efectos adversos más comunes son infecciones en el tracto respiratorio superior, nasofaringitis, cefalea, hipertensión y elevación de transaminasas hepáticas.

La tasa de infecciones graves parece ser mayor en pacientes tratados con tocilizumab en combinación con un FAMEc frente al tratamiento con un FAMEc en monoterapia. No parece haber un aumento en la incidencia de neoplasias, siendo su incidencia similar a la observada en pacientes con AR, así como a la de la población general. Con tocilizumab pueden producirse reacciones a la perfusión, que cursan con náuseas, exantema, hipertensión arterial, cefalea y prurito, siendo la mayoría leves. Además, se ha observado alteración de las pruebas de función hepática y la bilirrubina asociadas a tocilizumab. En la mayoría de los casos son formas leves (<3 veces el límite normal) y transitorias, con recuperación espontánea o tras supresión temporal. En mayo de 2019, la Agencia Canadiense de Medicamentos publicó una alerta sobre el riesgo de daño hepático en pacientes a tratamiento con tocilizumab [120].

Tanto tocilizumab como sarilumab producen neutropenia dependiente de dosis, que generalmente es leve y transitoria. No parece tener asociación con un aumento de las infecciones. Además, se ha observado con tocilizumab y sarilumab una elevación del perfil lipídico (colesterol total, LDL, HDL y apolipoproteínas A1 y B), generalmente desde la semana 6 con estabilización posterior. Un 7,8% de los pacientes que desarrollan este efecto adverso asociado a tocilizumab precisan tratamiento hipolipemiante[121]. A diferencia de las dislipemias habituales se eleva el HDL, que contribuye a corregir el perfil aterogénico. En los estudios de extensión a 2,5 años no han mostrado aumento de la tasa de complicaciones cardiovasculares.

En el ensayo clínico en fase III MONARCH [122] en el que se comparaba eficacia y seguridad de sarilumab frente a adalimumab, la tasa de pacientes con acontecimientos adversos relacionadas con el tratamiento fue similar en los pacientes tratados con sarilumab y con adalimumab, y en el estudio ASCERTAIN [123], en el que se comparaban sarilumab frente a tocilizumab, ambos combinados con un FAMEc, ambos inhibidores de la IL-6 mostraron un perfil de seguridad similar.

1.2.4.3.5 Inhibidores de la IL-1

De acuerdo con la ficha técnica [98], en los ensayos clínicos controlados con placebo, las reacciones adversas más frecuentes asociadas a anakinra fueron reacciones en el lugar de

la inyección leves o moderadas, siendo ésta la causa más frecuente de abandono del estudio entre los pacientes con AR. Globalmente, la incidencia de reacciones adversas graves asociadas a anakinra era comparable a la del placebo, 7,1% frente a 6,5% respectivamente, aunque la incidencia de infección grave y de neutropenia fue mayor en los pacientes tratados con anakinra, comparados con los pacientes tratados con placebo.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

A pesar de la disponibilidad de distintas opciones terapéuticas, durante años el tratamiento de la AR quedó restringido a aquellos pacientes que llevaban tiempo diagnosticados y manifestaban dolor e inflamación intenso, lo que suponía un acceso generalmente tardío e insuficiente a los fármacos disponibles. Se empleaba un modelo “piramidal”[77], en el que la primera línea de tratamiento era un AINE para aliviar el dolor y la inflamación, pudiendo asociarse GCS si fuera necesario, y finalmente un FAME tras un año de observación de la evolución de la enfermedad, siendo éste sustituido o asociado a otro en función de su eficacia o toxicidad. Sin embargo, la falta de respuesta terapéutica documentada con esta estrategia llevó a abandonar esta práctica y fijar como objetivo la remisión (o mínima actividad) y el tratamiento temprano desde las primeras fases del diagnóstico.

El arsenal de FAME disponible para el tratamiento de la AR ha sido históricamente amplio, compuesto por fármacos que más allá de controlar los síntomas, tienen una acción lenta, de duración variable, que evitan la progresión estructural, pudiendo inducir la remisión de la enfermedad. Sin embargo, son moléculas que no fueron desarrollados de manera específica para el tratamiento de la AR. Generalmente su mecanismo de acción no es del todo conocido y se emplearon de manera empírica por su capacidad de modificar la respuesta del sistema inmunológico. Además, aunque la mayoría ha demostrado tener una eficacia superior a placebo en los ensayos clínicos, son escasos los estudios que comparan la eficacia y seguridad de un FAME frente a los otros [124].

La elección de un FAME respecto a los demás generalmente viene determinada por la gravedad y evolución de la enfermedad, las líneas previas de tratamiento recibidas, el perfil de eficacia/seguridad del fármaco, la experiencia del médico, así como la conveniencia y preferencias del paciente. Las guías más antiguas [125] recomendaban iniciar con MTX por su eficacia y seguridad, quedando el manejo posterior a criterio médico, siendo tan importante la elección de la estrategia a seguir como el seguimiento estricto del paciente, tanto de los resultados clínicos, como de la seguridad de las mismas.

Desafortunadamente, a pesar de la batería de fármacos disponibles, incrementada por la posibilidad de combinación de los distintos FAME entre sí, un porcentaje alto de pacientes carecía de respuesta a los mismos, permaneciendo con síntomas de AR y progresión de la enfermedad [126]. A eso había que añadir la toxicidad nada desdeñable de la mayoría de ellos, que obligaba a una estrecha monitorización y en muchas ocasiones a la suspensión del tratamiento por efectos adversos intolerables, a menudo graves, entre los que destacan la hepatotoxicidad o la neumonitis por MTX, toxicidad gastrointestinal y cutánea por CLQ e HCQ,

diarrea por LFN, mareo por SSZ, nefropatía e hipertensión arterial por ciclosporina (CsA) e intolerancia gastrointestinal a azatioprina (AZT) [127].

En las últimas dos décadas irrumpieron, en el tratamiento de la AR, una nueva familia de fármacos, los FAMEb, ofreciendo un control del dolor y la inflamación suficiente para alcanzar la remisión clínica, evitar la destrucción tisular y la progresión de la enfermedad. La variedad de mecanismos de acción brindaba la posibilidad de tratar la enfermedad actuando directamente sobre la diana seleccionada, con mayor especificidad. Su aparición aportó esperanzas de curación a los pacientes con AR, especialmente a los diagnosticados de manera temprana con un inicio precoz del tratamiento.

Sin embargo, la experiencia clínica muestra que la mayoría de los pacientes no alcanza el umbral de respuesta satisfactoria. De hecho, hasta un 40% de los pacientes nunca alcanza una respuesta mínimamente aceptable con un tratamiento biológico [128]. Esto hace que se trate a los pacientes de manera secuencial con diferentes fármacos, con una selección empírica de los mismos por la falta de estudios predictivos de respuesta, con un incremento de los costes y toxicidad innecesaria producida por fármacos que en su mayoría resultan ser ineficaces. Además, su perfil de toxicidad pronto mostró un aumento del riesgo de infecciones respecto a los FAME tradicionales, así como una mayor proporción de reacciones infusionales y en el sitio de inyección [129]. También se han relacionado, aunque sin conseguir demostrar causalidad, con la aparición de neoplasias.

El presente trabajo parte de la hipótesis de que los FAMEc no son tan nocivos como se creía inicialmente, ni los FAMEb tan efectivos e inocuos como originalmente se expuso. Además, ante la falta de directrices en cuanto al manejo con los distintos FAMEb, el análisis retrospectivo brinda la oportunidad de analizar las pautas más frecuentemente empleadas por los reumatólogos, así como la secuencia de tratamiento que más habitualmente se prescribe.

Por lo anteriormente expuesto, los objetivos de la investigación fueron:

1. Estudiar los hábitos de prescripción en el manejo de los pacientes con AR, identificando:
 - a) Los esquemas de tratamiento prescritos con más frecuencia y los utilizados como primera línea de tratamiento.
 - b) El orden en el que se suelen prescribir los fármacos biológicos disponibles.
2. Establecer la efectividad del tratamiento con FAMEb en la AR, evaluando:

a) La proporción de pacientes con respuesta clínica satisfactoria o remisión tras el tratamiento con cada uno de los FAMEb y el tiempo requerido para alcanzar una respuesta clínica favorable.

b) La supervivencia del tratamiento con los diferentes FAMEb.

c) La potencial retirada del tratamiento y sus causas para cada uno de los FAMEb.

3. Evaluar la seguridad de FAMEb, estudiando:

a) El perfil de seguridad de los FAMEb y su comparación con los FAMEc.

b) Los órganos y sistemas afectados preferentemente en las reacciones adversas asociadas a los FAMEb, inhibidores y no inhibidores del TNF- α .

c) El conocimiento previo de las reacciones adversas asociadas a los FAMEb.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó y llevó a cabo un estudio retrospectivo, observacional y longitudinal, utilizando las historias clínicas digitalizadas de pacientes diagnosticados y tratados por AR.

3.1 Criterios de inclusión

Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de AR a los que se les había prescrito al menos una terapia biológica dispensada desde el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Central de Asturias entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2013.

En el momento de la prescripción del primer tratamiento biológico, los pacientes debían ser mayores de 18 años. Además, debían haber recibido al menos 2 dosis del fármaco biológico y tener diagnóstico confirmado de AR.

3.2 Criterios de exclusión

Se excluyeron aquellos pacientes cuya historia médica no había sido digitalizada, así como los que habían recibido algún tratamiento experimental para la AR mediante su inclusión en algún ensayo clínico.

3.3 Manejo de los datos

Los datos de los pacientes se anonimizaron y codificaron, de acuerdo con la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal [130]. Los datos clínicos se extrajeron del curso clínico de las consultas de Reumatología disponible en la historia digitalizada de los pacientes (antiguas historias en papel escaneadas), así como de las consultas de Atención Primaria reflejadas en el programa WOMI-AP. Los datos de dispensación de medicamentos se extrajeron de los programas de Gestión económica y Gestión de pacientes externos del módulo FarmaTools (Dominion) del Servicio de Farmacia. Los datos relativos a la administración de fármacos en el hospital se tomaron del curso clínico del Hospital de Día Médico y los parámetros analíticos (bioquímica, hematología, inmunología y microbiología) del sistema de información "GESTLAB" para la gestión y organización del Laboratorio de Medicina del Hospital Universitario Central de Asturias.

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Principado de Asturias (estudio nº 52/15).

3.4 Variables analizadas

Se analizaron las siguientes variables:

3.4.1 Datos demográficos:

- *Edad al diagnóstico*: calculada como el tiempo transcurrido entre la fecha de nacimiento y la fecha de diagnóstico de la AR.
- *Edad al inicio de tratamiento farmacológico*: calculada como el tiempo transcurrido entre la fecha de nacimiento y la fecha de inicio del tratamiento para la AR.
- *Sexo*: hombre o mujer.

3.4.2 Características iniciales de la enfermedad:

- *Serología*: criterios serológicos incluidos en el diagnóstico de la AR por la ACR/EULAR[44].
- *FR*: Pacientes con un título de FR (autoanticuerpo dirigido contra la fracción constante de las inmunoglobulinas G) mayor a 14 UI/ml son considerados seropositivos. No es específico de la AR, aunque a pesar de ello, está incluido en los criterios diagnósticos ACR de 1987, así como en los criterios de clasificación del ACR/EULAR (European League Against Rheumatism) de 2010 para la AR.
- *ACPA*: Anticuerpo altamente específico de la AR. Valores normales: 0-10 U/mL. Pacientes con un título de anticuerpos superior a 25 U/mL fueron considerados positivos. Aparecen en 60-70% de los enfermos de AR, y se asocian a mayor gravedad. Predicen el paso de artritis indeterminada a AR.
- *Carácter erosivo*: Según criterios EULAR, se define como un desgaste en la superficie ósea en al menos 3 articulaciones separadas, en cualquiera de las siguientes localizaciones: ITF proximal, MCF, la cadera o articulaciones MTF; observadas en radiografías de ambas manos y pies[131].

3.4.3 Índices de actividad de la enfermedad a lo largo de los distintos tratamientos:

- *Índice de actividad de la enfermedad DAS28 (28-joint Disease Activity Score)*: índice clínico que mide la actividad de la enfermedad evaluando medidas clínicas y de laboratorio (combina información de articulaciones doloridas y tumefactas, reactantes

de fase aguda y percepción del paciente). La fórmula empleada para calcular el DAS28-VSG es:

$$\text{DAS28} = 0,56 \times v(\text{NAD}) + 0,28 \times v(\text{NAT}) + 0,7 \times \ln(\text{VSG}) + 0,014 \times \text{GH}$$

donde NAD es el número de articulaciones con dolor en 28 articulaciones, NAT es número de articulaciones con tumefacciones en las mismas 28 articulaciones, $\ln(\text{VSG})$ es el logaritmo neperiano de la velocidad de sedimentación globular y GH (global health) es la valoración del estado de salud y la actividad de la enfermedad estimados por el propio paciente en una escala visual de 100mm, en la que los valores más altos significan mayor actividad o peor estado de salud.

Se estratificó la actividad inflamatoria de la enfermedad en “*baja*” si el DAS28 era inferior a 3,6, “*moderada*” si era inferior a 5,5 y “*alta*” si era superior o igual a este valor, de acuerdo con la Guía de Práctica Clínica de Artritis Reumatoide (GUIPCAR 2007) [69,132].

- *Reactantes de fase aguda:*

- *PCR:* Reactante de fase aguda, que se eleva en AR, pero no es específico de dicha enfermedad. Se consideran positivos valores por encima de 5 mg/L.

- *VSG:* Reactante de fase aguda, que se eleva en AR, pero no es específico de dicha enfermedad. Se consideran positivos valores por encima de 20 mm/h.

3.4.4 Control de la enfermedad:

- *Número de brotes por año:* número de brotes registrados en el ámbito hospitalario (consulta de Reumatología o urgencias) o en el ámbito de Atención Primaria.

- *Número de hospitalizaciones relacionadas con la enfermedad.*

3.4.5 Tratamientos empleados:

- *Duración:* tiempo transcurrido entre la fecha de inicio del tratamiento y la fecha de suspensión de este.

- *Esquema:* asociación o monoterapia de principios activos, y su pauta genérica (GCS, FAMEc y FAMEb)

- *Orden de la pauta:* número de secuencia en la que emplea el esquema siguiendo un orden cronológico. Se establece un orden de pauta general para cada paciente: es

decir, el número de orden del esquema respecto al resto de combinaciones que ha recibido el paciente; y un orden de biológico: número de orden respecto al resto de b-FAME con los que ha sido tratado.

- *Motivo/s de retirada*: Motivo/s por los que se suspende un tratamiento, entre los que se encuentran: remisión, falta de eficacia (fallo primario o secundario), efecto adverso u otros (gestación o deseo gestacional, cirugía, deseo del paciente).

- *Tiempo desde el diagnóstico hasta el primer tratamiento con un FAMEc y un FAMEb*: calculado como la diferencia entre la fecha de diagnóstico de la AR y la fecha de inicio de dicho tratamiento.

- *Vida media de los tratamientos*: duración desde el inicio hasta la suspensión cada esquema de tratamiento. Se analiza también la vida media de los FAMEb.

3.4.6 Respuesta clínica:

Se siguieron los criterios de respuesta de la EULAR [132]:

- *Respuesta satisfactoria*: toda reducción del DAS28 igual o superior a 1,2, o un DAS28 inferior a 3,2 [133] durante el tratamiento

- *Remisión clínica*: todo valor de DAS28 inferior a 2,4.

El estudio de la respuesta clínica sólo se realizó en aquellos casos en los que los datos fuesen completos.

3.5 Seguridad:

En cuanto a la seguridad, se recogieron todas las reacciones adversas atribuidas a un fármaco y descritas en la historia clínica de atención primaria y especializada (referidas por el paciente y/o observadas por el médico). Las variables analizadas fueron:

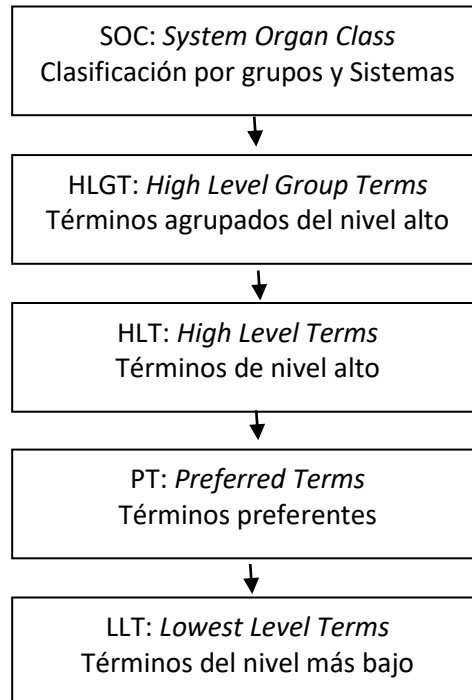
- *Fecha de inicio del fármaco sospechoso y fecha de inicio de la reacción adversa*: con ellas puede calcularse el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento.

- *Desenlace de la reacción adversa/ Medidas adoptadas*: retirada del tratamiento, reducción de dosis, ingreso, derivación a otro médico especialista.

Las reacciones adversas se clasificaron siguiendo la clasificación de órganos y sistemas de MedDRA (*“Medical Dictionary for Regulatory Activities”*) [134,135] correspondiente al nivel

SOC “System Organ Class” (Figura 2) descendiendo en la jerarquía MedDRA hasta el nivel de términos agrupados (nivel HLT: “High Level Terms”) (Figura 2).

Figura 2. Jerarquía estructural de la terminología MedDRA



Con el fin de describir el grado de conocimiento de las reacciones adversas, se dividieron como:

- Conocidas: Aquellas reacciones adversas descritas en la ficha técnica del fármaco. En caso de figurar, se recogía también la frecuencia de la reacción adversa.
- Plausibles: Aquellas reacciones adversas no descritas en ficha técnica, pero lógicas teniendo en cuenta el mecanismo de acción del fármaco sospechoso.
- Referenciadas en la bibliografía: aquellas que no estando descritas en ficha técnica ni pudiendo deducirse del mecanismo de acción del fármaco, han sido previamente descritas en la bibliografía. Para ello se realizó una búsqueda en PubMed con el nombre del principio activo y la reacción adversa observada.
- Desconocidas: aquellas que no se engloban en ninguna de las categorías anteriores: no figuran en ficha técnica, no pueden explicarse por el mecanismo de acción del fármaco, y no se encuentran referencias bibliográficas al respecto.

Además, el perfil de reacciones adversas de cada fármaco se comparó con la información extraída de la versión pública de la base de datos de la Agencia Europea de Medicamentos “Eudragilance” (disponible en: <http://www.adrreports.eu/es/index.html>).

3.6 Análisis estadístico

El manejo de datos y análisis estadístico se realizó con la ayuda de la hoja de cálculos Microsoft Excel® y el programa informático IBM SPSS Statistic® versión 20.

En el estudio, las variables cuantitativas continuas se presentan como la media \pm error estándar de la media (ESM). La comparación entre variables cuantitativas se realizó mediante el cálculo de la t de Student. En el análisis de las variables categóricas se calculó la frecuencia y el porcentaje. La asociación entre variables cualitativas se estudió mediante el test Chi-cuadrado de Pearson (χ^2). El nivel de significación estadística se estableció en $p \leq 0.05$.

El cálculo de la Odds Ratio (OR) estima la asociación entre una reacción adversa y la exposición al factor de riesgo (el uso de un fármaco sospechoso, en este caso). El análisis se realizó mediante la construcción de tablas de contingencia 2x2, y el cálculo de la OR e intervalo de confianza del 95% mediante el programa informático SISA, de acceso libre en internet a través de la web <https://www.quantitativeskills.com/sisa/statistics/two2.htm>. Este cálculo sólo se realizó para aquellas reacciones con frecuencia ≥ 5 . Se consideraron estadísticamente significativos los casos en los que el valor de OR fue superior a 1 y también lo era el límite inferior de su intervalo de confianza 95%.

Se realizó un análisis de supervivencia, construyendo curvas de Kaplan-Meier y estudiando las posibles diferencias entre las curvas según el fármaco a través del test log-rank. El nivel de significación empleado fue 0,05. El análisis estadístico se efectuó mediante el programa R (R Development Core Team [136]), versión 3.6.0, empleando en el análisis los paquetes survival [137,138] y survminer [139].

4. RESULTADOS

4.1 Características de la población de estudio

Se incluyeron en el estudio un total de 235 pacientes, de los cuales fueron excluidos 25: 11 por haber recibido un FAMEb dentro de un ensayo clínico, 10 por haber recibido una única dosis de FAMEb y 4 por no estar disponible su historia clínica digitalizada. Las características demográficas de la población (n=210) se muestran en la Tabla 23.

En el momento del diagnóstico, la mediana de edad [Q1-Q3] de la población de estudio era de 47,3 años [15,9-81,3], siendo el 73% mujeres. El inicio del tratamiento farmacológico se producía con una actividad inflamatoria media moderada (DAS28 $5 \pm 0,13$), tras una media de 9 meses desde el diagnóstico ($265,4 \pm 64,3$ días). El inicio del primer tratamiento biológico se producía de media 6 años después del diagnóstico ($2.076 \pm 149,8$ días).

4.2 Pautas de tratamiento farmacológico

4.2.1 Primera línea de tratamiento farmacológico

En la Tabla 24 se presentan los primeros esquemas de tratamiento farmacológico empleados, estratificados en función del DAS28 al diagnóstico y la duración de los mismos.

En total, se emplearon 10 esquemas diferentes, con monoterapia o combinaciones de diferentes grupos terapéuticos. La mayor parte de los pacientes (n=157; 74,8%) iniciaron el tratamiento con un FAMEc en monoterapia o combinado con GCS. La monoterapia de fármacos como tratamiento inicial de la AR se vio en más de la mitad de los pacientes (n=118; 56,2%), principalmente con un FAMEc, siendo también frecuente el uso de GCS y anecdótico el de FAMEb (n=5). La elección de FAMEb como terapia de primera línea en monoterapia o combinados con FAMEc y/o GCS se observó únicamente en 13 pacientes (6,2%).

En cuanto a la estratificación en función de la actividad inicial de la enfermedad, cabe destacar que no figuraba el DAS28 en la historia clínica del 52,3% (n=110) de los pacientes que iniciaron tratamiento, por lo que no se realizó análisis estadístico. Con independencia del nivel de actividad al diagnóstico (leve, moderada o alta), los FAMEc solos o con GCS fueron el tratamiento de elección. Para el subgrupo de pacientes con actividad moderada-alta documentada (n=88) también se emplearon mayoritariamente estos dos esquemas (n=71). La elección inicial de esquemas complejos, con asociaciones de 3 o 4 fármacos, no se observó en los pacientes con mayor gravedad al diagnóstico. El DAS28 de 8 de los 13 pacientes con tratamiento inicial con un FAMEb era desconocido, siendo moderado-grave en 4 de los 5 pacientes con el valor disponible.

La duración media del tratamiento de primera línea fue de 2 años, observándose mayor duración al emplear un FAMEc en monoterapia - aproximadamente 3 años - con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$) respecto al resto de esquemas. La pauta con menor supervivencia temporal fue la monoterapia con GCS, siendo inferior al año ($p < 0,05$).

4.2.2 Pautas de tratamiento farmacológico más comunes

Se identificaron 19 esquemas de tratamiento diferentes (grupos farmacológicos en monoterapia o combinación), de un total de 1.209 líneas de tratamiento diferentes (fármacos en monoterapia o combinación). En la Tabla 25 se presentan las 10 líneas de tratamiento empleadas con mayor frecuencia, siendo MTX y prednisona los FAMEc más comunes, y los inhibidores del TNF- α adalimumab, etanercept e infliximab, los más frecuentes entre los FAMEb. Los esquemas terapéuticos más frecuentemente empleados fueron un FAMEc en monoterapia, seguido de la combinación FAMEc + GCS, siendo metrotrexato + prednisona la combinación de fármacos prescrita en mayor número de pacientes. La Tabla 26 muestra el número de tratamientos con FAMEc en monoterapia o combinados.

4.2.3 Análisis de la prescripción de FAMEb

En la Tabla 27 se sintetiza el uso de los distintos FAMEb y su orden de uso a lo largo de las distintas líneas de tratamiento en los 210 pacientes. Los inhibidores del TNF- α : adalimumab, etanercept e infliximab fueron los fármacos más empleados en primera línea. El conjunto de inhibidores del TNF- α , incluido golimumab, supuso el 94% de las prescripciones. A partir de la tercera línea de tratamiento se observa una inversión del cociente de prescripción FAMEb anti-TNF/FAMEb no anti-TNF (Figura 3), a favor de anti-IL6 tocilizumab o anti-CD20 rituximab, y a partir de la cuarta línea del abatacept. De la quinta línea en adelante, el uso de fármacos biológicos es reducido y heterogéneo, con una selección de dianas basada en el perfil de respuesta y tolerabilidad a las líneas previas.

Tabla 23. Características de la población de estudio (n=210)

Edad, al diagnóstico, años [mediana (rango)]		47,3 (15,9-81,3)
Sexo [n (%)]		
	Femenino	154 (73)
	Masculino	56 (27)
Características de la enfermedad [n (%)]		
	Seropositiva	161 (77)
	ACPA positivo	133 (63)
	Erosiva	88 (42)
	Nodular	20 (10)
DAS28, al inicio de la terapia biológica		
	<3,6 – actividad inflamatoria baja	12 (5,7)
	<5,5 – actividad inflamatoria moderada	52 (24,8)
	≥5,5 – actividad inflamatoria alta	36 (17,1)
	Desconocido	110 (52,4)
	DAS28 [media (ESM)]	5.0 (0,13)
Hospitalizaciones/paciente, n [media (rango)]		1 (0-7)
Brotos/paciente/año, n [media (ESM)]		0,24 (0,02)
Líneas de tratamiento farmacológico recibidas, n [media (ESM)]		5,8 (0,2)
Tiempo de evolución de la enfermedad, días [media (ESM)]		
	hasta la prescripción del primer medicamento	265,4 (64,3)
	hasta la prescripción del primer medicamento biológico	2.075,7 (149,8)
Comorbilidades [n (%)]		
	Depresión	26 (12,4)
	Enfermedad cardiovascular	25 (11,9)
	Osteoporosis	23 (11)
	Enfermedad gastrointestinal	11 (5,2)
	Infecciones	10 (4,8)
	Neoplasias	5 (2,4)

ACPA: Anticuerpos frente a Péptidos Cíclicos Citrulinados. DAS: Índice de actividad de la enfermedad. ESM: Error *Standard* de la Media.

Tabla 24. Primeros esquemas de tratamiento en función del DAS28 al diagnóstico

Grupo farmacológico (n)	Total	DAS28				Duración del tratamiento		
	n	Leve	Moderada	Alta	Desconocida	Días	SEM	p (t-test)*
FAMEc (1)	81	8	17	11	45	1.118,7	169,4	< 0,01
FAMEc (1) + GCS (1)	76	1	26	17	32	647,9	81,8	0,19
GCS (1)	32	1	5	5	21	337,4	110,8	< 0,05
FAMEb (1)	5	0	2	0	3	475,4	242,6	0,54
FAMEc (2)	5	1	1	1	2	637	371,7	0,77
FAMEc (2) + GCS (1)	2	0	1	0	1	783,5	141,5	n.a.
FAMEb (1) + FAMEc (1) + GCS (1)	3	1	0	1	1	873,7	698,3	n.a.
FAMEb (1) + FAMEc (1)	4	0	0	1	3	850	146,5	n.a.
FAMEb (1) + GCS (1)	1	0	0	0	1	207	----	n.a.
FAMEc (3) + GCS (1)	1	0	0	0	1	177	----	n.a.
Total	210	12	52	36	110	781,9	77,2	----

FAMEc: Fármacos Antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales sintéticos. FAMEb: Fármacos Antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos GCS: GlucoCorticoeSteroides. SEM: Error Standard de la media. (*) cada grupo versus los demás; el análisis estadístico solo se realizó cuando n era ≥ 5 . n.a.: no aplicable

Tabla 25. Las 10 líneas de tratamiento farmacológico más frecuentes (n=1.209)

Orden	Fármacos	Frecuencia	Porcentaje
1	Metotrexato + Prednisona	165	13,6
2	Metotrexato	95	7,9
3	Prednisona	74	6,1
4	Etanercept + Metotrexato + Prednisona	47	3,9
5	Adalimumab + Metotrexato + Prednisona	46	3,8
6	Metotrexato + Deflazacort	38	3,1
7	Leflunomida + Prednisona	38	3,1
8	Leflunomida	33	2,7
9	Infliximab + Metotrexato + Prednisona	33	2,7
10	Deflazacort	28	2,3

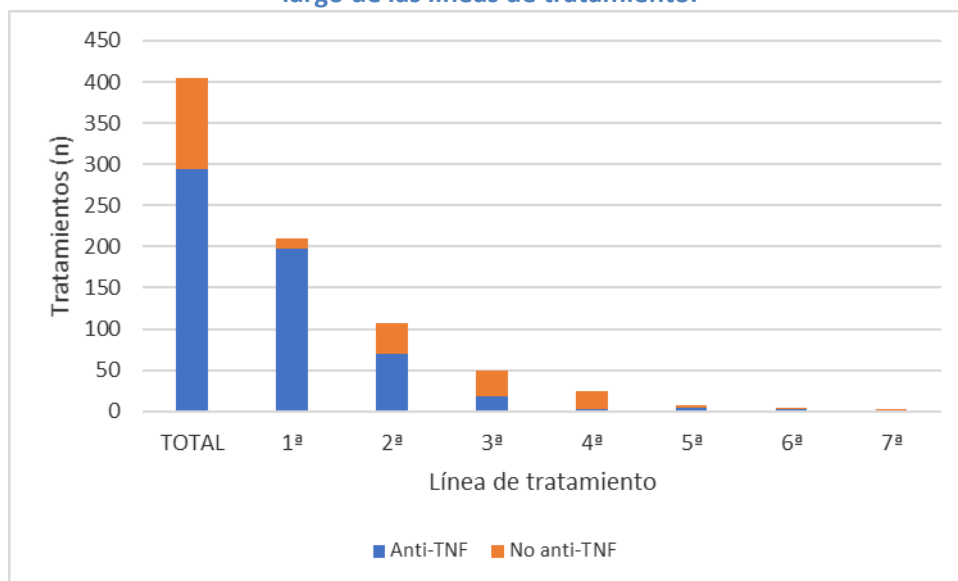
Tabla 26. Distribución de tratamientos con FAMEc por número de pacientes y líneas farmacológicas

FAMEc (n pacientes)	Líneas de tratamiento farmacológico		
		n	%
Corticoides (n=230)	Total	799	100%
	Monoterapia	103	12,9%
	Terapia combinada	696	87,1%
	con biológicos	323	46,4%
Metotrexato (n=198)	Total	686	100%
	Monoterapia	95	13,8%
	Terapia combinada	591	86,2%
	con biológicos	304	51,4%
Leflunomida (n=92)	Total	179	100%
	Monoterapia	33	18,4%
	Terapia combinada	146	81,6%
	con biológicos	52	35,6%
Cloroquina/Hidroxicloroquina (n=63)	Total	96	100%
	Monoterapia	19	19,8%
	Terapia combinada	77	80,2%
	con biológicos	13	16,9%
Sales de Oro (n=39)	Total	52	100%
	Monoterapia	25	48,1%
	Terapia combinada	27	51,9%
	con biológicos	4	14,8%
Sulfasalazina (n=16)	Total	30	100%
	Monoterapia	4	13,3%
	Terapia combinada	26	86,7%
	con biológicos	7	26,9%
Ciclosporina A (n=3)	Total	6	100%
	Monoterapia	0	0,0%
	Terapia combinada	6	100,0%
	con biológicos	2	33,3%
Ciclofosfamida (n=2)	Total	4	100%
	Monoterapia	0	0,0%
	Terapia combinada	4	100,0%
	con biológicos	0	0,0%

Tabla 27. Orden de prescripción de fármacos biológicos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEb).

FAMEb	Líneas de tratamiento															
	Total		1ª		2ª		3ª		4ª		5ª		6ª		7ª	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Anti- TNF																
Adalimumab	111	27,4	74	35,2	25	23,3	6	12,0	2	8,0	2	25,0	1	33,3	1	50
Etanercept	101	24,9	65	30,9	23	21,5	10	20,0	1	4,0	1	12,5	1	33,3	0	0
Infliximab	76	18,8	56	26,7	18	16,8	1	2,0	0	0	1	12,5	0	0	0	0
Golimumab	6	1,5	2	0,1	3	2,8	1	2,0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anti-IL6																
Tocilizumab	55	13,6	7	3,3	20	18,7	18	36,0	5	20,0	3	37,5	1	33,3	1	50
Anti-CD20																
Rituximab	38	9,4	6	2,8	15	14,0	11	22,0	6	24,0	0	0	0	0	0	0
Anti-CTLA4																
Abatacept	18	4,4	0	0	3	2,8	3	6,0	11	44,0	1	12,5	0	0	0	0
Total	405	100	210	100	107	100	50	100	25	100	8	100	3	100	2	100

Figura 3. Proporción del uso de anti-TNF respecto a fármacos biológicos no anti-TNF a lo largo de las líneas de tratamiento.



4.3 Efectividad de los FAMEb

La Tabla 28 muestra la proporción de pacientes que obtuvieron criterios de respuesta satisfactoria y/o remisión durante el tratamiento con FAMEb.

El fármaco que mostró mejores tasas de respuesta satisfactoria (50,9%) y de remisión (23,6%) fue tocilizumab. Infliximab logró tasas de remisión similares a tocilizumab (23,7%), aunque el porcentaje de pacientes con respuesta satisfactoria (38,2%) fue inferior. Sin embargo, entre los 29 pacientes con respuesta satisfactoria tras el tratamiento con infliximab, 18 (62%) alcanzaron la remisión clínica, mientras que con tocilizumab de los 28 pacientes con respuesta satisfactoria, únicamente 13 (46%) llegaron a tener cifras de DAS28 dentro de los criterios de remisión clínica, con mayor proporción de pacientes con respuesta satisfactoria que conseguían la remisión de la enfermedad (67% (18/27) de los pacientes con mejoría del DAS28 alcanzaban la remisión clínica con infliximab, frente a 46% (13/28) a tratamiento con tocilizumab.

Entre los fármacos con menor número de respuestas satisfactorias y de remisiones se encuentran abatacept (27,8% y 5,6% respectivamente), rituximab (31,6% y 13,2%) y adalimumab (34,2% y 11,7%). La proporción de pacientes que alcanzan remisión entre aquellos con buena respuesta al tratamiento también es muy inferior para estos 3 fármacos: (20% para abatacept [1/5]; 31,6% para adalimumab [12/38], 41,7% para rituximab [5/12]).

En cuanto al tiempo de duración del tratamiento con el FAMEb hasta alcanzar la remisión, tocilizumab fue el fármaco que precisó un periodo más breve de tratamiento hasta apreciarse respuesta ($372,5 \pm 64,4$ días; $p < 0,05$), seguido por adalimumab ($393,3 \pm 122,6$ días; $p < 0,05$). El fármaco con el que se requirió una mayor duración de tratamiento tiempo hasta la remisión fue infliximab ($1.448 \pm 194,7$ días; $p < 0,01$). La diferencia de estos 3 fármacos fue estadísticamente significativa respecto al resto de tratamientos.

Tabla 28. Efectividad de los distintos FAMEb

FAMEb	LT, total		Respuestas Satisfactorias*			Otras respuestas			Desconocido**			Remisiones***			Duración del tratamiento hasta remisión		
	n	%	n	%	p (χ^2)	n	%	p (χ^2)	n	%	p (χ^2)	n	%	p (χ^2)	Días	SEM	P (t-test)
Adalimumab	111	100	38	34,2	0,07	13	11,7	0,13	60	54,0	0,03	13	11,7	0,06	393,3	122,6	<0,05
Etanercept	101	100	43	42,6	0,11	21	20,8	0,16	37	36,6	<0,05	20	19,8	0,49	578,2	122,1	0,16
Infliximab	76	100	29	38,2	0,85	14	18,4	0,58	33	43,4	0,73	18	23,7	0,12	1,448	194,7	<0,01
Tocilizumab	55	100	28	50,9	0,13	7	12,7	0,44	20	36,4	0,15	13	23,6	0,20	372,5	64,4	<0,05
Rituximab	38	100	12	31,6	<0,05	2	5,3	n.a.	24	63,2	<0,05	5	13,2	n.a.	994,2	112,2	0,45
Abatacept	18	100	5	27,8	n.a.	8	44,4	<0,01	5	27,8	n.a.	1	5,6	n.a.	509,0	---	n.a.
Golimumab	6	100	1	16,7	n.a.	1	16,7	n.a.	4	66,6	n.a.	0	0	n.a.	---	---	n.a.
Total	405	100	156	38,5	---	66	16,3	---	183	45,2	---	71	17,5	---	763,3	84,2	---

(*) Respuesta satisfactoria: Reducción del DAS28 superior a 1,2 y/o DAS28 inferior a 3,2. (**) El valor de DAS28 no estaba disponible. (***) Remisión: DAS28 <2.4. Únicamente se realizó análisis estadístico cuando n era \geq 5. FAMEb: Fármaco Antirreumático Modificador de la enfermedad biológico. LT: Líneas de Tratamiento. n.a.: No aplicable. SEM: error estándar de la media.

4.3.1 Tasa de retención del tratamiento con FAMEb

Las tasas de retención de los tratamientos con fármacos biológicos (Tabla 29) a los 12 meses de tratamiento fueron superiores al 80% para abatacept, superiores al 60% para tocilizumab y etanercept, y superiores al 50% para adalimumab, infliximab y rituximab. La tasa de retención más alta del tratamiento a los 24 meses se observó con etanercept (50,5%), seguido de rituximab y abatacept (42,1% y 44,4%), luego infliximab y adalimumab (39,5% y 37,8%) y por último tocilizumab (25,45%). En todos los casos, se observaron tasas de retención más altas en los pacientes naïve, es decir en los pacientes en los que el fármaco era el primer biológico utilizado, que en la población general.

Tabla 29. Tasas de retención del tratamiento con fármacos biológicos a los 12 y 24 meses

	Población general			Población Naïve		
	n	Tasa de retención		n	Tasa de retención	
		12 meses	24 meses		12 meses	24 meses
Adalimumab	111	59,46	37,84	74	68,92	45,95
Etanercept	101	61,39	50,50	65	69,23	56,92
Infliximab	76	59,21	39,47	56	62,50	42,86
Tocilizumab	55	65,45	25,45	7	71,43	28,57
Rituximab	38	57,89	42,11	6	66,67	50,00
Abatacept	18	83,33	44,44	--	--	--

Sin embargo, el análisis de supervivencia del tratamiento con FAMEb a las 12 y 24 semanas del inicio no mostró diferencias estadísticamente significativas entre fármacos cuando se utilizaban como primera línea de tratamiento (orden 1) (Figura 4), ni como segunda (orden 2) (Figura 5), ni como tercera (orden 3) (Figura 6).

Figura 4. Análisis de supervivencia de los FAMEb utilizados como primera línea de tratamiento (orden 1)

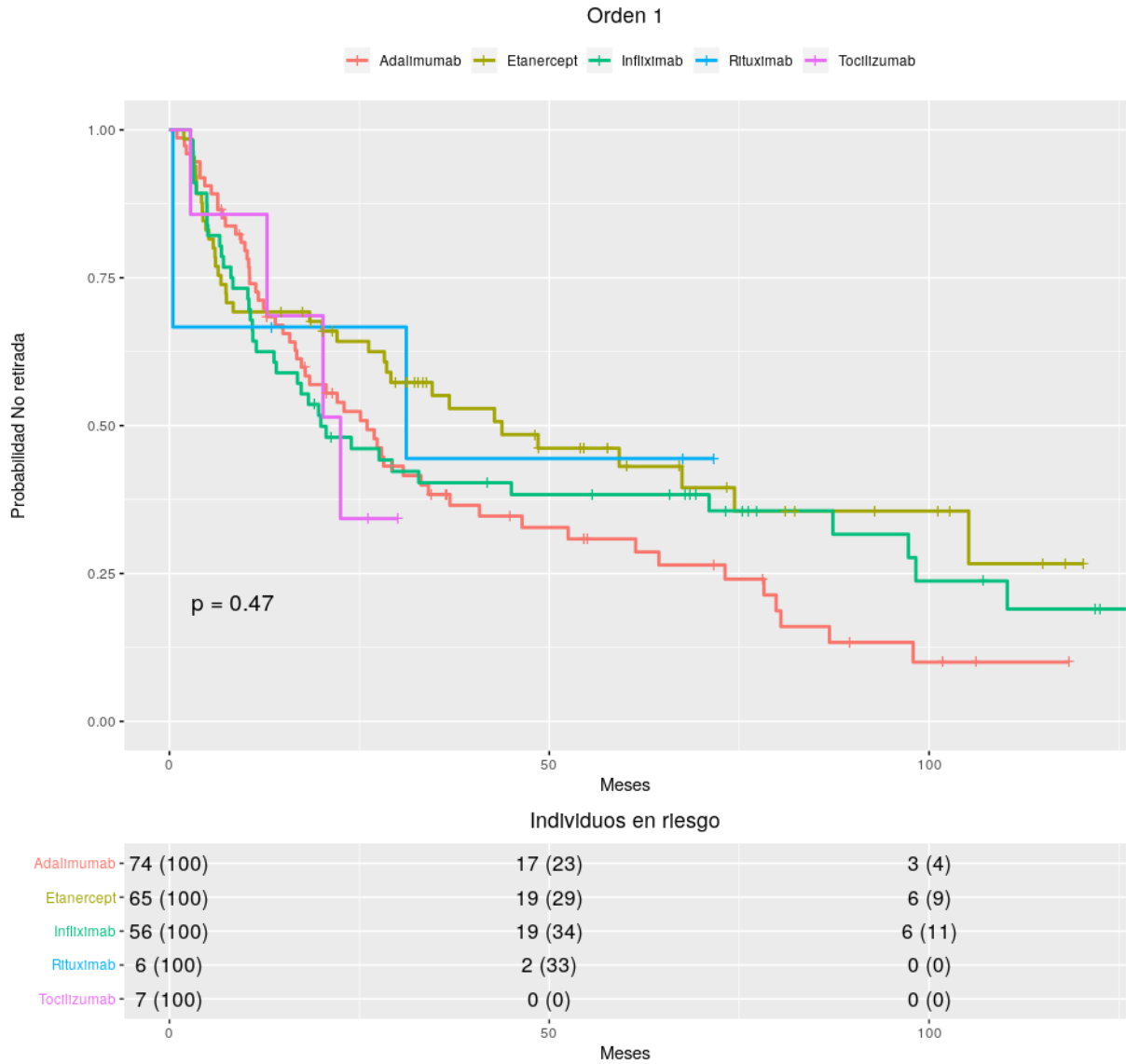


Figura 5. Análisis de supervivencia de los FAMEb utilizados como segunda línea de tratamiento (orden 2)

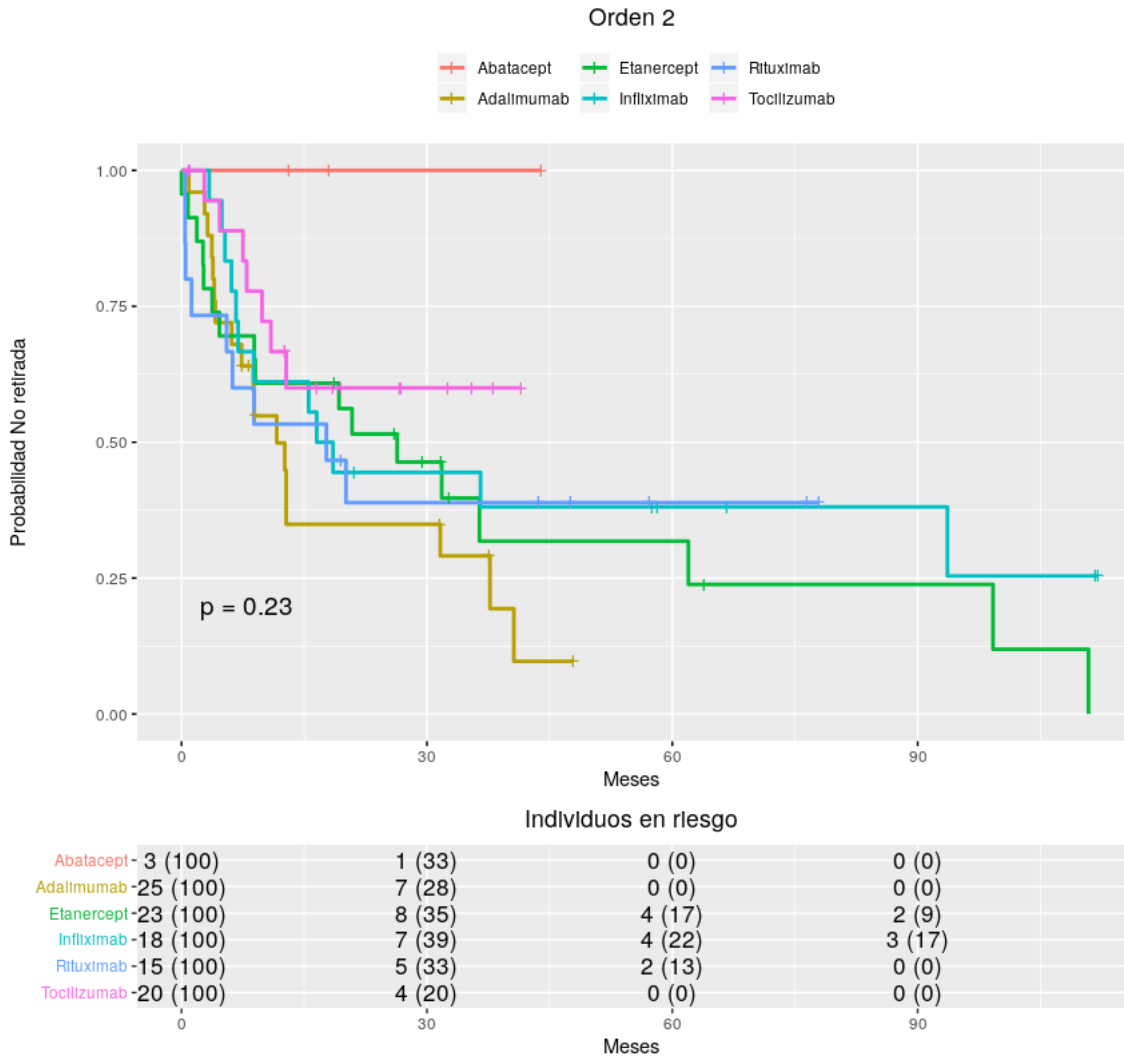
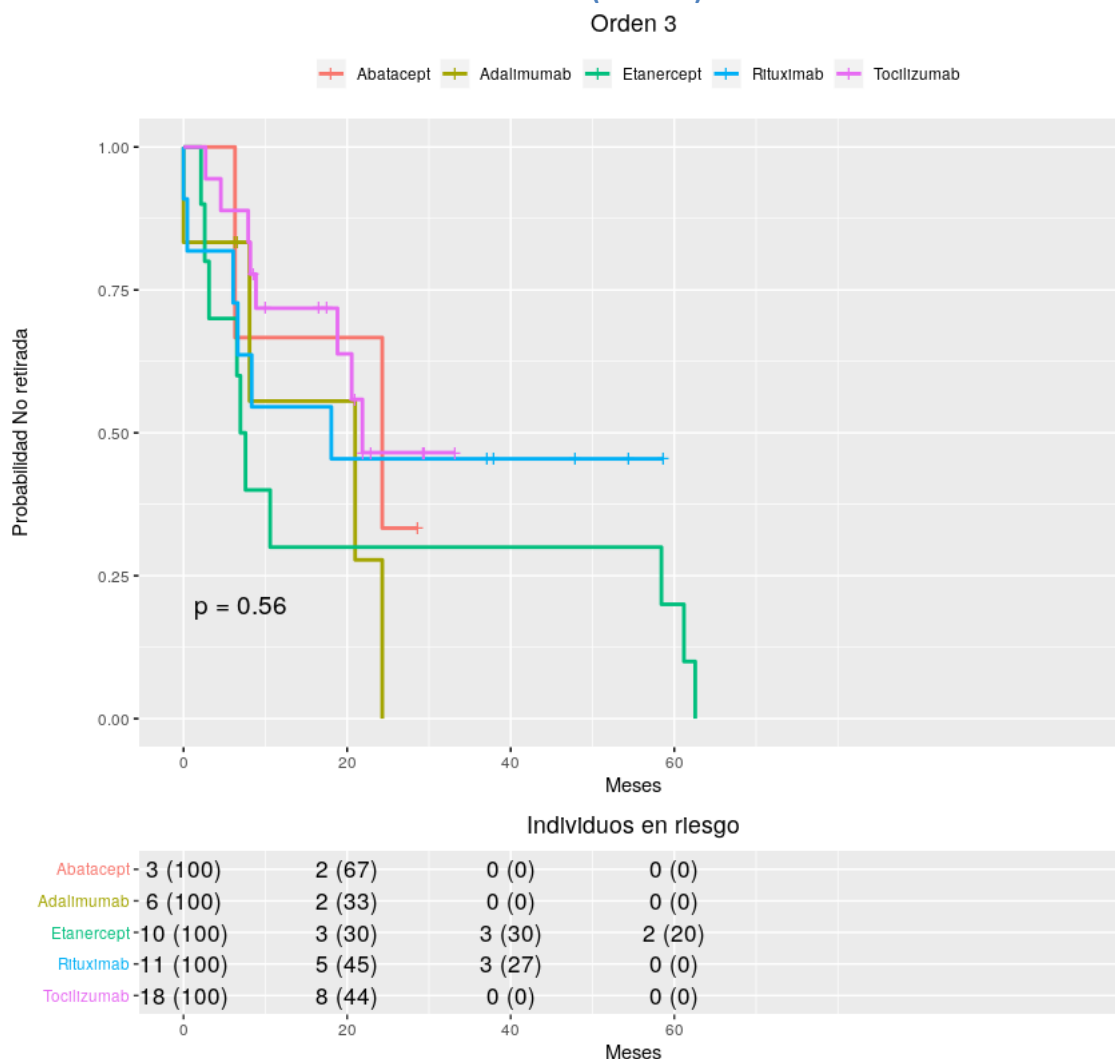


Figura 6. Análisis de supervivencia de los FAMEb utilizados como tercera línea de tratamiento (orden 3)



En cuanto a la diferencia en los porcentajes de mantenimiento de los tratamientos biológicos en función de la edad, 61,6% de los tratamientos biológicos iniciados en pacientes menores de 65 años (n=72) y 56,9% de aquellos iniciados en mayores de 65 años (n=333) continuaban a los 12 meses. Los porcentajes de mantenimiento a los 24 meses fueron respectivamente 40,5% y 36,1%.

4.3.2 Causas de retirada de tratamientos biológicos

Las principales causas de retirada de los tratamientos biológicos fueron la falta de respuesta (35,5%), los efectos adversos (19,7%) y la remisión (4,2%) (Tabla 30). El porcentaje global de retirada de estos fármacos fue del 62,7%, siendo significativamente superior para infliximab (73,7%; $p < 0,05$) e inferior para tocilizumab (36,3%; $p < 0,01$) y abatacept (38,9%; $p < 0,05$).

La falta de respuesta fue motivo de suspensión de la terapia biológica en un tercio de los tratamientos (35,5%), siendo más frecuente con etanercept (49,5%; $p < 0,01$) y menos con tocilizumab (18,2%; $p < 0,05$). La tasa de retirada debido a efectos adversos de etanercept (12,9%; $< 0,05$) fue estadísticamente inferior al resto de los FAMEb, que se situó en un 20% aproximadamente, mientras que la tasa asociada a adalimumab fue significativamente superior (29,7%, $< 0,01$).

La remisión fue motivo de retirada del 8% de los tratamientos con adalimumab ($p < 0,05$), no pudiendo evaluarse en el resto de los fármacos por su escasa incidencia. También fueron pocos los tratamientos suspendidos por otras causas como embarazo, cirugía o mejoría sin alcanzar la remisión.

En cuanto a la duración del tratamiento hasta la retirada, únicamente se observó una diferencia estadísticamente inferior con rituximab ($304,9 \pm 83,05$ días) respecto a la duración de los tratamientos con otros FAMEb ($618,2 \pm 47,8$ días) (Figura 7).

La retirada por efectos adversos de los inhibidores del TNF- α (Tabla 31) fue inferior en pacientes naïve que en la población general para etanercept e infliximab: en torno a dos tercios de la población sin tratamiento previo (60,0% y 63% respectivamente) interrumpió el tratamiento con estos fármacos etanercept e infliximab durante el primer año de tratamiento por un efecto adverso, generalmente de tipo dermatológico para etanercept y alérgico para infliximab.

Casi un 50% de los pacientes a tratamiento con adalimumab suspendió el tratamiento en los primeros 12 meses por efectos adversos, siendo dicha interrupción asociada a infecciones en la mitad de los casos.

Tabla 30. Causas de retirada de tratamiento con FAMEb

FAMEb	Falta de Respuesta			Efectos adversos			Remisión			Pérdidas de seguimiento		Otras causas*		Retirada, total		
	n	%	p (χ^2)	n	%	p (χ^2)	n	%	p (χ^2)	n	%	n	%	n	%	p (χ^2)
Adalimumab	38	34,2	0,73	33	29,7	<0,01	9	8,1	<0,05	0	0	1	0,9	81	73,0	0,09
Etanercept	50	49,5	<0,01	13	12,9	<0,05	2	2,0	n.a.	1	1,0	0	0	66	65,3	0,53
Infliximab	31	40,8	0,29	18	23,7	0,34	2	2,6	n.a.	1	1,3	4	5,3	56	73,7	<0,05
Tocilizumab	10	18,2	<0,05	6	10,9	0,08	1	1,8	n.a.	1	1,8	2	3,6	20	36,3	<0,01
Rituximab	10	26,3	0,21	7	18,4	0,83	2	5,3	n.a.	1	2,6	2	5,3	22	57,9	0,52
Abatacept	4	22,2	n.a.	3	16,7	n.a.	0	0	n.a.	0	0	0	0	7	38,9	<0,05
Golimumab	1	16,7	n.a.	0	0	n.a.	1	16,7	n.a.	0	0	0	0	2	33,3	n.a.
Total	144	35,5	---	80	19,7	---	17	4,2	---	4	1,0	9	2,2	254	62,7	---

(*) Otras causas: embarazo + cirugía + mejoría en 2 casos (sin remisión) con infliximab, Únicamente se realizó análisis estadístico cuando n era ≥ 5 , n.a.: no aplicable, FAMEb: Para cada Fármaco Antirreumático Modificador de la enfermedad biológico (FAMEb), el número total de líneas de tratamiento y el 100% son las mismas que en la Tabla 27 (columnas 2 y 3),

Figura 7. Duración del tratamiento hasta la retirada. (*) Rituximab vs otros FAMEb; p<0,05

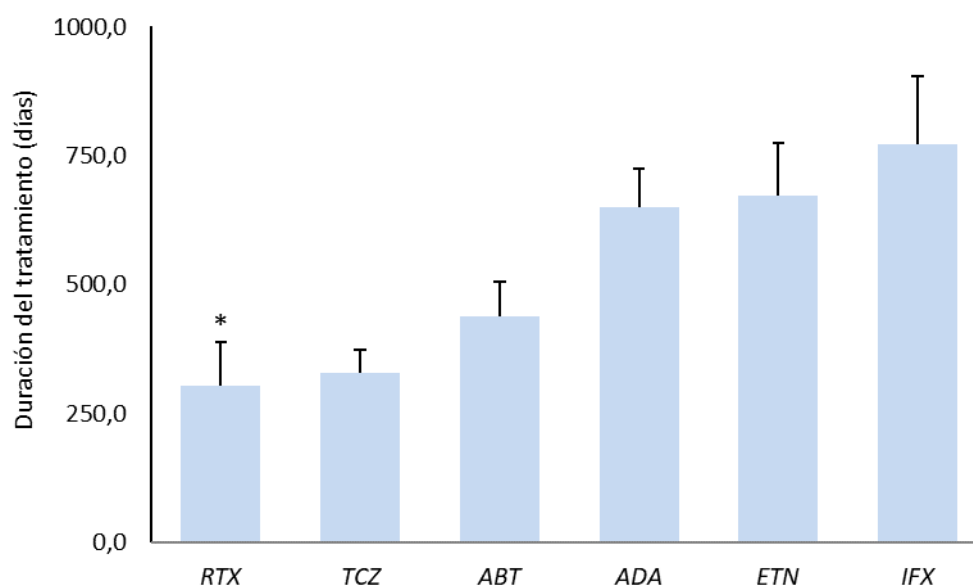


Tabla 31. Retirada de inhibidores del TNF- α por efectos adversos en función de la línea y tiempo a tratamiento.

	Retirada por EA durante el primer año de tratamiento	Retirada por EA en cualquier momento del tratamiento*	Porcentaje (primer año respecto al total)
	n	n	
Adalimumab	15	33	45%
1ª línea	9	22	41%
2ª línea en adelante	6	11	55%
Etanercept	10	13	77%
1ª línea	3	5	60%
2ª línea en adelante	7	8	88%
Infliximab	12	18	67%
1ª línea	7	11	64%
2ª línea en adelante	5	7	71%
Tocilizumab	5	6	83%
1ª línea	0	1	0%
2ª línea en adelante	5	5	100%
Rituximab	4	7	57%
1ª línea	0	0	-
2ª línea en adelante	4	7	57%
Abatacept	1	3	33%
1ª línea	0	0	-
2ª línea en adelante	1	3	33%

EA: Efectos adversos. * Para cada Fármaco anti-TNF, el número total de tratamientos retirados por efectos adversos es el mismo que en la Tabla 30 (columna 6).

4.4 Seguridad de los FAME: datos generales

Se identificaron un total de 2.374 reacciones adversas relacionadas por el médico con el uso de FAME (Tabla 32), de las cuales 1.545 (65,1%) correspondían a FAMEb y 829 (34,9%) a FAMEc. Los órganos y sistemas afectados con mayor frecuencia en el conjunto de ambos fármacos fueron las infecciones e infestaciones (47,9%), seguidas por las reacciones sobre piel y tejido subcutáneo (11,0%).

Las reacciones adversas provocaron en total 47 ingresos hospitalarios (Tabla 33), de los cuales 17 fueron provocados por FAMEc, principalmente MTX (n=12), y los 30 restantes por FAMEb, entre los que destaca adalimumab (n=12), seguido de infliximab (n=9). No se encontró información sobre ingresos hospitalarios relacionados con reacciones adversas a CsA, CLQ e HCQ, SSZ y GCS entre los FAMEc, ni golimumab entre los FAMEb.

Un total de 112 tratamientos fueron interrumpidos a causa de una reacción adversa (Tabla 34). De ellas, 105 prescripciones fueron retiradas de manera definitiva y 7 de manera temporal. Al igual que con los ingresos hospitalarios, los fármacos implicados con mayor frecuencia fueron MTX (n=14) entre los FAMEc (n=24), y adalimumab (n=31) e infliximab (n=19) entre los FAMEb (n=81).

Tabla 32. Reacciones adversas registradas durante el tratamiento con FAMEc y FAMEb

ÓRGANO Y SISTEMA	FAMEb		FAMEc		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
INFECCIONES E INFESTACIONES	798	51,8	337	40,6	1135	47,9
PIEL Y TEJIDO SUBCUTANEO	164	10,6	97	11,7	261	11,0
OCULARES	106	6,9	32	3,9	138	5,8
GASTROINTESTINALES	50	3,2	87	10,6	137	5,8
HEPATOBILIARES	60	3,9	73	8,9	133	5,6
SANGRE Y DEL SISTEMA LINFATICO	97	6,3	22	2,7	119	5,0
GENERALES Y EN EL LUGAR DE ADMINISTRACION	54	3,5	12	1,4	66	2,8
OIDO Y LABERINTO	37	2,4	27	3,3	64	2,7
METABOLISMO Y DE LA NUTRICION	35	2,3	17	2,1	52	2,2
SISTEMA NERVIOSO	27	1,8	21	2,6	48	2,0
SISTEMA VASCULAR	23	1,3	24	2,9	47	1,8
CARDIACOS	17	1,1	15	1,8	32	1,4
RESPIRATORIOS, TORACICOS Y MEDIASTINICOS	8	0,5	25	3,0	33	1,4
RENALES Y URINARIOS	11	0,7	20	2,4	31	1,3
NEOPLASIAS BENIGNAS, MALIGNAS Y NO ESPECIFICADAS	24	1,6	5	0,6	29	1,2
APARATO REPRODUCTOR Y DE LA MAMA	13	0,8	9	1,1	22	0,9
SISTEMA INMUNOLOGICO	10	0,6	2	0,2	12	0,5
EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS	7	0,5	2	0,2	9	0,4
MUSCULOESQUELETICOS Y TEJIDO CONJUNTIVO	2	0,1	1	0,1	3	0,1
PSIQUIATRICOS	2	0,1	0	0,0	2	0,1
ENDOCRINOS	0	0,0	1	0,1	1	0,0
TOTAL	1545	65,1	829	34,9	2.374	100,0

Tabla 33. Ingresos hospitalarios causados por reacciones adversas asociadas a FAME

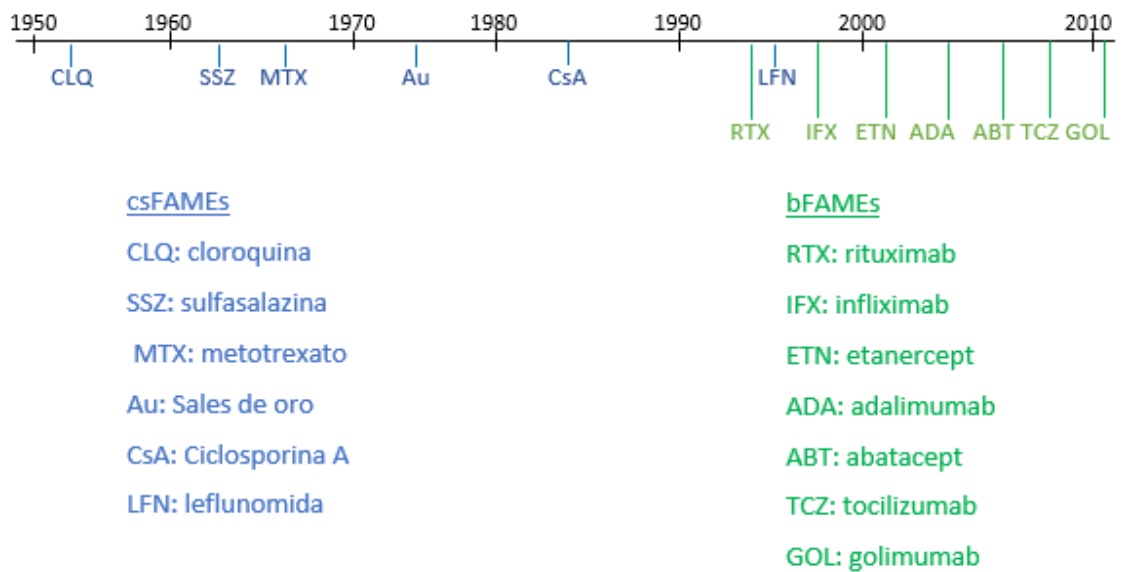
Grupo farmacológico	Principio activo	Ingresos hospitalarios	
		n	%
FAMEc		17	36,2
	Ciclofosfamida	1	2,1
	Leflunomida	1	2,1
	Metotrexato	12	25,5
	Sales de Oro	3	6,4
FAMEb		30	63,8
	Abatacept	1	2,1
	Adalimumab	12	25,5
	Etanercept	2	4,3
	Infliximab	9	19,2
	Rituximab	3	6,4
	Tocilizumab	3	6,4
TOTAL		47	100

Tabla 34. Retiradas de tratamientos causados por reacciones adversas asociadas a FAME

Grupo farmacológico	Principio activo	Retirada definitiva		Retirada temporal		TOTAL	
		n	%	n	%	n	%
FAMEc		24	22,9	1	14,3	25	22,3
	Cloroquina	2	1,9			2	1,8
	Leflunomida	6	5,7			6	5,4
	Metotrexato	14	13,3	1	14,3	15	13,4
	Sales de Oro	2	1,9			2	1,8
FAMEb		81	77,1	6	85,7	87	77,7
	Abatacept	3	2,9			3	2,7
	Adalimumab	31	29,5			31	27,7
	Etanercept	15	14,3	1	14,3	16	14,3
	Infliximab	19	18,1	5	71,4	24	21,4
	Rituximab	7	6,7			7	6,3
	Tocilizumab	6	5,7			6	5,4
TOTAL		105	100,0	7	100,0	112	100,0

A continuación, se describen las reacciones adversas de los distintos fármacos, en orden cronológico de autorización tal como muestra la Figura 8.

Figura 8. Año de autorización en España de los distintos FAME



4.4.1 Fármacos modificadores de la enfermedad convencionales sintéticos (FAMEc)

En la Tabla 35 se muestra la distribución por órganos y sistemas de las reacciones adversas asociadas a FAMEc y FAMEb. El análisis de desproporcionalidad de las reacciones observadas con FAMEc respecto a las observadas con FAMEb mostró una mayor frecuencia de trastornos gastrointestinales, hepatobiliares, respiratorios, vasculares y renales asociados a los FAMEc y más infecciones, trastornos oculares, de la sangre y el sistema linfático y generales y del lugar de administración asociados a los FAMEb.

Tabla 35. Datos generales y análisis de desproporcionalidad (FAMEc vs FAMEb)

	Órgano y sistema	n	%	OR	IC (95%)
1	Infecciones e infestaciones	337	40,6	0,64	0,54-0,76
2	Piel y del tejido subcutáneo	97	11,7	1,13	0,85-1,45
3	Gastrointestinales	87	10,0	3,50	2,44-5,01
4	Hepatobiliares	73	8,9	2,39	1,68-3,39
5	Oculares	32	3,9	0,54	0,36-0,82
6	Respiratorios, torácicos y mediastínicos	25	3,0	5,96	2,68-13,28
7	Sangre y sistema linfático	22	2,7	0,41	0,25-0,65
8	Sistema nervioso	21	2,6	1,46	0,82-2,60
9	Sistema vascular	24	2,9	2,27	1,25-4,13
10	Renales y urinarios	20	2,4	3,44	1,64-7,22
11	Generales y lugar de administración	12	1,4	0,40	0,22-0,76
12	Metabolismo y de la nutrición	17	2,1	0,90	0,50-1,62
13	Oído y del laberinto	27	3,3	1,37	0,83-2,27
14	Cardiacos	15	1,8	1,65	0,82-3,33
15	Aparato reproductor y mama	9	1,1	0,38	0,15-1,01
16	Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	5	0,6	0,47	0,18-1,25
17	Sistema inmunológico	2	0,2	0,37	0,08-1,69
18	Exploraciones complementarias	2	0,2	0,53	0,11-2,56
19	Musculoesquelético y tejido conjuntivo	1	0,1	0,93	0,08-10,27
20	Endocrinos	1	0,1	---	---
21	Psiquiátricos	0	0,0	---	---
	Total	829	100,0		

■ : Órganos y sistemas más frecuentes en FAMEc (OR >1 y límite inferior de IC >1)

■ : Órganos y sistemas más frecuentes en FAMEb (OR <1 y límite superior de IC <1)

4.4.1.1 Cloroquina e Hidroxicloroquina

Se identificaron 65 reacciones adversas potencialmente relacionadas con el uso de CLQ e HCQ, entre las que destacan por su mayor incidencia respecto a los otros FAMEc aquellas que produjeron infecciones e infestaciones (Tabla 36). Eran mayoritariamente infecciones de las vías respiratorias (n=22) e infecciones de las vías urinarias (n=10), que aparecieron durante los 2 primeros años de iniciado el tratamiento y requirieron terapia antimicrobiana para su resolución.

4.4.1.2 Ciclosporina y Sulfasalazina

Tanto CsA como SSZ son fármacos para los que se encontró un escaso número de efectos adversos registrados (7 y 6, respectivamente), por lo que no pudo realizarse un análisis comparativo con los demás FAMEc.

4.4.1.3 Metotrexato

Se identificaron 427 reacciones adversas potencialmente relacionadas con el uso de MTX, entre las que destacan por su mayor incidencia respecto a los otros FAMEc aquellas que afectaron al sistema gastrointestinal y hepatobiliar (Tabla 37).

De las reacciones gastrointestinales observadas con MTX, 9 pacientes (15,8%) presentaron vómitos, 8 (14%) refirieron estomatitis, 7 (12,3%) dolor abdominal y 6 (10,5%) presentaron respectivamente diarrea, dispepsia, intolerancia digestiva, y náuseas. En el resto se describió ulceración gastrointestinal (n=4), abscesos (n=2), anorexia (n=1), pancreatitis (n=1) y enteritis (n=1). Este tipo de reacciones se observaron tras un promedio de 3 años de tratamiento.

Las 48 reacciones hepatobiliares asociadas al MTX incluían un aumento de las transaminasas en 39 pacientes (81,3%), aumento de la bilirrubina en 3 (6,3%), 3 casos (6,3%) de esteatosis hepática, 1 caso de cirrosis biliar, 1 hepatitis y 1 lesión ocupante de espacio hepático. El promedio de tiempo desde el inicio del tratamiento hasta que se observaban estas reacciones era de 1,1 años.

Tabla 36. Análisis de desproporcionalidad de las reacciones adversas asociadas a cloroquina e hidroxiclороquina, por órganos y sistemas afectados.

Órganos y sistemas	CLQ/HCLQ	Total FAMEc	CLQ vs otros FAMEc	
	n	n	OR	IC 95%
Infecciones e infestaciones	43	337	2,75	1,60 - 4,46
Piel y del tejido subcutáneo	4	97	---	---
Gastrointestinales	2	87	---	---
Hepatobiliares	5	73	0,81	0,31 - 2,07
Sangre y sistema linfático	0	22	---	---
Oculares	5	32	2,15	0,80 - 5,77
Generales y lugar de administración	3	12	---	---
Metabolismo y de la nutrición	0	17	---	---
Sistema nervioso	2	21	---	---
Sistema vascular	0	24	---	---
Oído y del laberinto	0	27	---	---
Respiratorios, torácicos y mediastínicos	0	25	---	---
Cardiacos	0	15	---	---
Renales y urinarios	0	20	---	---
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	0	5	---	---
Aparato reproductor y mama	0	9	---	---
Sistema inmunológico	0	2	---	---
Exploraciones complementarias	0	2	---	---
Musculoesquelético y tejido conjuntivo	1	1	---	---
Psiquiátricos	0	1	---	---
Endocrinos	0	0	---	---
Totales	65	829		

CLQ: cloroquina HCLQ: hidroxiclороquina. OR: odds ratio. FAMEc: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, convencionales sintéticos.

Tabla 37. Análisis de desproporcionalidad de las reacciones adversas asociadas a metotrexato, por órganos y sistemas afectados.

Órganos y sistemas	MTX	Total FAMEc	MTX vs otros FAMEc	
	n	n	OR	IC 95%
Infecciones e infestaciones	159	337	0,74	0,56-0,97
Piel y del tejido subcutáneo	48	97	0,90	0,59-1,38
Gastrointestinales	57	87	1,89	1,19-3,01
Hepatobiliares	48	73	1,89	1,14-3,13
Sangre y sistema linfático	9	22	0,64	0,27 - 1,51
Oculares	17	32	1,06	0,53 - 2,15
Generales y lugar de administración	7	12	1,31	0,41-4,16
Metabolismo y de la nutrición	6	17	0,50	0,18 - 1,37
Sistema nervioso	11	21	1,03	0,43 - 2,44
Sistema vascular	7	24	0,37	0,15 - 0,91
Oído y del laberinto	9	27	0,45	0,20 - 1,02
Respiratorios, torácicos y mediastínicos	17	25	2,02	0,86 - 4,74
Cardiacos	4	15	---	---
Renales y urinarios	13	20	1,75	0,69-4,44
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	4	5	---	---
Aparato reproductor y mama	9	9	---	---
Sistema inmunológico	2	2	---	---
Exploraciones complementarias	0	2	---	---
Musculoesquelético y tejido conjuntivo	0	1	---	---
Psiquiátricos	0	1	---	---
Totales	427	829		

MTX: metotrexato. OR: odds ratio. FAMEc: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, convencionales sintéticos.

4.4.1.4 Sales de oro

Se identificaron 59 reacciones adversas potencialmente relacionadas con el uso de sales de oro (Au), entre las que destacan por su mayor incidencia respecto a los otros FAMEc aquellas que afectaron al sistema vascular (Tabla 38). El mayor número de reacciones adversas se asoció a infecciones e infestaciones (n=23) y aquellas que afectaron a piel y tejido subcutáneo (n=10).

Las 5 reacciones adversas incluidas en el sistema vascular corresponden a dos casos de hipertensión, otros dos de edemas y un paciente con flebitis. Entre los pacientes que desarrollaron hipertensión, requirieron tratamiento farmacológico con antihipertensivos y diuréticos. Los edemas fueron de miembros inferiores, requiriendo manejos posturales y venotónicos. La flebitis fue una complicación puntual de un paciente tras 2 años a tratamiento con aurotiomalato, que cedió con antibiótico.

4.4.1.5 Leflunomida

Se identificaron 155 reacciones adversas potencialmente relacionadas con LFN, con mayor incidencia de infecciones e infestaciones, reacciones en piel y tejido subcutáneo y en el sistema gastrointestinal. Sin embargo, ninguna de ellas presentó una desproporción respecto al resto de FAME de su grupo (Tabla 39).

Tabla 38. Análisis de desproporcionalidad de las reacciones adversas asociadas a sales de oro, por órganos y sistemas afectados

Órganos y sistemas	Au	Total FAMEc	Au vs otros FAMEc	
	n	n	OR	IC 95%
Infecciones e infestaciones	23	337	0,88	0,51 - 1,50
Piel y del tejido subcutáneo	10	97	1,54	0,75 - 3,14
Gastrointestinales	4	87	---	---
Hepatobiliares	1	73	---	---
Sangre y sistema linfático	3	22	---	---
Oculares	4	32	---	---
Generales y lugar de administración	0	12	---	---
Metabolismo y de la nutrición	2	17	---	---
Sistema nervioso	0	21	---	---
Sistema vascular	5	24	3,53	1,27-9,81
Oído y del laberinto	1	27	---	---
Respiratorios, torácicos y mediastínicos	1	25	---	---
Cardíacos	1	15	---	---
Renales y urinarios	2	20	---	---
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	0	5	---	---
Aparato reproductor y mama	0	9	---	---
Sistema inmunológico	0	2	---	---
Exploraciones complementarias	2	2	---	---
Musculo-esqueléticos y tejido conjuntivo	0	1	---	---
Psiquiátricos	0	1	---	---
Totales	59	829		

Au: sales de oro. OR: odds ratio. FAMEc: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, convencionales sintéticos.

Tabla 39. Análisis de desproporcionalidad de las reacciones adversas asociadas a leflunomida, por órganos y sistemas afectados

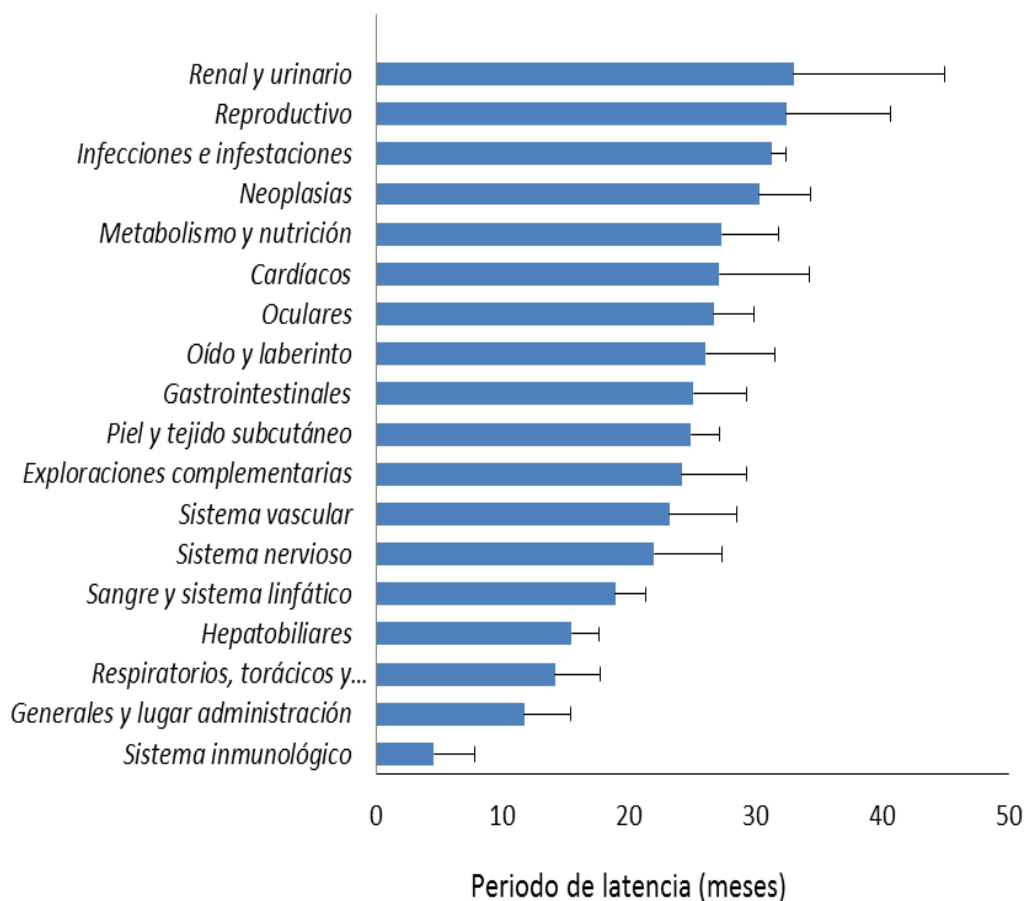
Órganos y sistemas	LFN	Total FAMEc	LFN vs otros FAMEc	
	n	n	OR	IC 95%
Infecciones e infestaciones	67	337	1,09	0,77 - 1,55
Piel y del tejido subcutáneo	20	97	1,12	0,66-1,89
Gastrointestinales	19	87	1,21	0,70-2,08
Hepatobiliares	16	73	1,21	0,68-2,17
Sangre y sistema linfático	7	22	2,02	0,81-5,05
Oculares	3	32	0,43	0,13-1,42
Generales y lugar de administración	1	12	0,38	0,05-2,98
Metabolismo y de la nutrición	5	17	1,79	0,62-5,16
Sistema nervioso	5	21	1,34	0,48-3,70
Sistema vascular	5	24	1,12	0,41-3,04
Oído y del laberinto	2	27	---	---
Respiratorios, torácicos y mediastínicos	1	25	---	---
Cardiacos	3	15	---	---
Renales y urinarios	1	20	---	---
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	0	5	---	---
Aparato reproductor y mama	0	9	---	---
Sistema inmunológico	0	2	---	---
Exploraciones complementarias	0	2	---	---
Musculo-esqueléticos y tejido conjuntivo	0	1	---	---
Psiquiátricos	0	1	---	---
Totales	155	829		

LFN: leflunomida. OR: odds ratio. FAMEc: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, convencionales sintéticos.

4.4.2 Fármacos modificadores de la enfermedad biológicos (FAMEb)

Consideradas globalmente, las reacciones adversas relacionadas con los FAMEb se observaron generalmente a largo plazo, tras un periodo de tiempo que oscilaba entre los $4,6 \pm 3,2$ meses en las reacciones adversas incluidas dentro del sistema inmunológico y los $33,0 \pm 12$ meses en los trastornos renales y del sistema urinario. La Figura 9 recoge las medias \pm SEM de los periodos de latencia de las reacciones adversas incluidas en cada uno de los órganos y sistemas, con un número de reacciones adversas ≥ 6 .

Figura 9. Periodos de latencia de las reacciones adversas incluidas en los diferentes órganos y sistemas (n ≥ 6)



4.4.2.1 Rituximab

- Distribución por órganos y sistemas

Se identificaron 196 reacciones adversas potencialmente relacionadas con rituximab, entre las cuales presentaban mayor frecuencia las infecciones e infestaciones y los trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.

El análisis de desproporcionalidad de estas reacciones adversas, agrupadas por órganos y sistemas, respecto al resto de fármacos biológicos mostró para rituximab un mayor riesgo de reacciones adversas oculares [OR: 1,90 (1,16 – 3,13)] y trastornos cardiacos [OR: 2,92 (1,02 – 8,37)] (Tabla 40).

Entre las reacciones adversas implicadas en el sistema ocular, más de la mitad fueron conjuntivitis (59%). Entre el 40% restante, 4 pacientes sufrieron alteraciones visuales, y 2 trastornos del lagrimeo. Hubo notificaciones de reacciones adversas aisladas como úlcera corneal, hemorragia subconjuntival o la aparición de orzuelos.

Se detectaron trastornos cardiacos en 5 pacientes a tratamiento con rituximab, correspondientes a angina, arritmia, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca e isquemia miocárdica. Todas ocurrieron después de más de 4 años a tratamiento con el fármaco. El paciente que presentó la angina requirió ingreso hospitalario.

- Periodos de latencia de las reacciones adversas

Agrupadas por órganos y sistemas afectados Las reacciones adversas asociadas al tratamiento con rituximab no mostraron periodos de latencia, diferentes a los observados con otros FAMEb (Tabla 41).

Tabla 40. Análisis de desproporcionalidad de los órganos y sistemas afectados en las reacciones adversas asociadas a rituximab

Clasificación por órgano y sistema	Rituximab	FAMEb, total	Rituximab vs otros FAMEb	
	n	n	OR	IC 95%
Infecciones e infestaciones	89	798	0,75	0,56 - 1,01
Piel y del tejido subcutáneo	24	164	1,20	0,76 - 1,91
Gastrointestinales	6	50	0,94	0,39 - 2,23
Hepatobiliares	6	60	0,76	0,32 - 1,78
Sangre y sistema linfático	5	97	0,36	0,14 - 0,89
Oculares	22	106	1,90	1,16 - 3,13
Generales y lugar de administración	7	54	1,03	0,46 - 2,30
Metabolismo y de la nutrición	7	35	1,75	0,75 - 4,06
Sistema nervioso	1	27	0,26	0,04 - 1,93
Sistema vascular	1	23	0,31	0,04 - 2,31
Oído y del laberinto	8	37	1,94	0,87 - 4,30
Respiratorios, torácicos y mediastínicos	3	8	4,18	0,99 - 17,62
Cardíacos	5	17	2,92	1,02 - 8,37
Renales y urinarios	1	11	0,69	0,09 - 5,39
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	4	24	1,38	0,47 - 4,09
Aparato reproductor y mama	3	13	2,08	0,57 - 7,63
Sistema inmunológico	2	10	1,73	0,36 - 8,20
Exploraciones complementarias	1	7	1,15	0,14 - 9,59
Musculoesquelético y tejido conjuntivo	1	2	6,91	0,43 - 110,97
Psiquiátricos	0	2	---	---
Endocrinos	0	0	---	---
Totales	196	1545		

FAMEb: fármacos biológicos modificadores de la enfermedad. OR: odds ratio. IC 95%: intervalo de confianza del 95%

Tabla 41. Periodos de latencia de las reacciones adversas asociadas a rituximab versus otros FAMEb

Clasificación por órgano y sistema	Rituximab			No rituximab (otros FAMEb)			t-test
	n	Media, meses	ESM, meses	n	Media, meses	ESM, meses	p
Infecciones e infestaciones	89	27,1	2,1	709	30,9	1,1	0,22
Piel y del tejido subcutáneo	24	23,5	3,2	140	24,3	2,0	0,87
Gastrointestinales	6	27,8	9,0	44	20,8	3,5	0,48
Hepatobiliares	6	17,8	5,6	54	15,1	2,2	0,70
Oculares	22	33,0	4,9	84	27,5	3,0	0,39
Generales y lugar de administración	7	2,8	1,6	47	12,8	3,1	0,22
Metabolismo y de la nutrición	7	37,1	10,2	28	23,3	4,6	0,19
Oído y del laberinto	8	31,5	7,7	29	23,4	4,5	0,41

ESM: error estándar de la media. FAMEb: fármacos biológicos modificadores de la enfermedad

4.4.2.2 Infliximab

- Distribución por órganos y sistemas

Infliximab fue el fármaco biológico con mayor número de reacciones adversas potencialmente asociadas: se identificaron 480 reacciones adversas entre las cuales presentan mayor frecuencia las infecciones e infestaciones y los trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.

En el análisis de desproporcionalidad destaca la mayor proporción de reacciones generales y en el lugar de administración respecto al resto de los FAMEb [OR: 2,29 (1,33 – 3,95)] (Tabla 42). Se identificaron 27 reacciones generales y en el lugar de administración, entre las que destacan las reacciones relacionadas con la perfusión, que aparecieron en 18 pacientes, y precisaron tratamiento con GCS y/o antihistamínicos en todos los casos. También se observó: la aparición de edemas (n=4) generalmente en miembros inferiores, astenia (n=2), escalofríos (n=1), pérdida de peso (n=1) y fiebre (n=1).

- Periodos de latencia de las reacciones adversas

Agrupadas por órganos y sistemas afectados, las reacciones adversas asociadas al tratamiento con infliximab mostraron periodos de latencia significativamente superiores a las presentadas con otros fármacos biológicos: infecciones e infestaciones ($p<0,01$), piel y tejido subcutáneo ($p<0,05$), sangre y sistema linfático ($p<0,01$), oculares ($p<0,05$) y sistema vascular ($p<0,01$) (Tabla 43).

Tabla 42. Análisis de desproporcionalidad de los órganos y sistemas afectados en las reacciones adversas asociadas a infliximab

Clasificación por órgano y sistema	Infliximab n	FAMEb, total	Infliximab vs otros FAMEb	
			OR	IC 95%
Infecciones e infestaciones	251	798	1,04	0,84 - 1,29
Piel y del tejido subcutáneo	43	164	0,77	0,53 - 1,11
Gastrointestinales	15	50	0,95	0,51 - 1,76
Hepatobiliares	17	60	0,87	0,49 - 1,55
Sangre y sistema linfático	33	97	1,15	0,75 - 1,78
Oculares	32	106	0,96	0,62 - 1,47
Generales y lugar de administración	27	54	2,29	1,33 - 3,95
Metabolismo y de la nutrición	7	35	0,55	0,24 - 1,26
Sistema nervioso	12	27	1,79	0,83 - 3,86
Sistema vascular	6	23	0,78	0,31 - 1,99
Oído y del laberinto	11	37	0,94	0,46 - 1,91
Respiratorios, torácicos y mediastínicos	1	8	0,32	0,04 - 2,57
Cardiacos	5	17	0,92	0,32 - 2,64
Renales y urinarios	4	11	1,27	0,37 - 4,36
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	8	24	1,11	0,47 - 2,61
Aparato reproductor y mama	4	13	0,99	0,30 - 3,22
Sistema inmunológico	1	10	0,24	0,03 - 1,94
Exploraciones complementarias	0	7	---	---
Musculoesquelético y tejido conjuntivo	1	2	2,22	0,14 - 35,59
Psiquiátricos	2	2	---	---
Endocrinos	0	0	---	---
Totales	480	1545		

FAMEb: fármacos biológicos modificadores de la enfermedad. OR: odds ratio. IC 95%: intervalo de confianza del 95%

Tabla 43. Periodos de latencia de las reacciones adversas asociadas a infliximab versus otros FAMEb

Clasificación por órgano y sistema	Infliximab			No infliximab (otros FAMEb)			<i>t</i> -test
	n	Media, meses	ESM, meses	n	Media, meses	ESM, meses	p
Infecciones e infestaciones	251	40,8	2,0	547	25,7	1,0	<0,01
Piel y del tejido subcutáneo	43	31,0	4,6	121	21,7	1,7	<0,05
Gastrointestinales	15	24,9	6,9	35	20,2	3,6	0,50
Hepatobiliares	17	9,9	4,1	43	17,5	2,3	0,10
Sangre y sistema linfático	33	27,6	5,0	64	14,9	1,8	<0,01
Oculares	32	37,3	5,2	74	24,9	2,8	<0,05
Generales y lugar de administración	27	16,3	4,6	27	6,2	2,5	0,07
Metabolismo y de la nutrición	7	20,9	8,1	28	27,5	5,0	0,54
Sistema nervioso	12	35,3	13,2	15	20,7	4,5	0,27
Sistema vascular	6	42,3	9,1	17	13,4	2,8	<0,01
Oído y del laberinto	11	32,3	9,7	26	22,2	3,8	0,25
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	8	34,0	8,0	16	27,9	4,3	0,47

ESM: error estándar de la media. FAMEb: fármacos biológicos modificadores de la enfermedad

4.4.2.3 Etanercept

- Distribución por órganos y sistemas

Se identificaron 300 reacciones adversas potencialmente asociadas al uso de etanercept, entre las cuales destacan, por su mayor frecuencia, las infecciones e infestaciones. Estas reacciones adversas suponen el 61% del total de las relacionadas etanercept.

El análisis de desproporcionalidad de estas reacciones adversas, agrupadas por órganos y sistemas, respecto al resto de fármacos biológicos mostró para etanercept un mayor riesgo de infecciones e infestaciones [OR: 1,63 (1,26 – 2,11)] y de trastornos inmunológicos [OR: 4,20 (1,21 – 14,61)], a pesar del escaso número de reacciones adversas (n = 5) (Tabla 44).

Entre las infecciones e infestaciones relacionadas con el uso de etanercept destacan, por ser las más frecuentes, las infecciones de las vías respiratorias (n=95) y vías urinarias (n=33), afectando también en menor proporción al oído (n=10), piel y tejidos (n=8), gastrointestinal (n=6) y tracto reproductor (n=3). En 3 casos no se especificó la localización o etiología de la infección. En 9 casos la infección fue vírica, entre los que se cuentan 5 casos de gripe. Hubo 10 infecciones fúngicas, y 6 infecciones consideradas graves: 3 gastroenteritis, una neumonía, un herpes zóster y una artritis séptica.

El 80% de las reacciones inmunológicas observadas con etanercept eran reacciones alérgicas. Dos de los pacientes precisaron cambio de terapia, a tocilizumab y adalimumab respectivamente, mientras que otro precisó atención urgente. También destaca un caso de gammapatía monoclonal Ig A.

- Periodos de latencia de las reacciones adversas

El periodo de latencia de las reacciones adversas incluidas en las infecciones e infestaciones asociadas a etanercept fue similar al observado con infliximab y significativamente mayor que el que presentaron otros fármacos biológicos ($p < 0,05$) (Tabla 45). Para el resto de los órganos y sistemas afectados, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los periodos de latencia de las reacciones adversas, al comparar etanercept con otros FAMEb.

Tabla 44. Análisis de desproporcionalidad de los órganos y sistemas afectados en las reacciones adversas asociadas a etanercept

Clasificación por órgano y sistema	Etanercept	FAMEb, total	Etanercept vs otros FAMEb	
	n	n	OR	IC 95%
Infecciones e infestaciones	184	798	1,63	1,26 - 2,11
Piel y del tejido subcutáneo	25	164	0,72	0,46 - 1,13
Gastrointestinales	5	50	0,45	0,18 - 1,15
Hepatobiliares	5	60	0,37	0,15 - 0,92
Sangre y sistema linfático	11	97	0,51	0,27 - 0,97
Oculares	27	106	1,46	0,92 - 2,30
Generales y lugar de administración	6	54	0,51	0,22 - 1,20
Metabolismo y de la nutrición	9	35	1,45	0,67 - 3,13
Sistema nervioso	0	27	---	---
Sistema vascular	5	23	1,16	0,43 - 3,14
Oído y del laberinto	8	37	1,15	0,52 - 2,54
Respiratorios, torácicos y mediastínicos	1	8	0,59	0,07 - 4,83
Cardiacos	2	17	0,55	0,13 - 2,42
Renales y urinarios	1	11	0,41	0,05 - 3,24
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	3	24	0,59	0,17- 1,99
Aparato reproductor y mama	2	13	0,75	0,17 - 3,41
Sistema inmunológico	5	10	4,20	1,21 - 14,61
Exploraciones complementarias	1	7	0,69	0,08 - 5,76
Musculoesquelético y tejido conjuntivo	0	2	---	---
Psiquiátricos	0	2	---	---
Endocrinos	0	0	---	---
Totales	300	1545		

FAMEb: fármacos biológicos modificadores de la enfermedad. OR: odds ratio. IC 95%: intervalo de confianza del 95%

Tabla 45. Periodos de latencia de las reacciones adversas asociadas a etanercept versus otros FAMEb

Clasificación por órgano y sistema	Etanercept			No etanercept (otros FAMEb)			t-test
	n	Media, meses	ESM, meses	n	Media, meses	ESM, meses	p
Infecciones e infestaciones	184	34,6	2,0	614	29,2	1,1	<0,05
Piel y del tejido subcutáneo	25	28,8	5,3	139	23,4	1,9	0,28
Sangre y sistema linfático	11	25,7	5,7	86	18,3	2,3	0,27
Oculares	27	28,9	5,8	79	28,6	2,9	0,95
Generales y lugar de administración	6	14,7	9,8	48	11,0	2,9	0,67
Metabolismo y de la nutrición	9	32,8	11,3	26	23,8	4,2	0,36
Oído y del laberinto	8	16,8	4,5	29	27,5	4,8	0,27

ESM: error estándar de la media. FAMEb: fármacos biológicos modificadores de la enfermedad

4.4.2.4 Adalimumab

- Distribución por órganos y sistemas

Adalimumab fue el segundo fármaco con mayor número de reacciones adversas (n =311) potenciales asociadas a su uso, entre las cuales destacan por su mayor frecuencia las infecciones e infestaciones.

El análisis de desproporcionalidad mostró un mayor riesgo de trastornos hepatobiliares asociado al uso de adalimumab, comparado con otros FAMEb [OR: 2,05 (1,18 -3,56)] (Tabla 46). Entre las reacciones hepatobiliares, destacan en 15 de los 20 casos, el aumento de las enzimas hepáticas, correspondiendo los 5 casos restantes a elevaciones de la bilirrubina. Solo en 2 casos esta alteración de las pruebas de función hepática requirió la interrupción del tratamiento.

- Periodos de latencia de las reacciones adversas

Los periodos de latencia de las reacciones adversas asociadas a adalimumab mostraron diferencias con los de otros FAMEb en 2 órganos y sistemas. Las infecciones e infestaciones, en las que fue significativamente inferior ($p<0,01$) para adalimumab y los trastornos hepatobiliares, en los que la latencia fue significativamente superior ($p<0,01$) con adalimumab (Tabla 47).

Tabla 46. Análisis de desproporcionalidad de los órganos y sistemas afectados en las reacciones adversas asociadas a adalimumab

Clasificación por órgano y sistema	Adalimumab	FAMEb, total	Adalimumab vs otros FAMEb	
	n	n	OR	IC 95%
Infecciones e infestaciones	174	798	1,24	0,97 - 1,59
Piel y del tejido subcutáneo	41	164	1,37	0,94 - 2,00
Gastrointestinales	9	50	0,87	0,42 - 1,80
Hepatobiliares	20	60	2,05	1,18 - 3,56
Sangre y sistema linfático	11	97	0,49	0,26 - 0,94
Oculares	10	106	0,39	0,20 - 0,76
Generales y lugar de administración	7	54	0,58	0,26 - 1,30
Metabolismo y de la nutrición	5	35	0,66	0,25 - 1,70
Sistema nervioso	8	27	1,69	0,73 - 3,89
Sistema vascular	5	23	1,10	0,41 - 3,00
Oído y del laberinto	2	37	0,22	0,05 - 0,93
Respiratorios, torácicos y mediastínicos	3	8	2,39	0,57 - 10,07
Cardiacos	2	17	0,53	0,12 - 2,31
Renales y urinarios	4	11	2,28	0,66 - 7,85
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	7	24	1,65	0,68 - 4,01
Aparato reproductor y mama	1	13	0,33	0,04 - 2,54
Sistema inmunológico	1	10	0,44	0,06 - 3,48
Exploraciones complementarias	1	7	0,66	0,08 - 5,50
Musculoesquelético y tejido conjuntivo	0	2	---	---
Psiquiátricos	0	2	---	---
Endocrinos	0	0	---	---
Totales	311	1545		

FAMEb: fármacos biológicos modificadores de la enfermedad. OR: odds ratio. IC 95%: intervalo de confianza del 95%

Tabla 47. Periodos de latencia de las reacciones adversas asociadas a adalimumab versus otros FAMEb

Clasificación por órgano y sistema	Adalimumab			No adalimumab (otros FAMEb)			t-test
	n	Media, meses	ESM, meses	n	Media, meses	ESM, meses	p
Infecciones e infestaciones	174	22,7	1,7	624	32,6	1,1	<0,01
Piel y del tejido subcutáneo	41	20,6	3,0	123	25,3	2,1	0,25
Gastrointestinales	9	24,4	8,5	41	21,1	3,5	0,71
Hepatobiliares	20	25,4	3,3	40	10,3	2,3	<0,01
Sangre y sistema linfático	11	16,5	4,8	86	19,5	2,3	0,66
Oculares	10	20,3	4,0	96	29,5	2,8	0,30
Generales y lugar de administración	7	2,5	1,3	47	12,6	3,1	0,24
Sistema nervioso	8	27,2	7,3	19	27,2	8,7	1,00
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	7	20,2	4,1	17	34,0	5,0	0,11

ESM: error estándar de la media. FAMEb: fármacos biológicos modificadores de la enfermedad

4.4.2.5 Abatacept

- Distribución por órganos y sistemas

Abatacept es el fármaco biológico con menor número de efectos adversos potencialmente asociados a su uso, aunque éste también fue inferior al del resto de FAMEb.

Entre las reacciones adversas destacan por desproporción los trastornos de la sangre y sistema linfático [OR: 3,00 (1,56 – 5,77)] (Tabla 48), aunque el órgano o sistema afectado con mayor frecuencia fue el de las infecciones e infestaciones. La mayoría de los grupos tenían una frecuencia demasiado pequeña para ser comparada con el resto de FAMEb.

Entre los trastornos de la sangre y del sistema linfático, 9 de 12 pacientes presentaron anemia, y los 3 pacientes restantes desarrollaron leucocitosis, linfopenia y neutrofilia respectivamente.

- Periodos de latencia de las reacciones adversas

Las infecciones e infestaciones asociadas a abatacept mostraron periodos de latencia significativamente inferiores ($p < 0,05$) que las observadas con otros FAMEb (Tabla 49).

Tabla 48. Análisis de desproporcionalidad de los órganos y sistemas afectados en las reacciones adversas asociadas a abatacept

Clasificación por órgano y sistema	Abatacept	FAMEb , total	Abatacept vs otros FAMEb	
	n	n	OR	IC 95%
Infecciones e infestaciones	33	798	0,69	0,43 - 1,09
Piel y del tejido subcutáneo	10	164	1,27	0,62 - 2,45
Gastrointestinales	5	50	2,20	0,85 - 5,70
Hepatobiliares	1	60	0,31	0,04 - 2,30
Sangre y sistema linfático	12	97	3,00	1,56 - 5,77
Oculares	3	106	---	---
Generales y lugar de administración	0	54	---	---
Metabolismo y de la nutrición	1	35	---	---
Sistema nervioso	2	27	---	---
Sistema vascular	4	23	---	---
Oído y del laberinto	4	37	---	---
Respiratorios, torácicos y mediastínicos	0	8	---	---
Cardiacos	2	17	---	---
Renales y urinarios	0	11	---	---
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	0	24	---	---
Aparato reproductor y mama	0	13	---	---
Sistema inmunológico	0	10	---	---
Exploraciones complementarias	0	7	---	---
Musculoesquelético y tejido conjuntivo	0	2	---	---
Psiquiátricos	0	2	---	---
Endocrinos	0	0	---	---
Totales	77	1545		

FAMEb: fármacos biológicos modificadores de la enfermedad. OR: odds ratio. IC 95%: intervalo de confianza del 95%

Tabla 49. Periodos de latencia de las reacciones adversas asociadas a abatacept versus otros FAMEb

Clasificación por órgano y sistema	Abatacept			No abatacept (otros FAMEb)			t-test
	n	Media	ESM	n	Media	ESM	p
Infecciones e infestaciones	33	362,5	39,2	765	937,2	30,0	<0,05
Piel y del tejido subcutáneo	10	639,1	132,6	154	730,0	55,7	0,68
Sangre y sistema linfático	12	445,7	79,2	85	592,4	72,2	0,45

ESM: error estándar de la media. FAMEb: fármacos biológicos modificadores de la enfermedad

4.4.2.6 Tocilizumab

- Distribución por órgano y sistema

Entre las 181 reacciones adversas observadas durante el tratamiento con tocilizumab, presentaron mayor incidencia las infecciones e infestaciones, seguidas de los trastornos de sangre y sistema linfático y los de piel y tejido subcutáneo. En el análisis de desproporcionalidad, tocilizumab se diferencia del resto de FAMEb en una mayor probabilidad de trastornos de sangre y sistema linfático [OR: 2,88 (1,77 – 4,67)] (Tabla 50).

Entre los trastornos de la sangre y del sistema linfático, un cuarto (n=6) de los pacientes presentaron leucopenia, 4 anemia, 4 trombopenia y 3 neutropenia. También se observaron casos de leucocitosis (n=2), neutrofilia (n=2), epistaxis (n=1) y hematemesis (n=1), este último posiblemente en relación con un síndrome de Mallory-Weiss.

- Periodos de latencia de las reacciones adversas

Las reacciones adversas asociadas a tocilizumab de varios órganos y sistemas, mostraron periodos de latencia significativamente inferiores ($p < 0,05$) a otros FAMEb; esto ocurrió con las infecciones e infestaciones, los trastornos de la piel y el tejido subcutáneo, sangre y sistema linfático y trastornos oculares (Tabla 51).

Tabla 50. Análisis de desproporcionalidad de los órganos y sistemas afectados en las reacciones adversas asociadas a tocilizumab

Clasificación por órgano y sistema	Tocilizumab	FAMEb, total	Tocilizumab vs otros FAMEb	
	n	n	OR	IC 95%
Infecciones e infestaciones	67	798	0,51	0,37 - 0,70
Piel y del tejido subcutáneo	21	164	1,12	0,69 - 1,82
Gastrointestinales	10	50	1,94	0,95 - 3,94
Hepatobiliares	11	60	1,74	0,89 - 3,40
Sangre y sistema linfático	25	97	2,88	1,77 - 4,67
Oculares	12	106	0,96	0,52 - 1,79
Generales y lugar de administración	7	54	1,13	0,50 - 2,53
Metabolismo y de la nutrición	6	35	1,58	0,65 - 3,86
Sistema nervioso	4	27	---	---
Sistema vascular	2	23	---	---
Oído y del laberinto	4	37	---	---
Respiratorios, torácicos y mediastínicos	0	8	---	---
Cardiacos	1	17	---	---
Renales y urinarios	1	11	---	---
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	2	24	---	---
Aparato reproductor y mama	3	13	---	---
Sistema inmunológico	1	10	---	---
Exploraciones complementarias	4	7	---	---
Musculoesquelético y tejido conjuntivo	0	2	---	---
Psiquiátricos	0	2	---	---
Endocrinos	0	0	---	---
Totales	181	1545		

FAMEb: fármacos biológicos modificadores de la enfermedad. OR: odds ratio. IC 95%: intervalo de confianza del 95%

Tabla 51. Periodos de latencia de las reacciones adversas asociadas a tocilizumab versus otros FAMEb

Clasificación por órgano y sistema	Tocilizumab			No tocilizumab (otros FAMEb)			t-test
	n	Media	ESM	n	Media	ESM	p
Infecciones e infestaciones	67	404,7	38,9	731	959,5	30,9	<0,05
Piel y del tejido subcutáneo	21	415,9	53,7	143	770,0	59,3	<0,05
Gastrointestinales	10	398,5	97,1	40	713,0	117,2	0,19
Hepatobiliares	11	186,6	64,0	49	522,0	71,8	<0,05
Sangre y sistema linfático	25	223,3	46,8	72	697,6	80,2	<0,05
Oculares	12	303,3	89,3	94	931,2	83,5	<0,05
Generales y lugar de administración	7	165,7	42,8	47	366,2	92,5	0,44
Metabolismo y de la nutrición	6	389,4	150,9	29	853,0	144,5	0,20

ESM: error estándar de la media. FAMEb: fármacos biológicos modificadores de la enfermedad

4.4.3 Conocimiento previo de las reacciones adversas asociadas a los FAMEb

En cuanto al conocimiento previo de las reacciones adversas relacionadas con el uso de fármacos biológicos (Tabla 52), la mayoría fueron reacciones conocidas (n= 1.454; 94,1%), bien descritas en la ficha técnica (84,7%), en la bibliografía (4,7%) o se consideraron plausibles (10,5%) teniendo en cuenta el mecanismo de acción del fármaco. Entre las reacciones adversas desconocidas (n=91; 5,9%), 70,3% de ellas figuraban en la versión pública de EudraVigilance. La Tabla 53 detalla las reacciones adversas desconocidas, que no figuraban en dicha base de datos.

Tabla 52. Conocimiento previo de las reacciones adversas asociadas al tratamiento con FAMEb

FAMEb	Conocidas (n = 1454)								Desconocidas (n = 91)						Total (n = 1545)		P (χ^2)*
	Ficha Técnica		Bibliografía		Plausibles		Total		EV, sí		EV, no		Total		n	%	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%			
Infliximab	414	86,2	21	4,4	23	4,8	458	95,4	10	2,1	12	2,5	22	4,6	480	100	0,18
Etanercept	220	73,3	17	5,7	45	15	282	94	15	5,0	3	1,0	18	6	300	100	1,0
Adalimumab	291	93,6	2	0,6	10	3,2	303	97,4	6	1,9	2	0,6	8	2,6	311	100	< 0,01
Rituximab	158	80,6	6	3,1	18	9,2	182	92,9	9	4,6	5	2,6	14	7,1	196	100	0,53
Tocilizumab	100	55,3	6	3,3	49	27,0	155	85,6	24	13,3	2	1,1	26	14,4	181	100	< 0,01
Abatacept	49	63,6	17	22,1	8	10,4	74	96,1	0	0	3	3,9	3	3,9	77	100	0,60

EV: EudraVigilance. (*) Conocidas vs desconocidas

Tabla 53. Reacciones adversas desconocidas relacionadas con el uso de FAMEb

Fármaco	Reacciones adversas desconocidas
Rituximab	<ul style="list-style-type: none"> • Pico monoclonal, con ingreso para estudio por hematología • Diagnóstico de mieloma múltiple y retirada de rituximab • Fibroma de gran tamaño, que precisó exéresis por cirugía • Bultoma en el esternón: aparición durante el tratamiento de un bultoma de 3 cm, con engrosamiento de partes blandas de consistencia elástica, en apéndice xifoides. • Quiste en el párpado
Infliximab	<ul style="list-style-type: none"> • Esclerodermia, resuelta espontáneamente 15 meses después • Foliculitis, con presencia de máculo-pápulas, algunas impetiginizadas • Fibroma pendular: presencia de varios pólipos fibroepiteliales en cuello • Lipoma • Verrugas • Nódulo olecraniano • Síndrome Sjögren, con intensa sintomatología que precisó la retirada del fármaco.
Etanercept	<ul style="list-style-type: none"> • Fosfenos oculares: el paciente refería visión de moscas volantes en campo visual derecho que asocia a la administración del fármaco • Gammapatía monoclonal • Verrugas planas en el cuello, con fibromas.
Adalimumab	<ul style="list-style-type: none"> • Adenopatías laterocervicales blandas y móviles • Nódulo subcutáneo en parte externa de rodilla izquierda
Abatacept	<ul style="list-style-type: none"> • Lesiones microvesiculosas en párpado inferior, precisando exéresis por parte de oftalmología • Escotomas • Soplo cardíaco con edemas en miembros inferiores
Tocilizumab	<ul style="list-style-type: none"> • Picos monoclonales en el proteinograma

5. DISCUSIÓN

5.1 Características de la población de estudio

Las características de la población de nuestro estudio son congruentes con los datos epidemiológicos de la RA, con una presentación 2-3 veces más frecuente en mujeres que en hombres, con inicio a cualquier edad de la vida adulta, aunque con un pico de frecuencia entre los 40 y los 60 años [4,140]. También coincide en cuanto a características demográficas con la de otras cohortes de pacientes publicadas previamente, con una actividad de la enfermedad en el momento del diagnóstico de moderada a severa [141–145].

5.2 Pautas de tratamiento farmacológico

5.2.1 Primera línea de tratamiento

La guía americana 2015 de la ACR (American College of Rheumatology Guideline) [57] recomienda como tratamiento inicial de la AR en caso de actividad baja, el uso de un FAMEc en monoterapia, preferiblemente MTX frente a la doble o triple terapia, con un grado de evidencia bajo. Dicha recomendación estaría condicionada en base a la baja calidad de la evidencia disponible, la falta de información sobre los efectos adversos de estos esquemas y el escaso beneficio adicional que aporta la doble terapia frente a la triple terapia. En el caso de actividad moderada-alta, el nivel de evidencia es moderado para recomendar la monoterapia frente a la doble terapia, y alto en cuanto a la triple terapia. Por su parte, la guía europea 2013 EULAR [146] contempla la combinación de FAMEc como terapia de inicio siempre y cuando esté incluido el MTX, aunque su actualización de 2016 indica como tratamiento de elección el MTX en monoterapia, sin excluir totalmente su combinación con otros FAMEc [71].

Además, la guía 2015 ACR [57] considera como segundo escalón de tratamiento la combinación de varios FAMEc o la combinación con un FAMEb, ya sea inhibidor o no del TNF- α . Igualmente, la guía EULAR 2016 [71] recomienda la introducción de un FAMEb en pacientes con pronóstico desfavorable, como segundo escalón del tratamiento.

En 8 de las 10 líneas más frecuentes observadas en nuestro estudio aparece el uso de GCS, en 6 de ellas los GCS se prescribieron combinados con FAMEc y/o FAMEb y en 2 en monoterapia. La prescripción de GCS sistémicos es una práctica extendida que se emplea como “terapia puente” para aliviar la sintomatología del paciente hasta que se evidencia el efecto del FAME, en base al estudio COBRA [147]. Es una estrategia recomendada por las guías EULAR [67] siempre que se inicie o se cambie de FAME clásico (cambios de principio activo o vía de administración), siempre y cuando se realice con una reducción gradual de la dosis (retirada completa en 3-6 meses) y se eviten dosis superiores a 7,5 mg/día de prednisona o

equivalente, para evitar riesgos potenciales. Esta recomendación se basa en su capacidad para frenar la progresión radiológica y reducir la necesidad de usar terapias biológicas para alcanzar criterios de remisión.

Sin embargo, la guía americana 2015 ACR [57] recomienda empezar el tratamiento esteroideo, una vez que se ha instaurado el tratamiento con FAME, únicamente si la actividad se mantiene moderada o alta. Esta recomendación se basa en la falta de estudios de seguridad del uso de GCS a largo plazo, siendo el balance beneficio/riesgo favorable siempre y cuando la dosis sea baja y la duración de la terapia corta. La guía europea [71] y la americana [57] coinciden en que la monoterapia con GCS debería restringirse a los casos excepcionales en los que no pueda emplearse ningún FAMEc. Además, la monoterapia con GCS puede enmascarar la actividad de la enfermedad antes de que se establezca el diagnóstico [67].

En cualquier caso, a la vista de la evidencia publicada, no parece tan importante con qué fármaco o combinación se inicie el tratamiento, sino la rapidez de instauración de este [71]. Además, hay que tener en cuenta la dificultad de la evaluación de la idoneidad de los tratamientos del estudio, ya que muchos son anteriores a la publicación de cualquier guía y en la mayoría de los casos respondía al juicio clínico del prescriptor.

5.2.2 Duración del tratamiento

En el estudio por grupos farmacológicos (FAMEc, FAMEb y GCS, solos o combinados) de las duraciones de los tratamientos, intentamos analizar su relación con el grado de actividad que presentaba la enfermedad. Sin embargo, este análisis no fue posible debido al elevado número de valores de DAS28 desconocidos en algunos casos y a n muy bajas (≤ 6) en otros.

En líneas generales no se observaron diferencias en cuanto a la duración del tratamiento en función de si el esquema incluía FAMEb o FAMEc. Sin embargo, el análisis de tratamientos en monoterapia con FAMEb y FAMEc sí arrojó discrepancias en cuanto a duración ($1.118,70 \pm 169,4$ días vs $475,4 \pm 242,6$ días, respectivamente), aunque la diferencia no es valorable debido al escaso número de pacientes que inició la terapia con fármacos biológicos en monoterapia ($n=5$). Las revisiones sistemáticas [148] que comparan ambos tratamientos en monoterapia (generalmente adalimumab y etanercept frente a MTX) muestran datos de eficacia similar, sin diferencias destacables en cuanto a respuesta clínica, capacidad funcional o calidad de vida, diferenciándose exclusivamente en los resultados radiológicos, que eran mejores en los pacientes tratados con fármacos biológicos. Tampoco hubo grandes diferencias en cuanto a efectos adversos (dolor de cabeza, infecciones respiratorias, rinitis o diarrea), salvo en el caso de náuseas y úlceras bucales, que aparecieron con mayor frecuencia con MTX.

Resulta llamativa la duración del tratamiento con GCS ($337,4 \pm 110,8$ días en monoterapia), a pesar de ser significativamente ($p < 0,05$) inferior a la del resto de esquemas, ya que como se ha mencionado anteriormente las guías [57,71] no recomiendan duraciones mayores a 3-6 meses, por el riesgo de efectos adversos, y tampoco su uso en monoterapia. Su duración en esquemas combinados con FAMEc es superior a 1 año.

5.2.3 Líneas de tratamiento más frecuentes

MTX es el FAMEc más frecuentemente recomendado como tratamiento inicial en pacientes con enfermedad con actividad leve o moderada-alta [57,71]. En aquellos casos en los que exista contraindicación o intolerancia, se recomienda iniciar el tratamiento con otro FAMEc, de los cuales el más utilizado en nuestro país es LFN, seguido de la HCQ [77].

Entre las 10 líneas de tratamiento farmacológico más frecuente aparecen adalimumab y etanercept, e infliximab, como fármacos biológicos más prescritos. Esto es debido a que los inhibidores del TNF- α han sido clásicamente el tratamiento biológico recomendado de inicio [146,149,150].

5.2.4 Análisis de prescripción de fármacos biológicos

Los inhibidores del TNF- α son los fármacos biológicos más empleados en primera línea (93% de las prescripciones) tal y como recomiendan las guías. No hay evidencia de mayor eficacia de un fármaco sobre los demás. Por ello la elección del FAMEb depende, entre otros, de las características del paciente, preferencias, comorbilidades (insuficiencia cardíaca, enfermedad desmielinizante, neoplasia), manifestaciones extraarticulares o complicaciones de la propia enfermedad. Además, los inhibidores del TNF- α , junto con rituximab, son los fármacos más antiguos y por tanto, con los que hay una mayor experiencia de uso.

A partir de la tercera línea de tratamiento se observa una inversión de la proporción de uso de fármacos inhibidores del TNF- α respecto a fármacos no inhibidores del TNF- α , lo que refleja el seguimiento de las directrices que han ido recogiendo las guías de manejo de fármacos biológicos en el tratamiento de la AR: hasta los años 2012 y 2013, fecha en la que se incluyen las historias clínicas analizadas, tanto la guía europea [146] como la americana [149] recomendaban empezar el tratamiento biológico con un inhibidor del TNF- α y, ante un fallo secundario, cambiar a otro principio activo con el mismo mecanismo de acción. Ante el fallo de dos inhibidores del TNF- α , ya estaría indicado el cambio de línea de tratamiento a un FAMEb no inhibidor del TNF- α . Sin embargo, en las versiones actualizadas de estas dos guías [57,71], la

preferencia por los inhibidores del TNF- α frente a los no inhibidores no se establece de manera tan clara.

Por otro lado, cabe destacar que el 50% de los pacientes recibió exclusivamente una línea de tratamiento biológico, cayendo la incidencia de uso de FAMEb en segunda línea del 50% (n=107) y en tercera en torno al 25% (n=50).

En cuanto a los datos de efectividad, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a respuestas satisfactorias o tasa de remisión entre los distintos inhibidores del TNF- α . Existe una revisión Cochrane en la que Singh *et al* (2009)[151] no encontraron diferencias en cuanto a eficacia entre adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab y abatacept, destacando la necesidad de ensayos clínicos que comparen los distintos tratamientos. Posteriormente, Malottki *et al* (2011)[152] realizaron una revisión sistemática para comparar la eficacia de adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab y abatacept tras el fracaso de un inhibidor del TNF- α , sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en cuanto a eficacia. Sin embargo, nuestros datos sí muestran una diferencia en cuanto al tiempo hasta remisión entre infliximab (4 años) y adalimumab (1 año). Posiblemente los pacientes tratados con infliximab tuviesen una AR moderada-grave, al ser el primer fármaco inhibidor del TNF- α comercializado en España (autorizado 13/08/1999) y de administración intravenosa.

En cuanto a los FAMEb no inhibidores del TNF- α , las mejores tasas de respuestas satisfactorias se observaron con tocilizumab, y también el menor tiempo de tratamiento hasta remisión. Estos datos concuerdan con los resultados de los ensayos clínicos [153] en los que los pacientes tratados con tocilizumab tenían una probabilidad 11 veces mayor de alcanzar una remisión del DAS28 que aquellos tratados con placebo + MTX. Existe evidencia, tanto en ensayos clínicos como en la práctica clínica, de la eficacia de tocilizumab tanto a corto como largo plazo en pacientes con respuesta inadecuada a uno o más FAMEc o FAMEb [154].

Aparentemente, rituximab estaría relacionado con una menor tasa de respuestas satisfactorias (31,6%). Sin embargo, los datos disponibles en nuestro estudio para este fármaco son limitados debido al escaso número de tratamientos y la falta de valor DAS28 en el 63,2% de las prescripciones. En base al estudio REFLEX [155], rituximab obtenía unas tasas de respuesta satisfactoria del 65% de acuerdo con criterios EULAR en la semana 24 de tratamiento, frente al 22% de los pacientes tratados con placebo y respuesta inadecuada previa a al menos un fármaco inhibidor del TNF- α .

A pesar de los buenos resultados obtenidos con abatacept en los ensayos clínicos realizados en pacientes refractarios a terapia con inhibidores del TNF- α [156], el escaso

número de pacientes tratados con abatacept en nuestro estudio no permitió realizar una adecuada evaluación de su efectividad.

Otra hipótesis para explicar que no se alcancen altas tasa de remisión iría en línea con que son pacientes en los que no ha habido un inicio precoz del tratamiento (265 días de tiempo medio hasta inicio de tratamiento): hay estudios que demuestran que un retraso superior a 12 semanas se asocia con una menor probabilidad de remisión de la enfermedad y mayor riesgo de deterioro articular progresivo [157,158]. En un estudio de cohortes con 711 pacientes tratados de manera precoz [159], el inicio de la terapia en los 3 meses iniciales desde el diagnóstico se asoció con la remisión tras un año de tratamiento.

5.3 Efectividad de los FAMEb

5.3.1 Tasas de retención de los fármacos biológicos

Las tasas de retención observadas de los fármacos inhibidores del TNF- α son inferiores a las previamente descritas. El análisis del registro español BIOBADASER publicado en 2009 [160] informó de una tasa de retención de fármacos biológicos en la AR del 78% en el primer año, ligeramente superior en los tratamientos biológicos utilizados en primer orden (79% [rango de 78 a 80]) que en el segundo orden y posterior (72% [rango de 70 a 74]). Previamente, un grupo sueco había analizado la supervivencia tras 20 meses de tratamiento, siendo del 79% para etanercept y del 75% para infliximab [161] y un grupo holandés observó supervivencias tras un año de tratamiento del 73% para adalimumab, 66% para infliximab y 74% para etanercept [162]. Sin embargo, nuestros resultados están en consonancia con una revisión sistemática de registros nacionales europeos publicada por Arora *et al* (2013)[163], que concluyeron que, de los tres fármacos, infliximab tiene una tasa de retención inferior, y entre los demás, etanercept presenta mejores resultados que adalimumab, especialmente en población naïve que permanece a tratamiento entre 12 y 36 meses.

Por otro lado, en una publicación americana reciente Richter *et al.* (2019) [164] compararon la supervivencia del tratamiento con FAMEb en pacientes jóvenes vs. mayores, con AR. La supervivencia de los fármacos era similar en los dos grupos de pacientes (64% vs 61% tras un año de tratamiento), aunque se apreciaban algunas diferencias en los FAMEb prescritos en los dos grupos de edad.

5.3.2 Causas de retirada del tratamiento con FAMEb

El análisis de interrupción de tratamiento con fármacos biológicos mostró un porcentaje global de retirada del 63%, siendo la falta de respuesta la principal causa (35,5%), como ya se ha notificado en estudios publicados previamente [143,165]. La tasa de suspensión de tratamientos fue superior para infliximab, sin hallarse diferencias significativas para adalimumab, etanercept ni rituximab.

En la bibliografía, infliximab generalmente es el inhibidor del TNF- α con mayores tasas de discontinuación, fundamentalmente relacionadas a efectos adversos, asociadas a reacciones sistémicas agudas, a menudo de tipo infusional. En nuestro estudio, es significativamente superior la retirada de adalimumab por efectos adversos, siendo similar para infliximab, tocilizumab y rituximab.

En el estudio de Du Pan *et al* (2009) [143], se comparan las tasas de discontinuación por eventos adversos durante el tratamiento con los adalimumab, infliximab y etanercept, siendo similares (en torno al 50%) con los 3 tratamientos, aunque ligeramente superiores para infliximab. En el estudio de Flendrie *et al* (2003)[162], también etanercept y adalimumab presentan tasas de discontinuación inferiores a infliximab en cuanto a eventos adversos. Arora *et al* (2013)[163] llevaron a cabo una revisión sistemática de los diferentes registros nacionales europeos, concluyendo que las mayores tasas de discontinuación por eventos adversos e ineficacia se dan con infliximab, siendo inferiores con etanercept y adalimumab.

En el estudio de Blake *et al* (2014) [165], se comparan los cambios de tratamiento de inhibidores del TNF- α por rituximab, tocilizumab o abatacept. La tasa de cambio por ineficacia era similar a la de nuestro estudio (en torno al 30%). Rituximab era el fármaco que más se cambia por ineficacia (73%), mientras que en nuestro estudio fue etanercept (49,5%).

En cuanto a la duración del tratamiento hasta la retirada, nuestros resultados no concuerdan con los datos previamente publicados por Martínez-Santana *et al* (2013) [166], que comunicaron duraciones inferiores con infliximab que con etanercept o adalimumab, hecho que justifican por el carácter agudo de la mayoría de efectos adversos que observan en los pacientes tratados con infliximab, que son reacciones infusionales que generalmente acontecen en los primeros ciclos de tratamiento. Lo mismo se observa en el artículo de Arora *et al* (2013)[163].

5.4 Seguridad de los FAME

Hasta los años 90 cuando sólo se disponía de FAMEc comercializados para el tratamiento de la AR, la seguridad de estos fármacos era un aspecto limitante debido al escaso arsenal. Desde la comercialización de los primeros biológicos, se vieron salpicados por la aparición de alertas de seguridad por parte de las autoridades sanitarias [167–170] en las que advertían de un aumento de riesgo de padecer infecciones, incremento en la mortalidad por empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, reactivación de infecciones crónicas, entre otros.

Desde entonces se pusieron en marcha varios registros nacionales de eficacia y seguridad, que constituyen cohortes longitudinales prospectivas con las que se intentó completar la información proporcionada por los ensayos clínicos [101,104]. Sin embargo, pocos estudios se centran en la seguridad de los FAMEc: son varios los estudios a lo largo de los años que han buscado comparar la seguridad de los FAME para definir mejor su perfil de toxicidad, aunque la mayoría se centran en los fármacos biológicos al ser tratamientos más novedosos y con datos menos definidos[105,108,171].

5.4.1 Datos generales de seguridad

El número de ingresos causados por reacciones adversas asociadas al tratamiento de la AR fue estudiado por Filkova *et al.* [172] en 2017, realizando un análisis retrospectivo de todos los pacientes de su hospital diagnosticados de AR (1.101 en total). Entre los datos analizados, identificaron que la mitad de las hospitalizaciones podrían tener relación con el tratamiento, aunque sólo en 2% se encontró una asociación directa, principalmente debido a infecciones. En cuanto al análisis por grupos de fármacos, el uso de GCS duplicaba el riesgo de ingreso hospitalario, mientras que ni la asociación de FAMEc ni la terapia biológica se relacionaron con un riesgo incrementado de hospitalización.

Una investigación llevada a cabo por Abasolo *et al.* en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid sobre la seguridad de FAMEb y FAMEc en pacientes con AR analizados en condiciones reales [173] mostraba una tasa de interrupción de tratamiento debido a reacciones adversas del 10% en la población analizada, lo que suponía un 80% respecto al total de pacientes que presentaban reacciones adversas. Los fármacos con mayores tasas de interrupción de tratamiento por reacciones adversas fueron LFN y los antimaláricos, mientras que MTX y los fármacos biológicos presentaban tasas inferiores. Sin embargo, ninguna de estas diferencias fue estadísticamente significativa. En nuestro estudio, también destaca LFN como uno de los FAMEc con mayor índice de retirada por reacciones adversas, aunque contrariamente a lo que

sucede en este artículo de Abasolo *et al*, y en otros publicados [174,175], MTX es el fármaco con mayor incidencia de retirada por efectos adversos. También las Au, como en nuestra cohorte, provocan retiradas de tratamiento debido a su toxicidad [175].

En cuanto a la discontinuación de tratamientos biológicos por efectos adversos, esta fue ampliamente analizada en la cohorte del estudio ANSWER [176], un estudio en el que se evaluó la retención y las razones de discontinuación de 7 fármacos biológicos empleados para el tratamiento de la AR en condiciones clínicas reales (750 pacientes, 1.037 tratamientos con FAMEb). Aunque no encuentran diferencias estadísticamente significativas entre ellos en cuanto a reacciones adversas como causa de interrupción, se observa una mayor incidencia con adalimumab, y una incidencia mínima con abatacept, igual que ocurre en nuestra cohorte.

Recientemente se ha publicado una revisión sistemática de la literatura para asesorar al panel de la EULAR de cara a las nuevas recomendaciones del manejo de la AR [177], en el que se incluyen 42 estudios observacionales y 31 ensayos clínicos que analizaron la seguridad de FAME sintéticos y biológicos.

5.4.2 Fármacos modificadores de la enfermedad convencionales sintéticos

5.4.2.1 Cloroquina e hidroxicloroquina

La toxicidad más característica de los fármacos antimaláricos, por su frecuencia y su gravedad, es la toxicidad ocular. Existen numerosas recomendaciones de las asociaciones de oftalmólogos [178,179] en las que se indican una serie de medidas para prevenirla, o detectarla de manera precoz en el momento de su instauración. Sin embargo, en nuestro estudio solo en 5 casos de un total de 63 pacientes se observaron trastornos oculares como consecuencia del tratamiento con estos fármacos. Un sesgo de información o la aplicación sistemática de medidas preventivas de estas reacciones adversas podrían ser razones por las que en nuestro estudio no destacan los trastornos oculares.

En una revisión sistemática Cochrane [180], que incluyó 4 estudios y 300 pacientes tratados con HCQ frente a 292 con placebo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la interrupción del tratamiento por toxicidad.

En nuestra cohorte la reacción adversa más frecuente en los pacientes a tratamiento antimalárico fueron las infecciones e infestaciones. Se trata de un efecto no recogido en las fichas técnicas de CLQ [82] e HCQ [81], y que no aparece descrito generalmente en los artículos que tratan sobre la toxicidad de la CLQ e HCQ [181,182]. Aunque se desconoce el

mecanismo de acción por el que dichos principios activos tienen acción antirreumática (no posee actividad antiinflamatoria en la mayoría de modelos experimentales de inflamación), se cree que podría deberse a un efecto inmunosupresor [82], lo cual también explicaría una mayor incidencia de infecciones respecto a otros FAMEc.

5.4.2.2 Ciclosporina y Sulfasalazina

El empleo de estos fármacos en nuestro estudio fue muy limitado, por lo que no es posible realizar una valoración de su perfil de toxicidad.

5.4.2.3 Metotrexato

MTX es el FAMEc más empleado al ser el tratamiento de primera línea recomendado por las guías de práctica clínica [57,67,71], y por tanto con el perfil de seguridad más conocido dentro de este grupo de fármacos. En esta cohorte, al igual que en los demás trabajos que analizan la toxicidad del fármaco [183,184], destacan las reacciones gastrointestinales y hepatobiliares.

En una revisión sistemática publicada en 2018 [184], Wang *et al* refieren que entre el 20% y el 30% de los pacientes suspenden la terapia con MTX durante el primer año de tratamiento por efectos adversos que consideran intolerables. Destacan las reacciones gastrointestinales por ser las más frecuentes. Afectan al 20-70% de los pacientes tratados, especialmente durante los 2 primeros años de terapia, son dependientes de la dosis e incluyen náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y anorexia, entre otros. También mencionan que estudios más recientes relacionan el uso de MTX con la aparición de úlceras mucocutáneas. Plantean que las reacciones gastrointestinales implican múltiples órganos, pero tal y como se había descrito anteriormente [185,186] parece existir una relación entre estos efectos y el cambio en la homocisteína plasmática: MTX inhibe la dihidrofolato reductasa, por lo que evita el paso de homocisteína a metionina, provocando un exceso de homocisteína responsable de producir lesión hepática [187].

La misma revisión [184] también desarrolla la hepatotoxicidad como reacción adversa producida por el fármaco, con una frecuencia de aparición de hasta el 70%, y sin un claro mecanismo de acción. Se trata de un efecto adverso con un alta prevalencia, para el que el Colegio Americano de Reumatología ya editó unas guías para monitorizarlo en el año 1994 [188]. Generalmente suceden reacciones leves como la mayoría de las observadas en nuestro estudio, que consisten en alteraciones analíticas del tipo de elevación de aspartato

aminotransferasa, alanina aminotransferasa y fosfatasa alcalina, entre otras, pudiendo dar lugar a alteraciones más graves que implican cambios histológicos en el hígado, como esteatosis, fibrosis hepática, cirrosis y hepatopatía crónica. La historia familiar de enfermedad hepática, el consumo de alcohol, la obesidad, la diabetes, la falta de suplementación con ácido fólico, el uso concomitante de otros fármacos hepatotóxicos y la hiperlipidemia son considerados factores de riesgo para estas reacciones adversas. La incidencia de hepatopatías en pacientes sin factores de riesgo se considera rara, tal y como se concluye de la revisión sistemática realizada por Visser *et al* [189].

Las reacciones más frecuentes en nuestro estudio fueron las infecciones e infestaciones, que se atribuyen también a la propia AR al cursar con alteraciones del sistema inmune, con mayor incidencia cuanto más activa sea la enfermedad [190], por lo que resulta difícil discriminar en qué proporción son debidas al fármaco o a la propia patología [191].

5.4.2.4 Sales de oro

Las Au son un grupo de fármacos actualmente en desuso por su perfil de seguridad desfavorable respecto a otros FAME: los efectos adversos más frecuentes son aquellos relacionados con piel y tejido subcutáneo, entre los que destacan prurito, dermatitis y estomatitis [192].

En nuestro estudio la proporción de pautas que incluyeron estos fármacos es limitada, aunque resulta llamativo que además de las infecciones que como ya se ha explicado se atribuyen en cierta medida a la propia enfermedad, y las alteraciones de la piel anteriormente mencionadas, presentan desproporcionalidad respecto al resto de FAMEc las reacciones adversas relacionadas con el sistema vascular.

Debido al escaso número de casos, esto no resulta representativo. Sin embargo cabe destacar que los casos de hipertensión observados resultan paradójicos teniendo en cuenta que las Au se asocian con lo que se conoce como “reacción nitritoide”: reacciones vasomotoras post-inyección, que ocurren en 5-7% de los pacientes y cursan con dilatación brusca de pequeñas arterias y venas produciendo náuseas, hipotensión o hipertensión, sudoración, debilidad, hipotensión y vasodilatación [192].

Por otra parte, la edematización secundaria a la terapia con Au podría estar relacionada con la aparición de síndrome nefrótico, reacción adversa conocida de estos fármacos [193].

5.4.2.5 Leflunomida

Las reacciones notificadas con LFN representaron casi el 20% de las reacciones totales atribuidas a FAMEc en el estudio. Se trata del FAMEc más moderno, y sin embargo, el único que cuenta con una nota de seguridad emitida por la AEMPS debido a su asociación con reacciones hepáticas graves [194]. De hecho, existen estudios que relacionan el uso del fármaco y el daño hepático en hasta 13% de los pacientes [195], siendo el efecto más común la elevación de las transaminasas, de carácter reversible con reducción de la dosis o interrupción del tratamiento. Igual que en el caso de MTX, se cree que esta hepatotoxicidad aparecería fundamentalmente en pacientes con factores de riesgo [196].

También son frecuentes las reacciones gastrointestinales como náuseas y diarrea (ocurren en 10-15% de los pacientes), aunque no suelen ser graves [195].

5.4.3 Fármacos modificadores de la enfermedad biológicos (FAMEb)

5.4.3.1 Rituximab

El efecto adverso más frecuente observado en los pacientes tratados con rituximab es la reacción infusional [197], que puede prevenirse premedicando a los pacientes con antihistamínicos y/o GCS [198]. El protocolo instaurado en el hospital, en el que se llevó a cabo nuestro estudio, incluye esta recomendación para la administración de rituximab, lo que justificaría la baja incidencia de reacciones generales observadas.

Nuestra cohorte muestra desproporcionalidad de rituximab respecto al resto de FAMEb en cuanto a las reacciones oculares y cardíacas. Las primeras consistieron en casi un 60% de los casos en conjuntivitis, lo cual estaría en línea con el hecho de que rituximab produce hipogammaglobulinemia [199], lo que incrementaría el riesgo de infección. Sin embargo existe cierta controversia a este respecto, pudiendo encontrarse también estudios en la literatura que no observan relación entre el fármaco y el mayor número de infecciones graves, como en el metaanálisis realizado por Salliot *et al* [200]. En cualquier caso, la conjuntivitis está descrita en la ficha técnica del fármaco [94] como un trastorno frecuente que afecta entre $\geq 1/100$ a $< 1/10$. Entre las otras reacciones observadas, las alteraciones visuales y los trastornos del lagrimeo también figuran en ficha técnica, mientras que la úlcera corneal, hemorragia subconjuntival y la aparición de orzuelos no habían sido descritos previamente.

En cuanto a los trastornos cardíacos, se observaron ya desde el ensayo clínico que le dio la indicación, como recoge la ficha técnica (observados principalmente en pacientes con

enfermedad cardiaca preexistente y/o cardiotoxicidad) [94], y posteriormente en varios estudios: se han publicado casos de hipotensión o hipertensión transitorias [201], arritmias, insuficiencia cardiaca e infarto de miocardio [202]. Varias revisiones sistemáticas y metaanálisis han relacionado el uso de fármacos biológicos inhibidores del TNF- α con una reducción del riesgo cardiovascular [203–206] y, más reciente, con tocilizumab [207]. Todo ello puede colaborar en la desproporcionalidad a favor de rituximab en el riesgo de trastornos cardiovasculares, a pesar de que son reacciones poco comunes con este fármaco. La revisión sistemática presentada por Sepriano *et al* [177] para la actualización de las recomendaciones EULAR descarta que haya un incremento del riesgo de trastornos cardiovasculares de los FAMEb comparados con los FAMEc, ni diferencias entre los FAMEb. Sin embargo, sólo uno de esos estudios (Zhang *et al*) [208] incluye el rituximab entre los fármacos analizados.

5.4.3.2 Infliximab

Infliximab es el FAMEb con más alertas emitidas desde la AEMPS: además de la que comparten los 7 FAMEb del estudio en cuanto a la reactivación del virus VHB [170], en el año 2000 se alertaba sobre un aumento en el riesgo de infección tuberculosa asociada a infliximab [167]. Un año más tarde, se notificó un aumento en la incidencia de mortalidad y hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva [169] y en el año 2002 se completaban estas advertencias con una nueva alerta sobre la aparición de infecciones graves, incluida la tuberculosis, y medidas a adoptar, además de su contraindicación en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave (grados III/IV NYHA)[168]. Además, de acuerdo con el metaanálisis en red de Cochrane [105], se trata del fármaco biológico que más se asocia con la interrupción de tratamiento debido a efectos adversos.

El análisis de desproporcionalidad de nuestro estudio destaca las reacciones generales y lugar de administración respecto al resto de FAMEb. Ha sido ampliamente descrita en la literatura la aparición de reacciones infusionales con infliximab [209–211], clasificadas en función de su momento de aparición, siendo el 90% reacciones agudas que suceden en las primeras 24 horas post-infusión, y el resto retardadas, pudiendo aparecer hasta 2 semanas más tarde, aunque generalmente aparecen pasados 5-7 días. Esto se evaluó en un estudio retrospectivo [209] que incluyó 165 pacientes que recibieron 479 infusiones de infliximab a lo largo de 2 años y medio, de los cuales 10% de los pacientes presentaron al menos una reacción infusional (6,1% de las perfusiones), considerándose grave tan sólo en 1% de los casos. En un estudio que comparó la hipersensibilidad generada por adalimumab, infliximab y etanercept

entre 671 pacientes [212], la mayor proporción y gravedad de las reacciones se observó con infliximab. También se analizó en una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados [213] que comparaba las reacciones de hipersensibilidad ocurridas en 80.587 pacientes a tratamiento con abatacept, rituximab, tocilizumab, infliximab y anti-TNF subcutáneos. Entre los fármacos de administración intravenosa, del modelo multivariable ajustado que emplean se concluye que las reacciones relacionadas con abatacept ocurren con mayor probabilidad tras la primera infusión, infliximab en la segunda, y tocilizumab en las siguientes, aunque los 3 fármacos se asocian con un riesgo significativamente mayor de reacciones de hipersensibilidad que los demás fármacos.

5.4.3.3 Etanercept

En el análisis de las reacciones adversas relacionadas con etanercept destacan las reacciones infecciosas, que son principalmente de localización respiratoria y urinaria. A lo largo del desarrollo de los fármacos biológicos se ha asociado el tratamiento con inhibidores del TNF- α con un aumento de la sensibilidad a las infecciones [177,214–216]. En la revisión Cochrane [105], es certolizumab el fármaco biológico que más se asocia a este tipo de reacciones, y abatacept el que menos, sin encontrarse diferencias destacables entre el resto. Sin embargo, la tendencia en los últimos tiempos es a concluir que no existen diferencias significativas en cuanto a este tipo de reacciones entre los distintos biológicos [177], o al menos no cuando se emplean a las dosis estándar [108]. Existen 3 estudios que utilizan etanercept como comparador en la incidencia de infecciones graves [217–219], en los que ninguno encuentra diferencias significativas, aunque sí se observa tanto en la cohorte italiana [217] como la británica [219] una tendencia a favor de abatacept, con una menor asociación, al igual que en la revisión Cochrane [105].

Destaca la revisión sistemática del grupo Delfini realizada en 2011 [220], que compara la seguridad de adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab y ustekinumab. Etanercept es el fármaco biológico con menor riesgo estimado en cuanto a la incidencia de infecciones graves, tuberculosis, y enfermedades oportunistas. Sin embargo, es el que más reacciones en el lugar de la inyección provocaría, seguido de adalimumab. Este porcentaje oscila entre 8,5% y 36,3% en la revisión mencionada, siendo en nuestro estudio considerablemente inferior (1,6%). El escaso número de reacciones del sistema inmunológico en nuestro estudio hace que haya que interpretar con cautela este dato.

5.4.3.4 Adalimumab

En nuestro estudio, adalimumab fue el segundo FAMEb con más notificaciones por efectos adversos, destacando las infecciones e infestaciones en número, y los trastornos hepatobiliares en cuanto a la desproporcionalidad respecto al resto de FAMEb.

En cuanto al riesgo de infecciones, se sabe que el TNF es un componente importante en la respuesta del sistema inmune frente a una variedad de infecciones, por lo que parece lógico que su inhibición implique un aumento del riesgo de infecciones. Sin embargo, como se ha comentado respecto al etanercept, la tendencia actual es a concluir que no existe un riesgo aumentado con anti-TNF respecto a otros FAMEb cuando se usan a las dosis estándar [108,177].

El riesgo de hepatotoxicidad con fármacos inhibidores del TNF- α parecía inicialmente poco frecuente, aunque en 2004 varias notificaciones de reacciones hepáticas graves post-autorización llevaron a la *Food and Drug Administration* (FDA) a emitir una alerta a los profesionales sanitarios, en concreto relacionada con infliximab [221]. En la literatura está poco descrito a nivel global con el uso de adalimumab, sin embargo sí existen casos publicados que describen una toxicidad similar a la observada en nuestra cohorte [222–224]. De la misma forma, este efecto adverso está recogido en la ficha técnica [91] como muy frecuente ($\geq 1/10$) en base a los ensayos clínicos controlados fase III que dieron la indicación al fármaco en pacientes con AR y artritis, en los que se produjo un aumento de ALT ≥ 3 superior al límite normal en un 3,7% de los pacientes tratados con adalimumab y en un 1,6% de los pacientes del grupo control.

5.4.3.5 Abatacept

Abatacept es el fármaco con menor número de reacciones notificadas, y también destaca en la literatura por un menor número de publicaciones al respecto. Los artículos que analizan su perfil de toxicidad, así como las revisiones sistemáticas, se centran principalmente en su bajo riesgo de infecciones, similar al de otros FAMEb no inhibidores del TNF- α [225], o su menor incidencia de ingresos por infecciones graves, del tipo de sepsis, bacteriemia, neumonía o diverticulitis, comparado con tocilizumab [226].

Los trastornos de la sangre y sistema linfático descritos en ficha técnica [95] son trombocitopenia y leucopenia, con una frecuencia de aparición “poco frecuente” ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). En el artículo de Espinoza *et al* [227], observan neutropenia asociada a abatacept en 3,8% de los pacientes, valor muy inferior al que obtienen para tocilizumab (18,6%), pero

superior al de infliximab (2,8%). Destacan que la mayoría de los pacientes tratados con abatacept que presentaron esta reacción, habían presentado neutropenia previamente con otros tratamientos, especialmente con MTX.

La reacción hematológica más frecuentemente observada en nuestra cohorte (9/12) fue anemia, que aparece en la monografía del producto abatacept presentada por el laboratorio [228] como una reacción observada en los ensayos clínicos con una incidencia inferior al 1%. Al contrario del estudio anterior, el déficit de hierro previo constituía un criterio de exclusión de dichos ensayos. En cualquier caso, es difícil establecer si el origen de la anemia es el propio tratamiento o secundaria a la propia enfermedad, ya que como comentamos en la introducción, es propia de las enfermedades que cursan con inflamación crónica [229,230].

5.4.3.6 Tocilizumab

Tocilizumab presentó en nuestros pacientes un perfil similar al de abatacept, con un mayor número de reacciones adversas de la sangre y sistema linfático, que son los que destacan en el análisis de desproporcionalidad. En su ficha técnica [96] aparecen fenómenos como la leucopenia y la neutropenia descritos como frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), y como ya hemos comentado en el apartado anterior, autores como Espinoza *et al* [227] sitúan su incidencia en condiciones de uso reales en torno al 20%.

6. CONCLUSIONES

6.1 En el análisis de los hábitos de prescripción se observó que:

- a) Los primeros esquemas de tratamiento farmacológico estaban constituidos por la utilización uno o varios FAME convencionales sintéticos, combinados o no con un glucocorticoide.
- b) Las líneas de tratamiento más comunes incluían MTX más prednisona, solos o combinados con un FAMEb inhibidor del TNF- α , como etanercept o adalimumab. Los inhibidores del TNF- α se prescribieron preferentemente como primeros y segundos fármacos biológicos, introduciéndose fármacos no inhibidores del TNF- α , como tocilizumab y rituximab como tercera línea y abatacept como cuarta línea de fármacos biológicos. Estas pautas de tratamiento se ajustan a las recomendaciones de la Liga Europea de Reumatología (EULAR) y el Colegio Americano de Reumatología (ACR).

6.2 Con respecto a la efectividad de los FAMEb, concluimos que:

- a) No se observaron diferencias estadísticamente significativas en respuestas satisfactorias y tasas de remisión, entre los distintos inhibidores del TNF- α . En cuanto a los FAMEb no inhibidores del TNF- α , las mejores tasas de respuestas satisfactorias se observaron con tocilizumab y también el menor tiempo de tratamiento hasta la remisión.
- b) El análisis de supervivencia del tratamiento con los diferentes FAMEb no mostró diferencias estadísticamente significativas entre fármacos.
- c) La falta de respuesta, los efectos adversos y la remisión, fueron las principales causas de la retirada del tratamiento con un FAMEb. La tasa de suspensión de tratamientos fue superior para infliximab, sin hallarse diferencias significativas para adalimumab, etanercept ni rituximab.

6.3 Con respecto a la seguridad de los FAMEb, concluimos que:

- a) Al estudiar comparativamente la distribución por órgano y sistema de las reacciones adversas asociadas a FAMEb frente a los FAMEc se observa que con los primeros son más frecuentes las infecciones, los trastornos oculares, de la sangre y sistema linfático y generales y del lugar de administración; mientras que con los segundos son más comunes los trastornos gastrointestinales, hepatobiliares, respiratorios, vasculares y renales.

- b) Entre los fármacos inhibidores del TNF- α , infliximab se asocia a la presentación de trastornos generales, etanercept a infecciones y trastornos del sistema inmunológico y adalimumab a alteraciones hepatobiliares. Entre los fármacos no inhibidores del TNF- α , rituximab se relaciona con un incremento en los trastornos oculares y cardíacos y abatacept y tocilizumab con trastornos de la sangre y el sistema linfático.
- c) Únicamente el 6% de las reacciones adversas registradas eran desconocidas. De ellas, algo más de las 2/3 partes tenían casos similares notificados y registrados en Eudravigilance.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2001;27:269-81.
2. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet Lond Engl.* 2016;388:2023-38.
3. Gibofsky A. Epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis: A Synopsis. *Am J Manag Care.* 2014;20:S128-35.
4. Gibofsky A. Overview of epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis. *Am J Manag Care.* 2012;18:S295-302.
5. Carmona L, Villaverde V, Hernández-García C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology.* 2002;41:88-95.
6. Seoane-Mato D, Sánchez-Piedra C, Silva-Fernández L, Sivera F, Blanco FJ, Pérez Ruiz F, et al. Prevalencia de enfermedades reumáticas en población adulta en España (estudio EPISER 2016). *Objetivos y metodología. Reumatol Clín.* 2019;15:90-6.
7. Carbonell J, Cobo T, Balsa A, Descalzo MA, Carmona L, SERAP Study Group. The incidence of rheumatoid arthritis in Spain: results from a nationwide primary care registry. *Rheumatology.* 2008;47:1088-92.
8. Peschken CA, Esdaile JM. Rheumatic diseases in North America's indigenous peoples. *Semin Arthritis Rheum.* 1999;28:368-91.
9. Felson DT. Comparing the prevalence of rheumatic diseases in China with the rest of the world. *Arthritis Res Ther.* 2008;10:106.
10. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A, EPISER Study Group. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:1040-5.
11. Kim K, Bang S-Y, Lee H-S, Bae S-C. Update on the genetic architecture of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13:13-24.
12. John S, Myerscough A, Marlow A, Hajeer A, Silman A, Ollier W, et al. Linkage of cytokine genes to rheumatoid arthritis. Evidence of genetic heterogeneity. *Ann Rheum Dis.* 1998;57:361-5.
13. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011;365:2205-19.
14. Silman AJ, Newman J, MacGregor AJ. Cigarette smoking increases the risk of rheumatoid arthritis. Results from a nationwide study of disease-discordant twins. *Arthritis Rheum.* 1996;39:732-5.
15. Klareskog L, Malmström V, Lundberg K, Padyukov L, Alfredsson L. Smoking, citrullination and genetic variability in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Semin Immunol.* 2011;23:92-8.

16. Ebringer A, Wilson C. HLA molecules, bacteria and autoimmunity. *J Med Microbiol.* 2000;49:305-11.
17. Wegner N, Wait R, Sroka A, Eick S, Nguyen K-A, Lundberg K, et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and α -enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2662-72.
18. Bengtsson C, Nordmark B, Klareskog L, Lundberg I, Alfredsson L. Socioeconomic status and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1588-94.
19. Alpízar-Rodríguez D, Finckh A. Environmental factors and hormones in the development of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol.* 2017;39:461-8.
20. Giuseppe DD, Alfredsson L, Bottai M, Askling J, Wolk A. Long term alcohol intake and risk of rheumatoid arthritis in women: a population based cohort study. *BMJ.* 2012;345:e4230.
21. Sánchez-Ramón S, López-Longo FJ, Carreño L. Interleucinas en la fisiopatología de la artritis reumatoide: más allá de las citocinas proinflamatorias. *Reumatol Clin.* 2011;6:20-4.
22. Isaacs JD. The changing face of rheumatoid arthritis: sustained remission for all? *Nat Rev Immunol.* 2010;10:605-11.
23. Gerlag DM, Raza K, van Baarsen LGM, Brouwer E, Buckley CD, Burmester GR, et al. EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: report from the Study Group for Risk Factors for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:638-41.
24. van Steenberg HW, Aletaha D, Beart-van de Voorde LJJ, Brouwer E, Codreanu C, Combe B, et al. EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:491-6.
25. Sparks JA. Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med.* 2019;170:ITC1-16.
26. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73:62-8.
27. Theander L, Nyhäll-Wåhlin B-M, Nilsson J-Å, Willim M, Jacobsson LTH, Petersson IF, et al. Severe Extraarticular Manifestations in a Community-based Cohort of Patients with Rheumatoid Arthritis: Risk Factors and Incidence in Relation to Treatment with Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *J Rheumatol.* 2017;44:981-7.
28. Carmona L, González-Alvaro I, Balsa A, Angel Belmonte M, Tena X, Sanmartí R. Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:897-900.
29. Tilstra JS, Lienesch DW. Rheumatoid Nodules. *Dermatol Clin.* 2015;33:361-71.
30. Haga H-J, Naderi Y, Moreno AM, Peen E. A study of the prevalence of sicca symptoms and secondary Sjögren's syndrome in patients with rheumatoid arthritis, and its association to disease activity and treatment profile. *Int J Rheum Dis.* 2012;15:284-8.

31. Möller B, Scherer A, Förger F, Villiger PM, Finckh A, Swiss Clinical Quality Management Program for Rheumatic Diseases. Anaemia may add information to standardised disease activity assessment to predict radiographic damage in rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:691-6.
32. Narváez J, Domingo-Domenech E, Gómez-Vaquero C, López-Vives L, Estrada P, Aparicio M, et al. Biological agents in the management of Felty's syndrome: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;41:658-68.
33. Ntatsaki E, Mooney J, Scott DGI, Watts RA. Systemic rheumatoid vasculitis in the era of modern immunosuppressive therapy. *Rheumatology.* 2014;53:145-52.
34. Lindhardsen J, Ahlehoff O, Gislason GH, Madsen OR, Olesen JB, Svendsen JH, et al. Risk of atrial fibrillation and stroke in rheumatoid arthritis: Danish nationwide cohort study. *BMJ.* 2012;344:e1257.
35. Gabriel SE. Heart disease and rheumatoid arthritis: understanding the risks. *Ann Rheum Dis.* 2010;69 Suppl 1:i61-64.
36. Ahern M, Lever JV, Cosh J. Complete heart block in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1983;42:389-97.
37. Chatzis A, Giannopoulos N, Baharakakis S, Saridakis N, Agapitos E, Stamatelopoulos S. Unusual cause of a stroke in a patient with seronegative rheumatoid arthritis. *Cardiovasc Surg.* 1999;7:659-60.
38. Mounet FS, Soula P, Concina P, Cerene A. A rare case of embolizing cardiac tumor: rheumatoid nodule of the mitral valve. *J Heart Valve Dis.* 1997;6:77-8.
39. Kang H, Baron M. Embolic complications of a mitral valve rheumatoid nodule. *J Rheumatol.* 2004;31:1001-3.
40. Agarwal V, Singh R, Wiclaf null, Chauhan S, Tahlan A, Ahuja CK, et al. A clinical, electrophysiological, and pathological study of neuropathy in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2008;27:841-4.
41. Karie S, Gandjbakhch F, Janus N, Launay-Vacher V, Rozenberg S, Mai Ba CU, et al. Kidney disease in RA patients: prevalence and implication on RA-related drugs management: the MATRIX study. *Rheumatology.* 2008;47:350-4.
42. Gertz MA, Kyle RA. Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. *Medicine (Baltimore).* 1991;70:246-56.
43. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31:315-24.
44. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2569-81.
45. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1973;3:55-78.

46. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69:89-95.
47. Nielsen SF, Bojesen SE, Schnohr P, Nordestgaard BG. Elevated rheumatoid factor and long term risk of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *BMJ.* 2012;345:e5244.
48. Quartuccio L, Fabris M, Salvin S, Atzeni F, Saracco M, Benucci M, et al. Rheumatoid factor positivity rather than anti-CCP positivity, a lower disability and a lower number of anti-TNF agents failed are associated with response to rituximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2009;48:1557-9.
49. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2007;146:797-808.
50. van Venrooij WJ, Vossenaar ER, Zendman AJW. Anti-CCP antibodies: the new rheumatoid factor in the serology of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2004;3 Suppl 1:S17-9.
51. Jansen LM, van Schaardenburg D, van der Horst-Bruinsma I, van der Stadt RJ, de Koning MHMT, Dijkmans BAC. The predictive value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in early arthritis. *J Rheumatol.* 2003;30:1691-5.
52. Nam J, Villeneuve E, Emery P. The role of biomarkers in the management of patients with rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2009;11:371-7.
53. Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, Heinegård D, Saxne T. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:196-201.
54. Bedell SE, Bush BT. Erythrocyte sedimentation rate. From folklore to facts. *Am J Med.* 1985;78:1001-9.
55. Markusse IM, Dirven L, van den Broek M, Bijkerk C, Han KH, Roday HK, et al. A multibiomarker disease activity score for rheumatoid arthritis predicts radiographic joint damage in the BeSt study. *J Rheumatol.* 2014;41:2114-9.
56. Reiss WG, Devenport JN, Low JM, Wu G, Sasso EH. Interpreting the multi-biomarker disease activity score in the context of tocilizumab treatment for patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2016;36:295-300.
57. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:1-26.
58. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum.* 2008;59:1690-7.
59. Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D, Dijkmans B a. C, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:325-31.

60. Franklin J, Lunt M, Bunn D, Symmons D, Silman A. Incidence of lymphoma in a large primary care derived cohort of cases of inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:617-22.
61. Ramadan SM, Fouad TM, Summa V, Hasan SK, Lo-Coco F. Acute myeloid leukemia developing in patients with autoimmune diseases. *Haematologica.* 2012;97:805-17.
62. Kim SC, Schneeweiss S, Myers JA, Liu J, Solomon DH. No differences in cancer screening rates in patients with rheumatoid arthritis compared to the general population. *Arthritis Rheum.* 2012;64:3076-82.
63. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2287-93.
64. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:39-52.
65. Robustillo Villarino M, Rodríguez Moreno J. [Are useful prognostic factors in rheumatoid arthritis?]. *Reumatol Clin.* 2011;7:339-42.
66. Graell E, Vazquez I, Larrosa M, Rodríguez-Cros JR, Hernández MV, Gratacós J, et al. Disability measured by the modified health assessment questionnaire in early rheumatoid arthritis: prognostic factors after two years of follow-up. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:284-91.
67. Combe B, Landewe R, Daien CI, Hua C, Aletaha D, Álvaro-Gracia JM, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:948-59.
68. van Nies J a. B, Tsonaka R, Gaujoux-Viala C, Fautrel B, van der Helm-van Mil AHM. Evaluating relationships between symptom duration and persistence of rheumatoid arthritis: does a window of opportunity exist? Results on the Leiden early arthritis clinic and ESPOIR cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:806-12.
69. Guia de Practica Clinica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide. Guipcar'17 [Internet]. [citado 22 de octubre de 2019]; Recuperado a partir de: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2019/04/Guia-de-Practica-Clinica-para-el-Manejo-de-Pacientes-con-Artritis-Reumatoide.pdf>
70. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:3-15.
71. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:960-77.
72. Grosser T, Smyth E, FitzGerald G. Farmacoterapia de la inflamación, fiebre, dolor y gota. En: *Manual de Farmacología y Terapéutica.* Goodman&Gilman (eds). 13ª ed. McGraw-Hill; pp. 685-710.

73. van der Goes MC, Jacobs JWG, Boers M, Andrews T, Blom-Bakkens M a. M, Buttgerit F, et al. Monitoring adverse events of low-dose glucocorticoid therapy: EULAR recommendations for clinical trials and daily practice. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1913-9.
74. Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandelcorn ED, Leigh R, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2013;9:30.
75. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, Aletaha D, Landewé R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:3-5.
76. Firestein GS, Budd R, Gabriel SE, McInnes IB. *Tratado de reumatología*. 10.^a ed. Elsevier; 2018, pp 958-82
77. Blanco FJ, Ballina J, Carbonell J, Martín-Mola E, Tornero J, Ramírez E, et al. Estudio descriptivo de la utilización de los FAMES en los pacientes con artritis reumatoide o artritis persistente que inician tratamiento farmacológico en España. (ESTUDIO FIRST). *Reumatol Clínica*. 2011;7:88-93.
78. FICHA TECNICA METOJECT PEN 10 MG SOLUCION INYECTABLE EN PLUMA PRECARGADA [Internet]. Recuperado a partir de: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/78632/FT_78632.html#4-3-contraindicaciones
79. FICHA TECNICA ARAVA 20 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [citado 29 de octubre de 2019]. Recuperado a partir de: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/99118007/FT_99118007.html#4-3-contraindicaciones
80. FICHA TECNICA SALAZOPYRINA 500 mg COMPRIMIDOS [Internet]. [citado 29 de octubre de 2019]. Recuperado a partir de: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/39681/FT_39681.html
81. FICHA TECNICA DOLQUINE 200 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS [Internet]. [citado 29 de octubre de 2019]. Recuperado a partir de: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/74904/FT_74904.html
82. FICHA TECNICA RESOCHIN 155 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS [Internet]. [citado 29 de octubre de 2019]. Recuperado a partir de: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/15797/FT_15797.html
83. FICHA TECNICA SANDIMMUN NEORAL 100 mg CAPSULAS BLANDAS [Internet]. [citado 7 de noviembre de 2019]. Recuperado a partir de: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/60320/FT_60320.html#4-3-contraindicaciones
84. FICHA TECNICA IMUREL 50 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [citado 7 de noviembre de 2019]. Recuperado a partir de: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/50043/FT_50043.html
85. FICHA TECNICA XELJANZ 5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [citado 7 de noviembre de 2019]. Recuperado a partir de: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171178003/FT_1171178003.html#5-propiedades-farmacologicas
86. FICHA TECNICA OLUMIANT 4 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [citado 7 de noviembre de 2019]. Recuperado a partir de:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_es.pdf

87. Burmester G, Pope J. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389:2338-48.

88. López Sánchez P, Masegosa Casanova S. Tratamientos biológicos I: Inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral (TNF). En: *Formación en Artritis Reumatoide para Farmacia Hospitalaria*. 1a edición. Universidad de Alcalá. Año 2019. Disponible en: [www. https://www.experto-artritisreumatoide.es](http://www.experto-artritisreumatoide.es)

89. FICHA TECNICA REMICADE 100 mg POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 7 de noviembre de 2019]. Recuperado a partir de: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/99116001/FT_99116001.html

90. FICHA TECNICA ENBREL 50 mg SOLUCION INYECTABLE EN PLUMAS PRECARGADAS [Internet]. [citado 7 de noviembre de 2019]. Recuperado a partir de: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/99126020/FT_99126020.html

91. FICHA TECNICA HUMIRA 40 MG SOLUCIÓN INYECTABLE EN PLUMA PRECARGADA [Internet]. [citado 7 de noviembre de 2019]. Recuperado a partir de: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/103256017/FT_103256017.html

92. FICHA TECNICA SIMPONI 50 mg SOLUCION INYECTABLE EN PLUMA PRECARGADA [Internet]. [citado 7 de noviembre de 2019]. Recuperado a partir de: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/09546001/FT_09546001.html

93. FICHA TECNICA CIMZIA 200 MG SOLUCION INYECTABLE EN CARTUCHO PARA DISPENSADOR DE DOSIS [Internet]. [citado 7 de noviembre de 2019]. Recuperado a partir de: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/109544008/FT_109544008.html

94. Ficha Técnica MabThera 100 mg concentrado para solución para perfusión [Internet]. [citado 27 de febrero de 2020]. Recuperado a partir de: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_es.pdf

95. Ficha Técnica ORENCIA 250 mg polvo para concentrado para solución para perfusión [Internet]. [citado 7 de noviembre de 2019]. Recuperado a partir de: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orencia-epar-product-information_es.pdf

96. FICHA TECNICA ROACTEMRA 20 mg/ml, CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 7 de noviembre de 2019]. Recuperado a partir de: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08492001/FT_08492001.html

97. FICHA TECNICA KEVZARA 150 MG SOLUCION INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA [Internet]. [citado 7 de noviembre de 2019]. Recuperado a partir de: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171196001/FT_1171196001.html

98. FICHA TECNICA KINERET 100 mg/0,67 ml solucion inyectable en jeringa precargada [Internet]. [citado 13 de noviembre de 2019]. Recuperado a partir de: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/102203006/FT_102203006.html

99. Tofacitinib (▼Xeljanz): nuevas restricciones de uso - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [citado 12 de noviembre de 2019]. Recuperado a partir de: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/tofacitinib-xeljanz-nuevas-restricciones-de-uso/>
100. Tofacitinib (▼Xeljanz): restricciones provisionales de uso por motivos de seguridad. Se contraindica el uso de 10mg 2 veces al día en pacientes con alto riesgo de embolia pulmonar. :3.
101. Zink A, Askling J, Dixon WG, Klareskog L, Silman AJ, Symmons DPM. European biologicals registers: methodology, selected results and perspectives. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1240-6.
102. Cañete JD, Hernández MV, Sanmartí R. Safety profile of biological therapies for treating rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17:1089-103.
103. Hernández MV, Sanmartí R, Cañete JD. The safety of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15:613-24.
104. de La Forest Divonne M, Gottenberg JE, Salliot C. Safety of biologic DMARDs in RA patients in real life: A systematic literature review and meta-analyses of biologic registers. *Joint Bone Spine*. 2017;84:133-40.
105. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;CD008794.
106. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, Cullis T, Tucker M, Christensen R, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015;386:258-65.
107. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*. 2006;295:2275-85.
108. Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC. The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1136-45.
109. Askling J, Fahrback K, Nordström B, Ross S, Schmid C. Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 20:119-30.
110. Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, Taylor P, van Vollenhoven. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1895-904.
111. Lopez-Olivo MA, Tayar JH, Martinez-Lopez JA, Pollono EN, Cueto JP, Gonzales-Crespo MR, et al. Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;308:898-908.

112. Dreyer L, Mellenkjaer L, Andersen A, Benett P, Poulsen U. Incidences of overall and site specific cancers in TNF α inhibitor treated patients with rheumatoid arthritis and other arthritides - a follow-up Study From the DANBIO Registry. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:79-82.
113. Mercer LK, Green AC, Galloway JB, Davies R, Lunt M, Dixon WG, et al. The influence of anti-TNF therapy upon incidence of keratinocyte skin cancer in patients with rheumatoid arthritis: longitudinal results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:869-74.
114. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT, Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation.* 2003;107:3133-40.
115. Mann DL, McMurray JJV, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation.* 2004;109:1594-602.
116. TNF neutralization in MS: results of a randomized, placebo-controlled multicenter study. The Lenercept Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology.* 1999;53:457-65.
117. Fleischmann R, Weinblatt M, Ahmad H, Maldonado MA, Alemao E, Ye J, et al. Efficacy of Abatacept and Adalimumab in Patients with Early Rheumatoid Arthritis With Multiple Poor Prognostic Factors: Post Hoc Analysis of a Randomized Controlled Clinical Trial (AMPLE). *Rheumatol Ther.* 2019;6:559-71.
118. Schiff M, Keiserman M, Coddling C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1096-103.
119. Weinblatt ME, Moreland LW, Westhovens R, Cohen RB, Kelly SM, Khan N, et al. Safety of abatacept administered intravenously in treatment of rheumatoid arthritis: integrated analyses of up to 8 years of treatment from the abatacept clinical trial program. *J Rheumatol.* 2013;40:787-97.
120. Important Safety Information on ACTEMRA® (tocilizumab) - Risk of Hepatotoxicity - Recalls and safety alerts [Internet]. [citado 17 de marzo de 2020]. Recuperado a partir de: <https://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/69991a-eng.php>
121. van Vollenhoven R, Scali J, Curtis, J. R., Krasnow J, Vernon E, Alten R. Safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: analysis of median of 2.6 years of treatment in long-term extension studies. *Ann Rheum Dis.* 2010;37:558-67.
122. Burmester GR, Lin Y, Patel R, Adelsberg J van, Mangan EK, Graham NMH, et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:840-7.

123. Emery P, Rondon J, Parrino J, Lin Y, Pena-Rossi C, van Hoogstraten H, et al. Safety and tolerability of subcutaneous sarilumab and intravenous tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2019;58:849-58.
124. Fleischmann, Roy, Iqbal, I., Nandeshwar, P, Quiceno, A. Safety and efficacy of disease-modifying anti-rheumatic agents: focus on the benefits and risks of etanercept. *Drug Saf*. 2002;25:173-97.
125. Sociedad Española de Reumatología. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide en España, 2007. Guipcar 2007.
126. Nam JL, Takase-Minegishi K, Ramiro S, Chatzidionysiou K, Smolen JS, van der Heijde D, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1113-36.
127. Jobanputra, P., Maggs, F, Homer, D, Bevan, J. Monitoring and assessing the safety of disease-modifying antirheumatic drugs: a West Midlands experience. *Drug Saf*. 2002;25:1099-105.
128. Romão VC, Vital EM, Fonseca JE, Buch MH. Right drug, right patient, right time: aspiration or future promise for biologics in rheumatoid arthritis? *Arthritis Res Ther*. 2017;19:239.
129. Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, Nam JL, Smolen JS, Heijde D van der, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1101-36.
130. Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. «BOE» núm. 294, de 06/12/2018 [Internet]. dic 6, 2018. Recuperado a partir de: <https://www.boe.es/eli/es/lo/2018/12/05/3/con>
131. van der Heijde D, van der Helm-van Mil AHM, Aletaha D, Bingham CO, Burmester GR, Dougados M, et al. EULAR definition of erosive disease in light of the 2010 ACR/EULAR rheumatoid arthritis classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:479-81.
132. Balsa A. [Defining remission in Rheumatoid Arthritis. New ACR/EULAR criteria]. *Reumatol Clin*. 2011;6S3:S12-15.
133. DAS28 - EULAR response criteria [Internet]. [citado 21 de abril de 2020]. Recuperado a partir de: <https://www.das-score.nl/das28/en/difference-between-the-das-and-das28/importance-of-das28-and-tight-control/eular-response-criteria.html>
134. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - Vigilancia - Medicamentos de uso humano - Información de sospechas de reacciones adversas a medicamentos de uso humano - ¿Cómo se muestran los datos? [Internet]. [citado 21 de abril de 2020]. Recuperado a partir de: <https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/notificaciones-reacciones-adversas/info-NRA/muestra-datos.htm>
135. Guía introductoria para la Versión 16.0 de MedDRA [Internet]. 2013 [citado 21 de abril de 2020]. Recuperado a partir de: https://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_16_0_spanish.pdf

136. R Core Team (2018). R: A Language and Environment for Statistical Computing. Reference Index [Internet]. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria; Recuperado a partir de: <https://www.r-project.org/>
137. Therneau T (2020). A Package for Survival Analysis in R.package version 3.1-11. [Internet]. Recuperado a partir de: <https://CRAN.R-project.org/package=survival>
138. Therneau, TM, Grambsch PM (2000). Modeling Survival Data: Extending the Cox Model. Springer, New York.
139. Kassambara, A, Kosinski M, Biecek P (2019). survminer: Drawing Survival Curves using 'ggplot2'. R package version 0.4.6. [Internet]. Recuperado a partir de: <https://CRAN.Rproject.org/package=survminer>
140. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. JAMA. 2018;320:1360-72.
141. Gonzalez-Alvaro I, Carmona L, Balsa A, Sanmarti R, Belmonte MA, Tena X, et al. Patterns of disease modifying antirheumatic drug use in a Spanish cohort of patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2003;30:697-704.
142. Söderlin MK, Geborek P. Changing pattern in the prescription of biological treatment in rheumatoid arthritis. A 7-year follow-up of 1839 patients in southern Sweden. Ann Rheum Dis. 2008;67:37-42.
143. Du Pan SM, Dehler S, Ciurea A, Ziswiler H-R, Gabay C, Finckh A. Comparison of drug retention rates and causes of drug discontinuation between anti-tumor necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2009;61:550-68.
144. Kievit W, Fransen J, Adang EMM, den Broeder AA, Bernelot Moens HJ, Visser H, et al. Long-term effectiveness and safety of TNF-blocking agents in daily clinical practice: results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring register. Rheumatology. 2011;50:196-203.
145. Emery P, Solem C, Majer I, Cappelleri JC, Tarallo M. A European chart review study on early rheumatoid arthritis treatment patterns, clinical outcomes, and healthcare utilization. Rheumatol Int. 2015;35:1837-49.
146. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis. 2014;73:492-509.
147. Boers M, Verhoeven A, Markusse H, van de Laar MAF, Westhovens, R., van Denderen J. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. Lancet. 1997;351:309-18.
148. Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, Lux LJ, Thieda P, Jonas BL, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. Ann Intern Med. 2008;148:124-34.
149. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-

modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2012;64:625-39.

150. Sanmartí R, García-Rodríguez S, Álvaro-Gracia JM, Andreu JL, Balsa A, Cáliz R. Actualización 2014 del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2016;147:176-80.

151. Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;CD007848.

152. Malottki K, Barton P, Tsourapas A, Uthman AO, Liu Z, Routh K, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess Winch Engl.* 2011;15:1-278.

153. Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review. *J Rheumatol.* 2011;38:10-20.

154. Biggioggero M, Crotti C, Becciolini A, Favalli EG. Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis: an evidence-based review and patient selection. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:57-70.

155. Cohen S, Emery P, Greenwald M, Dougados M, Furie R, Genovese M. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2793-806.

156. Genovese, MC, Becker, J-C, Schiff, M, Luggen, M, Sherrer, Y, Kremer J, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med.* 2005;353:1114-23.

157. Anderson J, Wells G, Verhoeven, AC, Felson D. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: The importance of disease duration. *Arthritis Rheum.* 2000;43:22-9.

158. Klarenbeek NB, Kerstens PJSM, Huizinga TWJ, Dijkmans BAC, Allaart CF. Recent advances in the management of rheumatoid arthritis. *BMJ.* 2010;341:c6942.

159. Gremese E, Salaffi F, Bosello SL, Ciapetti A, Bobbio-Pallavicini F, Caporali R, et al. Very early rheumatoid arthritis as a predictor of remission: a multicentre real life prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:858-62.

160. Carmona L, Grupo de Estudio BIOBADASER. Actualización de BIOBADASER [Update of BIOBADASER]. *Reumatol Clin.* 2009;5 Suppl 1:66-70.

161. Geborek P, Crnkic M, Petersson I, Saxne T. Etanercept, infliximab, and leflunomide in established rheumatoid arthritis: clinical experience using a structured follow up programme in southern Sweden. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:793-8.

162. Flendrie M, Creemers MCW, Welsing PMJ, Broeder AA den, Riel PLCM van. Survival during treatment with tumour necrosis factor blocking agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:ii30-3.

163. Arora A, Mahajan A, Spurden D, Boyd H, Porter D. Long-Term Drug Survival of TNF Inhibitor Therapy in RA Patients: A Systematic Review of European National Drug Registers. *Int J Rheumatol.* 2013;2013:764518.
164. Richter MD, Matteson EL, Davis JM, Achenbach SJ, Crowson CS. Comparison of Biologic Discontinuation in Patients With Elderly-Onset Versus Younger-Onset Rheumatoid Arthritis. *ACR Open Rheumatol.* 2019;1:627-31.
165. Blake T, Rao V, Hashmi T, Erb N, O'Reilly SC, Shaffu S, et al. The perplexity of prescribing and switching of biologic drugs in rheumatoid arthritis: a UK regional audit of practice. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014;15:290.
166. Martínez-Santana V, González-Sarmiento E, Calleja-Hernández M, Sánchez-Sánchez T. Comparison of drug survival rates for tumor necrosis factor antagonists in rheumatoid arthritis. *Patient Prefer Adherence.* 2013;7:719-27.
167. Nota Informativa de la Agencia Española del Medicamento sobre el riesgo de infección tuberculosa asociada a infliximab (Remicade). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [citado 19 de febrero de 2020]. Recuperado a partir de: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2000/NI_infliximab-remicade.htm
168. Nota informativa de la Agencia Española del Medicamento sobre Infliximab - Advertencias sobre la aparición de infecciones graves, incluida la tuberculosis, y precauciones que deben tomarse. Contraindicación en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave (grados III/IV NYHA). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ref 2002/01 [Internet]. [citado 19 de febrero de 2020]. Recuperado a partir de: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano-3/seguridad-1/2002/ni_2002-01_infliximab-remicade_ps/
169. Nota Informativa de la Agencia Española del Medicamento sobre Infliximab (Remicade) - Incremento en la incidencia de mortalidad y hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ref 2001/12 [Internet]. [citado 19 de febrero de 2020]. Recuperado a partir de: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano-3/seguridad-1/2001/ni_2001-12_infliximab_remicade/
170. Nota informativa de la Agencia Española del Medicamento sobre reactivación de la hepatitis B secundaria a tratamiento inmunosupresor - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. MUH (FV) 11/2014 [Internet]. [citado 19 de febrero de 2020]. Recuperado a partir de: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano-3/seguridad-1/2014/ni-muh_fv_11-2014-inmunosupresores/
171. Grove ML, Hassell AB, Hay EM, Shadforth MF. Adverse reactions to disease-modifying anti-rheumatic drugs in clinical practice. *QJM Int J Med.* 2001;94:309-19.
172. Filkova M, Carvalho J, Norton S, Scott D, Mant T, Molokhia M, et al. Polypharmacy and Unplanned Hospitalizations in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* 2017;44:1786-93.

173. Abasolo L, Leon L, Rodriguez-Rodriguez L, Tobias A, Rosales Z, Maria Leal J, et al. Safety of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents for rheumatoid arthritis patients in real-life conditions. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44:506-13.
174. Kinder AJ. The treatment of inflammatory arthritis with methotrexate in clinical practice: treatment duration and incidence of adverse drug reactions. *Rheumatology*. 2005;44:61-6.
175. Maetzel A, Wong A, Strand V, Tugwell P, Wells G, Bombardier C. Meta-analysis of treatment termination rates among rheumatoid arthritis patients receiving disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology*. 2000;39:975-81.
176. Ebina K, Hashimoto M, Yamamoto W, Onishi A. Drug retention and discontinuation reasons between seven biologics in patients with rheumatoid arthritis -The ANSWER cohort study-. *PLoS One*. 2018;13:: e0194130.
177. Sepriano A, Kerschbaumer A, Smolen JS, van der Heijde D, Dougados M, van Vollenhoven R, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:760-70.
178. Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, Melles RB, Mieler WF, American Academy of Ophthalmology. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology*. 2016;123:1386-94.
179. Pulido JS, Barkmeier AJ, Leavitt JA, Lewis RA. Screening for hydroxychloroquine toxicity. *Ophthalmology*. 2012;119:207; author reply 207-208.
180. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Homik J, Wells G, Tugwell P. Antimalarials for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;CD000959.
181. Stokkermans TJ, Trichonas G. Chloroquine And Hydroxychloroquine Toxicity. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [citado 23 de febrero de 2020]. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537086/>
182. Rainsford KD, Parke AL, Clifford-Rashotte M, Kean WF. Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases. *Inflammopharmacology*. 2015;23:231-69.
183. Weinblatt ME. Methotrexate in rheumatoid arthritis: a quarter century of development. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2013;124:16-25.
184. Wang W, Zhou H, Liu L. Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A systematic review. *Eur J Med Chem*. 2018;158:502-16.
185. Morgan SL, Baggott JE, Refsum H, Ueland PM. Homocysteine levels in patients with rheumatoid arthritis treated with low-dose methotrexate. *Clin Pharmacol Ther*. 1991;50:547-56.
186. Haagsma CJ, Blom HJ, van Riel PL, van't Hof MA, Giesendorf BA, van Oppenraaij-Emmerzaal D, et al. Influence of sulphasalazine, methotrexate, and the combination of both on plasma homocysteine concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1999;58:79-84.

187. Igualada Quintanilla J, Romero Candel G, Tejada Cifuentes F. Metotrexato: toxicidad pulmonar, hepática y hematológica. *Rev Clín Med Fam*. 2016;9:159-66.
188. Kremer JM, Alarcón GS, Lightfoot RW, Willkens RF, Furst DE, Williams HJ, et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. *American College of Rheumatology. Arthritis Rheum*. 1994;37:316-28.
189. Visser K, van der Heijde DMFM. Risk and management of liver toxicity during methotrexate treatment in rheumatoid and psoriatic arthritis: a systematic review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27:1017-25.
190. Au K, Reed G, Curtis JR, Kremer JM, Greenberg JD, Strand V, et al. High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:785-91.
191. McLean-Tooke A, Aldridge C, Waugh S, Spickett GP, Kay L. Methotrexate, rheumatoid arthritis and infection risk: what is the evidence? *Rheumatology*. 2009;48:867-71.
192. Kean WF, Kean IRL. Clinical pharmacology of gold. *Inflammopharmacology*. 2008;16:112-25.
193. Silverberg DS, Kidd EG, Shnitka TK, Ulan RA. Gold nephropathy. A clinical and pathologic study. *Arthritis Rheum*. 1970;13:812-25.
194. Nota informativa de la Agencia Española del Medicamento sobre Leflunomida (ARAVA®) - Reacciones hepáticas graves. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ref 2001/01 [Internet]. [citado 19 de febrero de 2020]. Recuperado a partir de: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososohumano-3/seguridad-1/2001/ni_2001-01_leflunomida-arava/
195. Cohen SB, Iqbal I. Leflunomide. *Int J Clin Pract*. 2003;57:115-20.
196. Curtis JR, Beukelman T, Onofrei A, Cassell S, Greenberg JD, Kavanaugh A, et al. Elevated liver enzyme tests among patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis treated with methotrexate and/or leflunomide. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:43-7.
197. Salmon J-H, Perotin J-M, Morel J, Dramé M, Cantagrel A, Ziegler LE, et al. Serious infusion-related reaction after rituximab, abatacept and tocilizumab in rheumatoid arthritis: prospective registry data. *Rheumatol Oxf Engl*. 2018;57:134-9.
198. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1390-400.
199. van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, Keystone EC, Fleischmann R, Furst DE, et al. Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol*. 2010;37:558-67.
200. Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:25-32.

201. Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2004;350:2572-81.
202. Kasi PM, Tawbi HA, Oddis CV, Kulkarni HS. Clinical review: Serious adverse events associated with the use of rituximab - a critical care perspective. *Crit Care*. 2012;16:231.
203. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:480-9.
204. Barnabe C, Martin B, Ghali W. Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor α therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2011;63:522-9.
205. Solomon D, H., Rassen J, Kuriya B, Chen L, Harrold LR, Graham DJ, et al. Heart failure risk among patients with rheumatoid arthritis starting a TNF antagonist. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1813-8.
206. Listing J, Strangfeld A, Kekow J, Schneider M, Kapelle A, Wassenberg, Siegfried, et al. Does tumor necrosis factor α inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum*. 2008;58:667-77.
207. Giles J, Sattar N, Gabriel S, E., Ridker P, Gay S, Warne C, et al. Cardiovascular Safety of Tocilizumab Versus Etanercept in Rheumatoid Arthritis: A Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72:31-40.
208. Zhang J, Xie F, Yun H, Chen L, Muntner P, Levitan EB, et al. Comparative effects of biologics on cardiovascular risk among older patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1813-8.
209. Cheifetz A, Smedley M, Martin S, Reiter M, Leone G, Mayer L, et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1315-24.
210. Cheifetz A, Mayer L. Monoclonal antibodies, immunogenicity, and associated infusion reactions. *Mt Sinai J Med N Y*. 2005;72:250-6.
211. Lichtenstein L, Ron Y, Kivity S, Ben-Horin S, Israeli E, Fraser GM, et al. Infliximab-Related Infusion Reactions: Systematic Review. *J Crohns Colitis*. 2015;9:806-15.
212. Puxeddu I, Giori L, Rocchi V, Bazzichi L, Bombardieri S, Tavoni A, et al. Hypersensitivity reactions during treatment with infliximab, etanercept, and adalimumab. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;108:123-4.
213. Yun H, Xie F, Beyl RN, Chen L, Lewis JD, Saag KG, et al. Risk of Hypersensitivity to Biologic Agents Among Medicare Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res*. 2017;69:1526-34.
214. Minozzi S, Bonovas S, Lytras T, Pecoraro V, González-Lorenzo M, Bastiampillai AJ, et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and

ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15:11-34.

215. Keystone EC. Does anti-tumor necrosis factor- α therapy affect risk of serious infection and cancer in patients with rheumatoid arthritis?: a review of longterm data. *J Rheumatol.* 2011;38:1552-62.

216. Bernatsky S, Habel Y, Rahme E. Observational studies of infections in rheumatoid arthritis: a metaanalysis of tumor necrosis factor antagonists. *J Rheumatol.* 2010;37:928-31.

217. Carrara G, Bortoluzzi A, Sakellariou G, Silvagni E, Zanetti A, Govoni M, et al. Risk of hospitalisation for serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics. Analysis from the RECOrd linkage On Rheumatic Disease study of the Italian Society for Rheumatology. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37:60-6.

218. Mori S, Yoshitama T, Hidaka T, Sakai F, Hasegawa M, Hashiba Y, et al. Comparative risk of hospitalized infection between biological agents in rheumatoid arthritis patients: A multicenter retrospective cohort study in Japan. *PLOS ONE.* 2017;12:e0179179.

219. Rutherford AI, Subesinghe S, Hyrich KL, Galloway JB. Serious infection across biologic-treated patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:905-10.

220. Stuart M, Strite SA. Systematic Safety Review of Five Biologic Antirheumatic Drugs [Internet]. 2011, Delfini group; Recuperado a partir de: http://www.delfini.org/Downloads/DMARDS_Safety_Review/FINAL_DMARDS_85ss.pdf

221. Safety Alerts for drugs, biologics, medical devices, and dietary supplements. 2004 [Internet]. [citado 2 de marzo de 2020]. Recuperado a partir de: <https://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm166923.pdf>

222. Massarotti M, Marasini B. Successful treatment with etanercept of a patient with psoriatic arthritis after adalimumab-related hepatotoxicity. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009;22:547-9.

223. Titos-Arcos JC, Hallal H, Robles M, Andrade RJ. Recurrent hepatotoxicity associated with etanercept and adalimumab but not with infliximab in a patient with rheumatoid arthritis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2012;104:282-3.

224. Scheinfeld N. Adalimumab: a review of side effects. *Expert Opin Drug Saf.* 2005;4:367-41.

225. Gottenberg, Jacques Eric, Morel J, Perrodeau E, Bardin T, Combe B, Dougados M. Comparative effectiveness of rituximab, abatacept, and tocilizumab in adults with rheumatoid arthritis and inadequate response to TNF inhibitors: prospective cohort study. *BMJ.* 2019;24:364-167.

226. Pawar A, Desai, RJ, Solomon, D. H., Santiago Ortiz A, Gale S, Bao M, et al. Risk of serious infections in tocilizumab versus other biologic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a multidatabase cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:456-64.

227. Espinoza F, Le Blay P, Combe B. Biologic Disease-modifying Antirheumatic Drug (bDMARD)-induced Neutropenia: A Registry from a Retrospective Cohort of Patients with

Rheumatic Diseases Treated with 3 classes of intravenous bDMARD. *J Rheumatol.* 2017;44:844-9.

228. Bristol-Myers Squibb Canada. PRODUCT MONOGRAPH Pr ORENCIA® abatacept for injection Intravenous Infusion, 250 mg / vial [Internet]. 2019. Recuperado a partir de: https://www.bms.com/assets/bms/ca/documents/productmonograph/ORENCIA_EN_PM.pdf

229. Masson C. Rheumatoid anemia- ClinicalKey. *Joint Bone Spine.* 2011;78:131-7.

230. Bloxham E, Vagadia V, Scott K, Francis G, Saravanan V, Heycock C, et al. Anaemia in rheumatoid arthritis: can we afford to ignore it? *Postgrad Med J.* 2011;87:596-600.