



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
RECEPTOR DE GM-CSF COMO DIANA EN
LA ARTRITIS REUMATOIDE.
MAVRILIMUMAB.**

Autor: Alejandro Menchero Jariod

Fecha: Junio 2019

Tutor: Covandonga Álvarez Álvarez

Índice

1.	Resumen-Abstract	3
2.	Introducción	4
2.1	¿Qué es la Artritis Reumatoide?	4
2.2	¿Quién padece AR?.....	4
2.3	Etiología	4
2.4	Clínica y diagnóstico.....	5
2.5	Anatomía patológica	8
2.6	Fisiopatología	9
2.7	Tratamiento	10
2.7.1	Tratamiento sintomático.....	10
2.7.2	Tratamiento de fondo	11
2.7.3	Otros tratamientos	12
3.	Objetivos.....	13
4.	Material y métodos	13
5.	Resultados y discusión.....	13
5.1	La diana: GM-CSF y su receptor	13
5.2	Relación GM-CSF y RA	14
5.3	Evidencia y eficacia. Principales estudios clínicos.	16
6	Conclusiones	18
7	Bibliografía	19

1. Resumen-Abstract

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la inflamación crónica del tejido sinovial en articulaciones distales de forma simétrica cuya historia natural sin tratamiento lleva a una destrucción parcial de hueso y cartílago produciendo deformaciones e incapacidad, teniendo por lo tanto un impacto importante en la calidad de vida del paciente. En España, afecta aproximadamente al 0,5% de la población.

Hoy en día existe una estrategia terapéutica bien establecida, centrada en un tratamiento precoz que ha demostrado mayor éxito terapéutico, y unos objetivos muy ambiciosos. Dicho tratamiento, por su parte, se basa en los llamados fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), como terapia principal para frenar el avance de la enfermedad, acompañado también de un tratamiento sintomático.

Aun siendo una enfermedad muy beneficiada por la investigación en los últimos años, existe un importante porcentaje de pacientes que no logran alcanzar el objetivo buscado. Aquí entran en juego una serie de medicamentos, tanto biológicos como de síntesis, que se encuentran en esta fase de desarrollo. Dentro de ellos, nos centramos en Mavrilimumab (MVL), cuya diana (receptor de GM-CSF) no había sido utilizada antes para el tratamiento de esta patología y está obteniendo buenos resultados, principalmente por la rápida respuesta que induce y la duración de esta tras dejar de administrar el fármaco.

Rheumatoid Arthritis (AR) is an autoinmune disease characterized by simetric, chronic inflammation of the synovial tissue of distal joints, whose natural course without treatment leads to a partial destruction of bone and cartilage producing deformations and disability, therefore having a high impact on the quality of life of the patient. In Spain, it affects approximately 0,5% of the population

Nowadays, we have a well established therapeutic strategy, based on an early treatment wich has shown to be more likely to achieve therapeutic success, and very ambitious goals. Such treatment, on the other hand, is focused on the so called Disease Modifying Antirrhematic Drugs (DMARD), as the main therapy to slow the progression of the disease, accompanied of a symptomatic treatment.

Even tough a well benefiary for the research in the recent years, there is a group of patients who still can't reach the therapeutic goals. Here come into play a series of drugs, botch biological and synthetic, wich are still in clinical trials. Within them, we are focusing on Mavrilimumab (MVL), wich target (GM-CSF receptor) has never been used before to treat this patology, and its getting good results, principaly for the fast response it induces and because of how long this response lasts after it lasts after stopping to recieve it.

2. Introducción

2.1 ¿Qué es la Artritis Reumatoide?

La AR es una enfermedad autoinmune caracterizada por la inflamación crónica del tejido sinovial de la articulación. Como artritis, tenemos que entender precisamente la inflamación de esas articulaciones. Por su parte, el término reumatoide hace referencia a reuma, que, aunque realmente no aparece como tal en los libros de medicina, cuenta con una especialidad médica encargada de tratar este tipo de trastornos que tienen en común la afección del aparato locomotor: la reumatología.

Afecta principalmente a articulaciones periféricas como dedos de manos o pies de forma simétrica, teniendo como principales síntomas la rigidez, dolor y tumefacción. En su curso natural y sin tratamiento, acabaría por provocar daño en el cartílago y el hueso, produciendo deformaciones y limitando la movilidad y con ella la calidad de vida del paciente. De igual manera, también produciría manifestaciones extraarticulares cardiacas, pulmonares, cutáneas, etc.

Dentro de la AR, cabe hacer especial mención a una variante cuya principal diferencia es la edad de inicio: la artritis reumatoide juvenil. La debemos incluir dentro del grupo de la Artritis Idiopática Juvenil, que engloba distintas patologías caracterizadas por la inflamación crónica de las articulaciones en menores de 16 años, con al menos 6 semanas de duración y de causa desconocida. La poliartritis con factor reumatoideo +, que sería la variante más similar a la AR corresponde entre al 2 y al 7% del total.

2.2 ¿Quién padece AR?

Podemos afirmar que la AR es una enfermedad de distribución mundial, con una **prevalencia** aproximada de entre el 0,2 y 1,2% (0,5% si hablamos de España), y una mayor frecuencia en mujeres (0,6%) que en varones (0,2%) y en áreas urbanas (1). Todo esto fue tratado en el estudio EPISER en 1998 y 1999 en España. (Sociedad Española de Reumatología. Estudio EPISER. Prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población adulta española. Madrid: Sociedad Española de Reumatología; 2001.)

A la hora de estudiar la **incidencia** se plantean más problemas que con la prevalencia, principalmente debido a una falta de uniformidad a la hora de definirla o en cuando establecer el comienzo, por lo que vamos a encontrar muchos estudios con resultados dispares entre ellos o poco consistentes. En España tenemos el estudio SERAP de la Sociedad Española de Reumatología, que estimó la incidencia a partir de un registro de AR precoz. En el mismo estudio se estimó la incidencia de artritis precoz (si llevaban menos de 6 meses en el registro) y de AR (más de 6 meses en el registro). La incidencia anual de la artritis de temprano comienzo fue de 24,7 por cada 100.000 habitantes, y la de AR de 8,3 por cada 100.000. Por sexos, tenemos 11,3 casos por 100.000 mujeres y 5,2 casos por 100.000 hombres (2). Respecto a la edad de inicio, suele ser más común en adultos entre los 40 y 60 años que en adultos jóvenes.

Cuando hablamos de AIJ, la **incidencia** en países desarrollados es de 8-14 por cada 100.000 niños, mientras que la **prevalencia** es de 60-80 por 100.000.

2.3 Etiología

Aunque sabemos que es un trastorno autoinmune, las causas que lo desencadenan todavía no están completamente esclarecidas. Aún con esto, hoy podemos decir que parece partir de la

interacción de un antígeno – no sabemos si externo o propio – con el sistema inmune del paciente, provocando la consiguiente cascada de reacciones que vemos reflejada en los síntomas. A esto parece sumarse una **predisposición genética**, pero no todos los casos se justifican por ella. Así, los investigadores se han planteado otros posibles mecanismos que la desencadenen, entre los que podemos destacar la **infección** previa de un virus o bacteria que provoque esa activación del sistema inmune y, aunque no existen pruebas concluyentes acerca de ningún microorganismo en concreto, resulta interesante mencionar la posible relación con la periodontitis. También hay una serie de **factores hormonales** relacionados con estrógenos y progesterona, o **factores ambientales** como el tabaco o la obesidad.

Si nos centramos en la AIJ, sí hay mayor evidencia cuando se habla de una infección previa: estudios han mostrado una asociación significativa entre el desarrollo de la enfermedad y la infección por Parvovirus B19 (3). El virus de Epstein-Bar (EBV), también ha sido señalado como promotor. No sólo se podría atribuir a virus, ya que otros estudios han mostrado una posible asociación con infección por parte de bacterias, en concreto con *Chlamydomphila pneumoniae* y otras infecciones por estreptococos. Sin embargo, estos estudios no ofrecen una asociación inequívoca y deben ser tratados más a fondo. (4)

- **Base genética:** existen varios estudios que demuestran una asociación significativa entre determinados genes y el desarrollo de la AR. En concreto, resultan especialmente importantes algunos alelos que codifican para el complejo mayor de histocompatibilidad, pudiendo incluso aportar información extra acerca del porvenir de la enfermedad (si será más agresiva, erosiva, etc.). Existen otros menos estudiados como los codificantes de la proteín Tyr-k, y podemos afirmar que muchos otros todavía no identificados. (5)
- **Tabaco:** unido a los factores genéticos (MHC-II) se comprobó cómo el hábito tabáquico aumentaba las probabilidades de encontrar anticuerpos anti-péptidos citrulinados (6) que a su vez parecen tener relación con el comienzo de la respuesta inmune.
- **Nutrición:** hay diversos estudios que han buscado relación entre distintos factores nutricionales y el desarrollo de la AR. Entre ellos, vamos a tener como factores de protección el consumo de pescado (debido al omega-3) (7) o, posibles factores de riesgo como el consumo de sal o bebidas azucaradas. (8)
- **Factores hormonales:** se cree que puede ser la principal causa por la que vamos a encontrar más AR en mujeres que en hombre, pero deben ser más profundamente estudiados, ya que no hay todavía nada dilucidado con seguridad respecto a ellos. Aun así, resulta interesante mencionar algunos estudios en los que se han obtenido resultados interesantes: según algunos estudios los estrógenos parecen tener ambos efectos pro y antiinflamatorio, pero se ha visto como determinadas situaciones que implican un aumento o disminución del nivel de estrógenos pueden suponer situaciones de mayor riesgo o de mayor seguridad, respectivamente. Así, tendremos como ejemplo de falta de estrógenos la menopausia, (9), mientras que el tratamiento con anticonceptivos orales -y el crecimiento del nivel de estrógenos que implica- nos demostraría cómo pueden suponer un factor de protección, dependiendo sobre todo de la duración del tratamiento. (10). Sin embargo, no deja de ser un tema algo controvertido y necesitamos profundizar más para poder afirmar algo con seguridad.

2.4 Clínica y diagnóstico

El diagnóstico de la AR se basa fundamentalmente en la clínica, dado que no existe una prueba bioquímica con la suficiente especificidad y sensibilidad para, a través de ella, poder

afirmar que estamos ante un nuevo caso. Nos encontramos ante una patología muy heterogénea donde la evolución va a variar de un paciente a otro, hecho que dificulta aún más establecer un diagnóstico claro. Es por esta posible subjetividad a la hora de hacerlo (tanto por parte del médico al evaluar los síntomas, como por parte del paciente a la hora de acudir a consulta, etc.) que tanto las HAS como el Consenso Internacional proponen una evaluación en tres etapas:

1. Identificación de un reumatismo inflamatorio incipiente.
2. Descartar otros posibles reumatismos inflamatorios, a través del diagnóstico diferencial.
3. Buscar elementos que orienten en la evolución, de forma que podamos ver si va a llegar a una poliartritis crónica y erosiva.

En los últimos años, ha habido una serie de avances respecto al entendimiento de la AR y, con ella, respecto al tratamiento. Los cambios en la estrategia terapéutica, enfocada principalmente a conseguir la remisión de la enfermedad, sumadas a las limitaciones de los anteriores criterios de 1987 para detectar una AR temprana, han supuesto la necesidad de revisar y redirigir estos criterios de forma que faciliten el diagnóstico de una AR precoz. Es por ello que en 2010 se publican los *Nuevos criterios de clasificación de la AR* por parte de la ACR (American College of Rheumatology) y EULAR (European League Against Rheumatoid Arthritis), aplicables a pacientes con una sinovitis clínica comprobada por un reumatólogo, y que no se corresponde con otro diagnóstico más que con una AR. Según la siguiente tabla, podemos diagnosticar una AR cuando la puntuación total suma 6 o más.

Afectación articular	
1 articulación grande afectada	0
2-10 articulaciones grandes afectadas	1
1-3 articulaciones pequeñas afectadas	2
4-10 articulaciones pequeñas afectadas	3
> 10 articulaciones pequeñas afectadas	5
Serología	
FR y ACPA negativos	0
FR y/o ACPA positivos bajos (< 3 VN)	2
FR y/o ACPA positivos alto (> 3 VN)	3
Reactantes de fase aguda	
VSG y PCR normales	0
VSG y/o PCR elevadas	1
Duración	
<6 semanas	0
≥6 semanas	1

ACPA: anticuerpos contra péptidos citrulinados; FR: factor reumatoide; PCR: proteína C reactiva; VN: valor normal; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Figura 1 Criterios de clasificación de AR, 2010.

Vemos en estos criterios como a parte de la sintomatología, cobran gran importancia determinados parámetros bioquímicos:

Síndrome biológico inflamatorio: resulta lógico esperar una serie de mediadores inflamatorios inespecíficos dada la naturaleza de la enfermedad, como puede ser un aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG) o de la proteína C reactiva (CRP). Aunque la no positividad de estas pruebas no puede utilizarse para descartar la AR, aparecerá positivo en torno al 90% de los casos de AR.

Factor reumatoideo (FR): autoanticuerpo normalmente IgM, dirigido siempre contra la IgG. Al comienzo puede resultar negativa, pero normalmente se volverá positiva. Un valor

elevado de FR al principio suele implicar un pronóstico desfavorable (11), con una progresión radiológica más marcada. Algunos tipos de FR concretos también aportan información específica sobre la evolución del paciente; por ejemplo, la presencia de FR IgA parece asociarse con una forma de AR más grave con manifestaciones extraarticulares más marcadas (12). Lo encontraremos en aproximadamente el 80-85% de los casos, pero nuevamente su presencia no tiene por qué implicar una AR.

Anticuerpos antipéptidos citrulinados (ACPA): se trata de autoanticuerpos ante una serie de proteínas que han sufrido una modificación postraducciona de citrulinación, en un residuo de arginina. Se pierde la tolerancia ante proteínas propias, de forma que se produce estimulación del sistema inmune, con la producción de autoanticuerpo que supone. De cara al interés en la práctica clínica, un estudio de la Sociedad Española de Reumatología determinó que el inmunoanálisis de un péptido citrulinado de fibrinógeno tiene mayor valor diagnóstico de cara a detectar una AR temprana que el FR, además de permitir la identificación de pacientes con una mayor actividad. También dan información sobre la progresión radiológica (13).

En el curso natural de la enfermedad, que podemos dividir de forma general en 6 fases (A-F), asumimos que cuando confluyen los factores genéticos con los ambientales se comienzan a producir los autoanticuerpos y por ende la autoinmunidad. No son instantáneos los primeros síntomas, sino que comienzan a hacerse más notables cuando se perpetua la inflamación, cronificándose. Este periodo se conoce como **pre-artritis**. Es esta situación de autoinmunidad previa a la sintomatología que pone de relieve la importancia de FR y ACPA por su carácter predictor de la enfermedad, de forma que detectándose a tiempo supondrían una ventaja a la hora de implantar el tratamiento.

De forma general, la patogenia de la AR podemos dividirla en 6 fases:

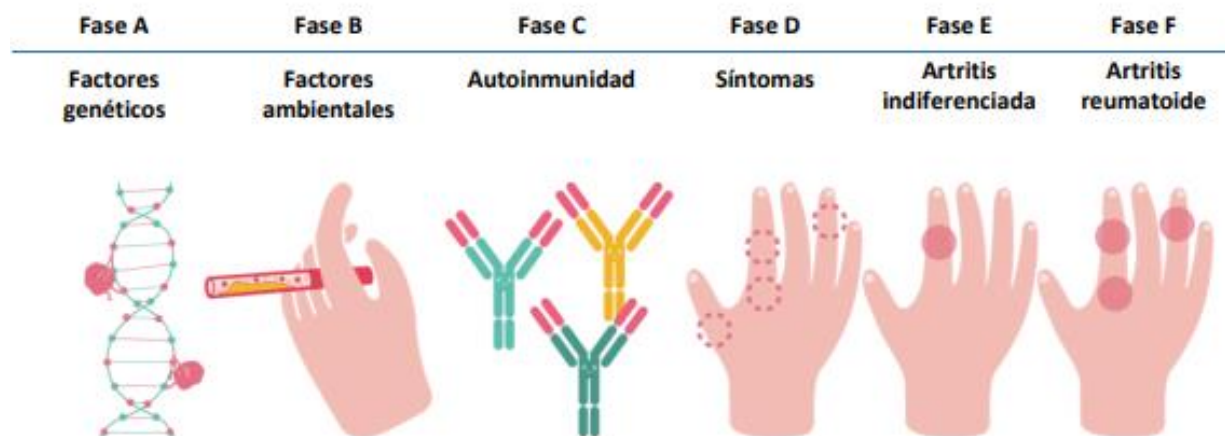


Figura 2 Cronología AR

Debido al carácter multifactorial que tiene, es muy difícil definir en punto en el que podamos decir que se pasa de una pre-artritis a una artritis reumatoide propiamente dicha. Algunos autores hablan del comienzo de la artritis desde el nacimiento por la predisposición genética y presentan cómo con el paso del tiempo se van dando una serie de factores que acaban llevando a la aparición de los síntomas, mientras que otros se limitan a dicha aparición (es decir, a partir de la fase D).

A esta dificultad se le debe sumar que no tiene un único modo de inicio común a todos los pacientes, sino que existe una amplia clasificación en base a la intensidad de los síntomas, nº

de articulaciones afectadas, otro tipo de manifestaciones, etc. Aun así, sin importar el modo de comienzo, va a estar caracterizada por las manifestaciones tendinosas -tendosinivitis-.

La historia natural de la enfermedad sin tratamiento lleva a un agravamiento de los síntomas, normalmente quedando secuelas de forma residual tras accesos evolutivos o brotes. El mecanismo de estos brotes, de igual forma, no está completamente claro. La evolución más común pasa por un desarrollo de la lesión articular a lo largo de los años, con una intensidad muy variable de un individuo a otro. Tenemos formas bastante agresivas que llevarían a una incapacidad considerable al cabo de prácticamente 1 o 2 años, o podemos tener AR a priori benignas, que con un tratamiento sencillo parecen remitir casi al completo sin dejar secuelas.

Entonces, vemos cómo vamos a tener fases de mayor acentuación de los síntomas o brotes y fases de remisión. En estos brotes, destacamos las **manifestaciones articulares**: la inflamación constante se manifiesta a través del dolor, la tumefacción y la rigidez por lo mañana de aproximadamente una hora duración. Pueden darse lesiones osteocartilaginosas y ligamentosas que acaban en deformaciones permanentes, con la consiguiente pérdida de funcionalidad, aunque son circunstancias previsibles en la mayoría de los casos. Las articulaciones más afectadas son: manos (90%), muñecas (70%), pies, rodillas, lesión, codos, etc.

Con el tiempo, se empiezan a tener **manifestaciones extraarticulares**, hecho que pone de manifiesto el carácter sistémico de la enfermedad. Estas también van a ser bastante heterogéneas: algunas llegan a ocupar un primer plano comprometiendo el pronóstico vital del paciente, y otras pueden llegar a pasar desapercibidas, de forma que se detectan a la hora de hacer la autopsia. Las más frecuentes son:

- Nódulos reumatoideos
- Manifestaciones cardiovasculares.
- Manifestaciones pleuropulmonares
- Manifestaciones hematológicas
- Vasculitis.

2.5 Anatomía patológica

Para entender qué ocurre en la enfermedad, primero debemos dar unas pinceladas a la anatomía normal del principal foco de la enfermedad, la articulación. La articulación es la estructura que conecta dos huesos entre sí, pudiendo ser fijas o móviles, estas últimas más afectadas en AR. Dentro, tenemos que diferenciar sus principales componentes (fig. 3):

Los **huesos** son la estructura principal de la articulación. Según la forma de los extremos, el encaje será de un tipo u otro, definiendo si serán móviles o no. El **cartílago articular** es la

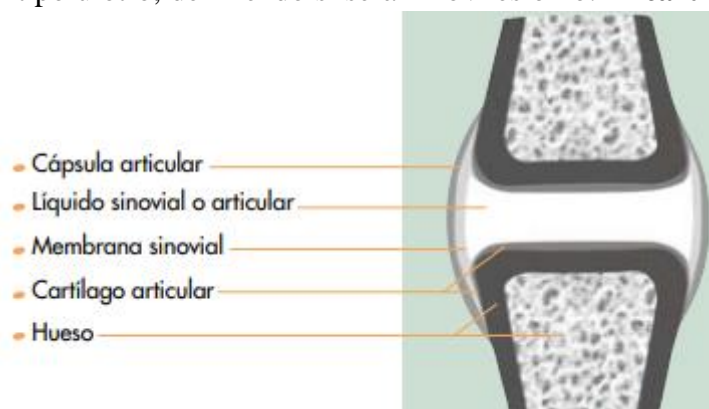


Figura 3. Componentes articulación sana

capa de tejido elástico que evita la fricción entre los huesos, su grosor varía según dónde se encuentre. La **cápsula articular**, por su parte, engloba y protege a todo el conjunto de estructuras de la articulación con una membrana externa más resistente y una interna más blanda denominada **membrana sinovial**, tejido conectivo con fibras elásticas que tapiza la superficie interna de la cápsula articular y fabrica el líquido sinovial, lubricante que reduce la fricción entre las distintas estructuras. También tiene una cierta población de células inmunitarias, por lo que resulta lógico pensar que es en esta membrana en concreto donde vamos a encontrar gran parte de la fisiopatología de la AR. (14)

La afección principal es la inflamación de esta membrana, proceso denominado **sinovitis**. Como en cualquier proceso inflamatorio tenemos una migración e infiltración de distintas partículas inmunitarias al interior de la cápsula, momento en el que se dan los primeros síntomas de dolor y rigidez. La situación se torna más complicada cuando esta sinovitis se hace crónica, y se va formando alrededor de la membrana un tejido cicatricial y duro, lo que se conoce como **pannus**. Es este tejido el que sigue penetrando en la articulación, llegando al cartílago e incluso los extremos de los huesos si la enfermedad no es tratada. Esto provocaría la erosión, reflejada con deformaciones y pérdida de movilidad.



Figura 4 Articulación con AR

2.6 Fisiopatología

Como ya hemos comentado antes, no está completamente claro el principal mecanismo desencadenante del proceso, pero si tenemos una imagen molecular de los que acaban produciendo y cronificando la respuesta inflamatoria crónica.

Todo pasa por una activación de los linfocitos T CD4+ (LT efectores) en la membrana sinovial, y su posterior diferenciación hacia LTh1 o LTh17. Los LT también van a estimular la generación de LB, siendo estos últimos los responsables de la aparición de los autoanticuerpos (FR y ACPA) y de una activación exacerbada y constante de la vía del complemento en el interior de la articulación.

Los LT efectores también van a activar macrófagos (Ms) y fibroblastos sinoviales, que también liberan su propia batería de citoquinas, destacando **TNF- α** , **IL-6** y **GM-CSF**. Como su inhibición ha supuesto un gran avance en la terapéutica, nos vamos a detener brevemente en el **TNF- α** . Va a aumentar la permeabilidad de la membrana favoreciendo la captación de un mayor número de células inmunitarias, ayudando a perpetuar la inflamación. También ejerce un papel fundamental en la erosión del hueso, favoreciendo la inhibición de la osteogénesis.

La **IL-6** también se ha visto especialmente aumentada, y se ha comprobado cómo su neutralización con Tocilizumab (TCZ) supone otra opción terapéutica. (15) Promueve la diferenciación de los LB hacia células plasmáticas y contribuye a cronificar la inflamación por estimulación de los Fs.

Es bien conocido igualmente que los **LTh 17** tienen un papel fundamental en el desarrollo de la autoinmunidad, no sólo en la AR sino en gran cantidad de patologías. Normalmente se detecta su presencia por la secreción de la **IL-17**, que nuevamente ha demostrado tener un papel fundamental en la inflamación y destrucción de cartílago y hueso. Esto se corroboró viendo que, tras su inhibición con Ixekizumab, los pacientes mostraban una buena respuesta con remisión de los síntomas. (16)

En definitiva, aunque no se sepa con certeza qué es lo que inicia toda esta secuencia de señales, lo que podemos ver claramente es cómo se ponen en marcha una serie de mecanismos inflamatorios que se retroalimentan entre ellos, haciendo que la inflamación continúe desarrollándose a no ser que se tomen medidas cuanto antes.

2.7 Tratamiento

Una vez es diagnosticada la AR, comenzamos el tratamiento, encaminado al control de la inflamación y evitar las secuelas estructurales y las comorbilidades. Para ello, debemos combinar la rápida administración de un FAME (es aquí donde veríamos la importancia de un diagnóstico precoz) con un objetivo terapéutico ambicioso con revisiones frecuentes de la medicación, siempre dirigido a lograr la remisión de la enfermedad (17). Esta estrategia es llamada en reumatología *treat to target*, o tratamiento hasta objetivo. El aprovechar que la enfermedad está en sus comienzos para alcanzar un mayor beneficio terapéutico se denomina “ventana de oportunidad”.

Para la evaluación tanto del tratamiento como de la clínica de la enfermedad, existen una serie de escalas definidas:

- **ARC:** realmente se trata de una puntuación de la mejora, en porcentaje. Así, cuando hablamos de que un paciente ha alcanzado ACR50 quiere decir que ha mejorado un 50%. Tenemos ACR20, 50 y 70.
- **Escala DAS: Disease Activity Score.** Se calcula a partir de varias pruebas, con ayuda de un instrumento específico. Estas son, el nº de articulaciones inflamadas, valoración personal de cómo se encuentra el propio paciente y los últimos análisis de sangre. Cuando hablamos de DAS28 nos referimos a la simplificación utilizada en la práctica clínica para evaluar la enfermedad, donde se tendrán en cuenta sólo 28 articulaciones especificadas.

Tenemos que distinguir entre los fármacos que vamos a usar para tratar los síntomas de la enfermedad (tratamiento sintomático), y los fármacos que tienen el objetivo de frenar el avance de la enfermedad (tratamiento de fondo). Estos son los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), divididos a su vez en químicos o de síntesis (FAMEs), y biológicos (FAMEb). Dentro de los primeros tenemos que diferenciar entre los FAMEs clásicos (metotrexato, sulfasalazina, leflunomida), cuyo uso ha sido históricamente empírico y su mecanismo de acción no está del todo esclarecido y FAMEs dirigidos (FAMEd) (Tofacitinib, Baricitinib), diseñados específicamente para una molécula y cuyo mecanismo por lo tanto es bien conocido.

Además, como en cualquier otra enfermedad, hay una serie de medidas que pueden ayudar a mejorar la calidad de vida del paciente; esto sería, el tratamiento no farmacológico.

2.7.1 Tratamiento sintomático

AINEs: utilizados por su efecto antiinflamatorio y analgésico, el principal problema lo tendríamos con su toxicidad a nivel digestivo. Así, aunque ninguno prevalezca sobre otro, si

están dando buenos resultados y conviene seguir con este tratamiento un periodo largo en el tiempo, convendría plantearse el uso de los coxibs, ya que al ser inhibidores selectivos de la COX 2 tenemos menos probabilidades de desarrollar esos problemas digestivos (18) que sí sufriríamos con los AINEs clásicos (inhibidores también de COX1)

Glucocorticoides: debido a su rápido efecto, tienen gran utilidad en situaciones de emergencia. Recientemente parece haberse demostrado como una dosis baja durante un tiempo prolongado puede ayudar a frenar el daño osteocartilaginoso, pero sigue siendo algo controvertido (19). El principal uso que se le da es como “terapia puente” hasta que el tratamiento de fondo comienza a hacer efecto. Se basa en derivados de la prednisona y prednisolona vía oral, y la idea sería empezar con una dosis de entre 10 y 15 mg equivalente de prednisona al día e ir reduciéndolo gradualmente hasta eliminarlo en 3-6 meses. Si la retirada no es posible, se reduce la dosis hasta la CME. A pesar de los beneficios que puedan tener, cabe señalar que hay estudios que prueban como la corticoterapia a largo plazo en AR aumenta el riesgo de accidentes trombóticos y de infecciones graves. (20)

2.7.2 Tratamiento de fondo

Cuando hablamos de tratamiento de fondo, tenemos que saber que aparte de ofrecer una mejora en los síntomas debe tener un efecto en la progresión radiológica articular. Son los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

Dentro de los FAMEs clásicos, solo el metotrexato (MTX), la sulfasalacina (SLZ) y la leflunomida (LFM) han demostrado claramente frenar la progresión de la AR, comparados a un placebo. Por su parte, los FAMEd que han demostrado de forma sólida su eficacia son el Tofacitinib (TOF) y Baricitinib (BARI). También es importante tener en cuenta que hay que vigilar muy de cerca la tolerancia a los fármacos, dado que las interrupciones por efectos adversos (EA) llegan a hacerse frecuentes. Aunque la mayoría de estos EA no son graves, sí que hacen necesaria una estrecha vigilancia de la evolución del paciente.

La eficacia de los tratamientos de fondo han de valorarse en periodos suficientemente largos de tiempo, normalmente cada 6 meses revisamos si los objetivos están siendo alcanzados, teniendo en cuenta el mantenimiento, la remisión y la progresión radiológica. La terapia utilizada en cada momento debe responder al estado actual de la enfermedad. De manera esquemática, podemos presentar la estrategia terapéutica de la siguiente forma:

Fase I: Tras el diagnóstico de la AR incipiente, el tratamiento de primera línea va a ser el MTX. En caso de estar contraindicado vamos a utilizar SLZ o LFM, que han demostrado eficacia similar. A estas líneas, les añadiremos glucocorticoides a corto plazo a fin de alcanzar mejores resultados en menos tiempo, siempre recordando que es algo temporal, y deben abandonarse cuanto antes. Si los corticoides estuvieran contraindicados, podría plantearse una primera terapia triple con MTX, SLZ y LFM, ya que estudios han demostrado que cuanto se añaden corticoides en la combinación, las diferencias entre monoterapia con MTX y la triple terapia no son significativas, de forma que estaríamos incurriendo en un sobre uso de fármacos innecesario. A los 6 meses, comprobamos si se ha cumplido el objetivo del tratamiento: en caso de ser así, continuamos con la misma combinación; si no, pasaríamos a la siguiente fase.

Fase II: Tras el fracaso/intolerancia en la fase I, tenemos que tomar una decisión, según los valores de los parámetros que consideramos predictores de una AR más agresiva (FR y ACPA a título elevado, normalmente con lesiones articulares precoces). Si estos factores tienen unos valores que entran en la normalidad, y no hay ningún parámetro que nos alarme del rápido avance de la AR, cambiaríamos a otro FAMEs solo o en asociación, junto con glucocorticoides si fuera necesario. Mirándolo desde un punto de vista económico, lo ideal sería probar una triple terapia antes de pasar al tratamiento con un FAMEb, pero es cierto la triple terapia tarda en mostrar eficacia. Si no se alcanza el objetivo a los 6 meses, vamos a

comenzar a asociar los FAMEs con los medicamentos biológicos (FAMEb). Al hablar de medicamentos biológicos, lo normal es que los de primera línea sean anticuerpos monoclonales (AcMC) Anti-TNF- α (Adalimumab, Infliximab) como primera opción; pero tenemos otras opciones como pueden ser el Rituximab (AcMC anti CD20, en la superficie de los linfocitos B), Abatacept (AcMC anti CD28, en la superficie de los linfocitos T) o el Tocilizumab (AcMC anti R-IL6). Si el objetivo tampoco ha sido alcanzado en 6 meses, pasaríamos a la **fase III**. En cambio, si todo va como debería, seguimos con el mismo tratamiento.

Por otro lado, si al analizar al paciente vemos como la AR promete ser grave, pasaríamos directamente a la asociación de un FAMEs con un FAMEb.

Fase III: Aquí, tendríamos dos opciones. La primera sería añadir otro medicamento biológico al tratamiento de fondo convencional, cambiando el usado anteriormente por otro de los ya mencionados. Si seguimos sin cumplir el objetivo terapéutico, podemos seguir probando con otro de los FAMEb convencionales o bien pasar a la segunda opción, que consiste en utilizar TOF o BARI según las características del paciente. En cualquier caso, debe estar bien aclarado y justificado por qué se ha utilizado un FAMEb o un FAMEd o concreto (inhibidor JAK). Las indicaciones de la Sociedad Española de Reumatología en la Guía de Práctica Clínica dicen: *“En aquellos pacientes con indicación de tratamiento con FAME biológico o FAME dirigido en los que por cualquier razón no se pueden utilizar combinados con FAME convencionales, el grupo elaborador considera que el uso de inhibidores de JAK en monoterapia es una alternativa terapéutica adecuada”*.

2.7.3 Otros tratamientos

La AR es una enfermedad que debido a su carácter crónico necesita de una educación sanitaria al paciente, de forma que, con una serie de ejercicios adaptados, rehabilitación y el consejo dietético se facilite una mejora en calidad de vida. Por otro lado, también tenemos terapias alternativas o complementarias al tratamiento habitual.

Rehabilitación, con el objetivo de reducir el dolor y mejorar la capacidad funcional. En ella incluimos un programa de ejercicio físico aeróbico y de fortalecimiento muscular, ya que un metaanálisis ha mostrado que la actividad física reduce la fatiga y previene la osteoporosis. . Dentro de otras prácticas de terapia física, han mostrado un beneficio respecto a placebo el TENS (Estimulación Eléctrica Nerviosa Transcutánea) y el *láser de baja potencia*, reduciendo el dolor.

Infiltraciones de glucocorticoides, principalmente usados la metilprednisolona, triamcinolona y betametasona en presentación depot. No se realizan más de 3-4 infiltraciones en la articulación, y siempre separadas entre sí 3-4 semanas. El siguiente escalón en esta misma línea sería la **sinoviólisis química**, consistente en la administración intraarticular de un agente químico que produzca necrosis del tejido sinovial (el más usado es el tretróxido de osmio), aunque en un estudio no controlado mostró como hasta el 80% de los pacientes tuvo recurrencia de la sinovitis a los tres años. Por último, la **sinoviólisis radioisotópica** consiste en la administración de un radiofármaco, pero los ensayos clínicos publicados no han demostrado que ofrezca mejores resultados que la infiltración con glucocorticoides.

Tratamiento quirúrgico, normalmente cuando el tratamiento farmacológico y las otras terapias han fracasado. Indicada cuando la función articular no mejora o cuando el dolor persiste como síntoma incapacitante. Como con el tratamiento farmacológico, cuando se previene que no habrá mejora de otra forma y se realiza sin demorar, se obtienen mejores resultados. Una de las primeras opciones es la *sinovectomía quirúrgica*, aunque sólo reduce la inflamación y el dolor de forma temporal.

La *prótesis articular* es el medio quirúrgico más eficaz para detener la progresiva pérdida de capacidad funcional, siendo las de mayor frecuencia las de rodilla y cadera. Cuando el

deterioro es muy avanzado y la posibilidad de mejora aún con prótesis se indican las *artrodesis*, sobre todo al hablar de muñeca o tobillo. Por último, la *cirugía ortopédica del pie* tiene un papel muy importante al ser frecuente las deformidades.

Como hemos visto, hay gran cantidad de alternativas para el tratamiento de la AR, pero eso no evita que siga habiendo cierto porcentaje de enfermos -hasta el 30%- que no alcanzan los objetivos y, por tanto, su calidad de vida se ve comprometida y empeorada a los largo de los años. Por suerte, la AR ha sido una de las principales patologías beneficiadas por la investigación en los últimos años, dando esperanza a este grupo de no respondedores con novedosos fármacos dirigidos como pueden ser inhibidores específicos de la vía de las JAK-STAT (Decetinib, Upadacitinib) o algunos anticuerpos monoclonales dirigidos a distintas moléculas inflamatorias que toman parte en el proceso patológico.

En esta revisión bibliográfica, nos vamos a centrar en un anticuerpo monoclonal encargado de antagonizar de forma competitiva el receptor de GM-CSF, mavrilimumab.

3. Objetivos

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica acerca de la AR, las principales líneas de tratamiento actual y mostrar uno de los fármacos en investigación que prometen dar esperanza al grupo de personas que, a pesar de las alternativas ya comercializadas, no alcanzan el objetivo terapéutico. Se dará una visión general de lo que supone esta patología y posteriormente nos centraremos en el anticuerpo monoclonal Mavrilimumab, mostrando los resultados de ensayos clínicos llevados a cabo hasta la fecha.

4. Material y métodos

Para este trabajo, se han utilizado **bases de datos** científicas online como PubMed o Google Académico. En PubMed se han utilizado para los términos de búsqueda *rheumatoid arthritis* y posteriormente *rheumatoid arthritis AND Mavrilimumab*.

También se ha utilizado la **base de ensayos clínicos** (<https://clinicaltrials.gov/>) buscando el término *Mavrilimumab*.

Han resultado útiles también el libro **Harrison de Medicina Interna** (19º edición) y la **guía de práctica clínica** elaborada por la Sociedad Española de Reumatología (SER).

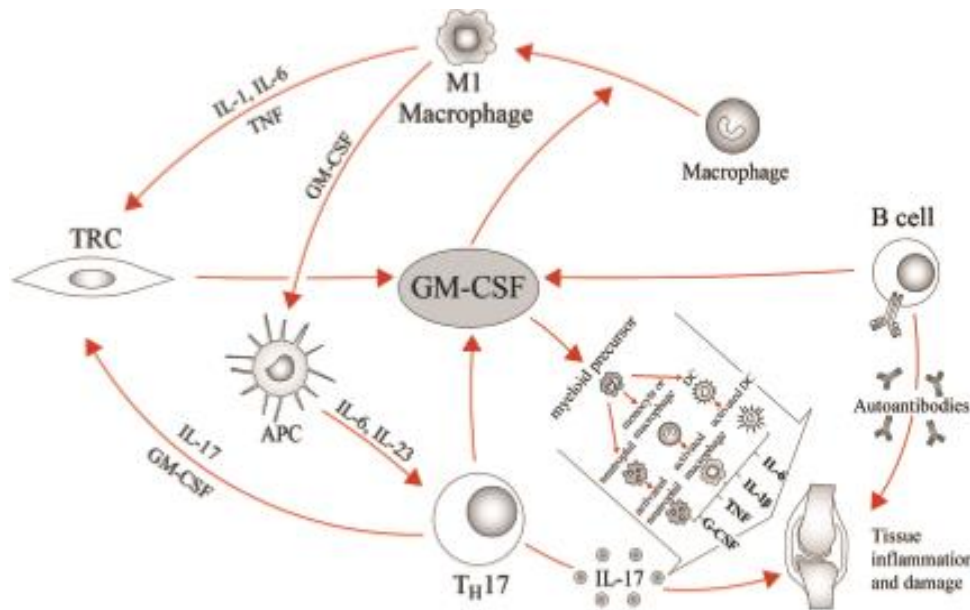
5. Resultados y discusión

5.1 La diana: GM-CSF y su receptor

El factor estimulante de colonias de monocitos/granulocitos (GM-CSF) es un factor estimulante de crecimiento hematopoyético responsable de la proliferación y diferenciación de células de la línea mieloide, secretado por una gran variedad de células como LT, LB y células residentes en el tejido como los condrocitos, fibroblastos, osteoblastos, etc. No solo sirve para la proliferación de la línea mieloide, también regula otras funciones como la quimiotaxis, adhesión, o la expresión de citoquinas proinflamatorias. Tiene entonces un papel fundamental en la regulación de la inmunidad innata.

Además, puede favorecer la diferenciación de macrófagos hacia tipo M1, que producen más citocinas inflamatorias. Estas citoquinas inducen el reclutamiento de células inflamatorias y la activación de células residentes en tejidos. El GM-CSF secretado por los macrófagos M1 induce a las células presentadoras de antígenos a producir IL-6 e IL-23. IL6 e IL-23, que causan nuevamente la activación de células T y la diferenciación a células TH17

que a su vez secretan GM-CSF e IL-17 manteniendo el ciclo. El GM-CSF producido por las células TH17 también induce la inflamación al activar el sistema de monocitos-macrófagos y los neutrófilos.



El receptor consiste en un heterodímero compuesto por una región citoplasmática de unión al ligando (subunidad α) y otra encargada de llevar a cabo la transducción de la señal hacia el interior celular (subunidad β). La unión del GM-CSF a su receptor activa la cascada de señales de la vía de las *Janus Kinase 2* (JAK2) y *Janus kinase-signal transducer and activator of transcription-supressor of citoquine signalling* (JAK-STAT-SOCS), así como otras rutas incluyendo las *mitogen-activated protein kinases* (MAPK), fosfatidilinositol-3-quinazas (PI3K) y NF κ B.

De cara a contemplar parte de los efectos adversos, debemos saber que el epitelio de la mucosa pulmonar es un gran productor de GM-CSF, regulando a nivel local la defensa ante microorganismos y el aclaramiento de proteínas y lípidos surfactantes por parte de los macrófagos alveolares. Esto se comprobó en un estudio *in vivo*, en el que ratones con defectos el GM-CSF o su receptor desarrollaron una patología pulmonar caracterizada por la acumulación de surfactante y una mayor susceptibilidad a infecciones de la vía respiratoria. Sorprendentemente, en este estudio también se comprobó cómo no hubo cambios en la mielopoyesis.

5.2 Relación GM-CSF y RA

A pesar del conocimiento que se tiene de esta molécula, a la hora de iniciar un estudio clínico, la evidencia de la relación entre ella y la enfermedad debe ser sólida y fiable. Por esto, existen numerosos estudios *in vitro* e *in vivo* que se han llevado a cabo para demostrar cómo el GM-CSF y por tanto su receptor son dianas plausibles a la hora de tratar esta patología.

Antes de mostrar un resumen con los estudios que más peso han tenido, hay que puntualizar dos cosas. La primera, es que cuando hablamos de CIA (collagen-induced-arthritis) debemos entender que se trata del tipo de artritis reumatoide más ampliamente estudiada en modelos murinos, inducida en ellos por una inmunización con una emulsión del adyuvante de Freund (solución de antígenos en aceite mineral) y colágeno tipo II. La segunda,

es que la artritis SCW (streptococcal cell wall) es otro tipo de artritis reumatoide inducida a ratones con muchas similitudes a la humana.

Estudios in vitro

Autores	Resultado
Xu et al	<i>GM-CSF levels are increased in synovial fluid from RA patient</i>
Fiehn et al	<i>GM-CSF levels are elevated in plasma from patients with severe RA</i>
Alvaro García et al	<i>Macrophage-like synoviocytes spontaneously secrete GM-CSF. <i>iL-1β</i> and TNFα induce GM-CSF production in both resident fibroblasts and macrophage-like synoviocytes</i>
Wright et al	<i>GM-CSF and G-CSF levels are elevated in synovial fluids from RA patients as compared to other inflammatory arthritis</i>
Campbell et al	<i>IL-1 stimulates a dose-dependent production of GM-CSF and G-CSF by chondrocytes</i>
Leizer et al	<i>L-1β and TNFα induce a synergistic production of GM-CSF in synovial fibroblasts</i>

Estudios in vivo

Autores	Resultado
Campbell et al	<i>CIA mice treated with GM-CSF had a significantly greater incidence and more rapid onset of disease than the vehicle-treated control mice</i>
Campbell et al	<i>Intradermal injection of GM-CSF in CIA murine models showed higher average clinical scores and greater paw swelling than controls</i>
Cook et al	<i>CIA murine models treated with anti-GM-CSF mAb experienced a reduction in disease severity of both clinical scores and number of limbs affected. Levels of TNFα and <i>iL-1</i> were reduced in joint tissues obtained from treated mice</i>
Plater-Zyberk et al	<i>Administration of anti-GM-CSF mAb showed a dose-related decrease in swelling in joints in SCW-induced arthritis mice model and a reduction in proteoglycan loss from the animal cartilage</i>
Plater-Zyberk et al	<i>Cartilage damage and joint swelling were significantly reduced in SCW-induced arthritis mice model, which were IL-17 receptor knockout and treated with anti-GM-CSF neutralizing mAb</i>

Como hemos visto, el GM-CSF tiene amplio efecto en la maduración de macrófagos y neutrófilos, por lo que podemos considerarlo un mediador clave entre la inmunidad innata y específica, teniendo así un papel central en el ambiente inflamatorio que se genera en las enfermedades autoinmunes. En los principales sitios de inflamación, se ha propuesto una conexión bidireccional entre la familia de CSF (GM-CSF, G-CSF y M-CSF) y granulocitos, con células residentes en el tejido (CRT), condrocitos, osteoblastos, células epiteliales y macrófagos activados. Serán estos últimos los que parecen producir citoquinas proinflamatorias como IL-1 o TNF, que a su vez activarán distintas células vecinas

aumentando la producción de citoquinas de la familia CSF, resultando finalmente en un ciclo paracrino/autocrino que cronificará la inflamación

Además, en la membrana sinovial de pacientes de RA encontramos niveles elevados de GM-CSF, comparados a grupo control. A esto debemos sumarle cómo la administración de GM-CSF recombinante desencadenó brotes agudos en ratones, así como también se produjeron a la hora de administrarlo a pacientes tras quimioterapia por un síndrome de Felty.

La población de macrófagos en tejido sinovial se asocia con el daño articular, de forma que un descenso en dicha población es utilizado como marcador de respuesta ante el tratamiento (21). Sabiendo esto, y puesto que el GM-CSF tiene un rol central en la diferenciación, supervivencia y activación de los macrófagos, su inhibición debería aportar un beneficio terapéutico en la práctica clínica: modelos de roedores CIA fueron los primeros en confirmar cómo el bloqueo de GM-CSF traía dicho beneficio. (22) El bloqueo del receptor por un anticuerpo monoclonal disminuye la progresión de la enfermedad, tanto si hablamos del número de macrófagos en el tejido sinovial, de la puntuación clínica o la progresión radiológica con daño articular.

En definitiva, tenemos una gran cantidad de estudios, tanto *in vivo* como *in vitro* que sustentan la hipótesis de que el GM-CSF puede tener un rol crucial en la patogénesis de la AR, y de cómo su antagonismo representa una nueva estrategia terapéutica, dando pie al desarrollo de fármacos basados en estos mecanismos.

5.3 Evidencia y eficacia. Principales estudios clínicos.

MVL (CAM-3001) es un anticuerpo monoclonal con alta afinidad por la subunidad alfa del GM-CSFR, de forma que actúa como antagonista competitivo del GM-CSF. Fue posible desarrollarlo por la identificación y replicación del gen que codifica dicha subunidad alfa del GM-CSFR: CSF2RA. Es un anticuerpo monoclonal humano de isotipo IgG4, por lo que no provoca una activación exacerbada del sistema del complemento.

El estudio en fase preclínica de Greven *et al* con MVL demostró la sobreexpresión de la subunidad alfa del GM-CSFR en macrófagos CD68+ y CD163+ residentes en muestras de tejido con AR. En este mismo estudio, un análogo estructural de MVL - el CAM-3003 – inhibió en función de la dosis la sobreestimulación por parte del GM-CSF en granulocitos CD11b y la respuesta al GM-CSF de macrófagos y neutrófilos en circulación. En modelos murinos CIA frenó la progresión de la enfermedad, reduciendo la inflamación del tejido sinovial y la destrucción de las articulaciones.

En otro estudio preclínico se vio cómo el MVL se internalizaba con el receptor antagonizado, hecho que parece disminuir el reciclado del receptor además de la propia expresión de nuevos receptores.

El primer estudio clínico completado en fase I, aleatorizado, doble ciego, comparado a placebo se llevó a cabo en 32 pacientes que recibirían o bien una única dosis de MVL, desde 0,01mg/kg a 10mg/kg, o un placebo (n=5). La **vida media** fue proporcional a la dosis administrada, llegando hasta aproximadamente los 15 días en el grupo de los 10mg/kg. La supresión de la cascada de señales del SOC3 fue también analizada tanto en placebo y en los grupos de 0,3, 1 y 3mg/kg; mostrando una diferencia significativa en los dos últimos, donde en última instancia la **supresión del GM-CSF duró hasta 336 horas** tras la administración. Aunque como cualquier estudio clínico en fase I se buscaba evaluar la seguridad, farmacodinamia y farmacocinética, se observaron mejoras en los pacientes alcanzando una remisión del DAS28 en la semana cuatro del estudio. De esta forma, el MVL prometía buenos resultados y debía ser estudiado en mayor profundidad, con lo que se puso en marcha el

programa EARTH que incluiría hasta 3 estudios (aleatorizados, controlados frente a placebo).

El **primero de este programa** se realizaría en Europa, en fase IIa con 233 pacientes con AR considerada al menos moderada (evaluado por una puntuación en la escala DAS28 mayor a 3.2) de los cuales 79 recibirían placebo y el resto dosis de MVL subcutáneo de forma semanal, divididos a su vez en grupos de dosis de 10, 30, 50 y 100mg en asociación con metotrexato. La concentración máxima se observó **tres días** después de la administración de 100mg subcutáneos, con una **vida media de aproximadamente 13 días** y alcanzando el **estado estacionario a partir del día 57**. El grupo que recibió tratamiento mostró en mayor proporción una reducción mayor o igual a 1.2 puntos en la escala DAS28 -lo que consideramos una reducción significativa de la actividad de la enfermedad- que el grupo placebo (55,7% frente a 34,7%). A la segunda semana, los grupos de 50 y 100 mg subcutáneos ya mostraban una mejora significativa respecto al grupo placebo en la escala de puntuación DAS28-CRP, mientras que fue a la **cuarta semana** cuando se vio mejora en la inflamación de articulaciones. A la semana 12 (fin del tratamiento), el grupo de 100mg seguía mostrando una diferencia significativa respecto al grupo placebo en escalas ACR20, 50 y 70. Este mismo estudio se llevó de forma paralela en Japón, donde los resultados fueron similares, pero la mejora en el grupo de tratamiento no fue significativas respecto al grupo control o placebo. (50% vs 23.5% $P=0,081$).

Frente a estos resultados, se hacía necesario establecer **una relación dosis-respuesta** para facilitar el desarrollo de un estudio en fase IIb. Este análisis demostró como, a priori, la máxima eficacia de MVL se alcanzaría con una dosis semanal de 150mg. Con objetivo de continuar con el desarrollo normal y probar esta afirmación, se procedió al desarrollo del estudio **EARTH EXPLORER 1 (EE1)**

El **EE1** consistía nuevamente en un estudio doble ciego, aleatorizado frente a placebo en el que durante 24 semanas 326 pacientes no respondedores a FAMEs recibiría bien placebo o bien una dosis de 30, 100 o 150mg de MVL subcutáneo semanal (1:4). Desde la primera semana, los tres grupos de tratamiento mostraban mejora respecto al grupo control en escala DAS28-CRP, beneficio que fue en aumento progresivo hasta la semana 12. Los pacientes tratados con 150mg mostraban una mayor mejora. Respecto a las escalas ACR, todos mostraron mejora en ARC20 y ARC50, pero sólo el grupo con 150mg semanales alcanzaron una mejor puntuación en ARC70.

Por último, se completaría el programa con el **EARTH EXPLORER 2 (EE2)** con las mismas características de EE1, pero incluyendo en este caso hasta 138 pacientes no respondedores a FAMEs y por lo menos un inhibidor de TNF. Aleatorizados, recibieron 100mg de MVL o 50mg de Golimumab (inhibidor TNF) semanales, además de MTX. Aunque este estudio no estaba planteado para comparar MVL y GOL, una respuesta mayor en ACR20, 50 y 70 fue observada en el grupo de GOL, pero esto está abierto a debate debido a que la dosis óptima de MVL (150mg) no fue utilizada en este estudio, sino que la dosis usada fue de 100mg. De hecho, si comprobamos los resultados del MVL 100mg en este estudio con los del MVL 150mg en EE1, la respuesta en este segundo es mayor (73.4% - 53.8%, 40.5%-35.9% y 13.9%-10.3%) y similar a la respuesta con GOL en EE2.

Frente a estos mejorables resultados, un **análisis del EE2** mostró en los pacientes con MVL una disminución de los niveles de CCL22 y CCL17, mientras que los pacientes con GOL tenían reducidos los niveles de CXCL13 e ICAM1, sugiriendo que las rutas inhibidas por ambos fármacos no son las mismas en última instancia. Además, sólo en el grupo tratado con MVL persistió la supresión de los biomarcadores inflamatorios, mientras que GOL sólo indujo una inhibición transitoria. Todos estos hallazgos parecen explicarse simplemente por el propio mecanismo de acción del GM-CSF, pero requiere una investigación a más largo plazo.

(24)

A fin de evaluar los efectos a largo plazo de MVL, se propuso una **extensión en la que los mismos pacientes participantes en los estudios EE1 y EE2**. Serían el estudio 1071 donde no respondedores a FAMEs recibirían dosis de 30, 100 o 150 mg semanales de MVL combinados con MTX o placebo, también con MTX; y el estudio 1107, donde pacientes resistentes a inhibidores del TNF y/oFAMEs recibirían bien 100mg de MVL o 50mg de GOL + MTX en ambos casos. La eficacia se evaluaría a través del DAS28-CRP (proporción de pacientes con puntuaciones menores a 3.2 y 2.6), proporción de pacientes con respuesta al fármaco ARC20, 50 o 70 en las semanas 74, 98 y 122, evaluación de la progresión radiográfica y por la experiencia personal del propio paciente, a través de entrevistas, encuestas, etc.

En la semana 122, un total de 117 pacientes (65.0%) lograron una actividad de enfermedad baja con un DAS28 - CRP de <3.2, y 73 pacientes (40.6%) lograron un DAS28 - CRP de <2.6. Los pacientes tratados con 100 mg de MVL también mostraron respuestas mantenidas de ACR20 / ACR50 / ACR70. Después de 74 semanas, el 54% de los pacientes no mostraron progresión radiográfica (cambio de ≤ 0.5 puntos en el SHS en comparación con los valores de referencia). Por último, también se observó mejora en el feedback por parte del paciente tratado con MVL. Respecto a la **seguridad**, la mayoría de las reacciones adversas (RA) fueron de carácter leve-moderado, principalmente nasofaringitis o bronquitis. Un total de 14 pacientes reportaron infecciones graves, y otros 4 desarrollaron neutropenia. No hubo casos de proteinosis alveolar pulmonar o hallazgos sugestivos de la proteinosis alveolar pulmonar, lo que resulta interesante porque por lo explicado anteriormente, parece ser que cabría esperarlo.

6 Conclusiones

Sin duda alguna, la introducción de las terapias biológicas en la estrategia de las distintas enfermedades ha supuesto un cambio de paradigma principalmente en pacientes no respondedores a los fármacos antes ya establecidos. La existencia de nuevas opciones terapéuticas siempre supondrá una ventaja, ya que permite ajustar todavía más el tratamiento al paciente, hecho que resulta especialmente conveniente en enfermedades como la AR, que debido a su patogenia no del todo esclarecida y variabilidad interindividual, suponen siempre un reto para el reumatólogo y el propio paciente.

Respecto a la MVL, tenemos ya algunos datos bien establecidos sobre su eficacia y seguridad. En lo que a **eficacia** se refiere, aunque sólo se han llevado a cabo ensayos hasta fase IIb y es necesaria una investigación clínica más profunda, estos primeros resultados muestran una acción muy rápida –a partir de la primera semana- que se mantiene con un aumento progresivo de la mejora hasta las 12 semanas, parece ser que ofreciendo mejores resultados con una dosis de 150mg subcutáneos de forma semanal. En uno de los estudios, EE2, debemos destacar la eficacia demostrada en no respondedores a un primer inhibidor de TNF frente a GOL. La importancia de esto radica en que, al conocer que la inhibición de esta ruta también resulta eficaz –aunque sea una eficacia similar a otros fármacos ya comercializados- lo convierte en una alternativa más en los pacientes que no alcanzan la eficacia necesaria con las otras opciones disponibles a día de hoy. Además, en los ensayos llevados a cabo hasta la fecha, la gran mayoría de los **efectos adversos** notificados han sido de carácter leve-moderado, con muy pocos casos de neutropenia (0,9%) o infecciones graves (3,17%), de forma que por lo estudiado hasta ahora (122 semanas de duración), podemos decir que el MVL es bien tolerado y seguro.

Por último, cabe reseñar que, aunque hasta ahora ha mostrado buenos resultados, sería necesario un ensayo en fase III de forma que podamos profundizar en el fármaco y asegurar sin lugar a dudas que es un buen candidato en la terapéutica.

7 Bibliografía

1. Alamanos Y e. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2006 . Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17045630>
2. Carbonell J e. The incidence of rheumatoid arthritis in Spain: results from a nationwide primary care registry. - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2008 . Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18511475>
3. Oğuz F et al. Frequency and significance of parvovirus B19 infection in patients with rheumatoid arthritis. - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2016 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5203673/>
4. Altun S e. Is there any relationship between Chlamydia pneumoniae infection and juvenile idiopathic arthritis? - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2006. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15272067>
5. PK G. Pathways to gene identification in rheumatoid arthritis: PTPN22 and beyond. - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2005 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15790351>
6. Mahdi H e. Specific interaction between genotype, smoking and autoimmunity to citrullinated alpha-enolase in the etiology of rheumatoid arthritis. - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2009. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19898480>
7. Zerbe G et al Lower omega-3fatty acids are associated with the presence of anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies in a population at risk for future rheumatoid arthritis: a nested case-control study. PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2016. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26370400>
8. Hu Y et al Sugar-sweetened soda consumption and risk of developing rheumatoid arthritis in women. Am J Clin Nutr 100(3):959–96). PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2014. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25030783>
9. Beydoun HA et al. Reproductive history and postmenopausal rheumatoid arthritis among women 60 years or older: Third National Health and Nutrition Examination Survey. Menopause . PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2013. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23942247>
10. Orellana C et al. Postmenopausal hormone therapy and the risk of rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA population-based case-control study. . PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2015. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25762170>
11. B M. How to predict prognosis in early rheumatoid arthritis. - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2005. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15588975>
12. T Jónsson H. Clinical implications of IgA rheumatoid factor subclasses. [Internet]. PubMed Central (PMC). 1995 . Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1009938>
13. Martínez Téllez G e. Diagnostic Value of Anti-Fibrinogen Citrullinated Peptide in Rheumatoid Arthritis. - PubMed - NCBI [Internet]. Pubmed. 2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30594439>.
14. Romero Jurado D, Stajnsznajder D, Cassan D, Torralba A. Artritis reumatoide. Información para pacientes y familiares. [Internet]. Madrid: Dr Manuel Romero Jurado; 2010 Disponible en: http://www.conartritis.org/wp-content/uploads/2012/05/informacion_actualizada_pacientes_familiares.pdf
15. Blanco Alonso R. et al. La inhibición de la interleucina-6, una nueva opción terapéutica en la artritis reumatoide. - PubMed - NCBI [Internet] Ncbi.nlm.nih.gov 2009 Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-la-inhibicion-interleucina-6-una-nueva-articulo-S1699258X09000527>
16. Genovese MC e. LY2439821, a humanized anti-interleukin-17 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: A phase I randomized, double-blind, placebo-controlled trial. - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2010 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20131262>
17. Anderson JJ, e.). Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. - PubMed - NCBI . PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2000. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10643696>
18. MC S. COX-2-selective inhibitors in the treatment of arthritis. - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2003. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12086290>
19. Larkin J, et al. Lack of radiological and clinical benefit over two years of low dose prednisolone for rheumatoid arthritis: results of a randomised controlled trial. . PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2003. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/annrhumdis/63/7/797.full.pdf>

20. Dixon WG et al. Immediate and delayed impact of oral glucocorticoid therapy on risk of serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control . PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2016. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22241902>
21. Wijbrandt Ca et al. Absence of changes in the number of synovial sublining macrophages after ineffective treatment for rheumatoid arthritis: Implications for use of synovial sublining macrophages as a biomarker. PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2007. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17968928>
22. McINNES IB et al.: Efficacy and safety of mavrilimumab in subjects with rheumatoid arthritis. PubMed - NCBI [Internet]. 2013. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23234647>
23. Grupo GUIPCAR de trabajo de la GPC para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide. Guía de práctica clínica SER, 2018. <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2018/09/Gu%C3%ADa-de-Pr%C3%A1ctica-CI%C3%ADnica-para-el-Manejo-de-Pacientes-con-Artritis-Reumatoide.pdf>
24. Michael Weinblatt et al. EARTH EXPLORER 2, a Phase IIb Exploratory Study Evaluating Efficacy and Safety of Mavrilimumab, a Fully Human Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor Receptor-Alpha Monoclonal Antibody, and the Tumor Necrosis Factor Antagonist Golimumab in Rheumatoid Arthritis. Disponible en: <https://acrabstracts.org/abstract/earth-explorer-2-a-phase-iiib-exploratory-study-evaluating-efficacy-and-safety-of-mavrilimumab-a-fully-human-granulocyte-macrophage-colony-stimulating-factor-receptor-alpha-monoclonal-antibody/>