



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS
REUMATOIDE**

Autor: Roberto Cortés Sen

Fecha: Junio 2019

Tutor: Elena González Burgos

Índice:

- **1- Resumen**
- **2- Introducción**
 - 2.1- Manifestaciones clínicas de la enfermedad**
 - 2.2- Prevalencia**
 - 2.3 Patogenia**
 - 2.4 Diagnóstico**
 - 2.5 Tratamiento clásico**
- **3- Objetivos**
- **4- Metodología**
- **5- Resultados**
 - 5.1- Fármacos que afectan al TNF- α**
 - 5.2- Fármacos que afectan a los linfocitos T**
 - 5.3- Fármacos que afectan a los linfocitos B**
 - 5.4- Fármacos que afectan a las interleucinas (IL)**
 - 5.5- Fármacos que afectan al factor diferenciador del osteoclasto**
 - 5.6- Fármacos que afectan a las kinasas Janus**
 - 5.7- Fármacos en fases de ensayos clínicos para el tratamiento de la AR**
- **6- Conclusiones**
- **7- Bibliografía**

1. Resumen

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune que produce una inflamación crónica de las articulaciones causando un daño irreversible en el cartílago y el hueso. Esta inflamación produce una pérdida de la calidad de vida de los pacientes.

El tratamiento convencional permite frenar el desarrollo de la enfermedad y reducir los síntomas llegando a alcanzarse remisiones, pero hay casos en los cuales este tratamiento no es efectivo o adecuado, ya sea por intolerancias a ciertos principios activos o por falta de eficacia de los fármacos. En estos casos se recurre a las terapias que incluyen fármacos biológicos, estos fármacos tienen diversos mecanismos de acción y dianas terapéuticas, como los linfocitos B, las interleucinas o las quinasas Janus. En la actualidad se llevan a cabo multitud de ensayos clínicos para desarrollar nuevos fármacos con los cuales aumentar las opciones terapéuticas de aquellos pacientes en los cuales el tratamiento convencional no es efectivo.

Palabras clave: Artritis reumatoide, FAME, FAME-b, metotrexato.

Abstract:

Rheumatoid arthritis is an autoimmune disease that produces chronic inflammation in joints causing irreversible damage to cartilage and bone. This inflammation produces a loss of quality of life for patients

Conventional treatment allows to slow down the development of the disease and reduce the symptom, even reaching remissions, but there are some cases in which this treatment is not effective or adequate, either by intolerance to certain active ingredients or lack of efficacy of the drug. In these cases, we resort to therapies that include biological drugs, these drugs have different mechanisms of action and therapeutic targets, such as B lymphocytes, interleukins or Janus kinases. Nowadays, a multitude of clinical trials are carried out to develop new drugs to increase therapeutic options of those patients in whom conventional treatment is not effective

Key words: Rheumatoid arthritis, DMARD, b-DMARD, methotrexate

2. Introducción y antecedentes

La artritis reumatoide (RA) es una enfermedad autoinmune que afecta al revestimiento de las articulaciones causando una inflamación crónica y provocando un daño irreversible en el cartílago y el hueso. [1]

Puede afectar a cualquier articulación del cuerpo, aunque hay ciertas articulaciones (como las muñecas, los dedos o las rodillas) que suelen verse afectadas en un mayor número de casos.

2.1 Manifestaciones clínicas de la enfermedad

Entre las manifestaciones clínicas de la RA podemos encontrar:

- **Rigidez**, especialmente en las horas matutinas
- Dolor articular
- Inflamación y calor en la articulación
- Fatiga

- A largo plazo pueden producirse deformidades y perder rango de movimiento

Estos síntomas suelen afectar a las articulaciones de forma **simétrica**, es decir, si se presentan síntomas en la muñeca izquierda, probablemente se presenten en la derecha también. [2]

También puede aparecer pleuresia (dolor torácico al respirar) y entumecimiento y hormigueo de manos y pies.

Estas manifestaciones aparecen debido a la inflamación del recubrimiento de las articulaciones (**sinovio**) producida por la respuesta inmune alterada de los pacientes.

2.2 Prevalencia

La artritis reumatoide es una enfermedad de distribución universal. Oscila entre el 0,3% y 1,2% [3], lo cual significa que hay entre 100 y 200 millones de personas en el mundo que padecen AR.

En España la AR afecta al 0.5% de la población adulta, es decir, que habría unos 200.000 afectados.

La AR es tres veces más frecuente en mujeres que en hombres y la edad de inicio más habitual oscila entre los 40 y 60 años de edad. Un 5% de la población general presenta una proteína plasmática conocida como factor reumatoide, en estas personas la enfermedad es más frecuente que en el resto de la población. A pesar de esto, es necesario matizar que la AR puede aparecer en cualquier etapa de la vida. [4]

2.3 Patogenia

La artritis reumatoide es una enfermedad de carácter autoinmune cuya causa es desconocida. Se considera que la artritis reumatoide se produce debido a la interacción entre unos factores genéticos predisponentes y factores ambientales desencadenantes [5]. Por ejemplo, hay estudios que asocian ciertas infecciones bacterianas con el desarrollo posterior de AR. (*Porphyromonas gingivalis* produce ciertas infecciones en las encías, estas infecciones son más comunes en pacientes con AR [6]. Además, un estudio de 2017 demostró la correlación entre la respuesta inmune contra *Prevotella copri* y dos antígenos muy comunes en la AR, la filamina A y la acetilglucosamina-6-sulfatasa [7].

Se conocen dos tipos de artritis reumatoide, estos tipos se diferencian en la presencia o no de anticuerpos anti-proteínas citrulinadas (ACPA). La citrulinación se produce gracias a la proteína peptidil arginina-deiminasa. Los ACPA se encuentran en el 67% de los pacientes con AR. Los casos positivos son más agresivos que los negativos, aunque en los casos negativos ciertos tratamientos como el metotrexato o el rituximab no funcionan tan bien como en los positivos. Podemos dividir el desarrollo de la RA en 4 fases:

Fase desencadenante (Triggering Stage):

La aparición de ACPA depende de factores genéticos y ambientales; algunos estudios destacan los factores ambientales en la aparición de la enfermedad y los genéticos en su desarrollo. Los anticuerpos se pueden detectar antes de que comience la fase en la que las articulaciones se ven afectadas; esto nos sugiere que la autoinmunidad no comienza en las articulaciones sino en los pulmones, las encías o el resto del tracto gastrointestinal. Además, muchos estudios sugieren que se produce por la exposición a tóxicos como el humo del tabaco o agentes infecciosos como el virus de Epstein-barr o bacterias como *P.gingivalis* y *P.copri*.

Por lo tanto, el conocimiento de esta fase prematura de la enfermedad permite establecer mejores cribados para su diagnóstico precoz.

Fase de maduración (Maturation stage):

En esta fase se produce la maduración de la respuesta autoinmune. Esta maduración tiene lugar en la médula ósea y en los tejidos linfoides secundarios.

Los niveles de ACPA juegan un papel muy importante a la hora de predecir cuanto tiempo pasará hasta que debuten los síntomas articulares (pueden pasar incluso años).

Se ha demostrado la correlación entre la respuesta inmune anti-bacteriana y la autoinmunidad presente en la AR contra dos antígenos específicos: la filamina A y la N-acetilglucosamina-6-sulfatasa, ambos presentes en altas concentraciones en las articulaciones de los pacientes con AR. Estas proteínas tienen secuencias homólogas a algunos epítodos de microorganismos como *Prevotella gingivalis*.

En esta fase se activan linfocitos T que entre sus diversos efectos provocan la activación de linfocitos B. Estas células B se transforman en células plasmáticas y aumentan los niveles de ACPA y factor reumatoide (RF).

Fase de focalización (Targeting stage):

En esta fase comienzan a verse afectadas las articulaciones. El compartimento sinovial sufre una infiltración de leucocitos y el líquido sinovial se inunda de citoquinas pro-inflamatorias. Los ACPA aumentan la producción de TNF-alfa y NfκB.

Los anticuerpos forman complejos inmunes que precipitan en la membrana sinovial y se acumulan.

Se produce la interacción de macrófagos, linfocitos B y T con los sinoviocitos con acción fibroblástica. Estos sinoviocitos pierden la inhibición por contacto y crecen sin parar aumentando la inflamación. La pérdida de la inhibición por contacto puede deberse a mutaciones de la p53.

Fase fulminante (Fulminant stage):

Debido al crecimiento incontrolado de los sinoviocitos se forma un sinovio hiperplástico, conocido como Pannus, produciéndose diversos daños en distintas localizaciones (Figura 1):

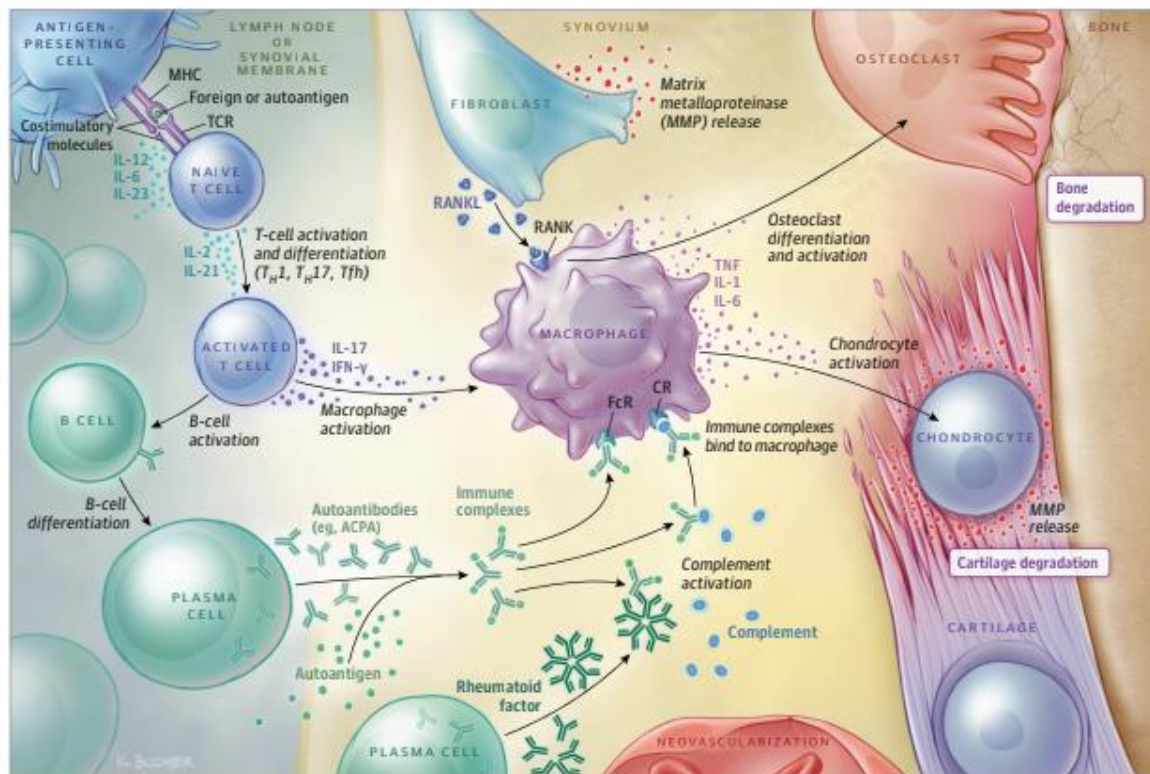


Figura 1. Patogénesis de la Artritis Reumatoide (Fuente: [46])

Cartílago: Se produce un daño por contacto directo y adhesión. Los sinoviocitos liberan metaloproteasas (MMPs) que rompen el colágeno de tipo 2 del cartílago. Además, debido al entorno pro-inflamatorio, los condrocitos sufren un proceso apoptótico.

Erosión ósea: Los precursores de los osteoclastos se activan para diferenciarse en osteoclastos. Esta activación se produce vía RANK-L (secretada por los linfocitos T). Los ACPA se unen a los precursores y estimulan su diferenciación. Los inmunocomplejos también participan en la activación de los osteoclastos. A diferencia de éstos, los osteoblastos disminuyen. Se producen pequeñas erosiones en los huesos que más tarde serán ocupadas por la membrana sinovial expandida.

Daños sistémicos: Las citoquinas promueven la activación endotelial disminuyendo la estabilidad de las placas ateromatosas. Esto incrementa el riesgo de episodios cardiovasculares.

2.4 Diagnóstico:

El diagnóstico de la enfermedad es muy complicado en sus fases tempranas debido a que los signos y síntomas iniciales son muy inespecíficos. [8]

Se tienen en cuenta análisis de sangre, exploraciones físicas y técnicas de imagen.

En las exploraciones físicas los síntomas que se valoran son inflamación, dolor y calor en las articulaciones, principalmente en las muñecas y los dedos, y presente de forma simétrica.

En los análisis de sangre se analizan los niveles de FR, ACPA y proteína C reactiva (signo de inflamación).

También se puede recurrir a técnicas de imagen como Resonancias magnéticas o Ecografías Doppler, en las cuales se puede hallar una hipervascularización del sinovio con infiltración de tejido blando en la articulación.

El diagnóstico se basa en un sistema SCORE. Para que el diagnóstico sea positivo debe haber al menos una articulación inflamada y tener 6 puntos (o mas) sobre 10. En el SCORE se tienen en cuenta diversos factores como los ACPA, la proteína c reactiva, el RF y la velocidad de sedimentación eritrocitaria. Este SCORE también nos permite obtener el índice de actividad clínica de la enfermedad (CDAI), el cual se tiene en cuenta para valorar la evolución de la enfermedad y la eficacia del tratamiento.

2.5 Tratamiento clásico:

El tratamiento de la AR no es curativo, sino que está enfocado a disminuir los síntomas, aumentar las remisiones y evitar la progresión de la enfermedad y pérdida de la funcionalidad de las articulaciones con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes.

El tratamiento se elige en función del pronóstico del paciente. En general se suelen usar combinaciones de distintos grupos de fármacos conocidos como fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs)

En el tratamiento clásico se utilizan los siguientes fármacos:

Metotrexato (MTX):

El metotrexato es un fármaco fundamental del tratamiento de la artritis reumatoide. Es un antimetabolito del ácido fólico. Actúa como inmunomodulador inhibiendo la enzima dihidrofolato reductasa y por tanto, la síntesis de ADN.

La forma más común de administración es la inyección subcutánea o intramuscular. Solo debe administrarse 1 vez por semana. La dosis inicial es de 7,5mg a la semana, y dependiendo de la tolerabilidad del paciente y la actividad de la enfermedad se puede aumentar gradualmente, hasta un máximo de 25mg semanales. Tras alcanzar el efecto deseado se debe disminuir progresivamente hasta la menor dosis de mantenimiento posible [9]. Hay varios medicamentos que contienen MTX comercializados, como Metoject e Imeth

El metotrexato puede producir ciertos efectos adversos como náuseas, caída del cabello o hepatotoxicidad, que en general pueden evitarse con la administración de folatos [10]. El resto de tratamientos en combinación con MTX presentan mayor eficacia que en monoterapia.

Sulfasalazina:

La sulfasalazina (comercializada en España como Salazopyrina®) se metaboliza en sulfapiridina (antibiótico) y ácido-5-aminosalicílico (antiinflamatorio).

Actúa reduciendo el dolor y la hinchazón de las articulaciones. No está del todo claro como actúa en la RA. Puede provocar ligeras molestias estomacales.

Al comenzar el tratamiento suelen administrarse 2 comprimidos diarios (1g en total) y tras la primera semana puede aumentarse la dosis a 2 comprimidos 2 veces al día (2g) [11]. En algunos casos la dosis puede alcanzar los 3-4g diarios. [12]

Leflunomida:

La leflunomida es un inmunosupresor con actividad antiproliferativa. Su metabolito inhibe la enzima dihidroorotato deshidrogenasa humana (DHODH). A dosis más altas también puede inhibir tirosin kinasas que participan en la vía de la inflamación.

El tratamiento comienza con una dosis de carga de 100mg/d durante tres días. Luego se pasa a una dosis de mantenimiento entre 10-20mg/d [13].

Hidroxicloroquina:

Es una 4-aminoquinolina con efecto inmunosupresor. Inhibe la quimiotaxis de eosinófilos, la migración de neutrófilos y disminuye las reacciones Ag-Ac mediadas por el complemento. Inhibe la síntesis de TNF alfa al intervenir en la vía lisosomal.

La dosis inicial es de 400-600mg/día, la duración de este tratamiento dependerá de la respuesta del paciente. La dosis de mantenimiento es de 200-400mg/d. [14]

Glucocorticoides (GC):

Los glucocorticoides son otro de los pilares del tratamiento de la AR, se utilizan en combinación a otros FAMEs. En los dos primeros años de la enfermedad ayuda a evitar el deterioro de las articulaciones

Inicialmente se pensaba que los glucocorticoides solo servían como medicación de rescate en caso de no encontrarse fármacos útiles, pero más tarde diversos estudios han demostrado su eficacia a bajas dosis como FAME. Se administran de manera sistémica a bajas dosis [15].

La asociación más común es prednisolona con metotrexato.

El tratamiento inicial tras un diagnóstico precoz de AR suele ser MTX con GC sistémicos a bajas dosis. Si este tratamiento no resulta eficaz se puede comenzar una triple terapia, formada por metotrexato, sulfasalazina e hidroxicloroquina. En pacientes con peor pronóstico, si el tratamiento inicial no es eficaz, es preferible comenzar un tratamiento con metotrexato y algún fármaco biológico antes que la triple terapia.

La triple terapia y la combinación Biológico+MTX tienen un perfil de seguridad similar, pero este último presenta mayor eficacia [16]. En cuanto al riesgo de infecciones, no se han encontrado diferencias significativas entre los tratamientos combinados de metotrexato con biológicos y los convencionales en monoterapia [17].

3.Objetivos

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre medicamentos biológicos, autorizados y comercializados así como en fases de investigación clínica, para el tratamiento de la artritis reumatoide

4.Metodología

Para llevar a cabo la revisión bibliográfica se han utilizado distintas bases de datos, como: PubMed y Google Scholar. Los términos de búsqueda han sido “bDMARD” y “rheumatoid arthritis”. Se han seleccionado artículos escritos tanto en inglés como en español. También se ha utilizado CIMA (Centro de información de medicamentos de la AEMPS) para acceder a los informes de posicionamiento y las fichas técnicas de los distintos fármacos comercializados en España y obtener información sobre las distintas posologías y formas farmacéuticas comercializadas.

5.Resultados

Los nuevos avances en la farmacoterapia de la AR nos ha llevado a utilizar fármacos biológicos conocidos como fármacos biológicos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME-bs). Los fármacos biológicos son aquellos que se obtienen a partir de material biológico, ya sean fluidos, cepas bacterianas o tejidos animales. Estos fármacos presentan ciertas ventajas frente a los convencionales. Por ejemplo, algunos fármacos reducen el riesgo de episodios cardiovasculares, ya que inhiben la IL-6 que participa en el

proceso de disfunción endotelial. Además, a pesar de ser fármacos que alteran la respuesta inmune, no aumentan significativamente el riesgo de padecer infecciones o neoplasias en comparación a los tratamientos más convencionales.

A la hora de hablar sobre fármacos biológicos es necesario introducir el concepto de “Biosimilar”; los fármacos biosimilares son aquellos que han demostrado ser equivalentes a un medicamento biológico innovador cuya patente ha expirado. A diferencia de los fármacos genéricos, la estructura de los biosimilares puede tener pequeñas diferencias respecto a la del fármaco innovador, por ejemplo, pueden tener la misma secuencia de aminoácidos pero diferencias en la estructura terciaria o la glicosilación. Para que se apruebe un biosimilar son necesarios estudios preclínicos y clínicos sobre la eficacia en comparación con el fármaco innovador para alguna de las indicaciones aprobadas, así como datos sobre la seguridad e inmunogenicidad. Si hay una adecuada justificación científica, los biosimilares se autorizan también para otras indicaciones que tiene aprobada el fármaco innovador. En España es posible el intercambio de un fármaco innovador por un biosimilar si se llega a un consenso con el médico en caso de estar aprobado en la comisión farmacoterapéutica, sin embargo no son sustituibles en la farmacia comunitaria.

Hay muchos tipos de FAME-bs con diferentes mecanismos de acción y dianas terapéuticas. A continuación vamos a exponer los tipos más comunes (Figura 2):

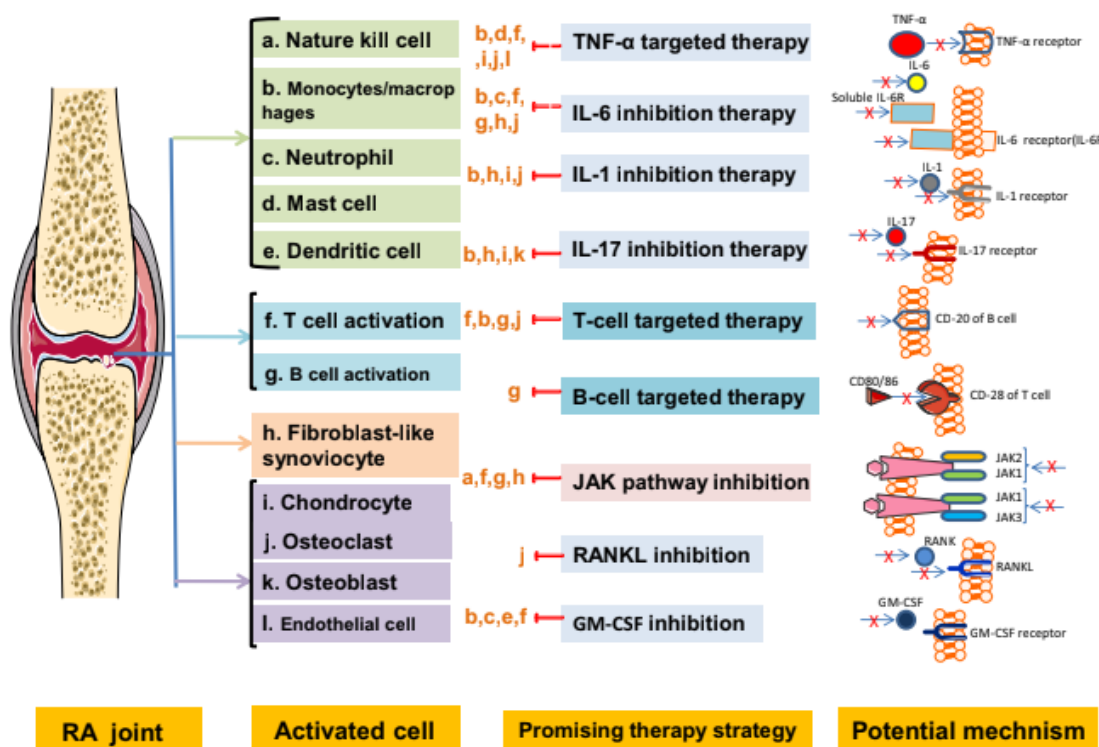


Figura 2. Tipos de bDMARDs (Fuente: [12])

5.1 Fármacos que afectan al TNF-α:

El factor de necrosis tumoral (TNF) es una proteína sintetizada y liberada por algunas células del sistema inmunitario como los macrófagos o los linfocitos T. Esta proteína al unirse a su receptor activa diferentes vías de señalización intracelular como la RANKL o la NF-κβ. Participa en el proceso inflamatorio elevando los niveles de citoquinas pro-

inflamatorias, en la angiogénesis y en la resorción ósea mediante la activación de los osteoclastos.

Los fármacos inhibidores del TNF- α son la primera elección (en combinación con metotrexato) cuando la terapia convencional no resulta eficaz [18]. Además presentan una reducción del riesgo de infarto de miocardio [19]

- **Infliximab:** Fue el primer fármaco anti-TNF desarrollado. Es un anticuerpo IgG1 quimérico humano-murino, que actúa uniéndose al TNF- α , evitando así sus funciones biológicas. Produce un descenso en las interleucinas y la disminución del grosor de la lámina sinovial [20]

Está indicado, en combinación con metotrexato, en pacientes con artritis reumatoide no tratada previamente y en casos en los que el tratamiento convencional no haya sido eficaz. En España esta comercializado como Flixabi[®] y Zessly[®] (entre otros), como polvo para solución en perfusión. La posología consiste en 3 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 3 mg/kg en perfusión, a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente una cada 8 semanas [21]

Las reacciones adversas más comunes son cefalea e infecciones del tracto respiratorio superior. En algunos casos se produjo reactivación del virus de la hepatitis B.

- **Adalimumab:** Es un anticuerpo monoclonal que se une al TNF- α impidiendo así su unión a los receptores p55 y p75.

Está indicado, en combinación con metotrexato, en pacientes adultos con artritis reumatoide no tratados previamente con metotrexato o en aquellos en los cuales el tratamiento convencional no ha sido eficaz. En España esta comercializado como Amgevita[®] y Humira[®], en forma de pluma y jeringa precargada de 20mg y 40mg. Se administran 40mg via subcutánea en semanas alternas.

Los efectos adversos más comunes son cefalea, infecciones, dolor muscular y reacciones como eritema o hinchazón en el lugar de administración. En más de la mitad de los pacientes tratados aparecen anticuerpos anti-adalimumab (AAA); estos anticuerpos se unen a la región del adalimumab por la cual se unen al TNF- α , de manera que disminuyen la eficacia del tratamiento [22].

- **Etanercept:** Es una proteína recombinante (compuesta por el receptor p75 del factor de necrosis tumoral y la porción Fc de la IgG1 humana) que evita la unión del factor de necrosis tumoral a su receptor. Produce una rápida mejora de la progresión radiográfica y remisiones en el 50%-70% de los pacientes tratados.

Está indicado en monoterapia en casos de artritis reumatoide en los cuales el metotrexato resulte inadecuado. También en combinación con metotrexato en pacientes con artritis reumatoide no tratados previamente y en aquellos en los cuales el tratamiento convencional no sea eficaz. Está comercializado en España como Benepali[®], en forma de jeringas precargadas. Se administran 25mg dos veces a la semana de forma subcutánea [23]

Tiene un perfil de toxicidad similar al del adalimumab [24]

Las reacciones adversas más comunes son infecciones del tracto respiratorio superior y reacciones en la zona de administración.

- **Certolizumab pegol:** Es un anticuerpo anti-TNF- α unido a polietilenglicol. Se une tanto al TNF- α soluble como de membrana.

Está indicado, en combinación con metotrexato, en casos de artritis reumatoide no tratados previamente y en casos en los cuales el tratamiento no ha sido eficaz. También puede usarse en monoterapia en casos de intolerancia al metotrexato. En España está comercializado como Cimzia[®], en forma de soluciones inyectables. La posología consta de una dosis inicial de 400mg en las semanas 0, 2 y 4. Tras estas dosis se continúa con una dosis de mantenimiento de 200mg cada dos semanas [25]

Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas e infecciones.

5.2 Fármacos que afectan a los linfocitos T:

Estos fármacos actúan modificando la respuesta inmunitaria de los linfocitos T (su activación, infiltración y reconocimiento de auto-antígenos).

- **Abatacept:** Es una proteína de fusión obtenida mediante tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hamster chino. Modula selectivamente la señal de co-activación de los linfocitos T mediada por CD28. Se une selectivamente a CD80 y CD86. Se ven principalmente afectados los linfocitos más jóvenes. Disminuye la producción de TNF- α e IL-2. [12]

En España está comercializado como Orencia[®] (solución de 125mg en plumas precargadas), indicado junto con metotrexato para el tratamiento de la AR activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada a un tratamiento previo con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME). En combinación con inhibidores de TNF- α se produce un aumento del riesgo de infecciones graves [26]

Entre los efectos adversos más comunes se incluyen cefaleas, náuseas e infecciones del tracto respiratorio superior [27]

Otros fármacos que afectan a los linfocitos T como sirukumab, clazakizumab u olokizumab siguen en ensayos clínicos.

5.3 Fármacos que afectan a los linfocitos B:

Actúan modificando la respuesta inmune mediada por linfocitos B y células plasmáticas modificando su depleción e inhibiendo los anticuerpos que producen. Los linfocitos B participan en el inicio de la cascada inflamatoria mediante la producción de citoquinas pro-inflamatorias y TNF- α [12]

- **Rituximab:** Es un anticuerpo monoclonal quimérico que consta de la región constante de la IgG1 humana y las regiones variables murinas. El dominio Fab se une al antígeno CD20 presente en los linfocitos B mientras que la región Fc puede reclutar factores que participan en la lisis de los linfocitos. La unión puede provocar la apoptosis de los linfocitos B. En caso de producirse una lisis, esta puede ser mediada por el complemento (CDC) o dependiente de Anticuerpos (ADCC). Se estudia si puede afectar también a los linfocitos T CD4+ [28]

Está indicado, en combinación con metotrexato, en pacientes adultos con AR grave con respuesta inadecuada al tratamiento convencional con FAMEs o fármacos anti-TNF- α . En España está comercializado como Mabthera[®], Rixathon[®] y Truxima[®]. Estos fármacos se administran en perfusión bajo la supervisión de un profesional sanitario. Se debe administrar previamente 100mg de metilprednisolona IV. Durante la perfusión los pacientes deben ser monitorizados para poder detectar un posible inicio de síndrome de liberación de citoquinas [29].

Las reacciones adversas más frecuentes son cefaleas, infecciones del tracto urinario y tracto respiratorio superior y reacciones relacionadas con la perfusión (RRP). Entre las RRP encontramos hipo/hipertensión, urticaria, edema, taquicardia etc.

5.4 Fármacos que afectan a las interleucinas (IL):

Las interleucinas son proteínas sintetizadas por los leucocitos cuya función es actuar como mensajeros regulando la respuesta del sistema inmunitario.

- **Tocilizumab:** Es un Ac monoclonal cuya diana terapéutica es el receptor de la IL-6, tanto soluble (s IL-6R) como de membrana (m IL-6R/CD126). La IL-6 participa en la formación del pannus al incrementar la expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular. También estimula la resorción ósea.

Está indicado, en combinación con metotrexato, en pacientes con artritis reumatoide grave no tratados previamente con metotrexato o cuya respuesta al tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) no fue adecuada (incluyendo anti TNF- α) [30]. En España está comercializado como Roactemra[®], en forma de plumas o jeringuillas precargadas o soluciones para perfusión.

Las reacciones adversas más frecuentes son infecciones del tracto respiratorio superior, cefaleas, nasofaringitis e hipertensión. También se observó un descenso en el recuento de neutrófilos.

- **Sirukumab:** Es un anticuerpo monoclonal que se une a la IL-6 inhibiendo su acción, a diferencia del tocilizumab que se une al receptor. Está dando muy buenos resultados en ensayos clínicos de fase 3. Los efectos adversos son similares a los del tocilizumab.

Actualmente hay varios fármacos inhibidores de IL-6 en ensayos clínicos (sarilumab, clazakizumab y olokizumab). Estos ensayos clínicos parecen estar demostrando que los fármacos que producen una inhibición de las interleuquinas serán una gran alternativa terapéutica en la artritis reumatoide [31] [32].

- **Anakinra:** Es un antagonista no glicosilado del receptor 1 de IL-1. La IL-1 tiene 2 receptores de membrana, el 1 transmite señales al interior de la célula, mientras que el 2 actúa secuestrando la IL-1, controlando así la biodisponibilidad de la interleucina [33]

Está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide, en combinación con metotrexato, en adultos en los cuales la monoterapia con metotrexato no fue efectiva. En España está comercializado como Kineret[®], en forma de soluciones para inyecciones subcutáneas. Se administra una inyección de 100mg diaria [34]. Nunca se debe combinar con fármacos anti-TNF- α .

Las reacciones adversas más comunes son cefaleas, reacciones en el lugar de la inyección (RLI) y aumento del colesterol. También puede aparecer una erupción cutánea con picazón en la zona de administración y problemas gastrointestinales.

Además, se detectó mejoría de la contractilidad cardíaca en pacientes 3 horas después de la administración del fármaco [35] por lo que podría recomendarse en pacientes con artritis reumatoide y problemas de corazón.

Además de estos principios activos, se están llevando a cabo diversos ensayos clínicos con moléculas cuya diana son Interleucinas como la IL-17 (Secukinumab), IL-7, IL-18, IL-21 e IL-33 [12].

5.5 Fármacos que afectan al factor diferenciador del osteoclasto:

- **Denosumab:** Es un anticuerpo monoclonal IgG2 que se une a RANKL inhibiendo la unión a su receptor, RANK, presente en los precursores de los osteoclastos. Al impedir esta unión se evita la activación y función de los osteoclastos, reduciendo así la resorción ósea. Se ha demostrado que el denosumab en asociación con otros FAMEs es una gran opción para tratar los casos de artritis reumatoide con erosión ósea progresiva [36]. Aún se necesitan ensayos clínicos de fase 3 para determinar la dosis óptima.

En España hay comercializados fármacos con denosumab como principio activo, como Prolia[®], pero no están indicados en artritis reumatoide. Estos fármacos pueden producir dolor muscular y descenso en los niveles sanguíneos de calcio y fosfato [37]

5.6 Fármacos que afectan a las kinasas Janus:

En la patología de la artritis reumatoide las citoquinas pro-inflamatorias juegan un papel muy importante en la señalización celular Jak (Janus Kinase). Estas enzimas son tirosin quinasas que pueden encontrarse unidas a receptores o en forma soluble. Cuando los receptores celulares se unen al ligando éstos se dimerizan, y las JaK unidas a estos receptores sufren una fosforilación cruzada. Tras esto se activan diversas vías de señalización intracelular, como la producida por las proteínas STAT, que son proteínas que tras activarse se dimerizan y penetran en el núcleo celular regulando la expresión génica. Se ha demostrado la eficacia de la inhibición de las Jak en el tratamiento de la artritis reumatoide [38].

- **Tofacitinib:** Es un fármaco inmunosupresor, potente inhibidor de la familia de las Jak. En las células humanas inhibe principalmente las señales de los receptores unidos a Jak3 y/o Jak1 [12], en menor medida también inhibe las señales de los receptores con Jak 2. Esta inhibición modula las señales producidas por distintas interleucinas como IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 y la IL-21.

Está indicado, en combinación con metotrexato, en pacientes adultos con artritis reumatoide activa en los cuáles el tratamiento con fármacos convencionales no fue efectivo. También en monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato. En España está comercializado como Xeljanz[®], en forma de comprimidos recubiertos con película. La dosis recomendada es de 5mg dos veces al día.

Los efectos adversos graves más comunes son infecciones graves como neumonía, infecciones del tracto urinario, diverticulitis y herpeszoster. Las reacciones adversas más comunes son cefalea, infecciones del tracto respiratorio superior y náuseas [39]

- **Baricitinib:** Es un inmunosupresor que actúa inhibiendo parcialmente la actividad enzimática de la Jak 1 y 2. Esta inhibición reduce la activación de las proteínas STAT, inhibiendo así el sistema inmune.

Está indicado, en combinación con metotrexato o en monoterapia, en pacientes adultos con artritis reumatoide activa con respuesta inadecuada a otros FAMEs. En España está comercializado como Olumiant[®], en forma de comprimidos recubiertos con película. La dosis recomendada es de 4mg al día. Esta dosis se puede reducir a 2mg al día en pacientes con más de 75 años, infecciones crónicas o recurrentes o en paciente cuya actividad reumática esté estabilizada tras un tratamiento con 4mg diarios [40]

Las reacciones adversas más frecuentes son infecciones del tracto respiratorio superior, náuseas y aumento del colesterol LDL.

5.7 Fármacos en fases de ensayos clínicos para el tratamiento de la AR:

En la siguiente Tabla 1 se muestran fármacos que actualmente se encuentran en fases de ensayos clínicos para el tratamiento de la AR

| Fármaco | Sirukumab | Olokizumab | Secukinumab | ANT-494 (Upadacitinib) | GP2013 (Biosimilar del Rituximab) |
|-----------------|--|--|---|---|--|
| Fase | 3 | 3 | 3 | 2 | 1 y 2 |
| Tipo de estudio | Multicentro, randomizado, asignación paralela y doble ciego. | Randomizado, asignación paralela y triple ciego. | Randomizado, asignación paralela, enmascaramiento cuádruple. | Randomizado, asignación paralela, enmascaramiento cuádruple | Randomizado, asignación paralela, enmascaramiento cuádruple |
| Nº Pacientes | 122 | 428 | 637 | 276 | 312 |
| Resultados | No se aprecian diferencias significativas en los efectos adversos de las dosis de 50mg y 100mg | N/A | El 35% de los pacientes tratados con el fármaco experimentaron una mejoría en comparación al 19% de tratados con placebo que experimentaron mejoría | 33 de los 52 pacientes tratados con 6mg 2 veces al día experimentaron una mejoría frente a 19 tratados con placebo. | El 38,6% de los pacientes tratados con el fármaco experimentaron mejoría en comparación al 40,5% de los pacientes tratados con MabThera que experimentaron mejoría |
| Referencias | [41] | [42] | [43] | [44] | [45] |

6. Conclusiones

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune que afecta a más de 100 millones de personas en el mundo. Esta enfermedad produce un descenso considerable de la calidad de

vida de los pacientes en caso de no ser tratada, pero en la actualidad tenemos varios tratamientos eficaces para frenar el desarrollo de la enfermedad, que van desde la combinación de metotrexato con glucocorticoides hasta la triple terapia de metotrexato, sulfasalazina e hidroxicloroquina.

En caso de que estos tratamientos convencionales no resulten eficaces, actualmente contamos con un amplio arsenal de alternativas terapéuticas formado por los fármacos biológicos. Estos fármacos biológicos, que se suelen asociar con metotrexato, tienen una gran eficacia a la hora de frenar el desarrollo de la enfermedad, mejorando así la calidad de vida de los pacientes. Los FAMES tienen diversos mecanismos de acción, algunos como el adalimumab se unen al TNF- α , impidiendo así su acción biológica, otros como la anakinra se une al receptor 1 de la IL-1 favoreciendo así la unión de esta al receptor 2, en el cual queda retenido. Dado que los mecanismos de acción son tan diferentes, los FAMES son una gran alternativa terapéutica, ya que si un mecanismo no diese resultado, siempre se podrían probar otros tipos de fármacos, aumentando así las posibilidades de encontrar un tratamiento eficaz.

No obstante, hoy en día hay numerosos ensayos clínicos para desarrollar nuevos FAMES y fármacos biosimilares que abaraten los costes del tratamiento biológico de la artritis reumatoide, por lo que en el futuro el abordaje de la artritis reumatoide será mas variado y económico.

7. Bibliografía

1. Arthritis foundation. Espanol.arthritis.org. (2019). *Artritis reumatoide*. [Internet] [Citado 9 de Mayo de 2019]. Recuperado de: <http://espanol.arthritis.org/espanol/disease-center/arthritis-reumatoide/>
2. Medlineplus.gov. (2019). *Artritis reumatoidea: MedlinePlus enciclopedia médica*. [Internet] [Citado 9 de Mayo de 2019]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000431.htm>
3. Silman AJ, Horchberg MC, editors. *Epidemiology of the rheumatic diseases*. Oxford: Medical Publications, 1993
4. Conartritis.org. (2019). *1. ¿Qué es la artritis reumatoide? | Asociación Coordinadora Nacional de Artritis*. [Internet] [Citado 9 de Mayo de 2019]. Disponible en: <http://www.conartritis.org/todo-sobre-artritis/que-es-la-ar/que-es-la-artritis-reumatoide/#a-quien>
5. LOZANO, A. (2019). *Artritis reumatoide (I). Etiopatogenia, sintomatología, diagnóstico y pronóstico*. [Internet] Elsevier.es. [Citado 9 de Mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-artritis-reumatoide-i-etiotopatogenia-sintomatologia-13018371>
6. LI, R. (2019). *Rheumatoid arthritis and periodontal disease: What are the similarities and differences?* - PubMed - NCBI. [Internet] Ncbi.nlm.nih.gov. [Citado 9 de Mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29341486>

7. PIANTA, A. (2017). *Two rheumatoid arthritis-specific autoantigens correlate microbial immunity with autoimmune responses in joints - PubMed - NCBI*. [Internet] Ncbi.nlm.nih.gov. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5531397/> [Citado 9 de Mayo de 2019].
8. MayoClinic.org. (2019). *Artritis reumatoide - Diagnóstico y tratamiento - Mayo Clinic*. [Internet] [Citado 10 de Mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/rheumatoid-arthritis/diagnosis-treatment/drc-20353653>
9. Ficha técnica Metoject® [Internet]. AEMPS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/78639/FT_78639.html#1-nombre-del-medicamento
10. Sabeh, F., Fox, D. & Weiss, S. J. Membrane-type I matrix metalloproteinase-dependent regulation of rheumatoid arthritis synoviocyte function. *J. Immunol.* 184, 6396–6406 (2010).
11. Rheumatology.org. (2019). *Sulfasalazina (Azulfidine)*. [Internet] Disponible en: <https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Tratamientos/Sulfasalazina-Azulfidine> [Citado 10 de Mayo de 2019].
12. Qiang Guo, Yuxiang Wang, Dan Xu. *Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies*. *Nature* [Internet]. 2018 [Citado 10 de Mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29736302>
13. Ficha técnica Leflunomida Cinfa 10mg Comprimidos recubiertos con película EFG [Internet]. AEMPS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80684/FT_80684.html
14. Ficha técnica Dolquine® [Internet]. AEMPS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/74904/FT_74904.html
15. García-Magallón, B., Silva-Fernández, L. and Andreu-Sánchez, J. (2019). *Actualización del uso de los glucocorticoides en la artritis reumatoide*.
16. Bortoluzzi, A. Furini, F. Generali, E. One year in review 2018: novelties in the treatment of rheumatoid arthritis [Internet]. *Clin Exp Rheumatol.* 2019 [Citado 15 de Mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=12885>
17. Baradat C, Degboe Y, Constantin A, Cantagrel A: No impacto f concomitant methotrexate use on serious adverse event and serious infection risk in patients with rheumatoid arthritis treated with bDMARDs: a systematic review and meta-analysis. *RMD Open* 2017; 2: e000352.
18. Smolen, J. S. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann. Rheum. Dis.* 73, 492–509 (2014).
19. Low, A. S. et al. Relationship between exposure to tumour necrosis factor inhibitor therapy and incidence and severity of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 76, 654–660 (2017).
20. Baeten, D. et al. Immunomodulatory effects of anti-tumor necrosis factor alpha therapy on synovium in spondylarthropathy: histologic findings in eight patients from an open-label pilot study. *Arthritis Rheum.* 44, 186–195 (2001).
21. Ficha técnica Flixabi® [Internet]. AEMPS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1161106001/FT_1161106001.pdf
22. van Schouwenburg, P. A. et al. Adalimumab elicits a restricted anti-idiotypic antibody response in autoimmune patients resulting in functional neutralisation. *Ann. Rheum. Dis.* 72, 104–109 (2013).
23. Ficha técnica Benepali® [Internet]. AEMPS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1151074005/FT_1151074005.pdf
24. Moreland, L. W. et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 130, 478–486 (1999).
25. Ficha técnica Cimzia® [Internet]. AEMPS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/109544008/FT_109544008.html
26. Moreland, L., Bate, G. & Kirkpatrick, P. Abatacept. *Nat. Rev. Drug Discov.* 5, 185–186 (2006).
27. Ficha técnica Orencia® [Internet]. AEMPS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/07389008/FT_07389008.pdf
28. Melet, J. et al. Rituximab-induced T cell depletion in patients with rheumatoid arthritis: association with clinical response. *Arthritis Rheum.* 65, 2783–2790 (2013).

29. Ficha técnica MabThera[®] [Internet]. AEMPS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/98067001/FT_98067001.pdf
30. Ficha técnica Roactemra[®] [Internet]. AEMPS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/108492007/FT_108492007.html
31. Weinblatt, M. E. et al. The efficacy and safety of subcutaneous clazakizumab in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results from a multinational, phase IIb, randomized double-blind, placebo/active-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheuma-tol.* 67, 2591–2600 (2015).
32. Kim, G. W. et al. IL-6 inhibitors for treatment of rheumatoid arthritis: past, pre-sent, and future. *Arch. Pharm. Res.* 38, 575–584 (2015).
33. Boissier, M. C. Cell and cytokine imbalances in rheumatoid synovitis. *Joint Bone Spine* 78, 230–234 (2011).
34. Ficha técnica Kineret[®] [Internet]. AEMPS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/02203002/FT_02203002.pdf
35. Ikonomidis, I. et al. Lowering interleukin-1 activity with anakinra improves myocardial deformation in rheumatoid arthritis. *Heart* 95, 1502–1507 (2009).
36. Yue, J. et al. Repair of bone erosion in rheumatoid arthritis by denosumab: a high-resolution peripheral quantitative computed tomography study. *Arthritis Care Res.* 69, 1156–1163 (2016).
37. Ficha técnica Prolia[®] [Internet]. AEMPS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/10618003/FT_10618003.pdf
38. Venkatesha, S. H., Dudics, S., Acharya, B. & Moudgil, K. D. Cytokine-modulating strategies and newer cytokine targets for arthritis therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 16, 887–906 (2014).
39. Ficha técnica Xeljanz[®] [Internet]. AEMPS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1171178003/FT_1171178003.html
40. Ficha técnica Olumiant[®] [Internet]. AEMPS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1161170002/FT_1161170002.pdf
41. A Study of CNTO 136 (Sirukumab) Administered Subcutaneously in Japanese Patients With Active Rheumatoid Arthritis Unresponsive to Methotrexate or Sulfasalazine. *ClinicalTrials.gov* [Internet]. [Citado 15 de Mayo de 2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01689532?term=sirukumab&recrs=e&cond=rheumatoid+arthritis&rank=1>
42. Evaluation of the Effectiveness and Safety of Two Dosing Regimens of Olokizumab (OKZ), Compared to Placebo, in Subjects With Rheumatoid Arthritis (RA) Who Are Taking Methotrexate But Have Active Disease. *ClinicalTrials.gov* [Internet]. [Citado 15 de Mayo de 2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02760368?term=olokizumab&recrs=e&cond=rheumatoid+arthritis&rank=1>
43. Efficacy at 24 Weeks and Safety, Tolerability and Long Term Efficacy up to 2 Years of Secukinumab (AIN457) in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Anti-TNF α Agents. *ClinicalTrials.gov* [Internet]. [Citado 15 de Mayo de 2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01377012?term=secukinumab&recrs=e&cond=Rheumatoid+Arthritis&rank=3>
44. A Study Investigating the Efficacy and Safety of ABT-494 Given With Methotrexate in Subjects With Rheumatoid Arthritis Who Failed Anti-Tumor Necrosis Factor (TNF) Biologic Therapy. *ClinicalTrials.gov* [Internet]. [Citado 15 de Mayo de 2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01960855?term=biological&recrs=e&rslt=W ith&cond=Rheumatoid+Arthritis&draw=2&rank=12>
45. GP2013 in the Treatment of RA Patients Refractory to or Intolerant of Standard Therapy. *ClinicalTrials.gov* [Internet]. [Citado 15 de Mayo de 2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01274182?term=biological&recrs=e&rslt=W ith&cond=Rheumatoid+Arthritis&rank=41>

46. Aletaha, D. Smolen, J. (2019). *Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review.* - PubMed - NCBI. [Internet]. [Citado 15 de Mayo de 2019] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30285183>