



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO
FÁRMACOS BIOLÓGICOS Y BIOSIMILARES EN
PATOLOGÍAS DE BASE INFLAMATORIA,
LA ARTRITIS REUMATOIDE

Autor: Andrea Rangel De La Mata

Fecha: Julio de 2020

Tutor: Irene Cuadrado Berrocal

ÍNDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	1
A. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS VERSUS BIOSIMILARES	1
B. ARTRITIS REUMATOIDE COMO PATOLOGÍA DE BASE INFLAMATORIA	5
C. TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE	7
OBJETIVOS	14
MATERIAL Y MÉTODOS	14
RESULTADOS	15
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	16
BIBLIOGRAFÍA	18

RESUMEN

La artritis reumatoide es una patología de base inflamatoria con una alta prevalencia en la población mundial, llegando hasta el 1% de afectados. En cuanto a su etiopatogenia, se dice que es una enfermedad multifactorial, en la que influyen el estilo de vida y la carga genética, entre otros. Esta enfermedad disminuye notablemente la calidad de vida de los pacientes que la sufren, puesto que su movilidad puede verse muy afectada, lo que incide de forma directa en la realización de las actividades de la vida cotidiana.

Inicialmente, el abordaje terapéutico de la artritis reumatoide consistía en emplear antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) con glucocorticoides para disminuir la inflamación y el dolor de las articulaciones. Estos grupos de medicamentos se combinaban con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME), cuya principal función es la inmunomodulación.

Sin embargo, desde que se aprobara en 1998 el primer fármaco biológico, en España se ha implantado el uso de agentes de origen biológico en aquellas situaciones en las que los FAME, como el metotrexato no tienen resultados clínicos. Con el uso de los biológicos se ha conseguido mejorar la calidad de vida de muchos pacientes y frenar la progresión de la enfermedad, lo cual se observa con los resultados de radiografías, parámetros clínicos como DAS28 o subjetivos como ACR20. Diversos agentes biológicos se han empleado en el tratamiento de la artritis reumatoide como son infliximab, adalimumab, etanercept, etc y, recientemente, de algunos de ellos se han comercializado biosimilares.

Los biosimilares son aquellos medicamentos que aparecen en el mercado tras la expiración de la patente del medicamento biológico de referencia. Para su comercialización, han de demostrar mismo perfil de seguridad, calidad e inmunogenicidad, es decir, han de cumplir estudios de biosimilitud. El uso de los medicamentos biosimilares en la terapéutica ha sido una oportunidad para permitir el acceso de más pacientes al tratamiento con agentes biológicos, así como una disminución del gasto económico por parte del sistema sanitario.

INTRODUCCIÓN

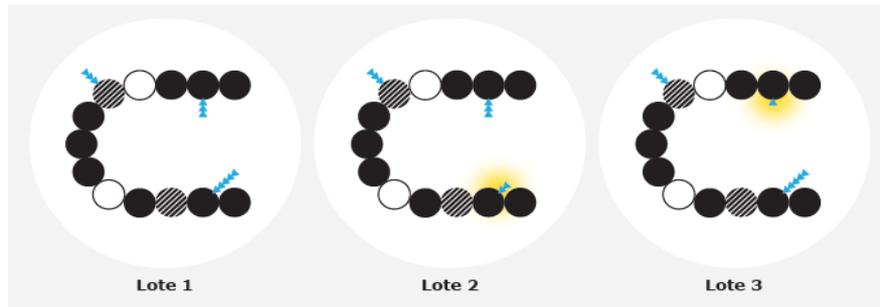
A. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS VERSUS BIOSIMILARES

Un medicamento biológico es aquel que se obtiene a partir de organismos vivos (humanos, animales o microorganismos) por diferentes métodos, entre los que destacan la tecnología del ADN recombinante o la obtención de anticuerpos monoclonales; y, por tanto, es una molécula compleja que lleva asociada gran variabilidad fisicoquímica ⁽¹⁾. La Ley de Garantías y Uso racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios, de 2006, engloba a los medicamentos biológicos dentro de “medicamentos especiales” ⁽²⁾.

Por otro lado, un medicamento biosimilar, es aquel que surge tras la expiración de la patente de un medicamento biológico. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se define como “producto bioterapéutico que muestra ausencia de diferencias relevantes en términos de calidad, seguridad y eficacia a un producto de referencia ya autorizado” ⁽³⁾.

Puesto que la estructura puede verse modificada porque no en todos los métodos de fabricación se obtiene la misma, los biosimilares no son exactamente iguales que el medicamento de referencia y no pueden ser considerados como un genérico [Figura 1]. Sin embargo, las diferencias no han de afectar ni a la seguridad ni a la eficacia ⁽⁴⁾.

Figura 1: Ejemplo de variabilidad entre los distintos lotes de un medicamento biológico.



Los lotes consecutivos del mismo medicamento biológico pueden presentar un pequeño grado de variabilidad (sombreado amarillo) dentro de los límites aceptados, por ejemplo, en glicosilación. La secuencia de aminoácidos (representada con círculos) y la actividad biológica de la proteína se mantienen sin cambios en todos los lotes, aun cuando se registren estas pequeñas diferencias en las cadenas de azúcar. FUENTE: EMA, medicamentos biosimilares ⁽⁴⁾.

En cualquier caso, cuando se fabrica un medicamento biosimilar, el objetivo es demostrar la biosimilitud, lo cual significa que no ha de ser una molécula exactamente igual, sino que tiene que manifestar alta similitud en cuanto a la estructura, la actividad biológica y eficacia y, por supuesto, la seguridad y el perfil de inmunogenicidad ⁽⁴⁾.

La inmunogenicidad hace referencia a la respuesta del sistema inmunitario frente al medicamento. La probabilidad de que suceda es alta cuando se trata de medicamentos de origen biológico puesto que éstos son proteínas. Puede ocurrir que se desarrollen “anticuerpos contra el fármaco” (ADA, por sus siglas en inglés), de manera que se neutralizaría el mismo y, por tanto, se reduciría su actividad y su eficacia. Además, la aparición de ADA está relacionada con una mayor incidencia de reacciones adversas ⁽⁴⁾.

Una vez el fármaco está comercializado, sigue siendo un punto muy importante de seguimiento por parte de las autoridades reguladoras. Por eso, los estudios preclínicos que se hacen *in vitro* han de tener una alta sensibilidad para poder detectar diferencias en la actividad biológica. Por otra parte, los estudios *in vivo* han de permitir evaluar el desarrollo de estos ADA ya mencionados ⁽⁵⁾. Además, cuando se pone en el mercado, ha de tener una estrecha vigilancia para evaluar, además de las reacciones adversas, la eficacia y seguridad. *Imagen 1*.

Para poder llevar a cabo esta farmacovigilancia, es importante la identificación del medicamento biosimilar ⁽⁶⁾. Según la Directiva 2012/52/UE “la marca comercial de un medicamento solo debe servir para la identificación inequívoca de los medicamentos biológicos” y la OMS aconsejaba referenciarlos por su denominación común internacional (DCI), seguidos del “Biological Qualifier” o BQ (código de cuatro consonantes al azar y dos dígitos de control) ⁽⁴⁾. Sin embargo, no se ha visto la necesidad de aplicar esta nomenclatura ⁽¹⁾.

En resumen, los puntos que definirían un medicamento biosimilar serían los siguientes:

- Altamente similares al medicamento de referencia.
- Sin diferencias clínicamente significativas con respecto al medicamento de referencia.
- Variabilidad, incluso entre moléculas de biosimilares que pertenecen a diferentes lotes.
- Normas muy estrictas de calidad, seguridad y eficacia.

Tabla 1. En esta tabla se resumen **las diferencias entre medicamentos genéricos y biosimilares**. Está extraída de un documento de la EMA ^{(4), (1)}, estas diferencias son las que llevan a que los medicamentos biosimilares no puedan ser considerados genéricos.

	MEDICAMENTO GENÉRICO	MEDICAMENTO BIOSIMILAR
FABRICACIÓN	Síntesis química.	Fuente biológica.
OBTENCIÓN	Misma molécula que el medicamento de referencia.	Moléculas con variabilidad fisicoquímica como consecuencia de la biofabricación, que es un método único para cada lote.
ESTRUCTURA	Pequeña: fácil caracterización.	Moléculas grandes y complejas: caracterización por tecnologías avanzadas.
REQUISITOS DE LOS DATOS CLÍNICOS	Estudios de bioequivalencia farmacéutica.	Estudios comparativos de farmacocinética y farmacodinámica, además de seguridad y eficacia.
DESARROLLO	Demostración de la bioequivalencia (mostrar una liberación, en cuanto a cantidad y velocidad igual que el de referencia). Coste aproximado: 0,6-4 millones de \$, en un tiempo de 2-3 años.	Demostración de la biosimilitud con estudios de comparabilidad (alto grado de similitud en la estructura, función, eficacia, seguridad e inmunogenicidad). Coste aproximado: 100-300 millones de \$, en un tiempo aproximado de 6-7 años.
NUEVAS INDICACIONES	Pueden autorizarse con la bioequivalencia ya demostrada al inicio de la comercialización.	Para cada indicación hay que justificar y demostrar de nuevo la seguridad y eficacia.
INTERCAMBIABILIDAD	Sí.	No.

AUTORIZACIÓN	Según decisión del laboratorio fabricante, pueden emplear el modelo descentralizado, centralizado, de reconocimiento mutuo o nacional.	Método centralizado porque emplean biotecnología en su producción. Sin embargo, aquellos que no emplean biotecnología para su obtención (como el condroitín sulfato) pueden emplear cualquiera de los otros modelos de autorización.
DISPENSACIÓN	Oficinas de farmacia.	Servicio de Farmacia Hospitalaria, excepto las heparinas de bajo peso molecular, el condroitín sulfato, insulinas y hormona foliculoestimulante.
FARMACOVIGILANCIA	Notificación de reacciones adversas a través de notificaram.es o el sistema de la tarjeta amarilla.	Están sujetos a un seguimiento adicional y muestran en su ficha técnica el triángulo negro invertido. [Imagen 1]

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

Imagen 1: seguimiento adicional de medicamentos biosimilares, triángulo negro en ficha técnica.
FUENTE: CIMA.

Además de la implantación del triángulo negro ya mencionada, la Sociedad Española de Reumatología (SER), junto con la Unidad de Investigación de la Fundación Española de Reumatología (FER) y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), colaboran para elaborar un registro con información de todos los acontecimientos adversos relevantes de pacientes en tratamiento con algunas terapias biológicas para conocer la seguridad de estas a largo plazo ⁽⁷⁾.

Por otro lado, la intercambiabilidad se define como el proceso de intercambio de un medicamento por otro que tiene el mismo efecto clínico. Esta acción puede darse durante la prescripción, denominándose cambio; o en la dispensación, siendo entonces sustitución ⁽¹⁾ ⁽⁴⁾. Por lo general, una sustitución no es aceptada para medicamentos biológicos puesto que son biosimilares y no idénticos; y, además, presentan un estrecho margen terapéutico.

Esto supone que los medicamentos biológicos de referencia no pueden ser sustituidos por biosimilares durante la dispensación sin la autorización expresa del médico. La autorización de los biosimilares en la Unión Europea sigue el procedimiento centralizado, y es cada Estado Miembro, valiéndose de la evaluación científica realizada por el Comité de medicamentos de uso humano (CHMP) el que decide si puede ser sustituido o no durante la dispensación. En España, los fármacos biológicos no son sustituibles, es el médico quien permite un cambio dentro de grupos de medicamentos biológicos ⁽⁵⁾.

Además de lo expuesto en la tabla, como ya se ha mencionado, los medicamentos biosimilares pueden presentar inmunogenicidad como consecuencia de su origen proteico, es por esto, que tampoco pueden ser considerados como genéricos.

B. ARTRITIS REUMATOIDE COMO PATOLOGÍA DE BASE INFLAMATORIA

Las patologías de base inflamatoria, con una amplia representación en la población a nivel mundial, pueden tener una base autoinmune, es por ello que se denominan IMID (*Immune Mediated Inflammatory Diseases*). La inflamación en este grupo de enfermedades se produce por la alteración de las proteínas del sistema inmune y es su desequilibrio lo que ocasiona la inflamación crónica ⁽⁸⁾.

Puesto que este tipo de enfermedades cursan con alteraciones en común, puede ocurrir que una misma persona presente manifestaciones de varias de estas enfermedades. Las patologías de base inflamatoria más comunes son:

- Artritis reumatoide
- Psoriasis
- Enfermedad de Crohn
- Colitis ulcerosa
- Uveítis
- Espondilitis anquilosante
- Hidradenitis supurativa
- Lupus eritematoso

De todas ellas, en este trabajo nos centramos en la artritis reumatoide por su extensa distribución en la población mundial y, en concreto, en la población española.

La artritis reumatoide (AR) se distribuye de manera uniforme en el mundo y afecta al 1-2% de la población a escala mundial. Esta enfermedad es 2,5-3 veces más frecuente entre las mujeres que los hombres y se diagnostica mayoritariamente entre los 40 y 55 años de edad ⁽⁹⁾. En España, la prevalencia es 0,3-1,6% y la incidencia es 8,3 casos por cada 100000 habitantes ⁽¹⁰⁾.

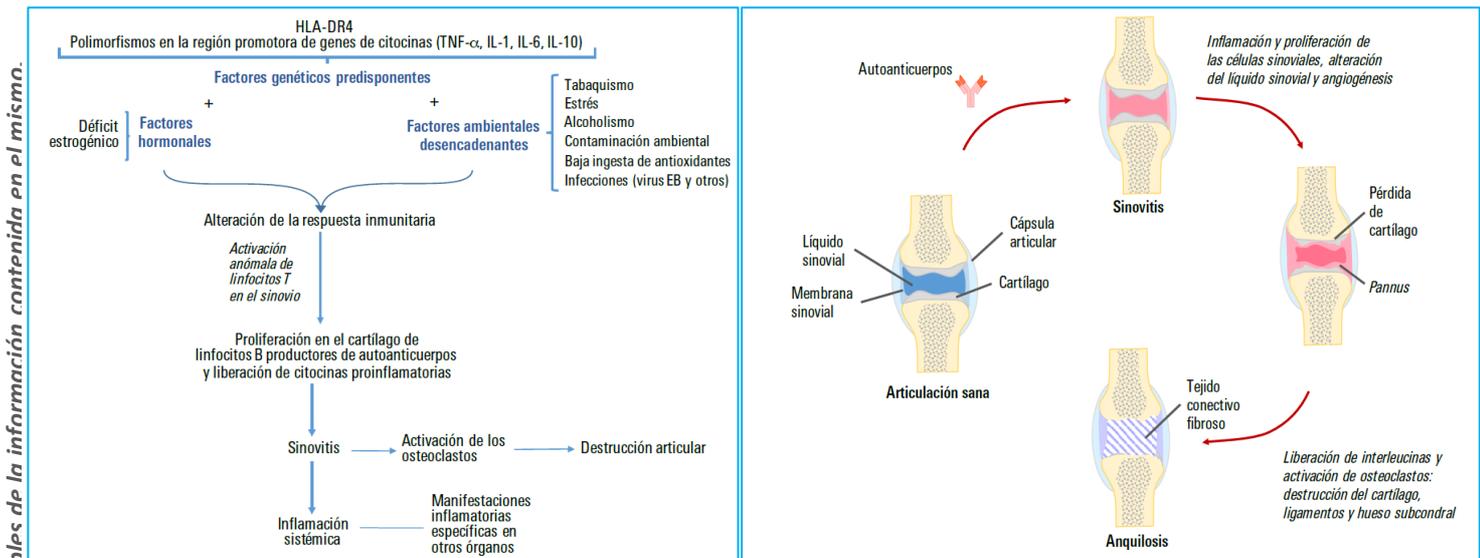
En el estudio EPISER 2016, de una duración de 2 años, sobre prevalencia e impacto de enfermedades reumáticas, se estimó que 5 de cada 1000 personas padece AR en nuestro país ⁽¹¹⁾. La prevalencia, aumenta con la edad y según este estudio, la edad media de los casos con AR es de 59,27 años (con un rango comprendido entre 22 y 92 años). Los pacientes que padecen esta enfermedad, según datos estadísticos tienen una esperanza de vida de entre tres y siete años menos que la media, siendo las principales causas de muerte las complicaciones asociadas a la enfermedad como las infecciones o los trastornos cardiovasculares ⁽¹²⁾.

La AR es una enfermedad inflamatoria inespecífica, crónica y sistémica de las articulaciones periféricas. Aunque es de etiología desconocida, su causa se considera multifactorial, consecuencia de la acción de diversos factores externos sobre individuos genéticamente predispuestos, y puede asociarse a enfermedades autoinmunes. El factor de riesgo genético que se asocia con mayor frecuencia a la AR son los alelos HLA-DR*04 y HLA-DR*01 (HLA, *Human Leukocyte Antigen*). No obstante, hay otros factores desencadenantes como los agentes tóxicos, infecciosos o ambientales, por ejemplo, el tabaco (*Imagen 2*).

En esta enfermedad, la membrana sinovial de las articulaciones es una de las primeras estructuras que se ve afectada con el curso de la enfermedad. (*Imagen 3*). Posteriormente, se ven afectados el cartílago, los ligamentos y, en último lugar, el hueso. A medida que progresa la AR, el daño articular se va haciendo irreversible, lo cual se traduce en una marcada deformidad de estas y una disminución de su funcionalidad.

Imagen 2. Causas y evolución de la AR ⁽¹³⁾.

Imagen 3. Evolución articular en la AR ⁽¹³⁾.



Para poder hacer un abordaje terapéutico de esta enfermedad, hay que tener en cuenta que puede observarse en las personas que la padecen:

- Un componente inflamatorio, con la liberación de interleucinas (IL) como IL-1, IL-6 y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α).
- Un componente autoinmune, con respuesta inmune en tejidos articulares.

Además, diversos estudios han demostrado que hay una disregulación de los niveles de IL-10, IL-15, IL-17, IL-2 y un aumento de los niveles de las metaloproteasas.

Puesto que los niveles de diferentes citoquinas se ven modificados en pacientes con AR y éstos se han correlacionado con rasgos clínico-patológicos, el abordaje terapéutico más novedoso se dirige a atacar ciertas moléculas y células del sistema inmunitario.

Algunos criterios de diagnóstico, generales para las enfermedades reumáticas y que se pueden atribuir por tanto a la artritis reumatoide, son ⁽¹⁴⁾:

- Rigidez matutina durante más de 1h, en un tiempo superior a 6 semanas.
- Artritis reumatoide de más de 3 articulaciones y/o en las articulaciones de las manos, durante un tiempo superior a 6 semanas.
- Artritis sistémica en un tiempo mayor de 6 semanas.
- Nódulos reumatoides.
- Factor reumatoide positivo, anticuerpo presente en aproximadamente el 80% de pacientes con artritis reumatoide.
- Erosiones o descalcificación de los huesos, entre otros cambios radiográficos.

Cuando se realizan estudios para comparar la efectividad de un tratamiento biosimilar frente a un producto de referencia, se han de usar parámetros de actividad de la enfermedad para ver cómo éstos se modifican. Entre estos parámetros se encuentran:

- Número de articulaciones dolorosas y tumefactas.
- Evaluación global de la enfermedad por el paciente por Escala Visual Analógica (EVA).

- Velocidad de sedimentación globular (VSG).
- Proteína C reactiva, parámetro indicador de la fase aguda de la inflamación.
- *Disease Activity Score* (DAS28), se trata de una escala para valorar la actividad de la enfermedad. Se evalúan 28 articulaciones, si están inflamadas o son dolorosas. Esta puntuación va desde <2,6 (remisión de la enfermedad), hasta >5,1 (actividad elevada).
- Puntuación ACR (*American College of Rheumatology*), es un criterio de eficacia de respuesta clínica que se basa en un cuestionario que registra la valoración de diferentes componentes del cuadro de la enfermedad como son el dolor, las articulaciones dolorosas y la valoración de la enfermedad por el propio paciente. Se habla de mejorías en las respuestas del 20, 50 y 70% en las articulaciones dolorosas e inflamadas, siendo ACR20, ACR50 y ACR70, respectivamente ⁽¹³⁾.

El control de la enfermedad debe ser regular, cada 1-3 meses si se encuentra activa, se ha iniciado un nuevo tratamiento o no se ha alcanzado el objetivo terapéutico; o cada 3-6 meses una vez alcanzado el objetivo terapéutico.

C. TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

En cualquier caso, el tratamiento de esta patología se basa en intentar lograr, de manera precoz la remisión de la enfermedad, o, en su defecto, una disminución de la actividad de la misma para intentar prevenir, en la medida de lo posible, el daño articular y la discapacidad.

Se habla de una ventana de oportunidad terapéutica, es decir, un tiempo que ocurre al inicio de la enfermedad en el que se puede actuar para frenar las complicaciones que se desarrollan durante el transcurso de la AR. Sin embargo, no se conoce con exactitud cuál es su duración, pero ciertos expertos hablan de tres meses desde el inicio de los síntomas ⁽⁹⁾.

Además de los tratamientos farmacológicos que aquí se tratan, las asociaciones de pacientes con AR también indican medidas no farmacológicas como el reposo en momentos de crisis o la realización de ejercicios que ayuden a mejorar la flexibilidad de las articulaciones ^{(12), (15)}.

C.1 TRATAMIENTO CONVENCIONAL

Los fármacos convencionales más empleados son el metotrexato, la hidroxicloroquina y los glucocorticoides, pero hay otros como son la sulfasalazina, la salazopirina, la leflunomida, las sales de oro (ya en desuso por su toxicidad hematológica y renal grave ⁽⁹⁾) o la D-penicilamina.

Actualmente no se recomienda monoterapia, sino combinaciones de metotrexato, salazopirina e hidroxicloroquina, pudiendo emplear también glucocorticoides como la prednisona en ataques agudos de la enfermedad ⁽¹⁶⁾.

Sin embargo, desde el 2012 se viene recomendando la triple terapia mencionada combinada con agentes biológicos en pacientes que no responden inicialmente a los Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FAME) convencionales ⁽¹⁶⁾.

C.2 TRATAMIENTO CON BIOLÓGICOS Y BIOSIMILARES

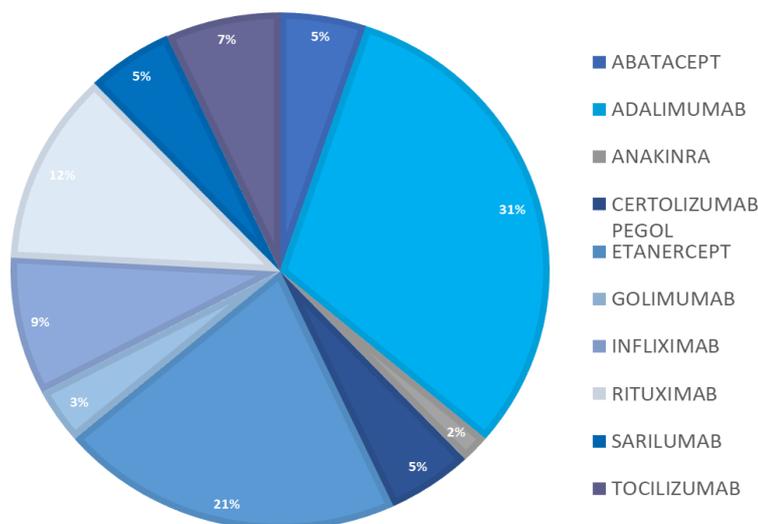
Los medicamentos biológicos se han convertido en una buena opción para el tratamiento de la artritis reumatoide por su elevada especificidad, ya que la mayoría de ellos son proteínas que desarrollan acciones específicas, dirigidas a modificar la función de moléculas que se encuentran alteradas en la AR ⁽¹⁾.

PRINCIPIOS ACTIVOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

Imagen 4.

Principios activos comercializados en España para el tratamiento de la artritis reumatoide.

FUENTE: elaboración propia basada en datos de CIMA en marzo de 2020.



En base a la fisiopatología de la AR, a continuación, se describen los principales fármacos biológicos (imagen 4), englobados según sus dianas de actuación, ya que las citoquinas como el TNF- α y las interleucinas como IL-6 juegan un papel fundamental en la enfermedad.

Cuando se administran fármacos biológicos a los pacientes, la trazabilidad de éstos es un aspecto a considerar muy importante para poder hacer su seguimiento durante su comercialización y administración al paciente para conocer su perfil de seguridad y efectividad.

En aquellas situaciones en las que se tiene fracaso con el primer fármaco biológico usado, se emplea otro, ya que no hay evidencias que muestren que al aumentar la dosis o disminuir el intervalo de administración se mejore la eficacia; sin embargo, en estas dos situaciones definidas sí hay un mayor riesgo de reacciones adversas ⁽⁹⁾. La combinación de diferentes agentes biológicos entre sí no se recomienda puesto que no se consigue una eficacia clínica incrementada y, sin embargo, si se ven aumentados los efectos adversos ⁽¹³⁾.

Puesto que los agentes biológicos actúan bloqueando la acción de diversas citoquinas, o actuando frente a células específicas como los linfocitos T o B, la respuesta inmunitaria se ve alterada. Por tanto, una de las principales reacciones adversas en el uso de estos fármacos es la reactivación de infecciones latentes o la disminución en el control de las células tumorales ⁽¹⁷⁾. Por ello, antes de comenzar con el tratamiento, el clínico ha de valorar la situación del paciente y hacer la prueba de la tuberculina y la detección del virus de la hepatitis B (VHB) y así, en caso de ser positivos, pautar profilaxis para evitar la reactivación de estas enfermedades.

Aunque de manera general se recomienda que todos los ciudadanos tengan sus vacunas al día, en pacientes que son tratados con agentes biológicos, este aspecto cobra más importancia por el mayor riesgo de infección al que se enfrentan. Según se puede extraer de las fichas técnicas de estos fármacos, cuando los pacientes son tratados con estos medicamentos, de forma concomitante pueden recibir vacunas, pero no aquellas que están formuladas con microorganismos vivos por la posibilidad de reactivación.

Por sus mecanismos de acción, siendo la mayoría de ellos inmunomoduladores, con su uso se han observado más casos de neoplasias.

De los medicamentos que se exponen a continuación, aquellos que están marcados con el pictograma triangular, son los que tienen una estrecha vigilancia por su reciente comercialización. En las fichas técnicas aparece este triángulo negro invertido, indicador del seguimiento adicional.

I. FÁRMACOS BIOLÓGICOS ANTI-CITOQUINAS

i. Fármacos anti-TNF- α

El TNF es secretado principalmente por los macrófagos y ejerce su acción en los procesos inflamatorios y de destrucción tisular, viéndose muy aumentado en el tejido sinovial de pacientes que padecen artritis reumatoide. Por ello, se ha convertido en diana terapéutica del tratamiento de esta enfermedad ⁽¹⁾.

En la *imagen 5* se puede ver que la estructura de los fármacos a tratar es diferente, pero todos ellos actúan como antagonistas del TNF, impidiendo la unión de esta citoquina a su receptor.

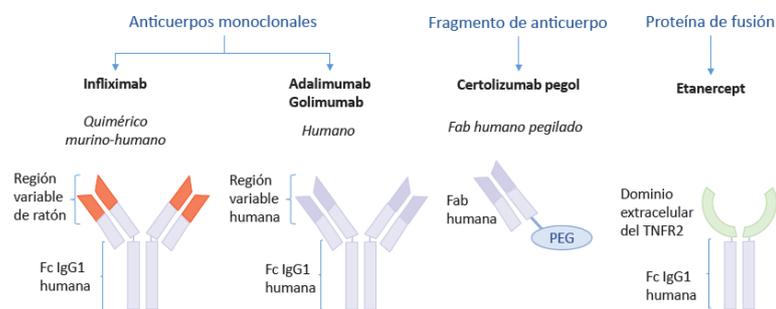


Imagen 5. Estructura molecular de los anti-TNF. Ig: inmunoglobulina; Fab: fragmento de unión al antígeno de la Ig; Fc: fragmento cristalizante de la Ig; PEG: polietilenglicol ⁽¹⁾.

Los fármacos que se tratan a continuación tienen un perfil de eficacia y seguridad muy similar. En la *tabla 2* ⁽¹⁾ se puede observar la vía de administración y las dosis de los anti-TNF.

Tabla 2. Vías de administración y posologías de los anti-TNF ⁽¹⁾.

Fármaco	Adalimumab	Certolizumab pegol	Etanercept	Golimumab	Infiximab
Vía de administración	subcutáneo	subcutáneo	subcutáneo	subcutáneo	intravenoso
Dosis	40 mg	200 mg* 400 mg	50 mg	50 mg	3-5 mg/Kg**
Periodicidad	cada 2 sem	cada 2 sem* cada 4 sem	cada 1 sem	cada 4 sem	cada 8 sem***

* Según ficha técnica se debe administrar dosis de carga de 400 mg las semanas 0, 2 y 4
 ** 3 mg/Kg en artritis reumatoide; 5 mg/Kg en espondiloartritis
 *** Inducción las semanas 0, 2 y 6 previa a la fase de mantenimiento cada 8 semanas

En cuanto a las reacciones adversas comunes, se han notificado casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia. Además, como el TNF- α es esencial en el proceso de inflamación y como mediador en la respuesta inmunitaria, el tratamiento con los medicamentos que se enuncian a continuación incrementa el riesgo de infecciones, incluso pasado un tiempo tras su tratamiento (6 meses con infliximab, hasta 300 horas con etanercept). Asimismo, hay que tener en cuenta, que al bloquear la función del TNF α , se pueden enmascarar procesos febriles asociados a infecciones.

Por otro lado, aunque son casos raros, durante el tratamiento con antagonistas del TNF se han notificado casos de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central o exacerbación de los síntomas asociados.

Diversos estudios han mostrado que, con el uso de esta clase de fármacos, más del 50% de los pacientes muestran un 20% de mejora (ACR20) en 30 semanas ⁽¹⁸⁾.

De los mencionados en la *tabla 2*, van a ser desarrollados adalimumab, etanercept e infliximab puesto que son los que tienen comercializado uno o más biosimilares.

Del certolizumab pegol (Cimzia[®]) cabe destacar que es el primer fármaco antagonista de TNF- α pegilado que se aprueba para la AR. Esta modificación estructural, hace que, al estar unido a polietilenglicol, tenga unas propiedades farmacocinéticas mejores y permite que su vida media se vea incrementada 14 días, además de conseguir una mejor distribución en el tejido inflamado. Además, no presenta región Fc, lo que reduce la citotoxicidad mediada por complemento y reduce notablemente la apoptosis.

- **Infliximab**, anticuerpo monoclonal IgG1 humano-murino quimérico, producido por tecnología del ADN recombinante. Se une tanto a la porción soluble como a la unida a la membrana de TNF- α , de manera que bloquea la unión de esta molécula al receptor.

Cuando se combina con metotrexato, se han observado mejorías en signos y síntomas de la AR (mejora los indicadores biológicos de la inflamación), así como en la calidad de vida de los pacientes.

La posología es la misma para todos ellos, *ver tabla*. Se administra por vía intravenosa durante 2 horas y, tras este tiempo, los pacientes tienen que quedar en observación para evitar reacciones agudas relacionadas con la perfusión como el síndrome de liberación de citoquinas, shock anafiláctico o reacciones de hipersensibilidad retardada. Previo a la infusión, se recomienda tratar a los pacientes con antihistamínicos, hidrocortisona y/o paracetamol para evitar complicaciones asociadas.

En lo que refiere a mujeres en edad fértil, deben usar anticonceptivos para evitar el embarazo y continuar, incluso 6 meses después del tratamiento. Aunque infliximab no indica un aumento de malformaciones en recién nacidos, el tratamiento con este agente biológico a mujeres embarazadas podría afectar a la respuesta inmunológica del bebe porque atraviesa la placenta. Por tanto, no se recomienda su uso durante el embarazo y tampoco en lactancia, aunque se desconoce si se excreta en la leche.

- ✓ Remicade[®] es el fármaco biológico de referencia. La fecha de su autorización fue agosto de 1999, mientras que la última renovación fue julio de 2009.
- Inflectra[®], autorizado en septiembre de 2013 y renovado en junio de 2018.
- Remsima[®], la presentación de 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión tuvo su fecha de autorización fue septiembre de 2013 y la de la última renovación junio de 2018. Por otro lado, las presentaciones de 120 mg solución inyectable en jeringa precargada y en pluma precargada, su fecha de autorización fue noviembre de 2019.
- ▼ Flixabi[®], autorizado en mayo de 2016.
- ▼ Zessly[®], los pacientes que son sometidos a este tratamiento deben ser monitorizados, sobre todo aquellos que tienen insuficiencia cardiaca. Fue autorizado en mayo de 2018.

En cuanto a la comparación del coste de Remicade[®] frente a sus biosimilares, aproximadamente el medicamento de referencia cuesta 615,88 €, mientras que Remsima[®] e Inflectra[®] son 510,29€ por envase⁽¹⁹⁾.

Un estudio realizado durante 2019 compara la farmacocinética de Remicade[®] con un biosimilar (PF-06438179/GP1111), conocido en el mercado con el nombre de Zessly[®]⁽²⁰⁾. La población de estudio elegida era mayor de 18 años, que tuvieran diagnóstico de AR desde al menos 4 meses, con al menos 6 articulaciones inflamadas y dolorosas; y un nivel de proteína C reactiva de >10 mg/L. Asimismo, antes del estudio los pacientes debían haber recibido metotrexato (10-25 mg a la semana) durante como mínimo 12 semanas.

El resultado final de este estudio demostró que ambos medicamentos compartían una farmacocinética muy similar, no apreciándose diferencias significativas entre ambas.

- **Etanercept**, proteína de fusión recombinante que se obtiene por la unión del receptor soluble p75 del TNF- α con la porción Fc de IgG1 humana. Así, esta proteína de fusión se une a TNF- α y bloquea su unión al receptor.

Se emplea combinado con metotrexato cuando los pacientes no responden a la monoterapia con el FAME mencionado en casos de AR activa de moderada a grave. Diversos estudios como TEMPO han demostrado que esta combinación mejora, además de la calidad de vida, la progresión radiológica de los daños articulares⁽²¹⁾. Sin embargo, también se usa en monoterapia cuando hay intolerancia al metotrexato o si no es apropiado su uso.

Además de la posología de la *tabla 2*, según ficha técnica también pueden administrarse 25 mg de etanercept dos veces a la semana. La respuesta clínica se consigue a las 12 semanas.

Aunque todos los antagonistas de TNF pueden presentar como efectos adversos reacciones hematológicas, con etanercept los casos notificados de pancitopenia y anemia son muy raros. Etanercept es, dentro de los fármacos anti-TNF el que tiene menor riesgo de reacciones adversas y la incidencia más baja de reactivación de tuberculosis⁽¹⁸⁾.

En cuanto a mujeres en edad fértil, han de considerar el uso de anticonceptivos durante el tratamiento y hasta 3 semanas después de finalizarlo ya que, aunque no se ha observado daño fetal, sí un aumento de defectos congénitos porque etanercept atraviesa la placenta. Por otro lado, como se ha notificado que este agente biológico se excreta por leche materna, no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento.

- ✓ Enbrel[®] es el biológico de referencia. Su fecha de autorización fue febrero de 2000 y la última validación, febrero de 2010 para todas sus presentaciones.
- ▼ Benepali[®], biosimilar. Su fecha de autorización fue enero de 2016.
- ▼ Erelzi[®], biosimilar autorizado en junio de 2017.

El biosimilar LBEC0101 es un fármaco conocido con el nombre de Eucept[®] que todavía no ha sido aprobado en Europa, pero ya está disponible en Japón y Corea del Sur. En un estudio realizado los últimos meses de 2019 se demuestra la biosimilitud entre Eucept[®] y Enbrel[®], ya que muestran equivalencia en farmacocinética, eficacia clínica, seguridad y tolerabilidad⁽²²⁾. De hecho, en el artículo se propone la intercambiabilidad entre ellos por el menor precio que supone el biosimilar y porque la pluma con la que se comercializa, debido al diámetro que tiene produce menos reacciones en el sitio de la inyección.

- **Adalimumab** es un anti-TNF que se une específicamente a esta citoquina y neutraliza su función porque bloquea la interacción con los receptores.

Se indica combinado con metotrexato en la AR activa moderada a grave en pacientes que no hayan tenido éxito con FAME convencionales; o en la AR activa, grave y progresiva en personas que no han sido tratadas previamente con metotrexato. Asimismo, se puede emplear en monoterapia cuando hay intolerancia al metotrexato o si no es posible su uso.

La posología que aparece en la *tabla 2* es cuando se combina con metotrexato; cuando se emplea en monoterapia, si hay una pérdida de respuesta, se puede incrementar la dosis a 40 mg cada semana y 80 mg cada dos semanas. La respuesta clínica se obtiene en 12 semanas. Si tuviera que interrumpirse el tratamiento por cualquier circunstancia, al retomarlo pasados 70 días se obtiene la misma respuesta clínica y perfil de seguridad que antes de pausar el tratamiento.

Tras la administración de adalimumab puede tenerse la sensación de vértigos y mareo, por lo que no se recomienda la conducción.

En cuanto a su uso en mujeres en edad fértil, se recomienda el uso de anticonceptivos, hasta cinco meses finalizado el tratamiento. Por otro lado, según ficha técnica, las concentraciones de adalimumab excretadas en leche materna son muy bajas y, como se trata de una inmunoglobulina, al recibirlo por vía oral, su biodisponibilidad es escasa, es por ello, que sí puede usarse durante la lactancia.

- ✓ Humira[®], el biológico de referencia. Su fecha de autorización fue septiembre de 2003, mientras que la de renovación fue septiembre de 2008 para todas sus presentaciones.
- ▼ Amgevita[®], autorizado en marzo de 2017.
- ▼ Imraldi[®], autorizado en agosto de 2017.
- ▼ Hyrimoz[®], autorizado en julio de 2018.
- ▼ Idacio[®], autorizado en abril de 2019.

Tras realizar un estudio durante 24 semanas y obtener la puntuación ACR20 (23), los resultados de Humira[®] y Amgevita[®] son muy similares, el 72 % de los participantes del primer grupo y el 75% del segundo mostraron mejoría de los síntomas de la AR en un 20%.

En la *imagen 6* se muestra un gráfico comparando cómo Humira[®] y uno de sus biosimilares, Amgevita[®] (ABP 501) tienen un resultado muy similar en cuanto al parámetro ACR20⁽²⁴⁾.

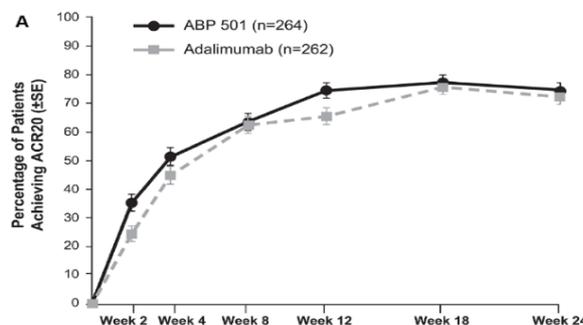


IMAGEN 6. Porcentaje de pacientes que logran ACR20 por semana de estudio, comparación de Humira[®] y uno de sus biosimilares⁽²⁴⁾.

Estos datos muestran biosimilitud entre ambas presentaciones de adalimumab.

ii. Inhibición de IL-1

La IL-1 es una citoquina proinflamatoria que se ve incrementada durante la patogénesis de la AR, por lo que se convirtió en diana terapéutica para el tratamiento de la enfermedad.

Anakinra es una glicoproteína que se une al receptor de la IL-1, sin activarlo, de manera que funciona como antagonista de esta citoquina. Su uso no está muy extendido porque otros fármacos biológicos han demostrado mayor eficacia. Su nombre comercial es Kineret[®], pero no tiene biosimilar comercializado.

iii. Inhibición del receptor de IL-6

La IL-6 es una citoquina proinflamatoria cuyos niveles se ven muy aumentados en pacientes con AR puesto que está implicada en los procesos de destrucción articular, induciendo la formación de osteoclastos, activando linfocitos y participando en la diferenciación de los linfocitos B, entre otras funciones.

Tocilizumab (Roactemra[®]) es un anticuerpo humanizado contra el receptor de IL-6. Se puede administrar tanto por vía intravenosa, siendo 8mg/kg cada 4 semanas; como por vía subcutánea, siendo 162 mg cada semana. Se recomienda en pacientes que no han tenido éxito en el tratamiento con fármacos anti-TNF⁽¹⁸⁾. En pacientes con intolerancia a los FAME sintéticos es el que se usa en monoterapia porque los datos obtenidos de eficacia son muy similares a los conseguidos cuando se combina con FAME⁽⁹⁾.

Sarilumab, de nombre comercial Kevzara[®] tiene el mismo mecanismo de acción que el tocilizumab. No tiene aprobado biosimilar.

II. FÁRMACOS BIOLÓGICOS DIRIGIDOS CONTRA DIANAS CELULARES

i. Reducción de los niveles de linfocitos B

Los linfocitos B son células presentes en el líquido sinovial de los pacientes con AR.

- **Rituximab**, anticuerpo monoclonal quimérico murino-humano, que se obtiene por ingeniería genética. Está formado por una inmunoglobulina glicosilada con las regiones constantes de IgG1 humana y regiones variables de las cadenas ligeras y pesadas murinas. Su mecanismo de acción se basa en la unión específica al antígeno CD20, de manera que se produce una depleción selectiva de los linfocitos CD20+.

Se emplea en pacientes que no tienen respuesta al tratamiento anti TNF- α . No se recomienda en pacientes que no han sido tratados previamente con metotrexato porque no se ha visto beneficio favorable. Su administración es por vía intravenosa, siendo dos dosis de 1 g separadas dos semanas, pero no se puede repetir la administración antes de seis meses. La respuesta es mucho más lenta que con otros de los fármacos considerados en el trabajo, observándose entre la semana 12-24 desde el inicio del tratamiento.

Se deben seguir las siguientes recomendaciones: administrar un antipirético, antihistamínico y, en algunas situaciones, oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores 30 minutos antes de comenzar el tratamiento. En situaciones más graves, incluso glucocorticoides⁽¹⁷⁾.

Con la administración de rituximab se pueden sufrir cuadros de hipotensión, por lo que se tiene que considerar suspender tratamientos antihipertensivos 12h antes de la perfusión.

Como reacciones adversas graves de este fármaco se han notificado el síndrome de liberación de citoquinas (disnea grave, broncoespasmos e hipoxia son algunos de los síntomas), el síndrome de lisis tumoral, así como reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad que se dieron entre 30 min y 2 horas después de la primera perfusión intravenosa ⁽¹⁷⁾. También con este fármaco se han notificado casos de afectación cardíaca, por lo que se recomienda una monitorización de estos pacientes.

En cuanto a las mujeres en edad fértil, deben usar métodos anticonceptivos incluso 12 meses después de finalizar el tratamiento. Atraviesa la barrera placentaria, por lo que no se debe administrar a embarazadas, a no ser que el beneficio sea superior que el riesgo. No se conoce la excreción de rituximab en leche materna, pero como IgG sí aparece en la leche, no se debe seguir lactancia materna ni durante el tratamiento ni pasados 12 meses.

- ✓ MabThera[®] es el fármaco biológico de referencia. Su fecha de comercialización fue junio de 1998, y la última revisión, junio de 2008.
- ▼ Truxima[®], autorizado en febrero de 2017.
- ▼ Rixathon[®], autorizado en junio de 2017.

La combinación de rituximab y metotrexato ha resultado, después de 24 semanas en un ACR20 en el 51% de los casos. Esto supone una mejora del 20% en las articulaciones dolorosas pasadas 24 semanas ⁽¹⁸⁾.

ii. Bloqueo de la estimulación de los linfocitos T

Abatacept, su nombre comercial es Orencia[®], no tiene biosimilar. Se trata de una proteína de fusión, formada por el dominio extracelular del antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) y la fracción Fc de IgG1. Se une a las células presentadoras de antígeno, inhibiendo la unión de estas con la proteína CD28 de los linfocitos T, de manera que impide la activación y la consiguiente liberación de citoquinas por parte de los mismos.

OBJETIVOS

Con el estudio bibliográfico realizado en este trabajo se plantean los siguientes objetivos:

1. Estudiar el panorama actual de los medicamentos biológicos y biosimilares en las patologías de base inflamatoria.
2. Comparar los tratamientos convencionales con los biológicos/biosimilares en la artritis reumatoide.

MATERIAL Y MÉTODOS

La metodología que se ha llevado a cabo para elaborar este trabajo ha sido, la búsqueda bibliográfica de artículos en inglés y castellano publicados en las siguientes bases de datos: PubMed (NCBI), Biblioteca Virtual UCM, Google Scholar, Clinical Trials, Elsevier y SCOPUS. Para ello, se emplearon palabras clave en los buscadores como: "rheumatoid arthritis", "biological treatment", "biosimilar", "anti-TNF", "infliximab", "adalimumab", "etanercept", "rituximab", "pharmacokinetic similarity", "comparative pharmacodynamics", "DMARDs", "disease

activity”, “immunogenicity”, “safety”. La búsqueda se acotó para los artículos más recientes, que hubieran sido publicados entre 2014 y 2020.

Además de consultar diversas páginas web mediante Google Scholar y diversos libros publicados con relación a fármacos biológicos y biosimilares, se han consultado las fichas técnicas y los informes de posicionamiento terapéutico (IPTs) en la web oficial de la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) y en concreto, su buscador CIMA para conocer las indicaciones y posologías de los medicamentos mencionados, así como la EMA (Agencia Europea de Medicamentos).

Por último, se han empleado webs de consulta para pacientes y familiares y guías clínicas para el manejo de la artritis reumatoide.

RESULTADOS

Muchos pacientes que padecen diversas enfermedades como el cáncer o, lo que nos ocupa, las patologías de base inflamatoria como es la artritis reumatoide, entre otras muchas, han visto cómo el empleo de medicamentos biológicos ha mejorado su calidad de vida. Además, se ha conseguido un mejor control de la enfermedad.

Asimismo, con el desarrollo de los biosimilares, no solo los pacientes han observado mejoras, sino que el sistema de financiación de la salud pública se ha visto beneficiado con la reducción de los costes al emplear estos y no el medicamento de referencia ⁽¹⁾.

La Comisión Europea en el área de salud de la EMA ha desarrollado el programa *Horizon 2020* con el objetivo de financiar en la Unión Europea proyectos de investigación e innovación. A este programa de financiación se pueden unir, desde 2014, los desarrolladores de medicamentos. De esta manera, se potencia el avance de nuevos medicamentos en la UE, así como nuevas metodologías en relación con su fabricación ⁽¹⁾.

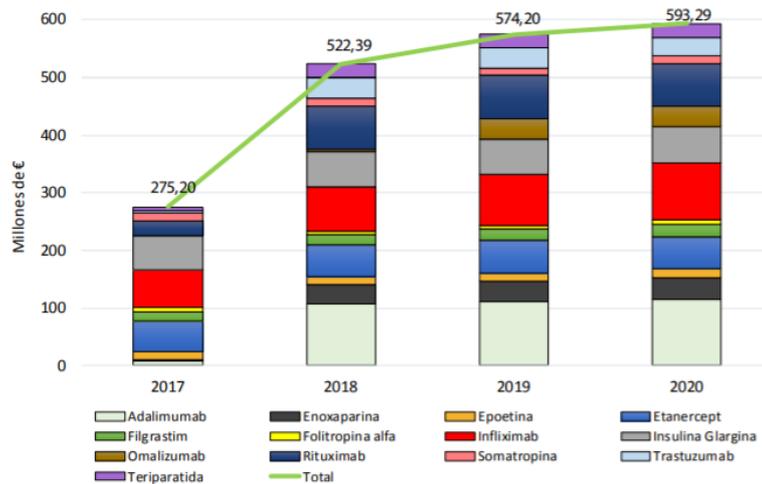
No obstante, en España lo que preocupa a las asociaciones de pacientes es la posible desigualdad que puede existir entre comunidades autónomas y el retraso que pudiera haber en su autorización y posterior comercialización, que puede llegar a ser de hasta 20 meses ⁽⁶⁾.

Sin embargo, el ahorro que supone emplear biosimilares es beneficioso para el sistema nacional de salud y más en estos momentos que está sometido a tanta presión económica por las circunstancias que se están dando. Este ahorro se debe a que no se repiten los estudios, solo han de demostrar la biosimilitud. Además, al aumentar la competencia en el mercado, se ven reducidos los costes para el sistema de salud y el Sistema de Precios de Referencia obliga a que el medicamento original baje su precio hasta igualar los biosimilares para poder seguir siendo financiado. En España, por lo general, los biosimilares suponen un 30% de descuento.

Según este estudio, llevado a cabo en 2017, los biosimilares ahorraron al Sistema Nacional de Salud (SNS) 478 millones de euros durante los primeros años de su comercialización, estimándose que en el período 2009-2020 se conseguirían ahorrar hasta 2443 millones de euros, lo que se traduce a un 1,3% del gasto farmacéutico total del SNS (*Imagen 7*).

Además, al desarrollarse la competencia entre los laboratorios, se fomenta el I+D+i. Por otro lado, la existencia de los medicamentos biosimilares permite que haya una sostenibilidad en el desarrollo de nuevos medicamentos.

Imagen 7. Evolución del ahorro estimado tras la introducción de biosimilares ⁽²⁵⁾.



Todo ello, en conjunto, permite un mejor y mayor acceso de los pacientes a medicamentos biológicos, lo cual, además, se traduce en un mejor afrontamiento de la enfermedad porque se mejora la calidad de vida ⁽²⁵⁾. El resumen de los puntos que ofrece la entrada de biosimilares en el mercado farmacéutico es el siguiente ⁽²⁵⁾:

- Optimizar el gasto
- Reducir precios
- Generar competencia
- Mejorar accesibilidad y, en consecuencia, tratar a más pacientes
- Acelerar el acceso a medicamentos
- Liberar recursos para otros tratamientos
- Promover la innovación
- Contribuir a la sostenibilidad del sistema

Sin embargo, a pesar del ahorro que existe al emplear medicamentos biosimilares, siempre ha de existir un equilibrio entre biológicos de referencia y biosimilares puesto que sin los laboratorios fabricantes de los originales, no se desarrollaría la investigación porque no habría incentivos ello; el medicamento de referencia tendría que dejar el mercado y, al final no habría competencia, pudiendo llevar incluso a una bajada extrema del precio, lo que supondría riesgo para la viabilidad del producto ⁽¹⁾.

Por tanto, lo más útil y necesario para el mercado farmacéutico es un equilibrio entre medicamentos biológicos de referencia y biosimilares. Para ello, se podría empezar nuevos tratamientos con biosimilares, pero aquellos ya empezados continuarlos con originales.

El primer biosimilar que se aprobó en la Unión Europea fue la hormona de crecimiento, en 2006. En marzo de 2020, según la consulta de CIMA, hay aprobados 329 biosimilares.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

De acuerdo con los datos recogidos y los estudios analizados, se puede concluir que:

1. Actualmente los fármacos biosimilares, a pesar de haber demostrado en diferentes ensayos la similitud en su farmacocinética y farmacodinamia, en España no son sustituibles.

Sin embargo, sería conveniente que las autoridades sanitarias considerasen la posibilidad de intercambiabilidad para contribuir al ahorro del gasto sanitario. Esto sería un punto muy

favorable para el SNS, que actualmente se está viendo sometido a una carga excesiva por las circunstancias que se están dando. Sin embargo, en el caso de que se aprobara la sustitución, se tendría que controlar para que hubiera un equilibrio en el mercado farmacéutico entre medicamentos biológicos de referencia y los biosimilares, de manera que se contribuyera tanto a la sostenibilidad del SNS, como a la investigación e innovación por los laboratorios farmacéuticos que comercializan los nuevos medicamentos biológicos.

2. La experiencia ha mostrado la eficacia de la terapia combinada en pacientes con artritis reumatoide frente a la monoterapia en los primeros momentos de la enfermedad, ya que la eficacia obtenida es superior y no hay diferencias en el porcentaje de efectos adversos.

Como se ha mencionado en la introducción, los fármacos convencionales que más se emplean actualmente en el tratamiento de la AR son:

- Metotrexato, es el FAME de elección. Se trata de un inhibidor selectivo de la dihidrofolato reductasa (análogo del ácido fólico). Según la posología que se indica en su ficha técnica, se inicia con 10-15 mg/semana con escalada rápida de 5 mg cada 2-4 semanas hasta 20-30 mg/semana, según la respuesta y tolerancia. Se debe administrar una vez a la semana, siendo siempre el mismo día ⁽¹³⁾.

Debido al mecanismo de acción, los niveles de ácido fólico se ven muy reducidos durante el tratamiento, por lo que se recomienda la administración concomitante de, al menos, 5 mg de ácido fólico a la semana. Entre las reacciones adversas más frecuentes, se encuentran: citopenia, infecciones serias, elevación de enzimas hepáticas y problemas mucocutáneos.

Además, en la ficha técnica se establece la recomendación de combinar el metotrexato con fármacos de origen biológico para aumentar su eficacia, por ejemplo, antagonistas de TNF- α (etanercept, adalimumab). Esto ha demostrado mejorar el estado funcional y sintomático. En los casos que ha habido fracaso con estos, se recomienda la combinación con rituximab.

En caso de ineficacia o intolerancia gastrointestinal cuando se administra por vía oral, se ha de considerar la administración por vía subcutánea ⁽⁹⁾. Si el metotrexato no es efectivo tras 3 meses, lo más recomendado es comenzar el tratamiento con inmunoterapia, y aquellos fármacos biológicos que contribuyan a disminuir la sintomatología ⁽¹⁸⁾.

Al emplearlo por vía oral su biodisponibilidad es variable y depende de la dosis, cuando se utiliza por esta vía de manera crónica a dosis bajas, lo más común es el desarrollo de hepatotoxicidad. Por otro lado, cuando se administra por vía intravenosa, el aspecto más importante es la mielosupresión ⁽¹⁷⁾.

- Hidroxicloroquina y cloroquina, son antipalúdicos que se emplean en casos muy leves y con poco componente inflamatorio. El mecanismo de acción de estos fármacos es múltiple, pero en el tratamiento de la artritis reumatoide interesan sus efectos antiinflamatorio e inmunomodulador puesto que inhiben la activación de distintas células del sistema inmunitario como son los linfocitos y los monocitos, así como la producción de citoquinas como TNF- α , IL-1 o IL-6, entre otras.

Los efectos adversos más conocidos son digestivos, cutáneos y la toxicidad retiniana.

- Glucocorticoides, su uso es controvertido, porque tienen efectos a corto-medio plazo, pero los beneficios desaparecen a largo plazo ⁽¹³⁾; sin embargo, están ampliamente aceptados por su efecto antiinflamatorio y como FAME. Frenan la progresión radiológica de la enfermedad, si no hay contraindicaciones se aconseja su uso durante los dos primeros años de forma sistemática ⁽⁹⁾ y una vez pasados estos dos años, se aconseja su interrupción siempre que sea posible.

El fármaco más común es la prednisona, cuya posología según ficha técnica es 10-20 mg/día en etapas agudas y 5 mg/día como mantenimiento hasta control clínico. Dosis menores de 5 mg/día no han demostrado eficacia por su relación con edemas en miembros inferiores, epistaxis y aumento de peso.

Las reacciones adversas más frecuentes son síndrome de Cushing después de 1 mes de tratamiento e hipertensión arterial.

Asimismo, también son muy usados los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), pero su uso no modifica el curso de la enfermedad. Por tanto, se restringen a momentos en los que sean imprescindibles, durante el menor tiempo y con la dosis más baja que sea eficaz. Sin embargo, antes de usarlos, el clínico debe valorar los riesgos cardiovasculares y gastrointestinales ⁽⁹⁾.

En cuanto a los biológicos más distribuidos en el mercado, puede deducirse que son los anti-TNF (*imagen 4*), coincidiendo con los más prescritos en el ámbito sanitario. Actualmente se recomienda comenzar cuanto antes el tratamiento con los biológicos para frenar la progresión de la enfermedad y de esta manera poder mejorar la calidad de vida de los pacientes.

La primera línea de tratamiento con biológicos son los anti-TNF, seguidos, en caso de fracaso terapéutico, por los anti-IL6.

Tras la lectura de los artículos científicos mencionados y la consulta en diversas bases de datos, se puede concluir que los biosimilares tienen la misma eficacia clínica, seguridad y tolerabilidad que sus biológicos de referencia, ya que, para poder ser comercializados han de mostrar biosimilitud. En cuanto al empleo del tratamiento convencional o biológicos, las informaciones más actualizadas recomiendan emplear desde el principio los fármacos biológicos por las ventajas que ofrecen, pero teniendo en cuenta las reacciones adversas que pueden sufrir los pacientes, por ello, es importante, antes de comenzar el tratamiento con los mismos la firma del consentimiento informado por parte del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Medicamentos biológicos. Innovadores y biosimilares*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2019.
2. BOE.es - Documento consolidado BOE-A-2006-13554 [Internet]. [citado 17 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/l/2006/07/26/29/con>
3. *Guía rápida sobre medicamentos biológicos y biosimilares*. International Alliance of Patients' Organizations (IAPO) [guía]. 2013.
4. *Los biosimilares en la UE. Guía informativa para profesionales sanitarios*. Agencia Europea de Medicamentos y Comisión Europea. [guía]. 2017.

5. M. Á. Abad Hernández, José Luis Andreu, M. Á. Caracuel Ruiz, M. Á. Belmonte Serrano, Federico Díaz-González y José Vicente Moreno Muelas. *Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Reumatología sobre fármacos biosimilares*. *Reumatol Clin.*; 11(5): 269-278. 2015.
6. *Medicamentos biológicos*. ASEBIO.
7. *Protocolo Biobadaser Fase III* [Internet]. Sociedad Española de Reumatología. 2015. [citado 17 de abril de 2020]. Disponible en: <https://biobadaser.ser.es/protocolo.aspx>
8. *¿Qué son las IMID?* [Internet]. [citado 21 de abril de 2020]. Disponible en: <http://www.unimid.es/que-son-las-imid>
9. J. Narváez. *Tratamiento de la artritis reumatoide*. *Med Clin (Barc)*, 2016; 147(4): 176-180.
10. *Artritis reumatoide. Epidemiología*. [Internet]. [citado 21 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.artritis-il6.es/artritis-reumatoide>
11. *Estudio EPISER. Prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población adulta española*. [Internet]. Sociedad Española de Reumatología. [citado 20 de abril de 2020]. Disponible en: https://www.ser.es/wp-content/uploads/2018/06/Monografia_EPISER.pdf
12. M. Romero Jurado, P. Stajnsajder, A. Cassan, A. Torralba. *Artritis reumatoide. Información para pacientes y familiares*. Barcelona: Letramédica SCP. 2010.
13. Fernández del Pozo de Salamanca MB, Díez González LM. Farmacoterapia de las patologías autoinmunes. En *Trastornos osteoarticulares, musculares e inmunológicos*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, p. 257-304. 2018.
14. Velázquez. *Manual de Farmacología básica y clínica* [Internet]. [citado 22 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www-medicapanamericana-com>.
15. *Artritis Reumatoide*. Sociedad Española de Reumatología. [guía] 2017.
16. L. Abásolo Alcázar. *Triple terapia en la artritis reumatoide*. *Reumatol Clin.*; 10(5):275-277. 2014.
17. Fernández del Pozo MB, Cuéllar S. Fármacos empleados en enfermedades autoinmunes. En: *Trastornos osteoarticulares, musculares e inmunológicos*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, p. 133-89. 2018.
18. Steven J. Girdler, Ivan Ye, Ray Tang, Noah Kirschnner. *Altering the natural history of rheumatoid arthritis: the role of immunotherapy and biologics in orthopaedic care*. *Journal of Orthopaedics* 17: 17-21. 2020.
19. *Biogen se estrena en biosimilares con un etanercept y un infliximab*. [Internet]. [citado 21 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.diariofarma.com/2016/12/02/biogen-se-estrena-biosimilares-etanercept-infliximab>
20. Rameshraj Palaparthi, Muhammad I. Rehman, Oliver von Ritcher and Donghua Yin (2019). *Population pharmacokinetics of PF-06438179/GP1111 (an infliximab biosimilar) and reference infliximab in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis*, *Expert Opinion on Biological Therapy*, 19:10, 1065-1074; DOI: 10.1080/14712598.2019.1635583.
21. Tornero Molina J. *Nuevos datos y enfoques en el tratamiento de la artritis reumatoide con etanercept*. *Rev Esp Reumatol*; 31(4):194-8. 2004.
22. Yeong Wook Song, Yong-Beom Park and Jinseok Kim: *LBEC0101, an etanerceptet biosimilar for the treatment of rheumatoid arthritis*, *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2019.
23. Cohen S, Genovese MC, Choy E, et al. *Efficacy and safety of the biosimilar ABP 501 compared with adalimumab in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, phase III equivalence study*. *Ann Rheum Dis*; 76: 1670-1687. 2017.
24. Amgen Inc. *Diferencias entre ABP 501 y adalimumab en la mejora de los síntomas de la artritis reumatoide*. 2018.
25. González et al. - *La introducción de los biosimilares en España*. Est.pdf [Internet]. [citado 17 de abril de 2020]. Disponible en: http://weber.org.es/wp-content/uploads/2018/04/DT-002-Introducci%C3%B3n-de-los-Biosimilares-en-Espa%C3%B1a_vf.pdf