



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE
MADRID**

TRABAJO FIN DE GRADO

**TRATAMIENTO DE LA
ESPONDILOARTRITIS AXIAL I**

Autor: Isabel Benítez Mateo-Sagasta

Tutor: Juan Domingo Sánchez Cebrián

Convocatoria: Febrero 2018

ÍNDICE

RESUMEN	- 3 -
INTRODUCCIÓN	- 3 -
Qué es la Espondiloartritis axial (EspAx)	- 3 -
Incidencia y prevalencia de la EspAx	- 4 -
Impacto social	- 4 -
Causas	- 5 -
Signos y síntomas	- 5 -
OBJETIVO	- 6 -
METODOLOGÍA	- 6 -
RESULTADOS Y DISCUSIONES	- 6 -
Generalidades acerca del tratamiento de la EspAx	- 6 -
¿Por qué el uso de anti TNF- α y anti IL-1 e IL-6?	- 7 -
Fármacos anti TNF- α	- 8 -
CONCLUSIONES	- 18 -
BIBLIOGRAFÍA	- 19 -

RESUMEN

La espondiloartritis axial es una patología reumática, crónica y autoinmune que produce una gran discapacidad e impacto en la calidad de vida de los que la padecen. Afecta principalmente al esqueleto axial, columna vertebral y articulaciones sacroilíacas y raquis, y otras articulaciones como caderas, rodillas y pies. Incapacita a los pacientes que la padecen, ya que se produce una inflamación crónica al no ser capaz, el sistema inmune, de reconocer determinadas estructuras como propias, como ocurre con las articulaciones y las ataca; provocando una continua inflamación que produce dolor y deterioro, convirtiendo así, la espondiloartritis axial en una patología de alto impacto socio-económico, que afecta al individuo y a su alrededor, ya que es la primera causa de discapacidad física, no mental que incapacita alrededor del 20% de los trabajadores. El tratamiento para esta patología es paliativo, con este trabajo se ha revisado la bibliografía desde el tratamiento convencional (AINES, corticoides y FAMES) hasta uno de los tratamientos actuales con fármacos biológicos anti TNF- α ; Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab e Infliximab, con el fin de analizar cada uno de ellos; su estructura, indicación, vía de administración y posología, eficacia y seguridad y reacciones adversas más frecuentes. Se ha concluido, de manera general, que se trata de fármacos capaces de controlar la enfermedad, sus signos y síntomas, disminuyendo la presencia de TNF- α , IL-1 o IL-6 en el foco inflamatorio, para mejorar así, la calidad de vida del paciente.

PALABRAS CLAVE: Espondiloartritis axial, inflamación, tratamiento, TNF- α , Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab.

INTRODUCCIÓN

Qué es la Espondiloartritis axial (EspAx)

Las espondiloartritis, conocidas tradicionalmente como espondiloartropatías (EAs), son un conjunto de patologías reumáticas heterogéneas con características epidemiológicas, clínicas, genéticas y patogénicas comunes. Dentro de este grupo, se incluyen la espondiloartritis axial (EspAax) y la artritis psoriásica (APs). Al mismo tiempo, dentro de la espondiloartritis axial, actualmente se engloban dos subgrupos: la espondilitis anquilosante (EA) y la espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr). Son enfermedades crónicas autoinmunes en la que se afecta principalmente el esqueleto axial, columna vertebral y articulaciones sacroilíacas y raquis y otras articulaciones como caderas rodillas y pies, aunque en menor medida.^{1,2,3}

La espondiloartritis axial se considera una enfermedad de carácter autoinmune en la que el sistema inmunitario no es capaz de reconocer determinadas estructuras, como las articulaciones, como propias y las ataca, provocando un proceso inflamatorio crónico y lesión estructural.³

La espondiloartritis axial se caracteriza por la afectación de las articulaciones sacroilíacas y la columna vertebral y es el método diagnóstico, lo que ha permitido subdividirla. El método de diagnóstico tradicional se basaba en los *criterios de clasificación modificados de New York de 1984* para espondilitis anquilosante;

critérios que requieren la presencia de un cierto grado de daño estructural crónico, no reversible a nivel de las articulaciones sacroilíacas, detectable en la radiografía simple, lo cual suponía un retraso diagnóstico. En 2009 aparecieron los criterios de clasificación *Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS)* para espondiloartritis axial. Que permiten el diagnóstico precoz de la patología a partir de la resonancia magnética nuclear (RMN) de articulaciones sacroilíacas, detectan alteraciones agudas a nivel de estas articulaciones sin necesidad de que el daño en ellas sea muy avanzado. Permiten de esta forma clasificar a los pacientes en dos subgrupos; si existe daño en las articulaciones y se aprecia en radiografía simple, se trata de pacientes con espondilitis anquilosante (EA), mientras que, si existe de forma precoz o un cierto daño menos acusado, se trata de pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica.^{2,4,5}

Incidencia y prevalencia de la EspAx

La incidencia y prevalencia es universal, varía en función de la etnia, la localización y sobre todo en función de la frecuencia el antígeno HLA-B27, proteína específica que se expresa de la superficie de los glóbulos blancos ayudando al sistema inmunitario a diferenciar entre células propias y células extrañas y/o dañinas.^{1,2}

De manera general, según datos de la *Sociedad Española de Reumatología (SER)*, las cifras de prevalencia se sitúan entre el 0,1% y el 2,5% de la población mundial y se estima una incidencia que va desde los 0,84 casos a los 77 casos por cada 100.000 habitantes/año.^{2,4,6}

En España, la incidencia anual es de 62,5 personas por cada 100.000, en función de los criterios de *European Spondyloarthropathy Study Group (ESSG)*.^{2,4,6}

Tras una revisión sistemática sobre la prevalencia de espondiloartropatías, se puede estimar que entre 1,3 y 1.56 millones de personas en Europa pueden padecerlas.^{2,4,6}

Impacto social

La importancia del estudio de este tipo de patologías, no sólo se debe a las cifras de incidencia o prevalencia, sino que se debe a una enfermedad con alto impacto social, una enfermedad que afecta directamente al individuo y a sus aspectos socio-económicos.³

La OMS las clasifica como la primera causa de discapacidad física y de origen no mental, que incapacita laboralmente a un 17-19% de los trabajadores con enfermedades reumáticas. La EspAx se trata de una patología socio-sanitaria ya que el dolor y la limitación funcional que se produce en los pacientes que la padecen, les afecta física, psicológica e incluso sexualmente, acarreando así, problemas laborales, afectivos y relacionados con el entorno que no siempre son comprendidos fácilmente.^{2,3,9}

Por otro lado, conlleva un alto impacto económico debido al elevado coste del tratamiento y por ser un tratamiento prolongado; paliativo y no curativo y por el impacto laboral. Los pacientes de EspAx se encuentran entre los 20 y 60 años (edad laboral) y se producen bajas laborales de entre 6,5 y 18 días y en las que en la

mayoría de casos se precisa de una persona que esté a cargo del paciente, suponiendo así una pérdida económica y de productividad laboral.^{2, 3, 6, 7, 9, 10}

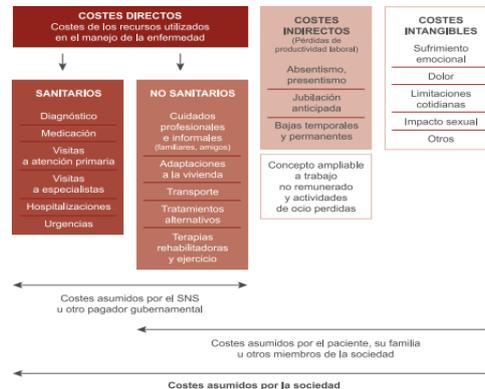


Imagen 1: Componentes del impacto social de la enfermedad.¹³

Según datos de la SER, en España se estima que el coste medio de las artropatías, incluyendo costes directos e indirectos, es de 7.920€ por paciente al año, pudiendo alcanzar los 75.000€ si se trata de una patología grave o caso de mala evolución.^{2, 3, 6, 7, 9, 10}

Causas

La causa es desconocida, aunque los factores genéticos y ambientales podrían jugar un papel importante en su aparición. No obstante, se trata de una enfermedad autoinmune.^{3, 4}

Signos y síntomas

Los síntomas más característicos de esta patología, generalmente comunes a las demás espondiloartropatías son; afección al esqueleto axial (columna vertebral y articulaciones sacroilíacas) rigidez en toda o parte de la columna vertebral, “columna de caña de bambú” (las vértebras se fusionan unas con otras, perdiendo la flexibilidad de la columna vertebral), dolor en nalgas asociado a la inflamación de las articulaciones sacroilíacas y dolor de espalda. Inflamación de otras articulaciones como caderas, rodillas y tobillos. Entesitis, inflamación de la inserción del tendón con el hueso y uveítis, inflamación ocular.^{2, 3, 7, 10, 11}



Imagen 2: Proceso de fusión de las vértebras mediante puentes óseos, aparición de columna de caña de bambú.¹¹

OBJETIVO

El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre el tratamiento de la espondiloartritis axial; comenzando con una exposición de la patología y la repercusión socio-sanitaria y económica de la misma y continuando con el estudio de los fármacos biológicos como actual tratamiento y más eficaz, para disminuir la inflamación, lograr la remisión de los síntomas y mejorar así la calidad de vida del paciente; centrándolo principalmente en los FAMEs biológicos que bloquean la acción del TNF- α en el proceso de inflamación.

METODOLOGÍA

Para poder desarrollar el objetivo, se ha realizado la presente revisión bibliográfica sobre el tratamiento de la espondiloartritis axial llevada a cabo a lo largo de los meses de octubre, noviembre y diciembre de 2017 y enero de 2018.

En primer lugar, se consultó la página web de la Sociedad Española de Reumatología (SER) y la web de la *European League Against Rheumatism* (EULAR), para comprender la descripción y características de la espondiloartritis axial. También se consultó la base de datos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y la *European Medicines Agency* (EMA) con el fin de analizar la ficha técnica de los fármacos biológicos anti TNF- α .

Para la recogida de información se han buscado diferentes artículos principalmente a través de PubMed y de Google Académico. Los criterios de búsqueda fueron estudios y revisiones publicadas preferiblemente entre 2000 y 2017, tanto en inglés como en castellano, a partir de palabras clave como “spondyloarthritis”, “arthritis”, “reumatology” y “TNF- α ”.

RESULTADOS Y DISCUSIONES

Generalidades acerca del tratamiento de la EspAx

El tratamiento de las EAs no es curativo y tiene por objetivo reducir al mínimo la inflamación y lograr la remisión de los síntomas y con ello mejorar la calidad de vida del paciente.^{1,3}

Los fármacos utilizados en el tratamiento de las espondiloartropatías, se pueden clasificar en tres grandes grupos, según criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Liga Internacional contra el Reumatismo (ILAR). El primer grupo son los **fármacos modificadores de los síntomas**, donde se encuentran fármacos analgésicos como el paracetamol, los AINES como el ibuprofeno, dexketoprofeno o naproxeno y los corticoides, encargados de aliviar la inflamación y el dolor. En la afección axial se recomienda utilizar al menos dos AINE con potencia antiinflamatoria demostrada durante un período mínimo de 3 meses a la dosis máxima recomendada, excepto que haya evidencia de toxicidad o contraindicaciones. En el segundo grupo se encuentran los **fármacos modificadores de la enfermedad (FAME)**; se trata de fármacos con acción inmunosupresora capaces de reducir el daño estructural de las articulaciones de forma potencial, tales como el metotrexato, sulfasalazina, leflunomida o sales de oro. Y el tercer grupo lo forman los **FAMEs biológicos**;

fármacos de uso exclusivo hospitalario capaces de modificar el curso natural de la enfermedad, enlenteciendo el deterioro articular ya que son fármacos con acción inmunosupresora que por diferentes mecanismos interfieren en el proceso inflamatorio de la enfermedad. Son capaces de mejorar la calidad de vida de los pacientes, a pesar de sus efectos adversos y su coste elevado.^{2, 3, 10,14, 15}

Los **FAMEs biológicos** se encargan de bloquear de forma selectiva las citoquinas presentes en el proceso inflamatorio que origina y caracteriza esta patología. Por un lado, bloqueando el factor de necrosis tumoral (TNF- α); Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Certolizumab pegol y Golimumab y por otro, bloqueando las interleucinas 1 y 6 (IL-1 e IL-6); Secukimumab y Ustekimumab. Otros, sin embargo, anulan las señales activadoras de linfocitos o provocan la depleción de algunas de las células del sistema inmunitario.^{3, 8, 10,12, 14, 15}

Los fármacos empleados se recogen en la siguiente tabla:

Fármacos utilizados en el tratamiento de las EAs		
Clasificación	Función	Fármacos
Fármacos modificadores de los síntomas	Alivian dolor y reducen la inflamación	- AINE. - Glucocorticoides
Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME)	Reducen síntomas y combaten la enfermedad.	- Sulfasalazina (más usado) - Metotrexato - Leflunomida - Ciclosporina A - Azatioprina
FAME Biológicos	Mejoran los síntomas y la funcionalidad.	- Adalimumab - Certolizumab pegol - Etanercept - Golimumab - Infliximab - Secukimumab - Ustekimumab (solo para artritis psoriasica)

Tabla 1: Clasificación de los fármacos utilizados en el tratamiento de espondiloartropatías.³

¿Por qué el uso de anti TNF- α y anti IL-1 e IL-6?

La elección del tratamiento no siempre se hace en el orden de los grupos citados anteriormente, generalmente se sigue ese esquema, pero cada paciente y cada patología han de estudiarse y tratarse de manera personalizada.^{2,7}

En el comienzo de la enfermedad, se produce sinovitis vascular; una lesión inflamatoria en la unión de los huesos, tendones y ligamentos con tendencia a fibrosis, osificación y anquilosis ósea de origen vascular y con respuesta al tratamiento con AINES. Se produce también una mayor densidad de vasos sanguíneos, mayor actividad angiogénica y mayor presencia de factores proangiogénicos, por ello, la asociación de AINES y fármacos anti TNF- α , produce una respuesta generalmente mejor.^{13, 14}

Con la progresión de la enfermedad se produce proliferación del tejido sinovial e infiltración de células como linfocitos, macrófagos y células mononucleares (células no residentes), provocando que se establezca un proceso inflamatorio crónico y la aparición con él, de circuitos proinflamatorios en los que participan citoquinas, TNF- α e interleucinas, IL-1 e IL-6.^{12, 14, 15}

En pacientes de EspAx, se ha podido identificar la presencia de TNF- α (molécula perteneciente a la familia de proteínas encargadas de la regulación del sistema inmune y la propagación de la muerte celular) en membrana sinovial y se ha observado que produce daño en el cartílago siendo responsable de gran parte de la resorción ósea, induciendo a la liberación de colagenasa y prostaglandinas, desempeñando un importante papel en la fibrosis, ya que facilita la adhesión de células inflamatorias al endotelio y su presencia induce a la producción y aparición de citoquinas proinflamatorias. El TNF- α no sólo produce inflamación por sí mismo, sino que también regula a otros mediadores de la inflamación. La mayoría de las acciones que produce el TNF- α son mediadas por uno de sus receptores, TNF-R1 (TNFRSF1A) y TNF-R2 (TNFRSF1B), ampliamente distribuidos en todos los tejidos. A través de esos dos receptores se generan dos vías diferentes de señalización; una que induce la transcripción de nuevos genes y otra que conduce a la muerte celular, se produce la activación de los factores de transcripción NF- κ B y AP-1, mediante la fosforilización por las cinasas I κ B o MAP cinasas. Por todo ello, el uso de fármacos biológicos anti TNF- α permiten el control de la producción de estas citoquinas proinflamatorias, disminuyendo la presencia de TNF- α , IL-1 o IL-6.^{7, 9, 12, 14, 15, 21}

El problema surge, cuando los pacientes no responden al tratamiento con fármacos biológicos anti TNF- α , no disminuye la presencia de citoquinas proinflamatorias y el paciente no mejora; todo ello sugiere pensar que el TNF- α no es el único factor implicado en el proceso inflamatorio de la EspAx, es entonces, cuando se observa que la IL-6, principalmente, induce el crecimiento de linfocitos T y activa los macrófagos, entrando de nuevo en los circuitos proinflamatorios. De esta manera, el tratamiento pasará a llevarse a cabo con anticuerpos anti IL-6 para la mejoría de la enfermedad.^{3, 7, 14, 15}

Fármacos anti TNF- α

Los fármacos anti TNF- α , son fármacos capaces de modificar el curso de la enfermedad, enlentecen el deterioro funcional de las articulaciones afectadas y detienen el proceso erosivo del hueso, son usados en monoterapia y a pesar de su perfil de efectos adversos, entre los que destacan; reacciones locales en el lugar de la inyección subcutánea, alta incidencia de infecciones graves y reacciones hematológicas como anemia y plaquetopenia, han demostrado ser capaces de mejorar la vida de los pacientes de EspAx.^{1, 2, 3, 16, 21}

Su uso, está recomendado cuando el tratamiento con AINES durante tres meses consecutivos no es eficaz y persiste una actividad de la enfermedad ≥ 4 valorada mediante el instrumento BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*); un cuestionario realizado por el propio paciente que permite valorar la intensidad y el grado de dolor y rigidez articular que está experimentando a través de dos escalas, escala visual numérica (EVN) y/o escala visual analógica (EVA) y en casos en los que exista reactivación de la patología previamente tratada con FAMES.^{2, 16, 17}

El objetivo del uso de estos fármacos biológicos, siempre será conseguir la misma eficacia que con el tratamiento con el tratamiento convencional, pero al tratarse del último escalón de tratamiento, se podrán

considerar como aceptables determinados grados de actividad a pesar de no alcanzar el objetivo terapéutico deseado.^{2, 3, 16}

La elección del fármaco depende del médico prescriptor, el cual, suele decantarse por uno de ellos en función de las manifestaciones extraarticulares que presente el paciente y evaluará la respuesta a los 3-4 meses de tratamiento, de tal forma que, si no existe o no es adecuada, deberá modificar el tratamiento y sustituir el agente anti TNF- α utilizado por otro agente anti TNF- α , ya que, al presentar diferente estructura y mecanismo de acción, el nuevo tratamiento puede ser eficaz.^{10, 16, 17, 18}

Los fármacos anti TNF- α que actualmente están comercializados en España, son Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Certolizumab pegol y Golimumab. Infliximab, Etanercept y Adalimumab son los primeros que se comercializaron en 1999, 2000 y 2003, respectivamente.¹⁹

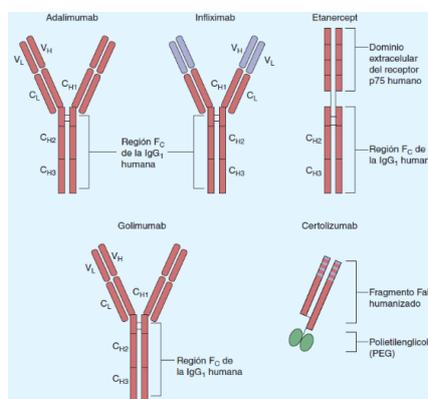


Imagen 3: Estructura química de los agentes anti TNF- α : Adalimumab, Infliximab, Etanercept, Golimumab y Certolizumab pegol.²⁰

INFLIXIMAB (1999): Anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico, ya que contiene un 75% y 25% de secuencias humanas y murinas respectivamente, producido en ovario de hámster chino mediante tecnología RNA recombinante.

1. Estructura: Imagen 3.²⁰

- 2. Mecanismo de acción:** Infliximab está diseñado para unirse con alta afinidad al TNF- α , tanto a la forma soluble como a la forma que se encuentra unida a la membrana celular, (pero no a la linfotóxina α), formando complejos muy estables rápidamente, evitando así la bioactividad del TNF- α . Inhibe la actividad del TNF- α , previniendo el desarrollo de poliartritis cuando existe sobreexpresión de TNF- α pero aún no se ha manifestado la enfermedad. Por otro lado, es capaz de mejorar las articulaciones erosionadas, cuando ya existe enfermedad. El tratamiento con Infliximab reduce la infiltración de células inflamatorias en áreas inflamadas de la articulación, moléculas que median la adhesión celular, quimioatracción y degradación tisular. Después del tratamiento con Infliximab, los pacientes mostraron una disminución de los niveles de IL-6 y proteína C reactiva (PCR).^{19, 23}

- 3. Indicaciones terapéuticas:** este fármaco está indicado para el tratamiento de espondilitis anquilosante activa grave en adultos que no hayan respondido adecuadamente a los tratamientos convencionales. Así como en el tratamiento de artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, psoriasis, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.¹⁹
- 4. Vía de administración y posología:** fármaco de administración intravenosa que deberá de ser administrado por profesionales sanitarios cualificados y capaces de detectar cualquier fallo o situación anormal durante la perfusión. Infliximab se encuentra en un vial de polvo liofilizado para solución para perfusión, que será reconstituido y posteriormente perfundido en el hospital.^{3, 19}



La dosis de Infliximab es de 5mg/kg de peso y dos dosis de mantenimiento de 5mg/kg de peso en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente dosis de 5mg/kg de peso a las 6 y 8 semanas.¹⁹

Imagen 4: Vial de 100mg de Infliximab concentrado para solución para perfusión intravenosa.²²

- 5. Eficacia y seguridad:** fueron valoradas a partir de un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, realizado en un población representativa N = 279 con índice de BASDAI ≥ 4 ; algunos recibieron tratamiento con 5mg/kg de peso de Infliximab y el control, placebo. A un grupo de los que recibieron tratamiento, se les aumentó la dosis a 7,5mg/kg de peso y en ambos grupos se seguía perfundiendo la dosis inicial hasta 96 semanas. El criterio principal de valoración de la eficacia se basó en el número de pacientes que experimentaron una reducción del 20 % en el número y la gravedad de los síntomas.^{19, 23}

Se observó una mejoría de signos y síntomas a partir de la semana 2 y se obtuvieron los siguientes resultados a partir de la semana 20: fueron buenos respondedores 19% de los paciente del grupo control (placebo) y un 61% de los tratados; en este grupo, se continuó con el estudio hasta 100 semanas de tratamiento y un 89% de los pacientes fueron buenos respondedores y se mejoró la función física y la calidad de vida media significativamente.¹⁹

Tabla 2: Principales resultados del porcentaje de pacientes con respuesta eficaz en el segundo estudio ensayo clínico (ASSERT) de Infliximab frente a placebo.¹⁹

SEMANA	PLACEBO	5mg/kg INFLIXIMAB
2	13%	48%
20	19%	61%
102	X	89%

- 6. Reacciones adversas:** el uso de Infliximab está contraindicado durante el embarazo o durante el período de lactancia, en tuberculosis o infecciones graves y en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada/grave.¹⁹

La reacción adversa más frecuente asociada al uso de este fármaco es la infección del tracto respiratorio superior, sinusitis, infecciones víricas por *herpes virus* o por *influenza virus*, que originen neumonía o bronquitis e infecciones bacterianas, existencia de abscesos y septicemias (menos frecuentes).

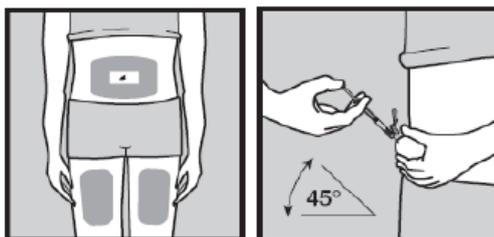
Cefalea, mareos, dolor abdominal y náuseas, también son frecuentes durante el tratamiento, así como las reacciones producidas por la perfusión y dolor en la zona de administración del fármaco.¹⁹

Con menor frecuencia, puede aparecer fiebre, edema, fatiga, escalofríos, dolor de espalda y mialgias, diarrea, reflujo gastroesofágico, estreñimiento, palpitaciones, conjuntivitis, infección urinaria e insomnio.^{3, 19}

ETANERCEPT (2000): una proteína de fusión obtenida mediante la fusión de una porción del receptor soluble del TNF- α y el receptor p57 con el fragmento Fc' de inmunoglobulina G1 humana, obtenida a partir de tecnología DNA recombinante. Es una proteína dimérica formada por 934 aminoácidos.^{19, 23}

- 1. Estructura:** *Imagen 3.*²⁰
- 2. Mecanismo de acción:** se trata de la inhibición de la unión competitiva entre el TNF- α y su receptor de la superficie celular, impidiendo así que tenga lugar la respuesta medida por el TNF- α y haciendo que este sea biológicamente inactiva. Inhibiendo así la red de moléculas inflamatorias mediadas por el TNF- α responsables de gran parte de la patología. El Etanercept también puede modular la respuesta biológica controlada por moléculas adicionales como citoquinas, moléculas de adhesión o proteinasas que se inducen o regulan por el TNF- α , presentes en el proceso inflamatorio.¹⁹
- 3. Indicaciones terapéuticas:** Etanercept está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante grave en adultos que no han respondido adecuadamente a otros tratamientos, espondiloartritis axial no radiográfica grave cuando hay signos objetivos de inflamación pero no se aprecian anomalías en las radiografías y no han respondido adecuadamente a tratamiento con AINES o corticoides o son intolerantes a dichos fármacos.^{19, 23}
Y para el tratamiento de otras patologías inflamatorias como; psoriasis en placas y psoriasis pediátrica en placas, artritis psoriásica, artritis idiopática juvenil y artritis reumatoide.¹⁹
- 4. Vía de administración y posología:** inyección subcutánea de 25mg de Etanercept, que los propios pacientes pueden inyectarse, una vez se les haya instruido sobre el modo de hacerlo. Se pueden administrar dos dosis de 25mg dos veces a la semana (una dosis total de 50mg) o se puede llevar a cabo en una única dosis de 50mg a la semana.^{3, 19, 23}

La zona de inyección es el abdomen (evitando inyectar el medicamento alrededor del ombligo), la parte delantera de los muslos o en los brazos, alternando la zona de inyección de la zona de la anterior inyección y evitando siempre zonas con piel enrojecida, contusionada o endurecida.³



Imágenes 5 y 6: Zona y posición de inyección.^{3, 20}

- 5. Eficacia y seguridad:** para evaluar la eficacia y seguridad de Etanercept, se llevaron a cabo diferentes estudios para pacientes con espondilitis anquilosante y para pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica; Espondilitis anquilosante: se llevan a cabo tres ensayos clínicos; el primero: un ensayo aleatorizado, doble ciego en el que se comparó el tratamiento con 25mg de Etanercept cada 2 semanas frente al placebo en una población N = 401, todos ellos con la patología activa y evaluación ≥ 30 para la escala EVA. El criterio principal de valoración de la eficacia se basó en el número de pacientes que experimentaron una reducción del 20 % en tres de los cuatro parámetros de la patología (evaluación global de la enfermedad, índice de BASDAI, dolor de espalda e inflamación) al cabo de 6 meses de tratamiento. A las dos semanas se observa respuesta eficaz entre los pacientes que recibieron el tratamiento con Etanercept, que se mantiene los 6 meses siguientes.¹⁹

Tabla 3: Principales resultados del porcentaje de pacientes con espondilitis anquilosante con respuesta eficaz en el ensayo clínico de Etanercept frente a placebo.¹⁹

TIEMPO	PLACEBO	25mg ETANERCEPT
2 semanas	22%	46%
3 meses	27%	60%
6 meses	23%	58%

Los otros dos ensayos (más pequeños) obtuvieron resultados similares.^{19, 23}

El ensayo llevado a cabo con pacientes de espondiloartritis axial no radiográfica, fue aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo durante 12 semanas, N = 215 con la patología activa y habiendo tenido respuesta inadecuada/no tolerada al tratamiento con AINES. El criterio de valoración de la eficacia del tratamiento con 50mg Etanercept se basó en el número de pacientes que experimentaron una reducción del 40% en tres de los cuatro parámetros de la patología, citados anteriormente. Las respuestas fueron estadísticamente significativas entre el tratamiento con el fármaco anti TNF- α y el placebo.¹⁹

Tabla 4: Principales resultados del porcentaje de pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica con respuesta eficaz en el ensayo clínico de Etanercept frente a placebo.¹⁹

SEMANA	PLACEBO	50mg ETANERCEPT
12	15,7%	34,2%

6. Reacciones adversas: el uso de Etanercept está contraindicado durante el embarazo o durante el período de lactancia, en tuberculosis o infecciones graves y en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada/grave.¹⁹

Las reacciones adversas más frecuentes, asociadas al uso de Etanercept; han sido las infecciones del tracto respiratorio superior, bronquitis, cistitis e infecciones cutáneas. Se han citado, con aparición frecuente; reacciones alérgicas, trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, prurito y fiebre.

Muy frecuentemente, pueden aparecer reacciones adversas asociadas a la forma de administración del fármaco, inyección subcutánea, tales como: hemorragia, hematomas, eritema, picor, dolor, hinchazón.^{3, 19}

ADALIMUMAB (2003): Anticuerpo monoclonal humano recombinante expresado en células de ovario de hámster chino.^{18, 19}

1. Estructura: *Imagen 3.*²⁰

2. Mecanismo de acción: el fármaco se une de manera específica al TNF- α , tanto al TNF- α circulante como al TNF- α de las superficies celulares, bloqueando su acción biológica, impidiendo su unión a los receptores p55 y p75 situados en la superficie celular, reduciendo los niveles de TNF- α y las concentraciones de IL-6. También es capaz de modular la respuesta que induce o regula el TNF- α frente a la liberación de moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria, tales como; ELAM-1, VCAM-1, e ICAM-1.^{19, 21}

3. Indicaciones terapéuticas: este fármaco está indicado para el tratamiento de espondilitis anquilosante activa grave en adultos que no hayan respondido adecuadamente a los tratamientos convencionales, así como en adultos que padezcan espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante pero con signos de inflamación, en los cuales también ha fracasado el tratamiento convencional.

Así como en el tratamiento de artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, psoriasis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y uveítis.¹⁹

4. Vía de administración y posología: inyección subcutánea, puede hacerla el propio paciente después de recibir la educación adecuada, en la parte delantera del muslo o en la zona del abdomen (evitando inyectar el medicamento alrededor del ombligo), alternando la zona de inyección al menos 3 cm de la zona de la anterior inyección, evitando siempre zonas con piel enrojecida, contusionada o endurecida, en semanas alternas de 40mg de Adalimumab como dosis única, consiguiéndose una respuesta clínica aceptable en torno a las doce semanas de tratamiento, según los datos disponibles sobre los estudios con el fármaco. Alcanzado este punto del tratamiento (12 semanas), en los pacientes donde la respuesta no ha sido eficaz, se deberá reconsiderar el tratamiento. No se requiere un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada y en caso de espondiloartropatía pediátrica, se deberá estudiar y personalizar la posología. (Casos poco frecuentes y no estudiados). *Imágenes 5 y 6.*^{3, 19, 20}

5. Eficacia y seguridad: respecto a los efectos farmacodinámicos, se puede observar una rápida disminución de muchos de los componentes de la inflamación y de las citoquinas plasmáticas, especialmente de IL-6. También se puede observar una disminución de las metaloproteínas de la matriz encargadas de la remodelación tisular y

la destrucción del cartílago, haciendo que el paciente experimente mejorías en los signos de inflamación crónica.

Mediante un estudio de 6 meses (24 semanas), aleatorizado, doble-ciego y con un control de placebo de una población N = 315 de pacientes de EspAx con una puntuación media de 6,3 en BASDAI cuya respuesta al tratamiento convencional no resultó adecuada, se observa:

- Una primera respuesta en la segunda semana de tratamiento
- Una mejoría significativa en torno a la semana doceava de tratamiento, aproximadamente el 60% de los pacientes tratados con Adalimumab.
- Una respuesta mantenida a las 24 semanas de tratamiento

Tabla 5: Respuesta de eficacia en el ensayo clínico de EspAx, controlado con placebo. Reducción de signos y síntomas.¹⁹

SEMANA	PLACEBO	40mg ADALIMUMAB
2	16%	42%
12	21%	58%
24	19%	51%

- 6. Reacciones adversas:** es necesario saber que el uso de Adalimumab está contraindicado durante el embarazo o durante el período de lactancia, en tuberculosis o infecciones graves y en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada/grave.¹⁹

Las reacciones adversas notificadas más frecuentes asociadas al uso de Adalimumab fueron infecciones; principalmente sinusitis, neumonía, neumonía por activación de *herpes virus*, nasofaringitis e infecciones del tracto respiratorio superior, reacciones asociadas al lugar de la inyección; aparece eritema, picores, hinchazón o dolor y frecuente aparición de cefalea, leucopenia, anemia y dolor del músculo esquelético.²⁰

Se recomienda al paciente tomar determinadas precauciones para evitar infecciones: vacunación regular y adecuada, especialmente vacuna de la gripe y neumococo y acudir al médico ante cualquier sospecha o síntoma de infección.³

CERTOLIZUMAB PEGOL (2009): Fragmento Fab' de un anticuerpo monoclonal murino humanizado recombinante anti factor de necrosis tumoral unido a dos moléculas de polietilenglicol.

1. **Estructura:** *Imagen 3.*²⁰
2. **Mecanismo de acción:** el fármaco se une al TNF- α con alta afinidad; tanto al TNF- α soluble y al TNF- α unido a membrana neutralizándolo de forma selectiva, bloqueando así, su acción de citoquina proinflamatoria. Produce inhibición de la síntesis de TNF- α e IL-1 β , dosis-dependiente.

Al no poseer la región Fc (fragmento cristalizante) para presentar la estructura de un anticuerpo completo, no fija el complemento ni provoca citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo.¹⁹

- 3. Indicaciones terapéuticas:** este fármaco está indicado para el tratamiento de la espondiloartritis axial activa grave en pacientes adultos. Este grupo comprende a pacientes de espondilitis anquilosante activa grave cuya respuesta al tratamiento convencional es inadecuada o son intolerantes a los medicamentos (AINES) y a pacientes de espondiloartritis axial sin pruebas radiográficas de espondilitis anquilosante que presenten signos de inflamación; que no hayan respondido adecuadamente al tratamiento convencional o sean intolerantes a dicho tratamiento.¹⁹
- 4. Vía de administración y posología:** inyección subcutánea que puede ser llevada a cabo por el propio paciente después de recibir la educación adecuada. Y se realiza en dos dosis; dosis de inicio o dosis de carga: en adultos, 400mg de Certolizumab pegol administrados en dos dosis de 200mg, una en la semana 0 y la otra dos semanas después, dosis de mantenimiento: puede ser de 200mg cada dos semanas o de 400mg cada 4 semanas. La zona de inyección adecuada es en la parte delantera del muslo o en la zona del abdomen (evitando inyectar el medicamento alrededor del ombligo), alternando la zona de inyección al menos 3 cm de la zona de la anterior inyección, evitando siempre zonas con piel enrojecida, contusionada o endurecida. *Imágenes 5 y 6.*^{3, 19, 20}
El fármaco no ha sido estudiado en poblaciones pediátricas ni en mayores de 65 años, por lo que será necesario ajustar la posología por el médico prescriptor.^{19, 20}
- 5. Eficacia y seguridad:** la eficacia de Certolizumab pegol, fue evaluada mediante un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de una población N = 325 de adultos con EspAx, tanto en pacientes con espondilitis anquilosante como con espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante, que padeciesen la enfermedad desde hiciera un mínimo de 3 meses, calificada con una puntuación ≥ 4 en escala BASDAI y que hubiesen sido intolerantes o con respuesta ineficaz a al menos un AINE. A estos pacientes se les administró una dosis de carga/inicio de 400mg o placebo y dosis de mantenimiento de 200mg/2 semanas, 400mg/4 semanas o placebo, durante 24 semanas. El criterio principal de valoración de la eficacia se basó en el número de pacientes que experimentaron una reducción del 20 % en el número y la gravedad de los síntomas a partir de las 12 semanas.
A las 12 semanas se observó respuesta y mejoría en un 58% de los tratados con dosis de mantenimiento de 200mg/2 semanas y de un 64% en los tratados con 400mg/4 semanas como dosis de mantenimiento. Ambos resultados son parecidos en los dos subgrupos de EspAx.
La evaluación de la movilidad de la columna, mejorías físicas e inflamación articular, en varios puntos del inicio, en la semana 12 y en la semana 24, muestran una gran diferencia, tanto clínica como estadística de los pacientes que recibieron tratamiento anti TNF- α frente a los que recibieron placebo.^{19, 23}

Tabla 6: Principales resultados del porcentaje de pacientes con respuesta eficaz en el ensayo clínico de Certolizumab pegol frente a placebo.¹⁹

SEMANA	Espondilitis anquilosante		Espondiloartritis axial no radiográfica		Espondiloartritis axial total	
	PLACEBO	Certolizumab pegol	PLACEBO	Certolizumab pegol	PLACEBO	Certolizumab pegol
12	37%	60%	40%	61%	38%	61%
24	33%	69%	24%	68%	29%	68%

6. Reacciones adversas: el uso de Certolizumab pegol está contraindicado durante el embarazo o durante el período de lactancia, en tuberculosis o infecciones graves y en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada/grave.¹⁹

Las reacciones adversas notificadas, frecuentes, asociadas al uso de este fármaco, han sido; infecciones bacterianas (incluyendo abscesos), infecciones víricas (*herpes zoster, papiloma virus e influenza virus*), dolores de cabeza, migraña, alteraciones sensitivas, trastornos vasculares, hipertensión y trastornos de la sangre y/o del sistema linfático (eosinofílicos, neutropenia, linfopenia), náuseas y reacciones asociadas al lugar de la inyección; eritema, picores, hinchazón o dolor.^{19, 20}

GOLIMUMAB (2009): Anticuerpo monoclonal IgG1κ humano, producido en una línea celular de hibridoma murino mediante tecnología de DNA recombinante.¹⁹

1. Estructura: Imagen 3.²⁰

2. Mecanismo de acción: Golimumab se une a las dos formas bioactivas del TNF-α humano, a la forma transmembrana y a la soluble, con alta afinidad formando complejos estables, neutralizando la función del TNF-α sobre la molécula de adhesión selectina E, la molécula de adhesión endotelial 1 (VCAM-1) y la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) de las células endoteliales humanas. Golimumab también inhibe la secreción de IL-6 e IL-8 inducida por el TNF-α y la secreción del factor de estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) por parte de las células endoteliales. Todo ello, conduce a una reducción de liberación de citoquinas proinflamatorias, de interleucinas implicadas en el proceso de inflamación, una disminución de la proteína C reactiva y menor liberación de factores de adhesión endotelial. Estos cambios se observaron en los pacientes tratados con Golimumab a las 4 semana de tratamiento y se mantuvieron hasta la semana 24, produciendo una mejoría en el estado de los pacientes.^{3, 19, 20}

3. Indicaciones terapéuticas: el fármaco está indicado para el tratamiento de espondiloartritis axial, espondilitis anquilosante activa grave en adultos que no hayan respondido de forma adecuada al tratamiento convencional y en espondiloartritis axial no radiológica cuando existen signos objetivos de inflamación pero no anomalías

observadas a través de rayos X, que no han respondido o son intolerantes al tratamiento con AINES y corticoides.^{19, 23}

Además de estar indicado en el tratamiento de artritis reumatoide y psoriásica, artritis idiopática juvenil y colitis ulcerosa.¹⁹

- 4. Vía de administración y posología:** inyección subcutánea de 50mg de Golimumab una vez al mes, el mismo día de cada mes (cada 4 semanas), alcanzando respuesta en torno a la semana 12 tras tres o cuatro dosis de Golimumab.^{3, 19}

La inyección puede hacerla el propio paciente después de recibir la educación adecuada y la zona de inyección de Golimumab es el abdomen (evitando inyectar el medicamento alrededor del ombligo), la parte delantera de los muslos o en los brazos, alternando la zona de inyección de la zona de la anterior inyección y evitando siempre zonas con piel enrojecida, contusionada o endurecida. *Imágenes 5 y 6.*³

- 5. Eficacia y seguridad:** la eficacia clínica de Golimumab se evaluó mediante un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, durante 24 semanas en una población N = 356 adultos con espondilitis anquilosante activa, grave con índice de BASDAI ≥ 4 que no habían respondido adecuadamente a otros tratamientos. Se administró Golimumab o placebo cada 4 semanas. El criterio principal de valoración de la eficacia se basó en el número de pacientes que experimentaron una reducción del 20 % en el número y la gravedad de los síntomas al cabo de 14 semanas de tratamiento. De los pacientes a los que se administró Golimumab, el 59% de los pacientes que recibieron presentaban, después de 14 semanas de tratamiento, reducciones del 20 % en comparación con el 22% de los pacientes que recibieron placebo. Y a la semana 24, se mantiene un 56% de pacientes que han mejorado con el tratamiento, mientras que los tratados con placebo son 23% los que mejoran.^{19, 23}

Tabla 6: Porcentaje de pacientes de espondilitis anquilosante con respuesta eficaz al tratamiento con Golimumab en el ensayo clínico frente a placebo.¹⁹

SEMANA	PLACEBO N=78	50mg GOLIMUMAB N=138
12	22%	59%
24	23%	56%

También se evaluó la eficacia clínica de Golimumab para la espondiloartritis axial no radiográfica activa grave mediante un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en adultos que han padecido la enfermedad sin signos de espondilitis anquilosante pero con signos de inflamación que han fracasado con el tratamiento convencional o han sido intolerantes a este, N=198, durante 16 semanas. El criterio principal de valoración de la eficacia se basó en el número de pacientes que experimentaron una reducción del 20 % en el número y la gravedad de los síntomas al cabo de 16 semanas de tratamiento. El 71% de los pacientes

que recibieron Golimumab habían reducido los síntomas a las 16 semanas, en comparación con el 40% de los pacientes que recibieron placebo.^{19,23}

Tabla 7: Porcentaje de pacientes de espondiloartritis axial no radiográfica con respuesta eficaz al tratamiento con Golimumab en el ensayo clínico frente a placebo.¹⁹

SEMANA	PLACEBO N=100	50mg GOLIMUMAB N=98
16	40%	71%

6. Reacciones adversas: el uso de Golimumab está contraindicado durante el embarazo o durante el período de lactancia, en tuberculosis o infecciones graves y en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada/grave.¹⁹

Las reacciones adversas asociadas al uso de Golimumab, que han sido notificadas más frecuentemente son las infecciones del tracto respiratorio superior (nasofaringitis, faringitis, laringitis y rinitis), las frecuentes son; infecciones bacterianas (como celulitis), infección del tracto respiratorio inferior (como neumonía), infecciones víricas (como *influenza* y *herpes*), bronquitis, sinusitis, infecciones fúngicas superficiales, abscesos, reacciones del sistema inmune como broncoespasmo, urticaria o hipersensibilidad, anemia, insomnio, depresión, trastornos gastrointestinales como la dispepsia, dolor abdominal, náuseas, gastritis, colitis, estomatitis, síntomas de asma, prurito, erupción y dermatitis, posiblemente asociadas al lugar de la inyección.¹⁹

CONCLUSIONES

- El diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado podrían mejorar significativamente a los pacientes con espondiloartritis axial y reducir la carga de la enfermedad a largo plazo.
- El uso de fármacos biológicos anti TNF- α permiten el control de la producción de citoquinas proinflamatorias, disminuyendo la presencia de TNF- α , IL-1 o IL-6 en el foco inflamatorio, disminuyendo los síntomas y mejorando la calidad de vida del paciente.
- En el caso en el que un paciente no responda al tratamiento con uno de los fármacos anti TNF- α , no implica que no vaya a responder a los demás, ya que presentan diferentes mecanismos de acción.
- Los fármacos anti TNF- α presentan cierto período de latencia, ya que sus resultados clínicos no son inmediatos.
- Los fármacos anti TNF- α logran un buen control de la enfermedad, disminuyen la inflamación crónica, enlentecen el deterioro articular y mejoran la funcionalidad de la columna vertebral.
- La aparición de frecuentes infecciones asociadas al uso de estos fármacos se debe a la inhibición del TNF- α , ya que es un componente importante también implicado en la respuesta inmunitaria.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Abul K. Abbas and Andrew H. Litchman. Cellular and Molecular Immunology. 5th Edition. 2013. Págs.: 105-125, 241- 243,367-391.
- (2) Espoguía 2015. Guía de Práctica Clínica para el tratamiento de la espondiloartritis axial y la artritis psoriasisica.2015. Sociedad Española de Reumatología (SER).
- (3) Campos Fernández de Sevilla M^aA., Delgado Téllez de Cepeda L., Gallego Úbeda M., Tovar Pozo M., Tutau Gómez F. Curso de inmunología y reumatología, HLA Grupo Hospitalario. 2017. Págs.: 21-23, 28, 29, 36-41.
- (4) Tornero Molina JJ, Sanmartín Sala R, Rodríguez Valverde V y Cols. Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatología Clínica 2010; 6:23-36 - Vol. 6 Núm.1. 2009.
- (5) Catanoso M, Pipitone N, Salvarani C. Epidemiology of psoriatic arthritis. 2012. Págs.: 66-70
- (6) Fernández Sueiro JL, Juanola Roura X, Cañete Crespillo JD, Torre Alonso JC, García de Vicuna R, Queiro Silva R, et al. Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis psoriásica. Reumatología clínica. 2011.179-188.
- (7) CEADE. Coordinadora Española de Asociaciones de Espondiloartritis. www.espondiloartritisaxial.org
- (8) Muñoz-Fernández S, de Miguel E, Cobo-Ibáñez T, Carmona L, Steiner M, Descalzo MA, et al. Early spondyloarthritis: results from the pilot registry ESPIDEP. Clinical and experimental rheumatology. 2010. Págs.: 498-503
- (9) Kobelt G, Sobocki P, Mulero J, Gratacos J, Pocovi A, Collantes-Estevez E. The burden of ankylosing spondylitis in Spain. Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes. Research. 2008; 11(3) Págs.: 408-415.
- (10) Collantes E. Espondiloartropatías. Revista clínica española. Concepto, Clasificación y Características Generales. 2005; 205:27-9 - Vol. 205
- (11) Abel, Alejandro, Arturo, Carlos, Fernando, Mario, Raúl. Curso de fisioterapia respiratoria, Escoliosis y espondilitis anquilosante. Universidad de Puebla. Abril de 2017.
- (12) Juan J Gómez-Reino Carnota. The role of tumor necrosis factor in inflammation and joint damage in rheumatoid arthritis. Revista española de Reumatología 2002; 1 Suplemento 2:2-4.
- (13) Plazuelo P. (Presidente de CEADE) y entidades colaboradoras. Atlas de la Espondiloartritis Axial en España 2017. Pág.: 38
- (14) Suárez Martín R, Remedios Batista Susel E, Serrano Espinosa I. Immunologic and white mechanisms of the inflammatory lesions. Revista Cubana de Reumatología. 2012. Vol. 14, N°. 19.
- (15) Rubén Burgos-Vargas, Carlos Abud-Mendoza, Efraín Díaz-Jouanen, Mario A. Garza-Elizondo, Gabriel Medrano-Ramírez, Javier Orozco-Alcalá, César Pacheco-Tena, Carlos Pineda-Villaseñor, Juan Carlos-Pozos, Francisco Ramos-Niembro, Manuel Robles-San Román y Ernesto Santana-Sahagún. Fundamentos para el tratamiento de la espondilitis anquilosante y su efecto en la reumatología mexicana. Gaceta Médica México Vol. 145 N°. 1, 2009. 41-45.
- (16) Eduardo Collantes, José Luis Fernández Sueiro, Rosario García-Vicuña, Jordi Gratacós, Juan Mulero, Santiago Muñoz Fernández, Raimon Sanmartí, Pedro Zarco, Miguel Ángel Abad, Enrique Batlle, Juan de Dios Cañete, María Rosa González Crespo, Carlos González, Xavier Juanola, Jesús Sanz, Javier Rivera. Documento de consenso: Actualización del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de antagonistas del TNF α en las espondiloartritis, incluida la artritis psoriásica. Reumatología Clínica 2007;3 Suplemento E2:60-70 - Vol. 3
- (17) European League Against Rheumatism. www.eular.org
- (18) Información Farmacoterapéutica de la Comarca (INFAC). Medicamentos anti-tnf: aspectos prácticos en atención primaria. 2009. Volumen 17, artículo nº 3.

- (19) European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica de Adalimumab, Etanercept, Certolizumab pegol, Golimumab e Infliximab.
www.EMA.europa.eu
- (20) Bertram G. Katzung, Anthony J. Tremor: Farmacología básica y clínica, 13ª edición.
www.accessmedicine.com
- (21) Ignacio Rego-Pérez, Mercedes Fernández-Moreno, Vanessa Carreira-García, Francisco J. Blanco. Polimorfismos genéticos y farmacogenética en la artritis reumatoide. Reumatología Clínica 2009;5:268-79 - Vol. 5 N°.6
- (22) Infliximab – Guida Alla Cura Con L’ Anticorpo Artificiale. Diario di un malato. 2016
- (23) European Medicines Agency. Science Medicines Health. Resumen del EPAR para el público general. Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Golimumab e Infliximab.
www.aemps.gob.es