



**CONSEJO GENERAL
DE COLEGIOS OFICIALES
DE FARMACÉUTICOS**

Punto Farmacológico nº 120

Artritis reumatoide

Octubre 2017

ARTRITIS REUMATOIDE

SUMARIO

- Introducción
- Artritis reumatoide
 - o Definición y epidemiología
 - o Aspectos clínicos
 - o Etiopatogenia
 - o Tratamiento
 - Consideraciones iniciales
 - Tratamiento farmacológico
 - Corticosteroides
 - FAME convencionales
 - FAME biológicos
 - FAME sintéticos dirigidos
 - Guía clínica
 - o El papel asistencial del farmacéutico
 - Elementos asistenciales
 - Información especial
 - Embarazo y lactancia
 - Utilización de vacunas
 - Uso de AINE
 - Alimentación
 - o Bibliografía

INTRODUCCIÓN

El día 12 de octubre se celebra el Día Mundial de las Enfermedades Reumáticas. Con este término se designa a un conjunto de enfermedades muy diversas y complejas, de origen no traumático, que afectan principalmente al aparato locomotor o musculoesquelético (articulaciones, huesos, músculos, tendones y ligamentos), pero que también pueden afectar a otros sistemas u órganos como el corazón, los pulmones, los ojos, la piel, los vasos sanguíneos y a otros tejidos conectivos que se encuentran en todo el organismo (SER, 2014).

La importancia de las enfermedades reumáticas viene ilustrada por el hecho de ser las patologías crónicas más frecuentes en nuestro país: uno de cada cuatro españoles padece alguna, aumentando a 1 de cada 3 entre los 45 y 64 años de edad y a 1 de cada 2 a partir de los 65 años. Además, generan unas tasas elevadas de incapacidad laboral y un buen número consultas de atención primaria está motivada por alguna de ellas.

Sus principales características clínicas son el **dolor** y la **discapacidad**, a veces causados por procesos mecánicos o degenerativos, en relación con el uso repetido, la sobrecarga o el envejecimiento y, a veces, producidos por fenómenos inflamatorios en relación con procesos autoinmunes. En ambos casos, la progresión de la enfermedad suele acompañarse de un daño estructural irreversible, que junto al dolor y la discapacidad limitarán la capacidad funcional del paciente, que cuando es grave, además de reducir su movilidad, su capacidad de desplazamiento y su interrelación social, llegará a disminuir su capacidad para realizar sus actividades cotidianas más básicas.

Las enfermedades reumáticas se pueden clasificar en 4 grandes grupos:

- **Artrosis:** afectan al cartílago articular, se caracteriza por un proceso de degradación y envejecimiento que afecta fundamentalmente a las articulaciones de carga como rodillas, caderas, columna y manos.
- **Artritis:** su órgano diana es la membrana sinovial. El tejido sinovial, además de en el interior de las articulaciones, forma parte de la vaina de muchos tendones y de las bursas sinoviales. En este grupo se incluyen la **artritis reumatoide**, las espondiloartritis, la artritis psoriásica, las artritis por microcristales, la artritis séptica y las enfermedades sistémicas del colágeno y las vasculitis.
- **Reumatismos de partes blandas:** afectan a los tendones, las bursas y los músculos. En general, aquí se incluyen los procesos que afectan a estructuras del aparato locomotor peri o yuxtaarticulares y que hacen referencia a un grupo heterogéneo formado por los síndromes dolorosos locorregionales no propiamente articulares: hombro doloroso, dolor lumbar, dolor de cadera, dorsalgia, tendinitis, bursitis, síndromes de atrapamiento nervioso, etc.
- **Enfermedades metabólicas óseas:** cuyo órgano diana es el hueso. Aquí se incluye la osteoporosis primaria (posmenopáusica, senil y del varón), la osteoporosis secundaria (asociada a enfermedades endocrinas, inflamatorias, etc.), la osteomalacia y la enfermedad de Paget, así como procesos de tipo infiltrante como las metástasis o los tumores primarios (estos últimos a efectos de diagnóstico diferencial del dolor y la discapacidad).

ARTRITIS REUMATOIDE

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica de origen autoinmune. Existen dos formas clínicas con diferentes niveles de gravedad. La más común, que afecta aproximadamente a 9 de cada 10 casos, se caracteriza por síntomas leves que remiten fácilmente con los tratamientos antiinflamatorios convencionales. El restante 10% sufre una forma más grave, con síntomas que no remiten con AINE, ni siquiera con dosis elevadas.

Está difundida de manera uniforme por todo el mundo y afecta a 0,5-2% de la población a escala mundial. Es 2,5-3 veces más frecuente entre las mujeres que entre los hombres y mayoritariamente la edad en que es diagnosticada está entre los 40 y los 55 años de edad. En España se estima que entre el 0,5% y el 0,8% de la población presentan artritis reumatoide, diagnosticándose alrededor de 20.000 nuevos casos cada año.

La distribución de la artritis reumatoide es universal, pese a que existen poblaciones específicas y determinantes —como el sexo o la etnia— que se asocian con una prevalencia menor o mayor sin conocer exactamente el motivo. Las estimaciones de la prevalencia de la artritis reumatoide la sitúan en un rango entre el 0,2 y el 1,0%. Las prevalencias más bajas corresponden a las encontradas en países africanos y asiáticos, y las más altas se han estimado en algunas tribus de indígenas americanos. La prevalencia de artritis reumatoide entre las mujeres es mayor que entre los varones (del orden de 3:1) de forma consistente.

En España, la *prevalencia* estimada en el estudio EPISER (2002-6) fue del 0,5% (0,2-0,8%), siendo en las mujeres del 0,6% (0,2-1,2%) y en los varones del 0,2%. Hay una menor prevalencia de la artritis reumatoide en áreas rurales (0,25%) que en las urbanas (0,6%). La *incidencia anual* en la población española se sitúa en 8,3 (7,5-9,2) casos por cada 100.000 adultos >16 años; en las mujeres, la incidencia fue de 11,3 casos/100.000 (10,0-12,8) y en los varones de 5,2 casos/100.000 (4,3-6,3).

Desde hace décadas se sabe que existe un exceso de mortalidad en pacientes con artritis reumatoide, que oscila entre el 16 y el 300% mayor que en la población general, con excepciones aisladas en artritis reumatoide de reciente comienzo. Este exceso de mortalidad afecta a ambos sexos por igual y habitualmente se debe a comorbilidades como las infecciones, la enfermedad cardiovascular o la enfermedad respiratoria. Llama la atención que entre los pacientes con artritis reumatoide haya una tasa de fallecimiento por neoplasias mucho menor que entre la población general. Se ha estimado un acortamiento de la esperanza de vida de hasta 7 años para los varones y de 3 para las mujeres. No obstante, la mejora del tratamiento de la artritis reumatoide, con estrategias de control estrecho y con fármacos biológicos, ha permitido disminuir la mortalidad de la artritis reumatoide hasta hacerse casi comparable con la de la población general.

Puede producirse una remisión espontánea de la enfermedad, que es más probable durante el primer año tras el diagnóstico. Tras 10-15 años, aproximadamente el 20% de los pacientes presentan remisión y un 50-70% puede continuar trabajando tiempo completo. Solo el 10% de los pacientes llegan a estar

gravemente inhabilitados e incapaces de realizar actividades sencillas cotidianas, como lavarse, limpiarse, vestirse o comer.

ASPECTOS CLÍNICOS

En más del 50% de los casos el comienzo de la enfermedad pasa desapercibido, con síntomas inespecíficos, como astenia, debilidad y miastenia. Las típicas manifestaciones inflamatorias y dolorosas articulares aparecen en estos casos más tarde. Suelen afectar en primer lugar y de forma simétrica a las articulaciones de ambas manos. Un 70% de los pacientes son de carácter intermitente, con importantes remisiones parciales que llegan a ser incluso completas en muchos casos, y durante las cuales el paciente no suele precisar ningún tipo tratamiento. Otro 20% de los pacientes experimenta remisiones clínicas prolongadas; suelen ser formas de comienzo agudo e incluso pueden constar de un único brote de escasa duración en toda la vida. El restante 10% está formado por pacientes progresivos, con un patrón evolutivo muy agresivo. Las articulaciones más frecuentemente afectadas (70-50%) son, en orden descendente, las de la mano y muñeca, pie, rodillas, hombros y caderas; los codos también lo son, pero menos comúnmente (20%).

Básicamente, existen dos tipos de medidas de evolución de la artritis reumatoide, los que valoran la evolución relativa de la enfermedad a lo largo de un periodo y aquellos que evalúan el estado de salud del paciente en un momento determinado.

Los que permiten **valorar la evolución de la enfermedad** comparan los valores de determinados parámetros fisiopatológicos registrados en un momento determinado (valores basales) con los obtenidos al cabo de un periodo de tiempo, midiendo el cambio experimentado, generalmente para evaluar la respuesta a un tratamiento. Su ejemplo más característico es el ACR

La puntuación **ACR** (*American College of Rheumatology*) es el criterio de eficacia de la respuesta clínica más relevante en la artritis reumatoide y consiste en un cuestionario que permite el registro y la valoración de hasta siete componentes del cuadro artrítico: recuento de articulaciones dolorosas ("con sensibilidad") e inflamadas, valoración global del dolor y de la actividad de la enfermedad por el propio paciente, valoración de actividad de la enfermedad por el reumatólogo, y valoración de la funcionalidad física por el paciente y por el reumatólogo (HAQ-DI). Las definiciones de respuesta **ACR20**, **ACR50** y **ACR70** corresponden, respectivamente a mejorías del 20%, 50% y 70% en los índices de articulaciones dolorosas e inflamadas, así como en al menos tres de los otros cinco índices del cuestionario.

Por su parte, el índice **HAQ-DI** (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*) se obtiene a partir de un cuestionario de 20 preguntas que valoran la capacidad funcional en 8 aspectos clínicos, incluyendo funciones de miembro superior e inferior y algunas actividades de la vida diaria. Cada pregunta se evalúa de 0 a 3 en 4 niveles: sin dificultad, leve dificultad, muy difícil o incapaz de realizarla. El resultado final del test se normaliza en rango 0-3 siguiendo la misma estructura que las respuestas posibles.

El tipo de medida que valora el **estado del paciente en cada momento de forma absoluta**, no referida a estados previos. Los más característicos son el DAS28 (*Disease Activity Score-28*), el SDAI (*Simplified*

Disease Activity Index), el CDAI (Clinical Disease Activity Index) y el RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data).

La puntuación **DAS28** está formada por la cuantificación de cuatro variables: dolor e inflamación en 28 articulaciones, valor de la velocidad de sedimentación (VS) de los glóbulos rojos o de la proteína C reactiva (PCR) y valoración global del paciente sobre su estado de salud. Por debajo de 2,6 puntos se considera que la enfermedad está en remisión, de 2,6 a 3,1 es de baja actividad, de 3,2 a 5,1 es moderada y más de 5,1 supone gravedad o alta actividad (hasta un máximo de 9,4).

El índice **SDAI** es una variante simplificada del **DAS28** y consiste en la suma del número de articulaciones dolorosas y tumefactas (recuento, 0-28), la valoración global de actividad de la enfermedad por el médico y el paciente (escala visual analógica, **EVA**, 0-10 cm) y el valor de la proteína C reactiva (PCR) en mg/dl. Posteriormente se diseñó una variante que no incluye el valor de PCR, de modo que se puede utilizar sin analítica adicional y, por tanto, se denominó índice de actividad clínica, **CDAI**. Ambos índices han sido extensamente validados clínicamente, siendo considerados iguales o mejores que el **DAS28** y son mucho más fáciles de usar en la práctica diaria. El rango de valores para **SDAI** y **CDAI** es de 0 a 86 y de 0 a 76, respectivamente; por debajo de 3,3 y 2,8 puntos se considera que la enfermedad está en remisión, hasta 11 y 10 es de baja actividad, de 11 a 26 y 10 a 22 es moderada y más de 26 y 22 es alta.

Finalmente, el **RAPID3** fue diseñado para obtener toda la información directamente del paciente, sin depender de recuentos articulares ni de laboratorio. Suma tres parámetros: capacidad funcional (10 ítems), **EVA** de dolor global y de valoración global de salud del paciente. El rango total es de 0-30 puntos; por debajo de 3 puntos se considera que la enfermedad está en remisión, hasta 5 es de baja actividad, de 6 a 11 es moderada y 12 o más es alta. También este índice ha sido validado y muestra una excelente correlación con **DAS28** y **CDAI**, y es muy usado para la valoración clínica diaria de pacientes.

ETIOPATOGENIA

La fisiopatología de esta enfermedad se basa en una activación anómala de procesos normalmente implicados en las respuestas inmune e inflamatoria defensivas. Es decir, se trata de una enfermedad de origen autoinmune.

La membrana sinovial es el tejido más específicamente afectado. En condiciones fisiológicas, esta membrana está formada por una delgada capa de tejido conectivo que limita la cavidad articular, ocupada por el líquido sinovial, y que envuelve la articulación a modo de manguito prolongándose hasta el margen de la unión osteocartilaginosa. Presenta pequeños vasos y una capa celular limitante de la cavidad articular formada por macrófagos y fibroblastos, que en esta localización se denominan sinoviocitos.

Además de la membrana sinovial, en la artritis reumatoide se producen cambios sistémicos que implican a todos los compartimientos del sistema inmune, manifestaciones inflamatorias específicas en otros órganos y otras alteraciones consecuencia de la inflamación sistémica.

La aparición de la enfermedad viene determinada por la interacción de un potencial agente causal, todavía no identificado, con un tipo específico de linfocitos T en una persona genéticamente predispuesta o susceptible. Existen algunas evidencias que sugieren que tal agente causal puede ser un de un agente infeccioso, como el virus de Epstein-Barr – causante de la mononucleosis infecciosa – y otros herpesvirus, el parvovirus B19, los retrovirus, las bacterias asociadas a la enfermedad periodontal (*Porphyromonas gingivalis*) o algunos tipos de micobacterias, como *Mycobacterium tuberculosis*, complejo *avium-intracellulare*, etc. Los aspectos genéticos son determinantes en la artritis reumatoide, tanto en el inicio como en la perpetuación de la enfermedad. En este sentido, el riesgo relativo de padecer la enfermedad es del 5-10% para los hermanos del paciente, tasa que asciende al 20-60% en el caso de los gemelos; la tasa de heredabilidad genética es del 53-65%.

El mecanismo patogénico autoinmune de la artritis reumatoide se fundamenta en la aparición de autoantígenos en la articulación, dentro del seno de la respuesta inflamatoria. En la artritis reumatoide son frecuentes los autoantígenos como el **Factor Reumatoide** (FR), un anticuerpo – una inmunoglobulina de tipo M, IgM – contra las inmunoglobulinas de tipo G (IgG) del propio organismo, y los **anticuerpos contra el colágeno de tipo II**, típico del cartílago.

La activación anómala de los linfocitos T en el sinovio es seguida por la proliferación de linfocitos B, responsables de la producción del FR. Este último está presente en el 80% de los pacientes con artritis reumatoide, pero es menos frecuente al principio, ya que apenas un 60% de los pacientes son positivos (FR+) para este marcador biológico. No obstante, durante el primer año, la mayoría de los pacientes FR- acabarán haciéndose FR+. No parece que el FR juegue un papel patológico por sí mismo, sino más bien parece tratarse de un indicador de la existencia de destrucción tisular. En cualquier caso, se suelen asociar títulos altos de FR con formas graves y activas de la enfermedad, así como con mayor implicación sistémica y un peor pronóstico de progresión.

La interacción entre antígenos y anticuerpos en el seno de la articulación provoca la alteración de la composición del fluido sinovial, haciéndose a éste químicamente más agresivo para el tejido que le rodea. Además, la nueva composición hace al fluido sinovial menos adecuado para el desarrollo de sus funciones fisiológicas.

Coincidiendo con la proliferación de los linfocitos en el seno del cartílago, éste sufre un proceso inflamatorio que cursa además con una proliferación de las propias células sinoviales. La cronificación de la sinovitis puede provocar que la membrana sinovial aumente notablemente de tamaño (hasta cien veces su peso normal), debido a un comportamiento que podría considerarse casi como neoplásico. El tejido formado es el **pannus**, auténtico responsable de la destrucción del cartílago, de los ligamentos y, en definitiva, del hueso subcondral. Un grupo importante de factores implicados en la artritis crónica son las citocinas producidas por macrófagos (como la interleucina IL-1 β y el Factor de Necrosis Tumoral alfa, TNF α) o por otras células sinoviales como los fibroblastos (IL-6). Todas tienen efectos pleiotrópicos sobre diferentes células y procesos relacionados con la inflamación sinovial y destrucción tisular (activación endotelial, síntesis de otras citocinas, quimiocinas, metaloproteasas, enzimas implicadas en la producción de otros mediadores como prostanoïdes, óxido nítrico, etc.).

El **Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α)** es una citocina cuyos efectos biológicos dependen de la concentración, duración de la exposición y la presencia de otros mediadores, como la IL-1, la IL-6 y el IFN- γ . A bajas concentraciones (10^{-9} M) actúa localmente como inmunorregulador y en la inflamación, mediante la inhibición de los efectos de varios factores de crecimiento sobre los progenitores mieloides, la activación linfocitaria T y la proliferación de los linfocitos B; también focaliza la respuesta inflamatoria, ya que induce la expresión de las *adhesinas* de los leucocitos y de los receptores para estas moléculas en el endotelio. Asimismo, activa los sistemas de defensa intracelulares (generación de radicales libres de oxígeno) y la expresión de los antígenos de histocompatibilidad de clase I. Sin embargo, con elevadas concentraciones (10^{-8} M) accede a la circulación sistémica, ejerciendo acciones endocrinas: fiebre, generación secuencial de citocinas, supresión de la producción de células hemopoyéticas (lleva a un estado de inmunodeficiencia); sobre los hepatocitos produce un aumento de reactantes de fase aguda similar al inducido por la IL-1; activa la coagulación al disminuir la actividad de la *trombomodulina* endotelial y provoca caquexia. Por último, a concentraciones muy elevadas (10^{-7} M) ejerce efectos letales, deprimiendo la contractilidad miocárdica, provocando una intensa vasodilatación tanto directamente como a través de la inducción de factores endoteliales vasodilatadores (prostaciclina y óxido nítrico), ocasiona coagulación intravascular diseminada y altera la permeabilidad vascular. El TNF α desarrolla sus funciones biológicas mediante su unión con dos tipos de receptores, de diferente peso molecular (55 y 75 kD, formando los receptores p55 y p75), cada uno de los cuales pueden encontrarse, asimismo, bajo de formas: ligados a la membrana celular y en forma soluble. La primera de ellas serviría como elemento de anclaje del TNF, mientras que la forma soluble serviría para regular la actividad biológica (bloqueando al TNF en grado diverso, según las necesidades fisiológicas).

Entre la amplia familia de **proteína cinasas** merece una especial mención en el ámbito de las enfermedades autoinmunes las **cinasas Janus (JAK)**, una familia de la que hasta ahora se han identificado 4 miembros: JAK-1, JAK-2, JAK-3 y TYK-2, los cuales se expresan prácticamente en cualquier tipo de célula, excepto JAK-3, que restringido a las células hematopoyéticas. Cada combinación de JAK y/o TYK es modulada por estímulos específicos y ejerce una función diferente sobre la señalización celular. Los dímeros JAK-1/JAK-3, JAK-1/TYK-2, JAK-1/JAK-2 y JAK-2/TYK ejercen diferentes funciones propias de la inmunidad innata y adaptativa, mientras que otros, como el dímero JAK-2/JAK-2, regulan la maduración y la diferenciación de los linajes hematopoyéticos.

La fosforilación de las JAK/TYK induce la fosforilación de los factores de la transcripción (*signal transducers and activators of transcription; STAT*), que se encuentran más abajo en la cascada de señalización que, al ser fosforilados por JAK, se dimerizan y translocan al núcleo donde se unen a los genes diana, aumentando o reprimiendo la transcripción génica y la función celular. La existencia de mutaciones en estas enzimas o de fallos en la señalización se han asociado con el desarrollo de trastornos mieloproliferativos, autoinmunes e inflamatorios, incluyendo la artritis reumatoide; en concreto, se han relacionado determinados genes de receptores, citocinas y enzimas asociados a JAK/TYK con la susceptibilidad a desarrollar alergia y diversas patologías autoinmunes e inflamatorias. Esta vía de señalización es regulada por diversas proteínas, como *suppressors of cytokine signalling (SOCS)*, *protein inhibitor of activated STAT (PIAS)* y/o las tirosinas-fosfatasas SHP-1 y 2, que bloquean la unión de las STAT al ADN. Así mismo, esta vía de señalización regula y es regulada por otras vías de señalización, como las cinasas PI3 (PI3K) y MAP (MAPK), y el *factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF- κ B)*. En la artritis reumatoide se produce una

sobreproducción de citocinas proinflamatorias, tales como IL-1, IL6, IL-8, IL-15, IL-17, IL-18, IL-23 y Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF α), aunque las JAK no actúan como transductoras de la señal del TNF α , pero sí de muchos otras citocinas proinflamatorias.

TRATAMIENTO

CONSIDERACIONES INICIALES

Ninguna característica fisiopatológica permite identificar con rigor a los pacientes con mayor riesgo de experimentar una evolución más desfavorable de la artritis reumatoide. No obstante, entre los factores presentes en fases iniciales que se han asociado con una peor evolución son la presencia de autoanticuerpos, factor reumatoide (FR) y anticuerpos antipéptidos citrulinados (ACPA), el tabaquismo activo, elevado nivel de actividad de la enfermedad, la presencia de reactantes de fase aguda elevados, la aparición precoz de erosiones o un elevado grado de discapacidad inicial. Otros factores — como la edad, el sexo, el índice de masa corporal, el número de articulaciones inflamadas o los polimorfismos genéticos — tienen poder pronóstico muy inferior a los anteriores.

Por otro lado, la ausencia de factores de riesgo no garantiza un curso favorable, por lo que el tratamiento debe seguir, en principio, las mismas reglas y estrategias. No obstante, la artritis reumatoide es una enfermedad compleja y casi siempre con diversas complicaciones sistémicas; por consiguiente, el tratamiento también es complejo e implica muchos aspectos de la vida del paciente. En definitiva, el tratamiento debe ser personalizado en función de las particularidades que presente el paciente inicialmente y, obviamente, a lo largo de su seguimiento clínico.

La importancia de la personalización del tratamiento puede ser ilustrada mediante la discrepancia que se aprecia entre los resultados de muchos ensayos clínicos con fármacos antirreumáticos y el curso clínico de la enfermedad en cada paciente. Como es sabido, un ensayo clínico controlado implica la inclusión de pacientes seleccionados con características muy uniformes, con el fin de que los resultados de la intervención puedan ser medidos con un grado aceptable de significación estadística. Cuando mayor sea el número de las diversas variables fisiopatológicas consideradas, la cantidad de pacientes a reclutar deberá crecer de forma exponencial (decenas o incluso centenares de miles); por otro lado, la duración de los estudios clínicos prospectivos suele ser corta (1-2 años, como máximo, habitualmente), lo cual limita notablemente el conocimiento sobre los efectos reales de los tratamientos a medio y largo plazo, algo fundamental en cualquier enfermedad crónica y, particularmente, en la artritis reumatoide, con una evolución poco previsible.

En resumen, un gran y prolongado ensayo clínico controlado con las características mencionadas es inabordable en términos clínicos, económicos y organizativos; por ello, su única alternativa realista es la realización de ensayos clínicos mucho más restringidos en cuanto a variables y población estudiada, como los que se realizan habitualmente en artritis reumatoide, que aunque proporcionan una información muy importante, sus conclusiones no son extrapolables fácilmente a cualquier paciente.

A ello, cabe agregar que la respuesta clínica requiere una cuidadosa evaluación, diseccionando los efectos ligados a la intervención terapéutica (medicamentos, etc.) sobre la enfermedad y su evolución,

así como sobre otros aspectos, de otros fenómenos no relacionados realmente con dicha intervención. En este sentido, hasta un 30% de los pacientes tratados con placebo experimentan la resolución de sus síntomas (no tanto de sus signos clínicos); por otro lado, muchos pacientes responden favorablemente a un medicamento pero no a otros, incluso con el mismo mecanismo de acción, sin que se conozca el motivo de esta diferente eficacia. Asimismo, la experiencia *sistemática y documentada* del uso de la mayoría de los tratamientos raramente supera los cinco años, lo que no ayuda a seleccionar las mejores opciones a largo plazo.

El **tabaquismo activo** es uno de los factores de mal pronóstico, por lo que su eliminación definitiva debe ser fuertemente recomendada. No solo por las múltiples y graves consecuencias que tiene sobre múltiples sistemas orgánicos, sobradamente conocidas, sino también porque en el caso concreto de la artritis reumatoide se asocia con títulos más altos de autoanticuerpos, así como niveles más altos de actividad de la enfermedad y de resistencia a cualquier tipo de tratamiento farmacológico.

Aunque la dieta no ha demostrado tener efectos específicos estadísticamente significativos sobre la evolución de la artritis reumatoide, la **obesidad** es un factor que se asocia con mayor discapacidad y resistencia farmacológica, probablemente por la producción de citocinas inflamatorias por el tejido graso, la alteración de la capacidad funcional y la predisposición a comorbilidades y es recomendable que los pacientes eviten el sobrepeso; en este sentido, el seguimiento de la dieta mediterránea puede resultar particularmente útil (Alvarez, 2016).

Sin duda, son la **fisioterapia** y el uso de dispositivos y adaptaciones **ortopédicas** los elementos fundamentales para el tratamiento no farmacológico del paciente, junto con otros tipos de medidas relacionadas con la adopción de **hábitos saludables** (ejercicio físico moderado y frecuente, uso de ropa y calzado adecuados, etc.). La actividad física y el ejercicio es una intervención con pocos eventos adversos que puede mejorar la intensidad del dolor y la funcionalidad física, y por consiguiente la calidad de vida. Sin embargo, los estudios controlados disponibles que examinan la actividad física y el ejercicio para el dolor crónico son de baja calidad, generalmente debido a los pequeños tamaños de la muestra y a que es posible que los estudios no tengan suficiente poder estadístico. En cualquier caso, se observa una tendencia hacia algunos efectos favorables sobre la reducción leve a moderada de la intensidad del dolor y la mejoría de la funcionalidad física, no tanto sobre la funcionalidad psicológica y la calidad de vida (Geneen, 2017).

Por otro lado, se ha revisado recientemente (Fernández-Llano, 2016) el papel de las denominadas **terapias complementarias** en los pacientes con artritis reumatoide. En síntesis, viene a concluirse que:

- **Dieta:** La **dieta mediterránea** puede beneficiar a los pacientes; además, es segura y reduce el riesgo cardiovascular, que está aumentado en los pacientes con artritis reumatoide. Hay alguna evidencia de los beneficios del **aceite de pescado** (ricos en ácidos omega-3 insaturados); también hay evidencia *in vitro* e *in vivo* de que el **aceite de oliva virgen** tiene efectos beneficiosos en las enfermedades de carácter inflamatorio.
- **Suplementos vitamínicos:** En el caso la **vitamina D**, hay datos *in vitro* y en experimentación animal de sus efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores. Estudios epidemiológicos sugieren que la suplementación con vitamina D podría tener un efecto protector sobre la susceptibilidad a desarrollar artritis reumatoide.

- **Probióticos:** Varios estudios mostraron una mejora en la valoración clínica o la percepción del paciente de la enfermedad relacionada con la ingesta de probióticos. Sin embargo, la evidencia del uso de probióticos en humanos es escasa.
- **Plantas medicinales:** Algunos medicamentos a base de plantas, como la planta usada en medicina tradicional china *Tripterygium wilfordii* (Enredadera Trueno Divino, Lei Gong Teng), han demostrado efectos beneficiosos para los pacientes; sin embargo, hay una base de pruebas muy limitada disponible.
- **Yoga y Taichi:** Permiten adaptar el ejercicio físico a las restricciones articulares de los pacientes y pueden reducir el estrés de estos.
- **Técnicas de meditación:** Posibles mejoras en la angustia psicológica y el bienestar.
- **Acupuntura:** Datos clínicos contradictorios sobre la eficacia para los pacientes con artritis reumatoide, aunque hay evidencia positiva en el tratamiento del dolor.
- **Homeopatía:** Hay disponible una base de evidencia muy limitada, pero no se observaron reacciones adversas.
- **Balneoterapia/Hidroterapia:** Aunque la mayoría de los ensayos informaron de hallazgos positivos, la calidad metodológica de los estudios de balneoterapia es deficiente.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Salvo en los casos de remisión espontánea, la enfermedad no tiene curación. A falta de una terapia curativa eficaz, la reducción de la inflamación sinovial constituye el objetivo principal del tratamiento y todas las estrategias que consiguen la reducción de la sinovitis se asocian con la mejoría del dolor, el daño estructural y la capacidad funcional. En cuanto al tratamiento farmacológico, básicamente se distinguen dos niveles:

- **Analgésicos, antiinflamatorios no esteroídicos (AINE) y corticosteroides**, con acción analgésica y antiinflamatoria, facilitan el control de los síntomas más inmediatos (dolor, inflamación, rigidez articular, etc.). Los AINE no tienen efectos significativos sobre la evolución de la enfermedad, mientras que los corticosteroides sí.
- **Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME; en inglés, DMARD, por Disease-Modifying AntiRheumatic Drugs)**, con efectos inmunomoduladores e inmunosupresores:
 - **FAME sintéticos** (FAME_s; Synthetic DMARDs)
 - **Convencionales** (FAME_{cs}; conventional synthetic DMARDs: csDMARDs)
 - **Selectivos o dirigidos** (FAME_s; Targeted synthetic DMARDs: tsDMARDs)
 - **FAME biológicos** (FAME_b): Innovadores u originales (biological originator DMARD: boDMARD) y biosimilares (biosimilar DMARD: bsDMARDs)

Los FAME se caracterizan básicamente por:

- *Tener una acción específicamente antiartrítica.* Son activos únicamente en artritis reumatoide y en un número muy limitado de otras enfermedades reumáticas.
- *Producir un alivio general de la sintomatología, pero raramente es total;* no obstante, retrasan el proceso de degeneración articular.
- *Desarrollan una respuesta terapéutica lenta.* La respuesta terapéutica más amplia tarda en ser percibida entre 2 y 6 meses, eventualmente más.

- *No revierten los cambios degenerativos ya producidos.* Únicamente disminuyen el ritmo evolutivo del proceso mientras dura el tratamiento.

El principal factor limitante de la aplicación de la farmacoterapia antiartrítica son los efectos secundarios (especialmente, reacciones en piel y mucosas, nefrotoxicidad y discrasias sanguíneas). En cualquier caso, la decisión terapéutica debe tomarse antes de que la afección articular sea extensa. Se suele recomendar pasar al segundo nivel si el proceso degenerativo sigue progresando con rapidez tras 3-6 meses de tratamiento con analgésicos/antiinflamatorios, aunque el tratamiento con AINE o corticoides se mantiene por lo general durante la terapia con otro tipo de antirreumáticos. Debido a los efectos secundarios asociados al uso de corticosteroides en uso continuado, estos se suelen limitar a ciclos intermitentes de corta duración para ayudar al paciente en períodos especialmente agudos o a la espera de que haga efecto la medicación principal.

CORTICOSTEROIDES

Se suelen utilizar a dosis bajas, generalmente por vía oral (7,5 mg/día o menos de prednisona o equivalente), en combinación con los FAME cuando los síntomas no se han controlado totalmente o al inicio del tratamiento hasta que los FAME hacen efecto, pero también se emplean a dosis mayores (15-20 mg/día) y reduciendo a 5 mg/día en unos 3 meses.

Las dosis bajas producen rápidamente una mejoría del dolor, la rigidez y la astenia y menos signos inflamatorios locales. Los pacientes experimentan un empeoramiento significativo cuando se suspende el tratamiento, lo que hace muy difícil la retirada definitiva del mismo. Los corticosteroides son claramente eficaces a corto-medio plazo; sin embargo, este beneficio desaparece a largo plazo y los efectos secundarios pueden ser importantes. De momento, no se ha establecido la duración concreta y la dosis optima, por lo que se recomienda mantener a los pacientes con las mínimas dosis eficaces y el menor tiempo posible, de forma personalizada.

Los corticosteroides no solo tienen efecto antiinflamatorio, sino que también son modificadores de la enfermedad ya que, a diferencia de los AINE, retrasan la progresión del daño estructural. El tratamiento combinado con FAME es más eficaz que los FAME en monoterapia.

El tratamiento con dosis altas, tanto por vía oral como parenteral en forma de pulsos, se utiliza en fases de gran actividad inflamatoria o para tratar manifestaciones extraarticulares graves (vasculitis, neumonitis intersticial) o en presencia de toxicidad grave debida al tratamiento farmacológico (anemia aplásica, dermatitis exfoliativa). El tratamiento **intraarticular** con preparados de acción prolongada se utiliza cuando la actividad se limita a unas pocas articulaciones o hay síntomas inflamatorios o limitación importante en alguna de ellas, proporcionado una elevada eficacia con muy pocos efectos secundarios cuando las inyecciones se distancian 3 o 4 meses en la misma articulación (Philbin, 2017).

FAME CONVENCIONALES (FAMEc)

Dentro de este grupo de incluyen a un conjunto muy heterogéneo de fármacos, cuya característica común es la de producir immunodepresión de forma no selectiva, interfiriendo con la función o destruyendo células del sistema inmune.

METOTREXATO (EFG; BERTANEL®, GLOFER®, IMETH®, METOJECT®)

El **metotrexato** es un antagonista del ácido fólico, que actúa como cofactor enzimático necesario para la síntesis *de novo* de purinas por los linfocitos. Como inmunosupresor tiene muy poca utilización en trasplantes, pero el grado razonable de eficacia y el aceptable perfil de efectos adversos le han convertido en el inmunosupresor inespecífico de elección en patologías de origen autoinmune (*Tornero, 2015*).

La **posología** (oral o subcutánea) inicial es de 7,5 mg una vez a la semana, pudiendo aumentar gradualmente hasta una dosis máxima de 25 mg/semana 1 vez a la semana, si bien dosis >20 mg/semana se asocian a mayor incidencia de reacciones adversas, especialmente mielosupresión. En niños (>3 años) y adolescentes (<16 años), la posología recomendada es de 10-15 mg/m²/sem, pudiendo incrementarse hasta 20 mg/m²/sem.

Está **contraindicado** en pacientes con historial de hipersensibilidad a metotrexato o a cualquier otro componente del medicamento, insuficiencia renal o hepática grave, úlcera péptica activa, pacientes vacunados con vacunas de microorganismos vivos atenuados, embarazo y lactancia, así como en pacientes con patologías que cursen con inmunodeficiencia clínica o analíticamente relevante, o con discrasias sanguíneas, incluyendo pacientes con depresión medular. Se recomienda la realización de una biopsia hepática antes o al comienzo del mismo (hasta 4 meses) y cuando haya una dosis total acumulada de 1,5 g o cada vez que exista un acúmulo adicional de 1 a 1,5 g.

El metotrexato es capaz de provocar numerosas e importantes **interacciones farmacológicas**. Dado su uso potencialmente conjunto con AINE, es especialmente importante utilizar estos de forma restringida y siempre bajo estricto control, dado que se han registrado casos mortales, por potenciación de los efectos adversos del metotrexato. Otras interacciones clínicamente relevantes se han observado con anticoagulantes orales cumarínicos, cisplatino, colestiramina, fenitoína, omeprazol y otros inhibidores del bomba de protones, penicilinas, levetiracetam, acitretina, trimetoprim y tamoxifeno.

Los **efectos adversos** son en general frecuentes y moderadamente importantes, aunque la mayoría son reversibles si se detectan tempranamente. Son muy frecuentes (>10%) estomatitis, úlceras bucales, náusea, dispepsia, vómitos, dolor abdominal, anorexia, e incremento de los valores de transaminasas, fosfatasa alcalina y bilirrubina; asimismo, son frecuentes (1-10%) herpes óster, eritema, erupción exantemática, prurito, diarrea, cefalea, astenia, mareo, neumonitis, tos seca, disnea, leucopenia, trombopenia y anemia.

Las **recomendaciones farmacéuticas** más relevantes son:

- Jeringas precargadas: administrar por vía subcutánea en abdomen o muslo o intramuscular.
- Advertir al paciente para que comunique cualquier síntoma o signo que pudiera sugerir la existencia de depresión de la médula ósea, como por ejemplo hemorragia o hematoma, infección, dolor de garganta de causa inexplicable, así como experimenta erupción cutánea, tos o dificultad respiratoria.

- Mantener una ingesta elevada de líquidos. Cuando se utilizan dosis elevadas, puede ser recomendable alcalinizar la orina con bicarbonato sódico, con el fin de reducir el riesgo de que el metotrexato o sus metabolitos pueden precipitar en los túbulos renales.
- Se debe evitar la exposición prolongada al sol. Es aconsejable el uso de cremas con alta protección solar.
- Evitar el uso no controlado de analgésicos o AINE.
- El metotrexato debe administrarse **1 vez a la semana**, siempre el mismo día. Es aconsejable que el paciente anote en el envase el día en que le haya indicado su médico que debe administrar la medicación. Es muy recomendable el servicio personalizado de dispensación (SPD).
- Como todos los tratamientos con FAME, los efectos de metotrexato pueden tardar en aparecer varias semanas. Es muy importante que el paciente entienda esto y no abandone por su cuenta el tratamiento.

PENICILAMINA (CUPRIPEN®)

Desarrolla un potente efecto quelante de metales (hierro, cobre, mercurio, plomo y, posiblemente, otros metales pesados). De ahí que resulte útil para tratar la acumulación patológica, como el caso del cobre (enfermedad de Wilson). Reduce los niveles de factor reumatoide, así como la liberación de IL-1, al interferir activamente con la función de los macrófagos. Inhibe la formación de colágeno, lo que dificulta la proliferación de las células de la membrana sinovial. Frena la destrucción de la superficie articular y del hueso. El complejo penicilamina-cobre parece actuar como captador de radicales superóxido ($\bullet\text{O}_2$) (Negrei, 2016).

La **posología** (oral) en adultos es de 125-250 mg/día durante las 4 primeras semanas, aumentando posteriormente, cada 4-8 semanas hasta 500-700 mg/día (excepcionalmente 1 g/día). En niños es de 50-100 mg/día aumentando posteriormente hasta 10-20 mg/kg/día.

El medicamento está **contraindicado** en pacientes con historial de anemia aplásica o neutropenia por penicilamina; el riesgo de toxicidad hematológica aumenta considerablemente en pacientes que reciben simultáneamente inmunosupresores o antimálaricos. También está contraindicado en embarazo, lactancia e insuficiencia renal. Asimismo, debe usarse con **precaución** en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa o con historial de alergia a penicilinas (riesgo de hipersensibilidad cruzada), debido a la posibilidad de reacciones graves de hipersensibilidad; se han descrito casos de síndrome nefrótico y glomerulonefritis membranosa relacionados con la terapia. La penicilamina produce proteinuria hasta en el 30% de los pacientes, relacionada con la dosis, por lo que en caso de proteinuria persistente no relacionada con otra causa orgánica, debe suspenderse el tratamiento, salvo que se conserve la función renal dentro de la normalidad, si no hay edemas y si la proteinuria no excede de 2 g/24 h. Aproximadamente el 33% de los pacientes experimentan una reacción alérgica. Se han descrito **interacciones** clínicamente relevantes con antiácidos, sales de hierro, digoxina, indometacina y levodopa.

Entre las **recomendaciones farmacéuticas** más relevantes, cabe recordar las siguientes:

- Tomar preferentemente con el estómago vacío, 1 hora antes o 2 horas después de las comidas.

- Tomar abundante cantidad de agua, especialmente durante la noche. En tratamientos prolongados, la administración concomitante de 25 mg diarios de piridoxina.
- Este medicamento puede alterar el gusto.
- Mantener la pauta de administración ya que las interrupciones, aún de pocos días, favorecen la aparición de reacciones de hipersensibilidad.
- Ponerse en contacto con su médico en caso de fiebre, dolor de garganta, hematomas o hemorragia de origen desconocido. Puede provocar un síndrome miasténico (con dificultad respiratoria), sobre todo en pacientes con otras enfermedades inmunológicas.
- Es conveniente realizar controles analíticos periódicos, siguiendo la pauta establecida por el reumatólogo.

AZATIOPRINA (IMUREL®)

Es un antineoplásico reconvertido, es en realidad un profármaco que se metaboliza a 6-mercaptopurina, la cual interfiere la biosíntesis de bases púricas. El mecanismo de acción es más complejo, porque las dos fracciones en que se disocia la azatioprina tienen acción inmunosupresora por causas diferentes. La falta de especificidad para linfocitos T es su inconveniente principal: la leucopenia es frecuente, especialmente granulocitopenia. La **posología** (oral) inicial es de 2-2,5 mg/kg/24 h en adultos.

El medicamento está **contraindicado** en pacientes con hipersensibilidad a azatioprina o a 6-mercaptopurina (6-MP), insuficiencia medular grave, pacientes con infecciones graves o que reciban vacunas con microorganismos vivos atenuados, pancreatitis, insuficiencia hepática grave, embarazo o lactancia. La azatioprina ejerce unos efectos mielotóxicos, dando lugar a anemia, leucopenia, trombopenia o incluso aplasia. El riesgo de mielotoxicidad parece ser especialmente importante en pacientes ancianos, con insuficiencia renal o hepática, depresión medular, hiperesplenismo o en tratamiento con IECA, cotrimoxazol o indometacina. De igual manera los pacientes con deficiencia en la tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) podrían desarrollar una depresión medular rápida y grave, sobre todo si además reciben fármacos con capacidad para inhibir el enzima (p.ej. mesalazina); los pacientes con déficit de TPMT podrían requerir menores dosis. Además, se han comunicado casos de leucemia y síndromes mielodisplásicos en pacientes con este déficit enzimático y en tratamiento con 6-mercaptopurina.

Azatioprina podría dar lugar a infecciones debido a sus efectos inmunosupresores, reduciendo el recuento de linfocito Th a < 200/mm³. Se recomienda realizar recuentos hematológicos completos semanalmente durante las primeras 8 semanas de tratamiento, e incluso más frecuentemente en caso de utilización de dosis elevadas. En caso de observarse depresión medular podría ser necesario reducir la dosis de azatioprina o suspender temporalmente el tratamiento. Normalmente la depleción medular suele ser reversible, aunque la leucopenia y la trombopenia podrían continuar tras la suspensión.

Azatioprina dio lugar a cuadros de toxicidad hepática, por lo que se aconseja usar con precaución en caso de enfermedad hepática activa o en tratamiento con otros fármacos hepatotóxicos. Se recomienda monitorizar la funcionalidad hepática periódicamente, y suspender en caso de ictericia.

Los tratamientos inmunosupresores se han relacionado con un mayor riesgo de aparición de tumores, incluyendo linfomas, cáncer de piel, sarcomas y tumores *in situ*. Los riesgos parecen relacionarse más

con la intensidad y duración de la inmunosupresión que con un fármaco específico. Los pacientes con artritis reumatoide, tratados previamente con agentes alquilantes (ciclofosfamida), tuvieron mayor riesgo de tumor al recibir azatioprina.

Se han descrito **interacciones farmacológicas** clínicamente relevantes con alopurinol, mesalazina, anticoagulantes orales, bloqueantes neuromusculares, furosemida, infliximab, metotrexato, penicilamina, ribavirina, etc.

Recomendaciones farmacéuticas

- Los comprimidos se deben tragar enteros, con ayuda de al menos un vaso de líquido (200 ml) y preferiblemente junto con las comidas para mejorar la tolerabilidad. En caso de que el paciente no pudiera tragar los comprimidos, éstos podrían partirse, teniendo precaución para que las partículas o el polvo de los mismos no entre en contacto con la piel.
- Debe recordarse que la azatioprina es un medicamento inmunosupresor. Los tratamientos inmunosupresores pueden aumentar el riesgo de padecer ciertas infecciones, e incluso algunos tumores como el cáncer de piel (evitar tomar el sol o los rayos UVA, y usar productos solares de alta protección). Debe recomendarse evitar el contacto con personas infectadas por varicela o herpes zóster.
- Las mujeres y varones en edad fértil deben usar anticonceptivos eficaces durante su administración y en los 3 meses posteriores a la finalización.
- Informar al médico y al farmacéutico si experimenta alguno de estos síntomas: fiebre o cualquier otro síntoma de infección, especialmente de varicela; náusea y vómitos, pérdida de apetito, cansancio injustificado, oscurecimiento de la orina o aparición de tonalidad amarillenta en la piel o el blanco de los ojos; hematomas, hemorragias o sangre en heces u orina; síntomas de tipo nervioso como dificultad para pensar, pérdida de memoria, visión borrosa, pérdida del equilibrio o dificultad para caminar.

LEFLUNOMIDA (EFG; ARAVA®)

Es un inhibidor del enzima mitocondrial *dihidroorotato deshidrogenasa* (DHODH), que cataliza un paso clave en la síntesis *de novo* de bases nucleicas pirimidínicas en los linfocitos B y T. Actúa de forma algo más rápida (alrededor de un mes) que otros antirreumáticos modificadores de la enfermedad. En términos comparativos, presenta una eficacia clínica y radiográfica comparable a la de sulfasalazina y metotrexato. Se utiliza por vía oral, con una **dosis** de carga de 100 mg/24 h durante 3 días, siendo la de mantenimiento de 10-20 mg/24 h, dependiendo de la gravedad de la enfermedad (Alfaro, 2017).

Está **contraindicada** en pacientes con hipersensibilidad a la leflunomida o teriflunomida (especialmente si ha ocurrido un síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica, eritema multiforme); en inmunodeficiencia severa, depresión medular significativa o con anemia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia importante debida a causas distintas de la artritis reumatoide; infección grave, insuficiencia hepática, hipoproteinemia grave (síndrome nefrótico); mujeres embarazadas o mujeres en edad fértil que no utilizan un método anticonceptivo durante el tratamiento con leflunomida y después mientras los niveles plasmáticos del metabolito activo están por encima de 0,02 mg/l. Debe descartarse la presencia de embarazo antes del inicio del tratamiento con leflunomida.

Se ha notificado hepatotoxicidad grave, incluyendo casos con desenlace fatal. La mayoría de los casos se produjeron durante los 6 primeros meses de tratamiento con leflunomida en asociación con otros fármacos hepatotóxicos. Es imprescindible que se sigan estrictamente las normas de monitorización. En caso de persistir elevaciones de ALT (SGPT) de más de dos a tres veces el límite superior normal, considerar la reducción de la dosis a 10 mg (con seguimiento semanal). Si las elevaciones anteriores persisten o si se supera más de tres veces el límite superior normal suspender el tratamiento e iniciar el procedimiento de lavado.

En pacientes con anemia, leucopenia y/o trombocitopenia preexistente, así como en pacientes con función alterada de la médula ósea o aquéllos con riesgo de supresión de la médula ósea, se incrementa el riesgo de aparición de alteraciones hematológicas. En caso de reacciones hematológicas severas, incluyendo pancitopenia, se debe suspender el tratamiento y cualquier medicación concomitante mielosupresora e iniciar un procedimiento de lavado de leflunomida.

Se han citado pocos casos de Síndrome de Stevens-Johnson o de necrolisis epidérmica tóxica en pacientes tratados con leflunomida. Tan pronto como se observen reacciones epidérmicas y/o de las mucosas, que susciten la sospecha de tales efectos adversos, debe suspenderse esta y cualquier otra medicación posiblemente asociada e iniciar inmediatamente un proceso de lavado de leflunomida. En estos casos es esencial un lavado completo. En estos casos está contraindicada la reexposición a leflunomida.

En caso de que se presentara una infección severa no controlada, podría ser preciso la suspensión del tratamiento con leflunomida y la práctica de un lavado con colestiramina, tal como se describe más arriba. Los pacientes con positividad a la reacción de tuberculina deberán ser controlados estrechamente, debido al riesgo de reactivación de la tuberculosis.

Se han notificado casos de neuropatía periférica, que en la mayoría de los pacientes mejoró al interrumpir el tratamiento. También se han notificado casos de neumonía intersticial y raramente de leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Como leflunomida permanece en el organismo durante mucho tiempo, cualquier cambio a otro FAME (p. ej.: metotrexato) sin período de lavado podría incrementar la posibilidad de riesgos adicionales, incluso tras un período de tiempo prolongado tras ese cambio (ej. interacciones cinéticas, toxicidad órgano-específica). De forma similar, el tratamiento reciente con fármacos hepatotóxicos o hematotóxicos (p. ej.: metotrexato) puede resultar en un incremento de los efectos adversos graves; por tanto, el inicio del tratamiento con leflunomida debe tomarse con precaución teniendo en cuenta el beneficio/riesgo que se espere alcanzar y se recomienda control más riguroso en la fase inicial tras el cambio.

Deberán controlarse al comienzo del tratamiento y posteriormente de forma periódica (cada 4 semanas o más frecuente durante los 6 primeros meses, después cada 8 semanas) los niveles de ALT (SGPT). La presión sanguínea debe controlarse antes de iniciar el tratamiento y después de forma periódica. Se debe realizar un recuento hemático completo, incluyendo recuento diferencial de

leucocitos y plaquetas, antes de iniciar el tratamiento con leflunomida, así como cada 2 semanas durante los 6 primeros meses y, posteriormente, cada 8 semanas.

Se han descrito **interacciones farmacológicas** relevantes con otros fármacos hepato o hemotóxicos, metotrexato, colestiramina, inductores (rifampicina, etc.) o inhibidores enzimáticos (omeprazol, etc.), AINE. No se dispone de datos clínicos sobre la eficacia y seguridad de las vacunaciones durante el tratamiento de leflunomida. Por tanto, no se recomienda la vacunación con vacunas vivas.

Los **efectos adversos** más frecuentes (1-10%) son hipertensión, diarrea, náusea, vómitos, anorexia, úlcera bucal, dolor abdominal, incremento de los valores de transaminasas y de creatina fosfocinasa, cefalea, mareo, parestesias, neuropatía periférica, alopecia, dermatitis de contacto, sequedad de piel, erupciones exantemáticas, prurito, alergia y leucopenia.

Recomendaciones farmacéuticas

- Los comprimidos deben ingerirse enteros con suficiente líquido. Los alimentos no afectan la cantidad absorción de la leflunomida.
- No administrar durante el embarazo debido al riesgo de efectos graves sobre el feto. Ante la sospecha de embarazo, la paciente debe advertirlo inmediatamente a su médico. Los hombres que quieran tener descendencia se lo deben advertir al médico. Hay riesgo de toxicidad fetal mediada por el varón. Durante el tratamiento se debe garantizarse una contracepción eficaz.
- Evitar el consumo de bebidas alcohólicas.
- El paciente se debe poner en contacto con su médico en caso de tos persistente o dificultad respiratoria.

CICLOSPORINA (EFG; SANDIMMUN®)

La ciclosporina actúa sobre una enzima intracelular, la *calcineurina*, la cual tiene importantes funciones reguladoras en la transcripción nuclear de los linfocitos T, con capacidad para inhibir la secreción de IL-2, IL-3, IL-4 e interferón alfa. A través de la función reguladora que ejercen los linfocitos T sobre los macrófagos y otras células inmunitarias, se detiene la producción de *Factor de Necrosis Tumoral alfa* (*TNF-α*) o la inducción de los antígenos de clase II necesarios para la presentación del antígeno por parte del macrófago a otras células. Está demostrada su eficacia en monoterapia, pero ésta es mayor cuando se emplea en terapia combinada; en concreto, existe abundante evidencia científica de que el tratamiento combinado con metotrexato es una buena alternativa terapéutica en el tratamiento de la artritis reumatoide, sin que las supuestas toxicidades renal y hepática lleguen a ser inaceptables en la mayoría de los casos. Sin embargo, su eficacia puede tardar hasta 12 meses en ser patente (Gaudal, 2014).

La **posología** (oral) inicial es 1,5 mg/kg/12 h (dos tomas diarias) durante 6 semanas; posteriormente puede elevarse hasta 2,5 mg/kg/12 h.

Está **contraindicada** en pacientes con insuficiencia renal o hipertensión no controlada. Dosis elevadas pueden producir toxicidad renal. La complicación más frecuente y potencialmente la más grave que puede aparecer durante las primeras semanas de tratamiento y es un aumento de la creatinina y urea

séricas. Son dosis-dependientes y reversibles y responden generalmente a una reducción de la dosis. Durante el tratamiento a largo plazo, algunos pacientes pueden desarrollar cambios estructurales en el riñón (fibrosis intersticial), los cuales en pacientes trasplantados deben diferenciarse de los cambios debidos a un rechazo crónico; también puede provocar aumentos reversibles, dosis-dependientes de la bilirrubina sérica y ocasionalmente de los enzimas hepáticos. Los valores anormales de estas pruebas renales o hepáticas, pueden precisar una reducción de la dosis. Se han descritos casos de hepatotoxicidad incluyendo colestasis, insuficiencia hepática, ictericia y hepatitis.

Como otros inmunosupresores inespecíficos, incrementa el riesgo de desarrollar linfomas y otras patologías malignas, particularmente las de la piel. La ciclosporina predispone a los pacientes al desarrollo de diversas infecciones bacterianas, fúngicas, parasitarias y víricas, a menudo con patógenos oportunistas (incluyendo infecciones por Polioma virus), a veces con desenlace fatal, deberán emplearse estrategias profilácticas y terapéuticas efectivas, particularmente en pacientes sometidos a un tratamiento inmunosupresor múltiple a largo plazo.

Durante el tratamiento, es necesario realizar determinaciones periódicas de los niveles séricos de ciclosporina (2 veces por semana, especialmente al comienzo del tratamiento). Induce a un aumento ligero y reversible de los lípidos sanguíneos e incrementa el riesgo de hiperkalemia, especialmente en pacientes con disfunción renal; pueden aumentar los niveles de ácido úrico. La ciclosporina produce numerosas **interacciones farmacológicas** clínicamente relevantes.

Los **efectos adversos** más comunes son nefrotoxicidad (>10%; lesiones tubulares, trombosis glomerular, aparición de megamitocondrias, depósitos microscópicos de ciclosporina), aumento de creatinina sérica, aumento de nitrógeno ureico; hipertensión arterial (>10%), edema (1-10%), temblor, cefalea (>10%), parestesia, soñolencia (1-10%), anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, hiperplasia gingival, gingivitis (1-10%), hepatotoxicidad, hiperbilirrubinemia (1-10%); hipercolesterolemia (>10%), hiperuricemia, a veces con desarrollo de gota, hiperpotasemia, hipomagnesemia (1-10%); calambres musculares, mialgia (1-10%); hirsutismo, hirsutismo, acné (1-10%); astenia (1-10%).

Recomendaciones farmacéuticas

- Las cápsulas deberán tragarse enteras. Cuando se abre el blíster puede percibirse un olor característico, que es totalmente normal y supone que la cápsula esté en mal estado.
- Las formas líquidas orales se deben usar con ayuda de una jeringa dosificadora para extraer la solución. Diluir en un vaso de vidrio (no utilizar recipientes de plástico) preferentemente con zumo de naranja o de manzana o batido de chocolate para mejorar el sabor. No usar nunca el zumo de pomelo. Agitar y beber inmediatamente. El periodo de validez de la solución una vez abierto el envase es de 2 meses. No enjuagar la jeringa, limpiar el exterior con un pañuelo de papel seco.
- Evitar el exceso de exposición del medicamento a la luz solar/ultravioleta.
- Evitar la ingestión excesiva de alimentos ricos en potasio (plátano, etc.).

CLOROQUINA (RESOCHIN®), HIDROXICLOROQUINA (DOLQUINE®)

La cloroquina y la hidroxicloroquina son menos eficaces que los anteriores. Entre ambos es preferible la hidroxicloroquina, debido a la menor incidencia de retinopatía. Inhiben la proliferación linfocitaria y disminuye la quimiotaxis leucocitaria, limitando la liberación de enzimas lisosomales, la síntesis de IL-1 y la producción de radicales superóxido. Bloquean la fosfolipasa A₂, que participa en los pasos preliminares de la síntesis de prostaglandinas (participa en la liberación de ácidos grasos poliinsaturados a partir de los fosfolípidos).

La acción del complejo formado por el antígeno y los elementos del sistema inmunitario (células y gammaglobulinas) sobre receptores en la superficie de los linfocitos T provoca la expresión de citocinas, especialmente *interleucina 2* (IL-2) y en el estímulo de la división celular. Diferentes citocinas actúan sobre otros linfocitos T estimulando la división y el resultado final es la proliferación de células de defensa inmunitaria. Todo esto justifica el empleo de agentes **inmunosupresores**, los cuales fueron originariamente antileucémico. El motivo de ello es que el objetivo terapéutico de la inmunosupresión en los cuadros reumáticos es básicamente el mismo que en la leucemia: inhibir la proliferación de un tipo de células blancas (en este caso los linfocitos T) afectando lo menos posible a otras células (Danza, 2016).

FAME BIOLÓGICOS (FAME_B)

Un paso decisivo en el tratamiento de las formas graves y discapacitantes de la artritis reumatoide ha sido la incorporación de los FAME biológicos, que permiten la actuación sobre puntos específicos de las vías de señalización implicadas en la respuesta inmune, interfiriendo y deteniendo el proceso inflamatorio que perpetúa la enfermedad. Por este motivo, han supuesto una revolución en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes, produciendo una inmunosupresión selectiva, con un perfil de complicaciones prevenibles y más controlables que en el caso de los inmunosupresores clásicos. Su papel no es sólo controlar y mantener en remisión la enfermedad, sino limitar el uso de fármacos con un perfil de toxicidad peor.

Todos los FAME biológicos tienen una eficacia similar, dependiendo más de las características de la enfermedad y del paciente (sin tratamiento previo con FAME, respuesta insuficiente a metotrexato u otros FAME convencionales o resistente al primer biológico) que del tipo de biológico que se utiliza, por lo que la elección se suele basar en factores tales como el modo de administración, farmacocinética, tratamiento concomitante, cumplimiento, comorbilidades, contraindicaciones, experiencia de uso del reumatólogo y preferencias del paciente.

AGENTES ANTI-TNF

Infliximab (*Remicade*®), y los biosimilares *Flixabi*®, *Inflectra*®, *Remsima*®, **adalimumab** (*Humira*®) y **golimumab** (*Simponi*®) son anticuerpos monoclonales que inhiben la actividad funcional de TNF α (factor de necrosis tumoral alfa), mediante la formación rápida de complejos estables, impidiendo la unión del TNF α a sus receptores fisiológicos y, con ello, la inflamación y el resto de manifestaciones ligadas a la liberación de TNF α . Concretamente, la formación de complejos con el TNF α impide la expresión de la molécula de adhesión *selectina E*, de la molécula de adhesión endotelial 1 (VCAM-1) y de la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) de las células endoteliales humanas, inducida por el

TNF α . Asimismo, esto inhibe la secreción inducida por TNF α de interleucinas 6 y 8 (IL-6 e IL-8) y del factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) por las células endoteliales (Strand, 2017).

El **etanercept** (Enbrel® y el biosimilar Benepali®) es la proteína de fusión formada por dos moléculas de receptor p75 soluble, ligadas entre sí por una fracción Fc de inmunoglobulina G1 humana. Actúa inhibiendo de forma competitiva la unión del TNF a los receptores de membrana, impidiendo las respuestas celulares e inactivando biológicamente al TNF. Por su parte, el **certolizumab pegol** (Cimzia®) consiste en un fragmento de anticuerpo monoclonal anti-TNF α que forma complejos estables con las dos formas bioactivas del Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF α), la soluble (circulante) y al transmembranal, y una cadena polimérica de poletilenglicol (pegol), con el fin de prolongar su presencia en el organismo. Esta combinación disminuye el aclaramiento renal de la molécula, la proteólisis y la inmunogenicidad, prolongando la semivida de eliminación plasmática hasta valores equiparables con el del propio anticuerpo monoclonal completo, del que certolizumab es una fracción, alrededor de 14 días.

No hay datos que avalen la superioridad de un anti-TNF sobre otro, incluso hay datos que confirman que los pacientes que no han respondido a un anti-TNF pueden responder a otro. Una de las mayores complicaciones asociadas al uso de anti-TNF son las infecciones, destacando la reactivación de la tuberculosis y del virus de la hepatitis B, pero también las herpéticas o bacterianas respiratorias. Otros efectos nocivos son la aparición de alteraciones hematológicas (caída de plaquetas o leucocitos) y mayor frecuencia de neoplasias, tales como linfomas y neoplasias de piel no melanomas

Infliximab (original: Remicade®; biosimilares: Flixabi®, Inflectra®, Remsima®)

Infliximab está indicado en combinación con metotrexato o en monoterapia en pacientes que presenten intolerancia a metotrexato o en los que esté contraindicado metotrexato para el tratamiento de artritis psoriásica activa y progresiva en pacientes que no han respondido adecuadamente a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

Los **eventos adversos** más frecuentemente descritos con infliximab (1-10%) son infecciones virales (gripe, herpes), cefalea, vértigo, mareo, ruborización, infecciones respiratorias (neumonía, bronquitis), náusea, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, aumento de valores de enzimas hepáticas, erupción exantemática, prurito, urticaria, xerosis, astenia, dolor torácico, fiebre y reacciones relacionadas con la perfusión IV.

En cuanto a las **recomendaciones farmacéuticas** más relevantes:

- No utilizar en caso de embarazo o lactancia, ni por pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave, y tuberculosis activa (debe realizarse la prueba de tuberculosis al inicio del tratamiento).
- Consultar al médico en caso de presentar cualquiera de los siguientes síntomas: fiebre, malestar, heridas o molestias dentales, tos persistente, pérdida de peso, cansancio, ictericia (piel y ojos amarillentos), orina de color oscuro, dolor en la región abdominal derecha, fiebre o disnea brusca, hematomas, sangrado, palidez, desorientación, debilidad, hormigueo, problemas visuales,

reacciones cutáneas, urticaria, fatiga, respiración asmática, dificultades respiratorias y/o baja presión arterial, sensibilidad anormal o dolor muscular, erupción cutánea, fiebre, hinchazón de cara y manos, dificultades para tragar, picores y dolor de garganta y/o cabeza, consulte con su médico.

- Si se va a someter a una cirugía o intervención dental, informe a su médico o dentista que está en tratamiento con este medicamento.
- Este medicamento se deberá conservar en el frigorífico.

Adalimumab (Humira®)

Está indicado en el tratamiento en monoterapia o en combinación con metotrexato de adultos con artritis reumatoide activa, de moderada a grave, que no hayan respondido adecuadamente al tratamiento con antirreumáticos modificadores de la enfermedad, incluido metotrexato. Asimismo, está indicado en el tratamiento en monoterapia o en combinación con metotrexato de niños y adolescentes a partir de 2 años con artritis idiopática juvenil poliarticular, que no hayan respondido adecuadamente al tratamiento con uno o más antirreumáticos modificadores de la enfermedad. También está indicado en el tratamiento en monoterapia de artritis asociada a entesitis activa en niños y adolescentes a partir de 6 años, en los que no pueda emplearse el tratamiento convencional o se haya obtenido una respuesta insuficiente con éste.

Los **eventos adversos** más frecuentemente descritos son, con carácter muy frecuente (>10%): náusea y vómitos, dolor abdominal, aumento de transaminasas, cefalea, erupciones exantemáticas, dolor osteomuscular, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, anemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, infección respiratoria, incluyendo sinusitis, faringitis, rinoftaringitis crónica, neumonía, reacciones locales en el punto de inyección. Con carácter frecuente (1-10%): dispepsia, reflujo gastroesofágico, hemorragia gastrointestinal, taquicardia, hipertensión arterial, ruborización, ansiedad, insomnio, depresión, alteraciones del humor, parestesia, hipoestesia, asma, disnea, tos, hematuria, insuficiencia renal, dermatitis, prurito, urticaria, alopecia, hiperhidrosis, onicoclasia, retraso en la cicatrización, reacciones de hipersensibilidad, espasmo muscular, aumento de creatina fosfocinasa, conjuntivitis, blefaritis, edema ocular, vértigo, leucocitosis, trombocitopenia, hematoma, alteraciones de la coagulación, hiperuricemia, hiperglucemia, hipopotasemia, hiponatremia o hipernatremia, hipocalcemia, hipofosfatemia, deshidratación, aumento de lactato deshidrogenasa, candidiasis, gripe, sepsis, infecciones digestivas como gastroenteritis, infección de piel o de tejidos blandos como celulitis, paroniquia, impétigo, herpes zóster, fascitis necrotizante, otitis, infección bucal o dental, herpes simple labial, infecciones del tracto urinario como pielonefritis aguda, infección genitourinaria, infección fungica, infección articular, edema, fiebre, dolor torácico.

Las principales **recomendaciones farmacéuticas** son:

- Antes de proceder a la administración, el paciente debe conocer perfectamente la forma de inyección de este medicamento.
- Comunique a su médico si ha padecido anteriormente infecciones frecuentes y/o repetidas, así como tuberculosis o hepatitis B, o algún tipo de tumor.
- Las mujeres en edad fértil deberán usar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y en los 5 meses posteriores. Igualmente, las mujeres en periodo de lactancia deberán evitar dar el pecho durante el tratamiento y en los 5 meses posteriores.

- Informe a su médico y farmacéutico si presenta síntomas como: fiebre, malestar general, tos persistente, dificultad para respirar, debilidad, pérdida injustificada de peso, aparición de cardenales o hemorragias o acumulación de líquido en los tobillos. Estos síntomas deberán controlarse hasta varios meses después de suspender el tratamiento.

Golimumab (Simponi®)

Indicado para el tratamiento combinado con metotrexato de pacientes adultos con artritis reumatoide activa, de moderada a grave, cuando el tratamiento con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, incluido metotrexato, no haya sido eficaz, o en pacientes adultos no tratados con anterioridad con metotrexato.

Los **eventos adversos** más frecuentemente descritos son, con carácter muy frecuente (>10%): resfriado común, incluyendo rinoaringitis crónica, faringitis, laringitis o rinitis. Con carácter frecuente (1-10%): dispepsia, dolor abdominal, estreñimiento, náuseas, aumento de transaminasas, hipertensión arterial, depresión, insomnio, mareo, parestesia, cefalea, alopecia, dermatitis, prurito, erupciones exantemáticas, reacciones de hipersensibilidad, con espasmo bronquial, urticaria, formación de autoanticuerpos antigolimumab, anemia, celulitis, gripe, infección por herpesvirus, bronquitis, sinusitis, infecciones fúngicas superficiales, reacciones locales en el punto de la inyección, astenia, fiebre, alteraciones en la cicatrización, dolor torácico.

Recomendaciones farmacéuticas:

- Administrar por vía subcutánea una vez al mes. Se inyectará siempre el mismo día de cada mes.
- Si se olvida inyectar una dosis y han pasado menos de 2 semanas, se inyectará la dosis olvidada y se continuará el tratamiento con el calendario preestablecido por el médico; en caso de haber pasado más de 2 semanas, se inyectará la dosis, y se cambiará el calendario, administrando la siguiente dosis un mes después de la olvidada.
- Se debe avisar al médico y al farmacéutico si se observan síntomas de infección, de tuberculosis (fiebre, tos persistente, debilidad general, pérdida injustificada de peso) o de alteraciones sanguíneas (fiebre persistente, hemorragia, palidez cutánea).
- Las mujeres en edad fértil deberán emplear anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y en los 6 meses posteriores a su finalización.

Etanercept (Enbrel y el biosimilares Benepali®)

Indicado en el tratamiento en monoterapia o en combinación con metotrexato de artritis reumatoide activa, de moderada a grave, que no haya respondido adecuadamente al tratamiento con antirreumáticos modificadores de la enfermedad, incluido metotrexato o en los que no pueda administrarse este último. También en aquellos que no hayan sido tratados previamente con metotrexato.

Los **eventos adversos** más comúnmente descritos son, con carácter muy frecuente (>10%): infecciones como resfriado común, bronquitis, cistitis, infección de piel, reacción en el lugar de inyección, incluyendo hemorragia, hematoma superficial, eritema, prurito, dolor en el punto de inyección e

hinchazón. Con carácter frecuente (1-10%): reacciones de hipersensibilidad, reacción autoinmune (formación de autoanticuerpos), prurito, fiebre.

Recomendaciones farmacéuticas:

- Este medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas o en período de lactancia.
- En pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, no se debe iniciar el tratamiento.
- Este medicamento no debe ser utilizado por pacientes en tratamiento con anakinra.
- Es recomendable que los pacientes con artritis crónica juvenil sean vacunados de acuerdo con los calendarios de vacunación previstos, antes de comenzar el tratamiento.
- Si se produce cualquier reacción alérgica (incluyendo angioedema o urticaria), se debe informar al médico. Asimismo, en caso de aparición de síntomas que sugieran la existencia de discrasias sanguíneas o infecciones (fiebre persistente, odinofagia, hematomas, sangrado, palidez).
- Los niños con una exposición significativa al virus de la varicela deben interrumpir temporalmente el tratamiento. Su médico puede considerar adecuado un tratamiento profiláctico con inmunoglobulina de varicela Zoster.
- Se debe conservar este medicamento en el frigorífico (2-8 °C).

AGENTES ANTI-CTLA-4: ABATACEPT (ORENCIA®)

Abatacept (*Orencia®*) es una proteína de fusión soluble, formada por dos subunidades idénticas (es una homodímero) unidas mediante un enlace por un puente disulfuro. Cada una de las subunidades está formada por una secuencia de aminoácidos modificada a partir de la fracción extracelular del **antígeno 4 asociado a los linfocitos T citotóxicos humanos (CTLA-4)**, unida a un fragmento modificado de la inmunoglobulina G₁ humana. EL CTLA-4 es una proteína transmenbranal de carácter regulatorio que no es expresada sobre la superficie de los linfocitos T en reposo, pero sí cuando estos son activados. Tanto el CD28 como el CTLA-4 pueden unirse a las proteínas CD80 (B7-1) y CD86 (B7-2) sobre la superficie de las células presentadoras de antígenos, que son las que directamente estimulan los linfocitos T (Weijers, 2017).

El CTLA-4 se une a las proteínas CD80/86 con mayor afinidad que el CD28, al que desplaza de tal unión. En definitiva, la acción del abatacept consiste en la inhibición de la coestimulación de los linfocitos T que expresan el receptor CD28. Para que se produzca la activación de dichos linfocitos T es precisa la actuación de dos estímulos bioquímicos: uno consistente en un antígeno específico y el otro es una señal coestimuladora. Una de las vías de coestimulación consiste en la presencia de moléculas CD80 y/o CD86 sobre la superficie de las células presentadoras de antígenos, capaces de activar los receptores CD28 de los linfocitos T. Así, el abatacept se une de forma selectiva a las moléculas CD80/CD86 (denominadas moléculas B7) e impide con ello la coestimulación de los linfocitos T. La consecuencia de ello, es una reducción de la proliferación de linfocitos T ante el estímulo reumático, con la consiguiente disminución de la producción de citocinas como el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF α), interferón γ e IL-2.

El medicamento ha sido autorizado para el tratamiento en combinación con metotrexato de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos que hayan presentado una respuesta inadecuada a un tratamiento previo con uno o más FAME, incluyendo metotrexato o un inhibidor del TNF-alfa. También en el tratamiento de la artritis reumatoide progresiva y con alta actividad en pacientes adultos con artritis reumatoide no tratados previamente con metotrexato.

Presenta una buena **tolerabilidad** aguda, comparable a la de otros antirreumáticos biológicos. Como ha ocurrido con estos últimos, el problema suele consistir en que los ensayos clínicos controlados difícilmente permiten predecir la aparición de posibles efectos adversos raros e inesperados. Los eventos adversos descritos con más frecuencia son las infecciones e infestaciones, las alteraciones gastrointestinales, la cefalea, el vértigo y la hipertensión; en general, la incidencia de efectos adversos graves fue sustancialmente mayor en personas mayores de 65 años que en pacientes más jóvenes.

Las principales **recomendaciones farmacéuticas** son:

- Algunos medicamentos pueden interaccionar con abatacept, asegúrese de que su médico sabe si está usando anakinra o antagonistas del TNF-alfa para tratar su artritis o está en tratamiento con inmunosupresores o medicamentos antineoplásicos.
- Así mismo indique a su médico si está embarazada, pudiera estarlo o está dando el pecho.
- Comunique a su médico si padece infección renal, enfermedad pulmonar, tiene tuberculosis o está cerca de alguien que la tenga.
- No debe recibir vacunas contra la gripe mientras tome este medicamento, pueden no funcionar o podría enfermar.
- Póngase en contacto con su médico inmediatamente si tiene cualquiera de los siguientes efectos adversos: dificultad para respirar, fiebre, mareos, dolor muscular o al orinar, pérdida de peso.
- A la hora de realizar determinaciones de glucemia no deberán emplearse glucómetros basados en la enzima GDH-PQQ, ante el riesgo de que se den lecturas falsamente elevadas. En su lugar, se emplearán aquellos que utilizan otras enzimas como GDH-NAD, GDH-FAD, GOD o Mut Q-GDH.

AGENTES ANTI-CD20 (RITUXIMAB: MABTHERA® Y EL BIOSIMILAR TRUXIMA®)

Rituximab (*Mabthera®* y el biosimilar *Truxima®*) debe su acción inmunodepresora selectiva a su unión específica al **antígeno CD20**, una fosfoproteína transmembrana no glucosilada, expresada en los linfocitos pre-B y B maduros. Este antígeno no se internaliza tras la unión del anticuerpo ni se elimina de la superficie celular. CD20 no circula en plasma como antígeno libre, y, por esta razón, no compite por la unión con los anticuerpos. El dominio Fab de rituximab se une al antígeno CD20 en la superficie de los linfocitos B, mientras que el dominio Fc puede reclutar efectores de la respuesta inmune para mediar la lisis de las células B. Los mecanismos posibles de la lisis celular mediada por efector incluyen citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) como resultado de la unión de C1q, y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) mediada por uno o más receptores Fcγ de la superficie de los granulocitos, macrófagos y células NK (*natural killer*). También se ha demostrado que la unión del rituximab al antígeno CD20 de los linfocitos B induce la muerte celular por apoptosis (*Harrold, 2017*).

Está **indicado** en combinación con metotrexato para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa grave que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros FAME, incluyendo uno o más tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF).

Los **eventos adversos** más comúnmente descritos durante el tratamiento de la artritis reumatoide son, con carácter muy frecuente (>10%): infecciones, incluyendo resfriado común. Con carácter frecuente (1-10%): dispepsia, migraña, reacciones relacionadas con la perfusión, hipertensión, erupción, prurito, escalofríos, fiebre, rinitis, irritación faríngea, náuseas, sofocos, hipotensión, artralgia, dolor musculoesquelético, artrosis, hipercolesterolemia e infecciones del tracto urinario.

Recomendaciones farmacéuticas

- El médico podría haber recomendado la vacunación frente ciertas infecciones antes de iniciar el tratamiento. El paciente no deberá recibir ninguna vacuna mientras este siguiendo el tratamiento sin consultar previamente con su médico.
- Se debe informar inmediatamente al médico si durante la administración del medicamento el paciente presenta síntomas alérgicos como erupciones cutáneas, picores, hinchazón de la cara, lengua o garganta, problemas respiratorios o dolor en el pecho. También si aparecen alteraciones visuales o motoras, torpeza, debilidad intensa, cambios en la conducta, o vértigo.
- Este tratamiento puede aumentar el riesgo de padecer infecciones, por lo que es recomendable evitar el contacto con personas enfermas o que padecen infecciones. Se debe informar al médico si se padece o se ha padecido alguna infección antes de comenzar el tratamiento.
- Se debe informar al médico inmediatamente si el paciente presenta síntomas similares a los de un resfriado (fiebre, escalofríos, congestión nasal, y malestar general), síntomas de tipo nervioso (dificultad para pensar, pérdida de memoria, visión borrosa, pérdida del equilibrio o dificultad para caminar), así como pérdida de peso.

AGENTES ANTI-INTERLEUCINAS (TOCILIZUMAB: ROACTEMRA®; ANAKINRA: KINERET®)

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal que se une específicamente a los receptores de **interleucina 6 (IL-6R)**, bloqueando la señalización bioquímica de estos, tanto de los solubles como de aquellos de membrana. La interleucina 6 (IL-6) actúa conjuntamente con la interleucina 1 (IL-1) en la inducción de la síntesis de proteínas de fase aguda, sobre todo de fibrinógeno. Además, promueve la diferenciación de linfocitos B hacia células plasmáticas, induciendo la producción de inmunoglobulinas y aumenta la producción de IL-2 y el desarrollo de los precursores hematopoyéticos dependientes de la IL-3. La interleucina 6 parece estar implicada en la patogénesis de enfermedades con elevado componente inflamatorio, como la artritis reumatoide y las enfermedades inflamatorias intestinales, así como en osteoporosis y en neoplasias. Su acción bioquímica está mediada por dos tipos de receptores, uno de membrana (IL-6Rm) y otro soluble (IL-6Rs). El receptor de membrana está presente solo en algunos tipos celulares, principalmente neutrófilos, monocitos, linfocitos T y B, hepatocitos, osteoblastos y queratinocitos. Adicionalmente, la interleucina 6 es capaz de unirse a receptores solubles libre (IL-6Rs) en lo que denomina un proceso de *trans-señalización*, dando lugar a un complejo IL-6/IL-6Rs que se une a una molécula común transductora de señales, la *glucoproteína 130* (gp130) presente en la superficie de muchos tipos celulares, lo que permite ampliar el espectro de actividades de la IL-6 (Lin, 2017).

Por otro lado, la **interleucina 1 (IL-1)** es uno de los principales responsables de la activación de los osteoclastos presentes en el espacio articular, directamente relacionados con la formación del *pannus*, responsable de la destrucción del cartílago, de los ligamentos y, en definitiva, del hueso subcondral. Este es el motivo por el cual la IL-1 haya sido considerada también como potencial diana terapéutica en la artritis reumatoide, desarrollándose con fines farmacológicos una forma recombinante del antagonista de los receptores fisiológicos humanos de IL-1, denominada **anakinra** (Scott, 2016).

Tocilizumab (Roactemra®)

El medicamento está indicado en el tratamiento junto con metotrexato de la artritis reumatoide grave, activa y progresiva en adultos no tratados previamente con metotrexato o en cuadros moderados a graves con respuesta inadecuada o intolerancia a otros tratamientos con uno o más FAME o con antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF). En caso de intolerancia a metotrexato o imposibilidad de llevar a cabo un tratamiento continuado con este fármaco, se puede usar en monoterapia. También está indicado en el tratamiento en monoterapia (en caso de intolerancia a metotrexato o cuando el tratamiento con metotrexato no es adecuado) o en combinación con metotrexato, en pacientes desde 2 años de edad, que no han respondido adecuadamente a terapias anteriores con AINE y corticoides sistémicos. En combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de artritis idiopática juvenil poliarticular (factor reumatoide positivo o negativo y oligoartritis extendida) en pacientes de 2 años de edad y mayores, que no han respondido adecuadamente al tratamiento previo con metotrexato. Puede administrarse como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con este fármaco no sea apropiado.

Los **eventos adversos** más comúnmente descritos durante el tratamiento de la artritis reumatoide son, con carácter muy frecuente (>10%): resfriado común, con rinitis y faringitis. Con carácter frecuente (1-10%): gastritis, aftas orales, aumento de transaminasas, hipertensión arterial, cefalea, mareo, erupciones exantemáticas, prurito, producción de anticuerpos anti-tocilizumab, conjuntivitis, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, hipercolesterolemia, celulitis, neumonía, herpes simple labial y herpes zóster.

Recomendaciones farmacéuticas

- Se debe avisar al médico y al farmacéutico si apareciesen síntomas de infección, dolor abdominal de causa desconocida, aparición de sangre u oscurecimiento de las heces, así como alteraciones del tránsito intestinal acompañadas de fiebre.
- Se aconseja que las mujeres en edad fértil utilicen anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y en los seis meses posteriores.

Anakinra (Kineret®)

Indicado en el tratamiento de los signos y síntomas de la artritis reumatoide en combinación con el metotrexato, en aquellos pacientes que no hayan respondido bien a la administración de metotrexato solo.

Los **eventos adversos** más comúnmente descritos durante el tratamiento son, con carácter muy frecuente (>10%): cefalea, dolor en el punto de inyección, junto con inflamación, equimosis, eritema, celulitis, neumonía, infección ósea e infección articular, hipercolesterolemia. Con carácter frecuente (1-10%): neutropenia, trombocitopenia.

Recomendaciones farmacéuticas

- Advierta a su médico si está embarazada o dando el pecho.
- Se debe mantener este medicamento entre 2-8 °C, pero sin congelar. Se puede conservar el anakinra a una temperatura inferior a 25 °C durante un período máximo de 12 horas.
- Mantener en el envase original para protegerlo de la luz.
- Antes de administrar el medicamento, se debe dejar que alcance la temperatura ambiente.
- No agitar nunca la jeringa precargada antes de la administración.
- Se debe desechar el inyectable si la solución no está clara.
- Las jeringas de anakinra son de un solo uso, por lo que tras la administración se deberá desechar el inyectable aunque quede un remanente.

FAME SINTÉTICOS DIRIGIDOS (FAME_{SD}): BARITICINIB (OLUMIANT®) Y TOFACITINIB (XELJANZ®)

La última incorporación al arsenal farmacológico frente a la artritis reumatoide es la de los **inhibidores de la cinasa de tipo Janus (JAK)**, con el **baricitinib** y el **tofacitinib**, atendiendo al papel relevante que tienen sobre el sistema inmune. La existencia de mutaciones en los genes que codifican las tirosina cinasas Janus (JAK) o de fallos en la señalización se han relacionado determinados genes de receptores, citocinas y enzimas asociados a JAK/TYK con la susceptibilidad a desarrollar alergia y diversas patologías autoinmunes e inflamatorias. Estos fármacos reducen el dolor y la inflamación articular, mejoran la movilidad y retrasan el deterioro de las articulaciones afectadas, incluso en pacientes previamente tratados con FAME biológicos.

Baricitinib y tofacitinib han mostrado producir una respuesta clínica relevante y persistente en el tiempo en una población representativa de la diversidad de los pacientes con artritis reumatoide. En este sentido, cabe indicar que en aquellos en los que no se consigue una respuesta satisfactoria con FAME convencionales (metotrexato, penicilamina, etc.), actualmente no hay disponible ningún tratamiento oral y que los FAME biológicos (anti-TNF, etc.) presentan algunas limitaciones como la formación de anticuerpos neutralizantes y el riesgo de reacciones alérgicas (en especial, para aquellos que se administran por vía IV) (*Keystone, 2017; Burgos, 2017*).

Aunque baricitinib y tofacitinib han sido asociado con un leve incremento de la incidencia de herpes zóster en relación lo observado con la mayoría de los FAME biológicos, debe tenerse en cuenta que los anti-TNF se han asociado a un incremento del riesgo de tuberculosis diseminada y el rituximab lo ha sido con la PML (leucoencefalopatía multifocal pregresiva), algo que no ha sido observado con baricitinib y tofacitinib. Por otro lado, la menor persistencia de estos últimos en el organismo, en relación con los FAME biológicos, permite una más rápida resolución de los efectos adversos y un más fácil afrontamiento de estos.

El baricitinib y el tofacitinib son los primeros inhibidores de tirosina cinasas autorizados para la artritis reumatoide, ampliando las opciones terapéuticas disponibles para pacientes con respuesta insatisfactoria o intolerantes a los FAME convencionales o biológicos. Aunque la respuesta clínica no puede ser considerada espectacular, sí resulta clínicamente relevante y les faculta como una opción terapéuticamente útil, a lo que cabe acompañar por la cómoda y segura administración oral, y un perfil toxicológico aceptable.

GUÍA CLÍNICA

El retraso del tratamiento se ha asociado con la progresión del daño estructural, por lo que es importante el tratamiento precoz dentro de lo que se conoce como *ventana terapéutica*, aunque en realidad ésta no se ha definido totalmente. En cualquier caso, se entiende que una intervención terapéutica precoz es capaz de modificar la evolución de la enfermedad, probablemente debido a que al principio de la misma el volumen de sinovitis presente es relativamente escaso y los procesos patológicos todavía no están totalmente desarrollados.

Como ya se ha indicado, el objetivo terapéutico en la artritis reumatoide es conseguir la remisión de la enfermedad o, en su defecto, conseguir un bajo grado de actividad, definido de forma cuantitativa mediante índices de actividad patológica validados, como el *DAS 28 (disease activity score)* y *ACR*. Los agentes anti-TNF, así como anakinra y tocilizumab, y los inhibidores de JAK (baricitinib y tofacitinib), están oficialmente indicados como primer tratamiento en pacientes con fracaso de FAME, mientras que abatacept y rituximab están aprobados para pacientes tras fracaso de un anti-TNF unido al tratamiento convencional con FAME, principalmente el metotrexato. Los inhibidores de JAK también pueden ser utilizados en caso de fracaso del tratamiento con los anteriores. Salvo intolerancia o efectos secundarios, debe combinarse el FAME (sobre todo metotrexato) junto con estos fármacos, pues mejora la actividad clínica y el deterioro radiológico.

Básicamente, hay tres estrategias farmacoterapéuticas. La *secuencial* es poco utilizada debido a que ha demostrado ser menos eficaz y consiste en la suspensión de un FAME y su sustitución por otro (p. ej., metotrexato por leflunomida) hasta que se utilicen todos los FAME disponibles. La *escalada (step up)* es actualmente la más utilizada y se basa en añadir un segundo FAME (clásico o biológico) cuando la respuesta al inicial ha sido insuficiente; generalmente, el metotrexato es utilizado como primer fármaco. Se la considera una estrategia más segura, ya que permite aumentar el tratamiento hasta controlar los síntomas sin exponer al paciente a más dosis de las necesarias, pero también es más lenta en cuanto a resultados al requerir más tiempo para controlar la enfermedad y durante este periodo pueden aparecer secuelas irreversibles. Finalmente, la de *inducción o combinada*, consistente en la utilización inicial de FAME en combinación, lo que permite alcanzar un control más rápido de la actividad de la enfermedad, pero a costa del peligro potencial de aumentar la toxicidad; no obstante, un aspecto fundamental de esta estrategia es la reducción progresiva (*step down*) de los FAME cuando se consigue el objetivo terapéutico deseado, manteniendo al paciente con la dosis mínima requerida.

El Grupo de Trabajo de la *European League Against Rheumatism (EULAR)* ha publicado recientemente (*Smolen, 2017*) un conjunto de recomendaciones, actualizando la guía clínica de la artritis reumatoide:

- El tratamiento con FAME debe iniciarse tan pronto como se realice el diagnóstico de artritis reumatoide.
- El tratamiento debe estar dirigido a alcanzar un objetivo de remisión sostenida o baja actividad de la enfermedad en cada paciente.
- La monitorización debe ser frecuente durante la enfermedad activa (cada 1-3 meses); si no hay mejoría en más de 3 meses después del inicio del tratamiento o el objetivo no se ha alcanzado en 6 meses, la terapia debe ajustarse.
- El metotrexato debe formar parte de la primera estrategia de tratamiento.
- En pacientes con contraindicación al metotrexato (o intolerancia temprana), la leflunomida o la sulfasalazina¹ debe considerarse como parte de la (primera) estrategia de tratamiento.
- El tratamiento con corticosteroides a corto plazo debe ser considerado al iniciar o cambiar FAME convencionales, en diferentes regímenes de dosis y vías de administración, pero debe disminuirse tan rápidamente como sea clínicamente factible.
- Si el objetivo del tratamiento no se alcanza con la primera estrategia de FAME convencionales, en ausencia de factores pronósticos deficientes se deben considerar otros FAME convencionales.
- Si el objetivo del tratamiento no se alcanza con la primera estrategia de FAME convencionales, cuando se presentan factores pronósticos deficientes, debe considerarse la adición de un FAME biológico o un FAME dirigido; la práctica actual sería iniciar un biológico.
- Los FAME biológicos y los sintéticos dirigidos deben combinarse con un FAME convencional; en los pacientes que no pueden utilizar estos como comedición, los inhibidores de la vía de la IL-6 y los sintéticos dirigidos pueden tener algunas ventajas en comparación con otros biológicos.
- Si un FAME biológico o sintético dirigido ha fallado, debe considerarse el tratamiento con otro biológico u otro dirigido; si una terapia con inhibidores de TNF ha fallado, los pacientes pueden recibir otro inhibidor de TNF o un agente con otro mecanismo de acción.
- Si un paciente está en remisión persistente después de haber disminuido el uso de corticosteroides, se puede considerar disminuir los FAME biológicos, especialmente si este tratamiento se combina con un FAME convencional.
- Si un paciente está en remisión persistente, se podría considerar la reducción gradual del FAME convencional.

EL PAPEL ASISTENCIAL DEL FARMACÉUTICO

ELEMENTOS ASISTENCIALES

El paciente con artritis reumatoide está frecuentemente polimedicado, no solo por la propia artritis sino porque mayoritariamente se trata de pacientes en los que coexisten otras patologías (hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, hipercolesterolemia, hiperuricemia, etc.). Por otro lado, los medicamentos utilizados (AINE, corticosteroides, FAME) tienen un importante espectro toxicológico y de interacciones farmacológicas, y se encuentran contraindicados o requieren medidas correctivas o de control en numerosas circunstancias.

¹ En España, los medicamentos con sulfasalazina solo están indicados oficialmente en colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, pero no en artritis reumatoide.

Todo ello supone, obviamente, que los farmacéuticos tienen un amplio e importante papel sanitario en todos los ámbitos asistenciales: comunitario, atención primaria y hospitalario, dirigido globalmente a **optimizar el tratamiento y las indicaciones de estilo de vida** prescritos por el reumatólogo, reduciendo la **pérdida de adherencia** de los pacientes y asesorando sobre todas y cada una de las muy diversas particularidades que puedan suceder: **vigilancia de eventos adversos potencialmente graves, posibles interacciones farmacológicas con otros tratamientos (prescritos o no), procedimiento de administración, contraindicaciones y precauciones especiales de uso, etc.** En concreto, la cuestión de la **falta de adherencia al tratamiento antiartrítico** es una de las más fundamentales y, de hecho, ha sido identificada en estudios controlados como uno de los principales predictores desfavorables de la actividad de la enfermedad durante los primeros seis meses de tratamiento (*Pasma, 2015*).

INFORMACIÓN ESPECIAL

EMBARAZO Y LACTANCIA

Numerosos medicamentos utilizados en el tratamiento de la artritis reumatoide son susceptibles de afectar negativamente al embarazo, en sus diversas etapas. En unos casos, pueden provocar importantes **malformaciones fetales o incluso acabar con la vida fetal**; en otros, puede afectar a la fase final e incluso al propio parto, dificultando la expulsión. Algunos medicamentos persisten durante largos períodos en el organismo, incluso después de haber suspendido el tratamiento, lo que supone un riesgo frecuentemente inadvertido.

Además, algunos medicamentos muy usados en la artritis reumatoide – en particular, el metotrexato – pueden afectar a la fertilidad, provocando una disminución transitoria en el número de espermatozoides (**oligospermia**), aunque reversible tras retirar el propio fármaco. Por este motivo, es aconsejable suspender la administración del fármaco al menos 3 meses antes de planificar un embarazo. Durante este tiempo, si no se utiliza ninguna otra alternativa terapéutica, es muy probable que la artritis reumatoide pueda reactivarse, lo que requiere un replanteamiento terapéutico por parte del reumatólogo, quien considerará las alternativas farmacológicas que no afecten a la espermatogénesis; entre ellas, cabe citar a la hidroxicloroquina o recurrir a las infiltraciones en articulaciones inflamadas e incluso asociarse una pauta controlada de corticoides por vía oral o en inyecciones intramusculares. En general, los FAME biológicos están asociados a un menor riesgo teratogénico.

En definitiva, la información sobre el embarazo en pacientes con artritis reumatoide activa que estén sometidos a tratamiento con FAME o incluso solo con AINE o corticosteroides es primordial, por lo que es muy importante recomendar la adopción de medidas anticonceptivas de probada eficacia tanto en mujeres como en varones en edad fértil y sexualmente activos, incluso hasta tres meses después de haber suspendido el tratamiento (con FAME).

En el caso de mujeres que ya estén embarazadas, el reumatólogo ajustará el tratamiento para reducir el riesgo al mínimo posible. Es importante tener en cuenta que con frecuencia, muchas de las pacientes con artritis reumatoide durante el embarazo mejoran el curso de la enfermedad, aunque por supuesto

esto no implica que deben abandonar o modificar el tratamiento por su cuenta, sino ajustarlo bajo un estricto control clínico.

Aunque teóricamente los FAME biológicos tendrían más dificultades que los sintéticos para llegar al feto a través de la placenta (debido al elevado peso molecular de los biológicos y al relativamente bajo de los sintéticos, lo que supuestamente afectaría a la difusión a través de la barrera placentaria), se sabe que muchas inmunoglobulinas atraviesan la placenta y llegan a la sangre fetal; por otro lado, hay datos que permiten asegurar que varios FAME biológicos (infliximab, etanercept, etc.) realmente atraviesan la placenta, detectándose niveles significativos en la sangre del cordón umbilical de los niños al nacer, nacidos de madres que estaban usando dichos FAME durante el embarazo.

Muchos de los medicamentos biológicos son excretados con la **leche materna**, lo que implica un incremento del riesgo de infecciones (debido al efecto inmunosupresor sobre determinados mecanismos defensivos) para el lactante. Por este motivo, se desaconseja la lactancia materna durante el tratamiento con FAME. En los casos en los que se interrumpe el tratamiento con FAME, no es aconsejable recurrir a la lactancia materna en al menos 3-5 meses tras la suspensión.

UTILIZACIÓN DE VACUNAS

No se recomienda la administración de vacunas vivas a niños alimentados con lactancia materna durante los siguientes 3-5 meses después de la última dosis de FAME administrado a la madre. En general, los pacientes con artritis reumatoide responden algo peor a la vacuna antineumocócica que las personas sanas. Sin embargo, no hay diferencias de respuesta entre los pacientes con artritis reumatoide tratados con FAME biológicos (en particular los anti-TNF) y FAME convencionales, por ello recomienda la vacunación algunas semanas **antes de empezar estos tratamientos**, ya que una de las complicaciones más frecuentes son las infecciones de vías respiratorias, y dentro de ellas las neumonías por neumococo revisten especial gravedad. La vacunación específica puede reducir el riesgo de este tipo de complicaciones.

USO DE AINE

La utilización de antiinflamatorios no esteroídicos (AINE) está muy extendida entre la población general y, especialmente en los pacientes con enfermedades reumáticas y muy particularmente en aquellos con artritis reumatoide, considerando que el dolor, la inflamación y la rigidez articular están presentes en mayor o menor grado en todos estos pacientes.

Es bien conocido el perfil toxicológico de los AINE, especialmente en lo que se refiere a tres aspectos: digestivo (úlcera péptica, hemorragia digestiva), cardiovascular (infarto de miocardio, trombosis cerebral, agravamiento de la hipertensión y de la insuficiencia cardíaca) y respiratorio (rerudecimiento del asma, espasmos bronquiales). Obviamente, la existencia o el historial de patologías asociadas a estos tres ámbitos obligan a una especial precaución de uso de los AINE o, incluso, evitar directamente tal uso.

Se ha indicado al **paracetamol** – que carece de efectos antiinflamatorios significativos, dado su mínima acción sobre la síntesis de prostaglandinas – como la alternativa natural a los AINE en cuadros en los que estos pudieran presentar un exceso de riesgo. Sin embargo, el paracetamol – especialmente cuando se emplea en dosis elevadas: 1 g/6-8 h) tampoco está exento de riesgos. Es bien conocida su toxicidad hepática y, por otro lado, el paracetamol – a dosis altas – también puede agravar la dificultad respiratoria de los pacientes con asma, e incrementar el riesgo de úlcera péptica y hemorragia digestiva.

Aunque los riesgos digestivos, cardiovasculares y respiratorios son extensibles a todos los AINE, sin embargo no todos ellos están asociados al mismo nivel de riesgo, ni todas las personas responden de la misma manera (al menos, con la misma intensidad). Por ello, en pacientes con los antecedentes comentados es recomendable que su médico establezca el AINE y la posología menos problemáticos, haciendo sucesivas pruebas controladas y personalizadas en cada paciente. Con todo, el paracetamol parece una alternativa atractiva cuando los AINE están sujetos a restricciones, siempre que las dosis empleadas no sean elevadas y teniendo en cuenta que el paracetamol – aunque es un buen analgésico – carece de efectos antiinflamatorios significativos.

Aproximadamente, un 10% de los pacientes asmáticos pueden empeorar cuando recibe un AINE, aunque la mayor parte de los pacientes con asma leve no presentan estas reacciones. En caso de encontrarse entre los enfermos que empeoran de su asma, puede considerarse el uso de coxibes (inhibidores selectivos de la COX-2), como celecoxib o etoricoxib, que se han mostrado ser algo más seguros en pacientes con asma.

ALIMENTACIÓN

No se ha demostrado en términos científicos que el tipo de alimentación tenga un efecto directo sobre la evolución de la artritis reumatoide, aunque varios estudios epidemiológicos apuntan a que determinados alimentos como el aceite de oliva, el pescado graso (azul), las frutas y las verduras – en definitiva, la dieta mediterránea – pueden tener un cierto efecto protector no solo sobre la propia enfermedad sino también sobre muchas de sus principales complicaciones, especialmente las cardiovasculares.

En cualquier caso, lo que sí se ha constatado es que la obesidad es un importante factor de agravamiento de la artritis reumatoide y, consecuentemente, la asesoría dietética debe ir encaminada hacia una dieta variada y ajustada a la finalidad de normalizar el peso a un índice de masa corporal por debajo de 30 kg/m^2 e idealmente lo más próximo posible a 25 kg/m^2 .

BIBLIOGRAFÍA

- Alfaro Lara R, Espinosa Ortega HF, Arce Salinas CA, et al; PRECIS study group. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin.* 2017 Aug 31. pii: S1699-258X(17)30196-1. doi: 10.1016/j.reuma.2017.07.020. Disponible en: <http://www.reumatologiaclinica.org/en/pdf/S1699258X17301961/S200/>
- Álvarez Nemegyei J, Buenfil Rello FA, Pacheco Pantoja EL. Association between body composition and disease activity in rheumatoid arthritis. A systematic review. *Reumatol Clin.* 2016; 12(4): 190-5. doi: 10.1016/j.reuma.2015.09.001. Disponible en: <http://www.reumatologiaclinica.org/en/pdf/S2173574316300296/S300/>
- Bessette L, Khrashti M, Kivitz AJ, Kaliyaperumal A, Grantab R, Poulin-Costello M, et al. Single-Arm Study of Etanercept in Adult Patients with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Who Failed Adalimumab Treatment. *Rheumatol Ther.* 2017 Sep 12. doi: 10.1007/s40744-017-0079-x.
- Burgos Vargas R, Cardiel M, Xibillé D, Pacheco Tena C, Pascual Ramos V, Abud Mendoza C, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in patients from Mexico with rheumatoid arthritis: Pooled efficacy and safety analyses from Phase 3 and LTE studies. *Reumatol Clin.* 2017 May 25. pii: S1699-258X(17)30097-9. doi: 10.1016/j.reuma.2017.04.006. Disponible en: <http://www.reumatologiaclinica.org/en/pdf/S1699258X17300979/S200/>
- Danza Á, Graña D, Goñi M, Vargas A, Ruiz-Irastorza G. Hidroxicloroquina en enfermedades autoinmunes. *Rev Med Chil.* 2016; 144(2): 232-40. doi: 10.4067/S0034-98872016000200012. Disponible: <http://www.scielo.cl/pdf/rmc/v144n2/art12.pdf>
- European Medicines Agency (EMA). Baricitinib®. European Public Assessment Report (EPAR). EMA/13493/2017. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004085/WC500223725.pdf
- European Medicines Agency (EMA). Xeljanz®. European Public Assessment Report (EPAR). EMA/CHMP/853224/2016; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004214/WC500224913.pdf
- Fernández-Llanio Comella N, Fernández Matilla M, Castellano Cuesta JA. Have complementary therapies demonstrated effectiveness in rheumatoid arthritis? *Reumatol Clin.* 2016; 12(3): 151-7. doi: 10.1016/j.reuma.2015.10.011. Disponible en: <http://www.reumatologiaclinica.org/en/pdf/S1699258X15001862/S300/>
- Fundación Española de Reumatología. <https://inforeuma.com/>
- Geneen L, Moore R, Clarke C, Martin D, Colvin L, Smith B. Actividad física y ejercicio para el dolor crónico en adultos: un resumen de revisiones Cochrane. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017 Issue 1. Art. No.: CD011279. DOI: 10.1002/14651858.CD011279. Disponible en: <http://www.bibliotecacochrane.com/BCPGetDocument.asp?SessionID=%2012107671&DocumentID=CD011279>
- Graudal N, Hubeck-Graudal T, Tarp S, Christensen R, Jürgens G. Effect of combination therapy on joint destruction in rheumatoid arthritis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2014; 9(9): e106408. doi: 10.1371/journal.pone.0106408. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4171366/pdf/pone.0106408.pdf>
- Harrold LR, John A, Best J, Zlotnick S, Karki C, Li Y, et al. Impact of rituximab on patient-reported outcomes in patients with rheumatoid arthritis from the US Corrona Registry. *Clin Rheumatol.* 2017 Jul 17. doi: 10.1007/s10067-017-3742-2. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5554472/pdf/10067_2017_Article_3742.pdf
- Keystone EC, Taylor PC, Tanaka Y, Gaich C, DeLozier AM, Dudek A, et al. Patient-reported outcomes from a phase 3 study of baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis: secondary analyses from the RA-BEAM study. *Ann Rheum Dis.* 2017 Aug 10. pii: annrheumdis-2017-211259. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211259. Disponible en: <http://ard.bmjjournals.org/content/early/2017/09/04/annrheumdis-2017-211259.full.pdf>
- Keystone EC, Genovese MC, Schlichting DE, de la Torre I, Beattie SD, Rooney TP, Taylor PC. Safety and Efficacy of Baricitinib Through 128 Weeks in an Open-label, Longterm Extension Study in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* 2017 Aug 15. pii: jrheum.161161. doi: 10.3899/jrheum.161161.
- Lin CT, Huang WN, Hsieh CW, Chen YM, Chen DY, Hsieh TY, Chen YH. Safety and effectiveness of tocilizumab in treating patients with rheumatoid arthritis – A three-year study in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2017 Jul 1. pii: S1684-1182(17)30105-6. doi: 10.1016/j.jmii.2017.04.002. Disponible en: [http://www.e-jmii.com/article/S1684-1182\(17\)30105-6/pdf](http://www.e-jmii.com/article/S1684-1182(17)30105-6/pdf)
- Negrei C, Bojinca V, Balanescu A, Bojinca M, Baconi D, Spandidos DA, et al. Management of rheumatoid arthritis: Impact and risks of various therapeutic approaches. *Exp Ther Med.* 2016; 11(4): 1177-83. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4812232/pdf/etm-11-04-1177.pdf>

- **Pasma A, Schenk CV, Timman R, Busschbach JJ, van den Bernt BJ, Molenaar E, et al.** Non-adherence to disease-modifying antirheumatic drugs is associated with higher disease activity in early arthritis patients in the first year of the disease. *Arthritis Res Ther.* 2015; 17: 281. doi: 10.1186/s13075-015-0801-4.
- **Philbin M, Niewoehner J, Wan GJ.** Clinical and Economic Evaluation of Repository Corticotropin Injection: A Narrative Literature Review of Treatment Efficacy and Healthcare Resource Utilization for Seven Key Indications. *Adv Ther.* 2017 Jun 28. doi: 10.1007/s12325-017-0569-9. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5565664/pdf/12325_2017_Article_569.pdf
- **Scott IC, Ibrahim F, Simpson G, Kowalczyk A, White-Alao B, Hassell A, et al.** A randomised trial evaluating anakinra in early active rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016; 34(1): 88-93.
- **Smolen JS, Landewé R, Bijlsma F, et al.** EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(6): 960-77. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715. Disponible en: <http://ard.bmjjournals.org/content/76/6/g60>
- **Sociedad Española de Reumatología.** Manual SER de enfermedades reumáticas. 6^a ed. ISBN 978-84-9022-905-7 (2014). Disponible en: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2015/10/Manual-SER.pdf>
- **Strand V, Balsa A, Al-Saleh J, Barile Fabris L, Horiuchi T, Takeuchi T, et al.** Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review. *BioDrugs.* 2017 Jun 13. doi: 10.1007/s40259-017-0231-8. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5548814/pdf/40259_2017_Article_231.pdf
- **Tornero Molina J, Ballina García FJ, Calvo Alén J, Caracuel Ruiz MÁ, Carbonell Abelló J, López Meseguer A, et al.** Recommendations for the use of methotrexate in rheumatoid arthritis: up and down scaling of the dose and administration routes. *Reumatol Clin.* 2015; 11(1): 3-8. doi: 10.1016/j.reuma.2014.02.012. Disponible en: <http://www.reumatologiaclinica.org/en/pdf/S2173574314000872/S300/>
- **Wakabayashi H, Inada H, Nishioka Y, Hasegawa M, Nishioka K, Sudo A.** Efficacy of Switching from Infliximab to Subcutaneous Golimumab in Patients with Rheumatoid Arthritis to Control Disease Activity or Adverse Events. *Drugs R D.* 2017; 17(1): 233-9. doi: 10.1007/s40268-016-0162-8. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5318330/pdf/40268_2016_Article_162.pdf
- **Weijers L, Baerwald C, Mennini FS, Rodríguez Heredia JM, Bergman MJ, Choquette D, et al.** Cost per response for abatacept versus adalimumab in rheumatoid arthritis by ACPA subgroups in Germany, Italy, Spain, US and Canada. *Rheumatol Int.* 2017; 37(7): 1111-23. doi: 10.1007/s00296-017-3739-9. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5486786/pdf/296_2017_Article_3739.pdf