

FÁRMACOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

Tornero Molina J. Servicio de Reumatología del Hospital Universitario de Guadalajara.
Profesor Asociado. Departamento de Medicina. Universidad de Alcalá.

INTRODUCCIÓN. CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD Y REPERCUSIÓN SOBRE EL ESTADO DE SALUD

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica de las articulaciones, erosiva y deformante, con un notable potencial destructivo y discapacitante. La prevalencia estimada en la población española mayor de 20 años es del 0,5%, siendo ésta mayor en mujeres (0,8%) que en hombres (0,2%) (1). Aparece entre la cuarta y sexta décadas de la vida, habitualmente como una poliartritis bilateral y simétrica, de curso crónico y progresivo, pudiendo afectar a cualquier articulación sinovial del organismo; no es infrecuente que origine manifestaciones clínicas extraarticulares.

El padecimiento de esta enfermedad origina una notable morbilidad e impacto sobre el sistema osteoarticular, con pérdida de capacidad funcional y de calidad de vida relacionada con la salud (2) (3). Además, conocemos que la AR acorta la esperanza de vida de las personas que la padecen, incrementando el riesgo de mortalidad por episodios cardiovasculares, infecciosos y neoplásicos (especialmente neoplasias linfoides) (4) (5). Efectivamente, antes de la introducción del metotrexato y de las terapias biológicas, casi el 80% de los pacientes con AR estaban gravemente discapacitados después de 20 años de evolución de la enfermedad. El exceso de mortalidad en la AR severa (más de 30 articulaciones afectadas) ha sido comparado con el de la enfermedad coronaria de 3 vasos o con el estadio IV del linfoma de Hodking (6).

Una parte muy importante del daño articular ocasionado por la AR (que posteriormente origina la discapacidad) tiene lugar en el inicio del proceso. Así, por ejemplo, se ha demostrado que el 80% de los pacientes con AR con menos de 2 años de evolución, presentan estrechamiento del espacio articular en las radiografías de manos y pies, y 2/3 de los mismos tienen erosiones (7). En estas primeras fases de la enfermedad, según el modelo de Kirwan (figura 1) existe un paralelismo entre la intensidad del componente inflamatorio, la cuantía del daño estructural y la severidad de la discapacidad. En fases más avanzadas es el daño articular previamente establecido y

generalmente irreversible el que condiciona la gravedad de la discapacidad, en presencia de un menor componente inflamatorio (y con menos capacidad de maniobra terapéutica). Es, por lo tanto, en los primeros meses tras el comienzo del proceso, cuando la intervención médica farmacológica puede resultar más eficaz (7). De ahí la importancia que se otorga hoy día al diagnóstico precoz de la AR.

Hoy en día disponemos de un amplio, eficaz y seguro arsenal terapéutico, para el control de la enfermedad, cuanto antes la diagnostiquemos y tratemos mejor conservaremos la funcionalidad articular. Se han identificado, además, una serie de factores (tabla 1) cuya aparición en el momento del diagnóstico deben alertar al clínico sobre un mal pronóstico, con un mayor potencial de daño articular (8). La identificación, pues, de estos factores, obligaría a establecer una estrategia de tratamiento más agresiva y contundente.

Figura 1: Modelo de Kirwan (9)

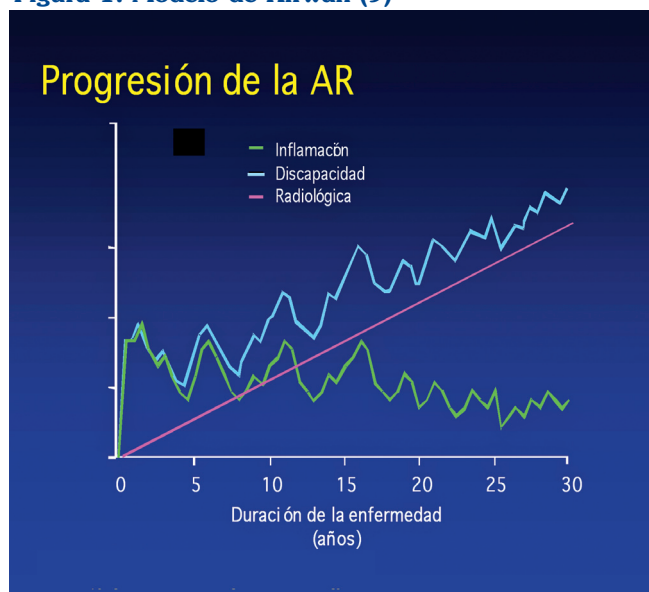


Tabla 1: Factores pronósticos en la AR

FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS

- *Sexo femenino
- *Edad al inicio de la enfermedad
- *Nivel de estudios bajo

FACTORES DEPENDIENTES DE LA ENFERMEDAD

- *Factor reumatoide positivo
- *Factor reumatoide persistentemente elevado
- *Factor reumatoide IgA
- *Presencia de anticuerpos contra péptidos citrulinados cíclicos (anti-CCP)
- *Recuento de articulaciones inflamadas elevado
- *Elevación de reactantes de fase aguda
- *Puntuación alta de discapacidad en la evaluación inicial (Health Assessment Questionnaire mayor o igual a 1 sobre 3)
- *Afectación temprana de grandes articulaciones
- *Aparición rápida de erosiones articulares
- *Presencia de manifestaciones extraarticulares (nódulos reumatoides, vasculitis, escleritis)

FACTORES ASOCIADOS CON EL TRATAMIENTO

- *Retraso en el inicio del tratamiento con FAME

FACTORES PSICOSOCIALES

- *Depresión concomitante
- *Falta de apoyo familiar y social

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

Un correcto abordaje terapéutico y un uso racional de los fármacos disponibles para la AR obligan a sistematizar la asistencia clínica de los pacientes (10). Esto es así, por dos motivos fundamentales:

a) la mayoría de los hallazgos de esta enfermedad se enmarcan en una esfera subjetiva (dolor, astenia), y resultan difíciles de cuantificar, si no se utilizan escalas validadas.

b) el coste de muchos de los tratamientos empleados hace necesario establecer sistemas de medida que garanticen que su indicación está fundamentada, en base a la evidencia científica.

La evaluación de la actividad de la AR se debe realizar, pues, en las siguientes áreas (11):

- 1) estimación de los síntomas y signos inflamatorios del paciente.
- 2) determinación de la repercusión del daño estructural articular.
- 3) medición de los parámetros analíticos capaces de informar sobre la cuantía del proceso inflamatorio (reactantes de fase aguda).
- 4) valoración de la capacidad funcional y, opcionalmente, de la calidad de vida relacionada con la salud.

Estos parámetros deben ser investigados inicialmente y para monitorizar la respuesta al tratamiento. Existen índices compuestos (Disease Activity Score, DAS28) (12) y criterios de respuesta del American College of Rheumatology (ACR) (13) que han sido validados y resultan de gran utilidad para definir la remisión y el grado de actividad clínica del proceso, cuando se realiza el seguimiento clínico de la enfermedad, y se tienen que tomar decisiones terapéuticas.

OBJETIVO TERAPÉUTICO

En ausencia de tratamiento curativo, el objetivo que se debe perseguir es la remisión de la enfermedad. Debemos aspirar a: a) reducir al máximo los síntomas y signos inflamatorios articulares, b) prevenir la aparición del daño estructural articular (habitualmente irreversible, una vez que se ha producido), c) mante-

ner/mejorar la capacidad funcional del aparato locomotor y d) evitar o reducir la comorbilidad y la mortalidad asociada.

La Sociedad Española de Reumatología (SER) (14) aconseja que, cuando no se consigue la remisión, un grado aceptable de control del proceso sería aquel en el que la estimación de la actividad clínica de la AR, mediante el índice DAS28, se sitúe por debajo de 3,2, o bien existan menos de 5 articulaciones dolorosas y/o tumefactas (sobre un total de 68 y 66 articulaciones evaluadas, respectivamente). Se llama también la atención en esta recomendación sobre el papel que pueden desempeñar para la vida del paciente (y por lo tanto para tomar decisiones de cambio de tratamiento) el padecer artritis crónica, no controlada, en articulaciones de carga (caderas, rodillas) o en determinadas localizaciones fundamentales para la profesión del sujeto enfermo (como una interfalángica distal del dedo de una mano en un pianista).

Existe la evidencia de que un tratamiento precoz y enérgico, y un seguimiento estrecho y riguroso de la actividad inflamatoria de la enfermedad, en sus fases iniciales, es capaz de inducir remisión en un elevado porcentaje de pacientes, y de mejorar el pronóstico funcional y global a largo plazo (15) (16).

FÁRMACOS DISPONIBLES PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD. UTILIDAD TERAPÉUTICA

1. ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) constituyen un grupo heterogéneo de fármacos pertenecientes a diversas familias químicas. Ejercen fundamentalmente su acción terapéutica inhibiendo el enzima ciclooxigenasa (COX) e impidiendo la síntesis de prostaglandinas. Por este mecanismo son capaces de aliviar el dolor y la inflamación articular. Existen AINE no selectivos o tradicionales que actúan indistintamente sobre las dos isoformas de la ciclooxigenasa, y agentes selectivos (COXIB), que inhiben específicamente la ciclooxigenasa 2, reduciendo los efectos secundarios sobre el tubo digestivo.

Los AINE se utilizan como modificadores de los síntomas en el paciente con AR, ya que no alteran la historia natural ni el curso y pronóstico de la enfermedad. Constituyen un complemento terapéutico, de acción únicamente sintomática, útil para combinar con los fármacos capaces de modificar el curso del proceso FAME (Fármacos modificadores de la enfermedad) y terapias biológicas). Se recomienda la indicación de AINE en la AR de inicio hasta conseguir el efecto terapéutico de los FAME, el cual puede diferirse algunas semanas tras el comienzo de la administración de estos últimos. También pueden ser útiles, de forma puntual, cuando persisten síntomas descontrolados aislados. Sin embargo, la necesidad de uso continuado de AINE, o de incremento progresivo de su dosis, debería ser interpretada como un fracaso en el control de la AR, y obligaría a reconsiderar el régimen terapéutico con FAME o terapia biológica.

Cualquier AINE debe utilizarse, para el tratamiento de la AR, a dosis plenas antiinflamatorias (muchos de ellos tienen rangos de dosis que ejercen una acción únicamente analgésica). Se aconseja mantener el tratamiento al menos 1-2 semanas antes de considerar la existencia de fracaso terapéutico. Una vez controlados los síntomas se puede plantear una reducción de la posología, hasta conseguir la dosis mínima eficaz. El tratamiento con AINE se debe mantener hasta que el FAME, por sí solo, sea capaz de controlar la enfermedad y sus síntomas. Los ciclos de tratamiento pueden durar hasta 3 meses o más, en función del período de tiempo que consuma el o los fármacos modificadores de enfermedad en lograr su efecto.

En pacientes con AR evolucionada y daño articular establecido el dolor referido por el paciente puede ser de características mecánicas. En estas situaciones el síntoma doloroso mejora con el reposo, empeora a lo largo del día, y no se acompaña

de rigidez articular matutina. Para este tipo de situación puede ser de mayor utilidad la indicación de analgésicos simples tipo paracetamol, con mejor perfil de seguridad gastrointestinal, asociándolo si es preciso a fármacos opioides.

Algunos autores recomiendan que, después de un período de tratamiento prolongado con AINE (superior a 3 meses) la retirada del fármaco no sea brusca sino gradual, para evitar posibles efectos rebote del dolor.

No existen diferencias de eficacia entre los AINE cuando se comparan dosis equipotentes. Sí parecen existir diferencias en cuanto a su toxicidad, especialmente digestiva y cardiovascular. Por ello, se debe utilizar el agente que mejor se adapte a las características y perfil de riesgo digestivo, renal y vascular del paciente. No se aconseja la combinación de AINE, salvo la de éstos con ácido acetilsalicílico a dosis bajas, cuando esté indicada para la prevención antitrombótica.

Existen, en España, un elevado número de AINE disponibles. Es aconsejable conocer su perfil farmacocinético para adaptarlo a las necesidades del paciente. Las formas retard o de vida media larga pueden resultar de utilidad para la administración nocturna y el alivio de la rigidez matutina, que sufre el paciente con AR al levantarse por la mañana. No existen estudios convincentes que definan los pacientes concretos que se van a beneficiar, en términos de eficacia, de la indicación de un AINE concreto sobre otros componentes del grupo. Por ello, en la práctica clínica suelen probarse diferentes compuestos hasta lograr el alivio terapéutico. La selección del AINE sí que puede estar condicionada por el riesgo de toxicidad. El perfil ventajoso de los COXIB sobre el tracto gastrointestinal (17) (18) (19) resulta de utilidad para los pacientes con riesgo digestivo alto, en ausencia de contraindicación cardio o cerebrovascular. La nabumetona o el diclofenaco se pueden emplear en pacientes con anticoagulación oral, siempre bajo estricto control médico. La nabumetona y el diflunisal parecen tener una menor toxicidad hepática.

2. GLUCOCORTICOIDES

Ejercen una acción antiinflamatoria mediada por la producción de lipocortina, proteína que inhibe la cascada de síntesis de moléculas proinflamatorias desde el ácido araquidónico y afecta a la regulación de los isoenzimas dependientes de la ciclooxigenasa. También poseen una actividad inmunomoduladora, al inhibir la función linfocitaria y la expresión del receptor Fc de las inmunoglobulinas.

La utilización de los glucocorticoides (GC) en el tratamiento de la AR no deja de tener un cierto grado de controversia. Su papel terapéutico podría ser doble (20):

a) terapia puente sintomática mientras se alcanza el efecto terapéutico de los FAME (esta acción sería similar, aunque de mayor potencia, que la de los AINE clásicos).

b) algunos autores defienden su papel como modificadores de la enfermedad.

En el primer aspecto, los GC son superiores al placebo y similares o superiores a los AINE en el control de la actividad de la AR (21). En el segundo, han sido varios los ensayos clínicos, controlados con placebo que ponen de manifiesto que el uso de GC a dosis bajas, en AR de reciente comienzo (menos de 3 años de evolución de la enfermedad), puede retrasar la aparición de lesiones radiológicas, y prevenir con ello la progresión del daño estructural (22) (23) (24). Esta última propiedad nunca ha sido demostrada para los AINE.

Por ello, es útil indicar el tratamiento con GC a dosis bajas (<10 mg/día de prednisona o equivalente) como terapia modificadora de los síntomas, y también de la enfermedad, en la AR de reciente comienzo, siempre en combinación con un FAME. Los GC no pueden nunca sustituir al FAME salvo en la AR del anciano seronegativa, no erosiva, bien sea en su forma rizomiélica o en el síndrome S3PE (sinovitis simétrica

seronegativa con edema blando que deja fovea). En cualquier estadio de la AR está justificada la utilización de GC orales a dosis bajas como terapia sintomática antiinflamatoria potente hasta que los FAME ejerzan su acción.

A dosis equivalentes, todos los GC ejercen un mismo nivel de eficacia en la AR. Tampoco existen evidencias claras de un mejor perfil de toxicidad para un fármaco concreto de este grupo, siempre que se comparen dosis equivalentes. En general, se recomienda, para el tratamiento de la AR, utilizar una dosis única diaria, administrada a primera hora de la mañana, para minimizar al máximo la interferencia con el ritmo circadiano de síntesis del cortisol. Una vez conseguido el control se puede reducir la dosis de forma progresiva. Si se han utilizado dosis fraccionadas durante el día, se debe pasar primero a una toma única matutina. Nunca se debe realizar la suspensión brusca de la medicación desde las dosis plenas antiinflamatorias, por el riesgo de precipitar una insuficiencia córtico-suprarrenal.

La utilización prolongada de GC orales puede incrementar el riesgo de desarrollar una pérdida rápida de masa ósea, que ya padece de por sí el enfermo con AR por otros motivos (baja actividad física, efecto de la inflamación articular crónica mantenida). Por ello se aconseja introducir estrategias terapéuticas de prevención de este efecto nocivo cuando el período de tratamiento con GC orales supere los 3 meses. Se debe asociar, como mínimo, calcio y vitamina D, y valorar otras intervenciones (especialmente bifosfonatos).

La inyección intraarticular de GC puede resultar de gran utilidad para el tratamiento de los pacientes con AR en los que, a pesar de una buena respuesta terapéutica a la medicación oral con FAME, persisten algunas articulaciones inflamadas. En estas situaciones la infiltración puede eliminar la actividad y evitar el ascenso de la dosis del FAME o tener que recurrir a otras alternativas terapéuticas, generalmente más tóxicas. Esta estrategia ha demostrado, además, tener eficacia para reducir el daño articular en la articulación infiltrada (25).

3. FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD

Los FAME, también llamados fármacos antirreumáticos de acción lenta (FARAL), constituyen un grupo heterogéneo de fármacos, no desarrollados inicialmente para el tratamiento de la artritis reumatoide y con mecanismos de actuación poco o mal conocidos en lo que respecta a su acción farmacológica en esta enfermedad (de hecho en la mayoría de ellos su utilización inicial fue empírica). Estos fármacos necesitan, tras el inicio de su administración, de un intervalo cronológico variable hasta ejercer su acción terapéutica. Son agentes potencialmente tóxicos, lo que obliga a extremar los controles periódicos de seguridad (26).

a) Metotrexato (MTX): análogo estructural del ácido fólico que constituye, hoy día, el patrón de referencia para el uso de FAME en la AR. Se absorbe por vía oral, independientemente de la presencia de alimentos, en forma variable según la cuantía de la dosis. Las dosis bajas se absorben mejor, por lo que a partir de 15-17,5 mg/semana se recomienda utilizar la vía parenteral, subcutánea o intramuscular.

Se utiliza, en la AR, en administraciones semanales; se suele comenzar por una dosis de 7,5 mg/7 días; a las 4 semanas se puede incrementar a 15 mg/7 días y, a las 8 semanas, se subiría hasta 20-25 mg/día, siempre en ausencia de toxicidad.

Se deben administrar siempre suplementos semanales de ácido fólico (5-10 mg/semana) 24 h después de su administración.

Son numerosos los estudios (27) (28) que han demostrado la eficacia del MTX en el tratamiento de la AR. En todos ellos el fármaco ha demostrado su capacidad para mejorar los parámetros clínicos de la enfermedad (tales como el dolor

articular y la inflamación articular), las medidas de capacidad funcional y los reactantes de fase aguda. En muchas investigaciones se ha detectado, asimismo, un efecto beneficioso de este fármaco, a largo plazo, sobre el curso del deterioro radiológico articular, aunque menor que el que ejercen las terapias biológicas anti-TNF. Un estudio ha demostrado la capacidad del MTX para prolongar la esperanza de vida en pacientes con AR, por una posible capacidad para reducir la mortalidad cardiovascular de forma estadísticamente significativa (29).

Se puede administrar solo o en combinación con otros FAME y terapias biológicas. Existen evidencias de asociación de MTX con ciclosporina, hidroxiclороquina, sulfasalazina y de la llamada triple terapia (combinación de MTX, hidroxiclороquina y sulfasalazina).

Se consideran contraindicaciones absolutas para el tratamiento con MTX: el embarazo, el alcoholismo, la hepatitis B o C y la cirrosis. Son contraindicaciones relativas la insuficiencia renal, la enfermedad pulmonar crónica y la infección activa no asociada a síndrome de Felty. Puede disminuir la respuesta a la vacunación.

b) Sulfasazina (SSZ): la sulfasalazina (salicilulfapiridina) empezó a ser utilizada en el tratamiento de la AR por sus propiedades antiinflamatorias y antimicrobianas. Se emplea por vía oral a dosis iniciales de 1.500 mg/día. Si tras 4-6 semanas de tratamiento no se obtiene respuesta se puede incrementar la dosis hasta un máximo de 3 gr/día.

Su eficacia en la AR ha sido demostrada en estudios bien diseñados y controlados con placebo (30). Un metaanálisis de 8 de estos estudios demuestra cómo la SSZ es capaz de reducir en los pacientes con AR la rigidez matutina, el número de articulaciones dolorosas e inflamadas y la intensidad del dolor articular (31). No está definitivamente aclarado si la SSZ sola es capaz de retrasar o prevenir el deterioro articular erosivo en la AR. Es más eficaz que la hidroxiclороquina, el oro oral y la azatioprina, en el tratamiento de la AR (32). La supervivencia de la SSZ es del 25% a los 5 años. Esta cifra es superior a la de la hidroxiclороquina e inferior a la del MTX.

c) Leflunomida (LEF): se administra a dosis de 20 mg/día, aunque en casos de toxicidad o intolerancia se puede reducir la dosis a 10 mg/día.

Ha sido aprobada para el tratamiento de la AR como monoterapia o en combinación con MTX. Puede ser combinada con MTX en pacientes con AR y respuesta inadecuada al MTX, que no son candidatos al tratamiento con la triple terapia (MTX+SSZ+hidroxiclороquina), hasta pasar a una terapia biológica (33) (34).

d) Antipalúdicos: vienen siendo utilizados en el tratamiento de las colagenosis, incluyendo la AR, desde que Payne comprobó la eficacia de la quinina en el tratamiento del lupus cutáneo en el año 1894. Se utilizan fundamentalmente fármacos de síntesis, derivados de las 4-aminoquinolonas: cloroquina (CQ) e hidroxiclороquina (HCQ). La quinacrina se emplea menos por el riesgo de teñir de amarillo la piel en los tratamientos prolongados.

La dosis inicial recomendada para el tratamiento de la AR es de 6,5 mg/Kg/día para la HCQ (400 mg/día) y de 3 mg/Kg/día para la CQ (250 mg/día). Ambos agentes se pueden administrar en toma única diaria o en 2 tomas. Su efecto terapéutico comienza a las 2-6 semanas y alcanza su pico máximo a los 3-6 meses. Si se consigue el efecto terapéutico y no aparece toxicidad se recomienda mantener el tratamiento de forma indefinida, aunque se pueden reducir las dosis.

En la AR los antipalúdicos se suelen utilizar como monoterapia en los pacientes con enfermedad leve o moderada (35). Se pueden combinar con otros FAME, como MTX y/o SSZ en caso de enfermedad más activa (36). Los antimaláricos son capaces de ejercer un control de la actividad clínica articular y de disminuir las exacerbaciones a largo plazo (37). También permiten reducir la dosis de GC.

e) Ciclosporina (CS): ha sido aprobada para el tratamiento de la AR como monoterapia o en combinación con MTX (38),

(39), (40), (41), (42). Es un péptido lipofílico de 11 aminoácidos, aislado a partir de un hongo.

El uso de CS está contraindicado en pacientes con AR que padezcan simultáneamente neoplasias, hipertensión arterial no controlada, insuficiencia renal, infecciones de repetición o inmunodeficiencias primarias o secundarias. Se debe prestar especial cuidado en la indicación de CS en pacientes mayores de 65 años, obesos, con hipertensión arterial controlada, anomalías del recuento sanguíneo (excepto el síndrome de Felty) y/o, sometidos a tratamientos con fármacos que interaccionen con la CS.

Para minimizar el riesgo de reacciones adversas y complicaciones se debe utilizar la dosis mínima eficaz. Los cambios del régimen de dosificación se realizarán lentamente. Se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de CS, aunque la toxicidad renal puede aparecer con niveles del fármaco en rango terapéutico. La dosis inicial recomendada para la AR son 2,5 mg/Kg de peso/día, repartida en dos tomas. Esta dosis es válida tanto para la monoterapia como si se combina con MTX. Si no aparece una respuesta clínica adecuada y no hay problemas de seguridad, se puede incrementar, a razón de 0,5 a 0,75 mg/Kg/día, a intervalos de cada 1-2 meses. La dosis máxima recomendada para el tratamiento de la AR es de 4 mg/Kg/día. Una vez conseguida la eficacia clínica se aconseja reducir la dosis a razón de 0,5 mg/Kg/día cada 1 o 2 meses, hasta alcanzar la dosis mínima eficaz. Por el contrario, si a los 6 meses de tratamiento no se ha obtenido respuesta se debe suspender la CS.

RECOMENDACIONES PRÁCTICAS PARA EL USO DE LOS FAME EN LA AR

Se aconseja que todos los pacientes con AR sean tratados con un FAME tan pronto como se establezca el diagnóstico clínico de la enfermedad. Cuanto menor sea el tiempo transcurrido desde el comienzo de los síntomas de la AR y el inicio del tratamiento con FAME mayor es la probabilidad de respuesta terapéutica, con reducción de la actividad clínica, prevención del daño radiológico y de la discapacidad (43).

El tratamiento inicial recomendado para todos los sujetos que no hayan sido tratados anteriormente con ningún FAME es el MTX, por su buen perfil de eficacia y toxicidad. Las ventajas del MTX frente a otros FAME son la comodidad de su pauta posológica (lo que facilita el cumplimiento de la terapia por el paciente), su perfil de seguridad extensamente conocido y una menor tasa de abandonos a medio-largo plazo. Por estas razones se debe considerar al MTX como piedra angular del tratamiento farmacológico modificador de la enfermedad en la AR de inicio.

Si no es posible indicar el MTX se debe tener claro que todos los pacientes con AR deben iniciar otro FAME tan pronto como sea posible en el curso de la enfermedad, con la finalidad de controlar los síntomas y signos del proceso, así como de retrasar su progresión radiológica.

Si se detectara una respuesta insatisfactoria al MTX, una vez alcanzadas las dosis máximas y asegurada su biodisponibilidad con las formulaciones de uso parenteral de este fármaco, se recomienda utilizar LEF o SSZ, como segundo escalón terapéutico, salvo que existan datos de mal pronóstico (en cuyo caso se aconseja utilizar un anti-TNF), en tratamiento de sustitución o asociado al MTX. Las mismas consideraciones son aplicables a los casos de toxicidad al MTX.

Una vez iniciado cualquier FAME, se debe evaluar la respuesta utilizando el índice DAS 28. También es preciso monitorizar la toxicidad del tratamiento. Es preciso, ante la primera indicación de un primer FAME para la AR, evaluar la eficacia del tratamiento o su toxicidad, en un plazo máximo de 2-3 meses. Como consecuencia de esta valoración puede proceder el cambio a un segundo FAME si hay indicios de toxicidad o no se consigue el objetivo terapéutico (DAS28<3,2) (44).

El tratamiento combinado de FAME clásicos puede ser más eficaz que la monoterapia con los mismos en la artritis

de inicio. La pauta de combinación de FAME que demuestra mayor eficacia, en la artritis de inicio, es la conocida como triple terapia (MTX+SSZ+HCQ) o la llamada pauta COBRA (terapia combinada de MTX y SSZ con GC a altas dosis iniciales, con un descenso escalonado posterior del tratamiento). El estudio BeSt y otros ensayos han puesto de manifiesto que la combinación de MTX y una terapia biológica (infliximab), en la AR de inicio, es superior a la monoterapia secuencial con FAME y a la terapia combinada en adición escalonada, en cuanto a la prevención del daño radiológico. Este conocimiento abre una nueva perspectiva en el tratamiento de la AR de inicio, que precisa ser confirmada por el método científico. Y ésta es de suponer que, en pacientes con AR de inicio, sin tratamiento previo con FAME, tras conseguir una respuesta terapéutica mantenida y sostenida con la combinación de MTX y una terapia biológica anti-TNF, dicha respuesta se puede mantener en el tiempo, suprimiendo el anti-TNF y manteniendo el MTX.

4. TERAPIAS BIOLÓGICAS

Las terapias biológicas incluyen todos aquellos fármacos que actúan sobre dianas terapéuticas específicas dentro del proceso patogénico de la enfermedad. Los principales agentes de este grupo aprobados por la EMEA y/o FDA hasta la fecha ejercen su efecto bloqueando citoquinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa (TNF), interleuquina-1) o moléculas de superficie implicadas en la activación y las señales de reconocimiento intercelular (CD20 en los linfocitos B, CD80 y CD86 en los linfocitos T). El advenimiento de esta clase terapéutica nos ha proporcionado instrumentos muy eficaces para el control de los procesos inflamatorios articulares, modificando su historia natural y frenando la progresión del daño estructural que desencadenan, en pacientes con fallo a los FAME tradicionales o con problemas de toxicidad derivados del uso de los mismos.

AGENTES ANTI-TNF

a) Adalimumab (ADL) (45), (46), (47): anticuerpo monoclonal completamente humanizado de clase IgG1 que inhibe el TNF. Se administra por vía subcutánea cada 14 días. Es eficaz en el tratamiento de la AR de inicio y de larga evolución, refractaria a MTX y otros FAME. Su asociación (40 mg/2 semanas) con MTX en escalada rápida de dosis ralentiza la progresión radiológica de la AR, tras 52 y 104 semanas de tratamiento. Se ha documentado que la combinación de ADL con otros FAME distintos del MTX es eficaz en el control clínico del proceso y en el mantenimiento/mejoría de la capacidad funcional (48).

b) Etanercept (ETN) (49) (50) (51) es una proteína de fusión obtenida mediante ingeniería genética recombinante. Su uso por vía subcutánea en monoterapia es clínicamente eficaz en pacientes con AR establecida y fallo o respuesta parcial con MTX. En pacientes con AR de inicio (menos de 3 años de evolución de la enfermedad) y vírgenes de metotrexato, ejerce un efecto clínico sobre el dolor y la inflamación más rápidamente que el metotrexato, aunque a medio y largo plazo similar. Sin embargo, en la AR de inicio, es capaz de frenar la progresión del daño estructural con mayor intensidad y eficacia que el MTX. En sujetos con AR de larga duración y fallo a múltiples FAME (más de 1 y menos de 4) el ETN es capaz de controlar efectivamente los síntomas y signos inflamatorios a largo plazo. Combinado con MTX es clínicamente más eficaz que la monoterapia con MTX a largo plazo; además la combinación es más eficaz en la prevención de las erosiones y el pinzamiento articular.

c) Infliximab (INF) (52) (53) (54) es un anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico (humano/murino) dirigido contra el TNF. Se administra por vía intravenosa cada 6 u 8 semanas, en combinación con MTX, tras dos dosis iniciales, separadas por 14 días. En pacientes con AR establecida, activa a pesar de tratamiento previo con MTX, su combinación con MTX origina

un rescate de eficacia clínica para los pacientes, una mejoría de la capacidad funcional y un retraso en la progresión radiográfica. En pacientes con AR de inicio (más de 3 meses y menos de 3 años de evolución de la enfermedad) que no han sido tratados previamente con MTX, la combinación de INF y MTX es beneficiosa para el control clínico, la mejoría de la función física y el retraso de la progresión del daño articular, comparativamente con los que reciben sólo MTX. Su combinación con otro FAME distinto del MTX (LEF, azatioprina, CSA) puede tener una eficacia comparable a la asociación con MTX. Sin embargo, estas combinaciones pueden originar más efectos secundarios, especialmente infecciones graves, o, para el caso de la LEF, reacciones cutáneas y vasculitis.

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTI-TNF

A la hora de exponer los efectos indeseables de los anti-TNF hay que tener en cuenta que estos fármacos se han utilizado sobre todo en pacientes con AR moderada-grave que, ya de por sí, tienen un riesgo mayor que la población normal para padecer una mayor frecuencia de infecciones, linfomas y enfermedad cardiovascular.

El registro español de reacciones adversas a las terapias biológicas (BIOBADASER) (55) encuentra una mayor incidencia de *infecciones* en los pacientes con AR que reciben anti-TNF. Este aumento se relaciona especialmente con determinadas comorbilidades: diabetes mellitus, dosis altas de GC, empleo concomitante de otros inmunosupresores. Las infecciones se suelen localizar en el tracto respiratorio superior e inferior, y en el tracto genitourinario. Habitualmente, son debidas a estafilococo dorado y a gérmenes Gram-negativos. No se recomienda el uso de los agentes anti-TNF en pacientes con antecedentes de infecciones de repetición o sepsis. Tampoco se debe comenzar un tratamiento con estos fármacos si existe una infección activa. Se ha descrito también una mayor frecuencia de herpes zoster.

Un estudio observacional encontró una mayor incidencia de tuberculosis (TB) en pacientes con AR que recibían fármacos anti-TNF (56). En la mayoría de los casos, la TB aparecía a los 3 meses de iniciado el tratamiento, lo cual sugiere reactivación de una TB latente, y se presentaba con un patrón infrecuente (extrapulmonar, TB diseminada). Por ello, se aconseja realizar, de forma previa al inicio de un agente anti-TNF, un cribaje de infección TB latente. Si se diagnostica una TB latente se debe valorar la relación riesgo/beneficio y realizar una quimioprofilaxis con isoniazida o rifampicina, antes de comenzar el tratamiento (57).

Los fármacos anti-TNF no se deben utilizar, en pacientes con hepatitis B crónica por el riesgo de reactivación (58).

Antes de comenzar el tratamiento con agentes anti-TNF se debe vacunar al paciente contra la gripe y el neumococo (59). Una vez iniciado éste no se deben utilizar vacunas que contengan gérmenes vivos (60) (61). Para disminuir el riesgo de infección cuando el paciente va a ser sometido a una cirugía mayor se aconseja suspender el fármaco anti-TNF, aunque no existe un acuerdo universal sobre el tiempo en que debe ser interrumpida la terapia.

Estudios de cohortes de pacientes incluidos en bases de datos de seguimiento de la seguridad en diversos países no parecen encontrar un incremento del riesgo de desarrollar *neoplasias sólidas* en pacientes tratados con anti-TNF (59). No sucede lo mismo con los linfomas, para los que parece estar incrementado el riesgo.

Los efectos adversos leves más frecuentes son las reacciones locales en el lugar de la inyección, con ETN y ADL y las infusionales con INF (59) (62). Se han descrito casos raros de pancitopenia y anemia aplásica. También se ha relacionado el tratamiento con anti-TNF con la aparición de neuritis óptica, esclerosis múltiple y otros trastornos desmielinizantes (63). Por ello no se aconseja su uso en pacientes con historia personal y/familiar de estos trastornos neurológicos.

Los 3 agentes anti-TNF pueden desencadenar la aparición de anticuerpos antinucleares, anti-DNA y anticardiolipina, aunque no

parecen incrementar el riesgo de lupus inducido, lupus eritematoso sistémico, vasculitis u otras complicaciones autoinmunes (62).

No se recomienda usar los fármacos anti-TNF en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva de clase III-IV de la NYHA, ni en los grados I-II que presenten una fracción de eyección disminuida (62). Tampoco es recomendable su administración a pacientes con enfermedad pulmonar intersticial subyacente, por el riesgo de empeoramiento y desenlace fatal.

- **Anakinra (ANK)** (64) (65): es un antagonista del receptor humano de la IL-1 producido por tecnología recombinante. Ha sido aprobado para el tratamiento de la AR activa del adulto rebelde a terapia con MTX. Aunque el fármaco es útil en estas situaciones su eficacia en la reducción del número de articulaciones inflamadas y dolorosas, en el frenado de la progresión del daño estructural y en la mejoría de la función física parece inferior a los agentes bloqueadores del TNF. Tampoco se tiene mucha evidencia de la eficacia de ANK a largo plazo. Este último hecho unido a su perfil de eficacia más discreto y a la incomodidad que supone el tener que inyectarlo diariamente por vía subcutánea, han relegado la utilización del ANK a una posición marginal, en el tratamiento de la AR. El ANK parece ser de gran utilidad en el tratamiento de la enfermedad de Still del adulto.

Como precauciones especiales debemos tener en cuenta que está contraindicado en infecciones activas o crónicas y tumores, que no debe asociarse a anti-TNF y no es recomendable el uso de vacunas con gérmenes vivos.

- **Rituximab (RTX)** (66) (67): es un anticuerpo monoclonal humano-murino anti-CD20 que causa depleción de células B. El RTX combinado con el MTX ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la AR activa, con factor reumatoide positivo, en aquellos pacientes que presentan una respuesta insatisfactoria a los FAME. En cuanto a la dosis más adecuada, los estudios demuestran que 2 dosis de 1.000 mg separadas 15 días proporcionan una mejor respuesta clínica, sin incrementar de forma significativa los efectos secundarios. Debe evaluarse la eficacia del RTX en los pacientes con AR temprana y en los pacientes que nunca recibieron MTX ni otros FAME. En Europa ha sido aprobado para su uso en pacientes con AR activa que han presentado una respuesta inadecuada a, al menos, un fármaco anti-TNF, o que tienen contraindicaciones para el empleo de estos últimos.

Las reacciones infusionales son frecuentes, especialmente tras la primera infusión y potencialmente graves.

Como precauciones especiales debemos tener en cuenta que está contraindicado si hay infecciones crónicas y activas. Se debe prestar especial atención a la infección por virus de la hepatitis B. No se debe administrar en caso de insuficiencia cardiaca grave y está contraindicado el uso de vacunas con gérmenes vivos.

- **Abatacept (ABT)** (68) (69): modulador selectivo de la coestimulación de las células T. Existe evidencia de metaanálisis que apoya la eficacia a las 24 y 52 semanas (10mg/kg en infusiones mensuales) en combinación con MTX en pacientes con una mala respuesta a MTX u otro FAME. Dosis inferiores (2,5 mg/kg) son menos eficaces. También ha demostrado utilidad terapéutica en pacientes con AR y una respuesta inadecuada a terapia anti-TNF. Se precisan estudios que definan el papel de este agente en la AR temprana, así como en pacientes que nunca recibieron FAME. En Europa la indicación aprobada y registrada es la AR activa que ha recibido, al menos, un fármaco anti-TNF.

Se ha observado un mayor riesgo de infecciones y efectos adversos en pacientes con EPOC. Su uso está contraindicado si existen infecciones crónicas y activas y no se deben administrar durante el tratamiento vacunas con gérmenes vivos.

CONSIDERACIONES SOBRE EL USO DE FÁRMACOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

- La *Sociedad Española de Reumatología* ha establecido normas de consenso (figura 2), con base en la evidencia cien-

tífica, para la priorización y jerarquización de las alternativas terapéuticas disponibles para el tratamiento de las artropatías inflamatorias (70). En este sentido, la SER recomienda, para el tratamiento de la AR, probar de entrada al menos un FAME clásico, básicamente el MTX, solo o en combinación.

Si no hay respuesta o se detecta intolerancia o problemas de seguridad, con el/los FAME probados en la primera línea de tratamiento, se indicará una terapia biológica anti-TNF. En pacientes con enfermedad muy activa y agresiva, con signos de mal pronóstico y rápida evolución del daño estructural, puede indicarse de entrada, ya desde el momento del diagnóstico, la terapia anti-TNF, generalmente combinada con MTX (salvo que exista contraindicación o problemas de toxicidad con este último). Esto es así, porque la combinación de un anti-TNF con MTX exhibe (de forma reiterada, en los ensayos clínicos realizados en la artritis de inicio) un poder de retraso y frenado del daño articular radiológico, superior del MTX aislado.

Si el paciente recibe un inhibidor del TNF y presenta actividad moderada o severa se deben barajar las siguientes opciones:

- Optimizar el tratamiento asociando un FAME (preferentemente MTX) si no se habían combinado,

- Cambiar la dosis o vía de administración del FAME (especialmente MTX)

- Aumentar la dosis/intervalo de administración del antagonista del TNF

- Cambiar a otro inhibidor del TNF.

Si fracasa todo lo anterior o existe contraindicación/intolerancia a antagonistas del TNF la estrategia recomendada es cambiar a una terapia biológica no inhibidora del TNF (ANK, ABT, RTX). En España, dadas las condiciones de registro de ABT y RTX, el uso de estos agentes estaría indicado en pacientes con AR con actividad al menos moderada, con:

- 1) Fallo a MTX o a la administración secuencial de otros FAME (no más de 2) solos o en combinación, y

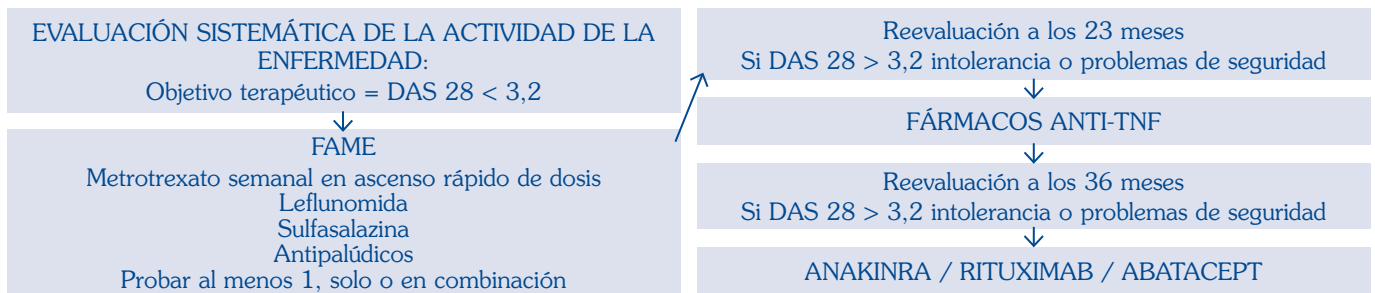
- 2) fracaso en la consecución del objetivo terapéutico con, al menos, un anti-TNF.

-El *American College of Rheumatology* recomienda el uso de FAME solos o en combinación para los pacientes con AR de inicio con actividad leve o moderada (71). En los pacientes con AR de comienzo en los que se detecte una alta actividad de la enfermedad y factores de mal pronóstico, independientemente de que hayan utilizado o no antes un tratamiento con FAME, el ACR recomienda usar agentes biológicos anti-TNF combinados con MTX, como terapia de primera línea.

En la AR de duración intermedia o prolongada aconseja usar los agentes anti-TNF en aquellos individuos con respuesta previa inadecuada al MTX (solo o en combinación), con actividad moderada de la enfermedad y factores de mal pronóstico, y también para los sujetos con alta actividad del proceso, independientemente del pronóstico. Considera que los agentes anti-TNF son eficaces para la mejoría de la actividad de la enfermedad y de la capacidad funcional, y para el frenado de la progresión del deterioro radiológico cuando se utilizan solos o en combinación con MTX, en pacientes con AR de inicio o en los que presentan una enfermedad evolucionada refractaria al MTX. Las consideraciones del ACR sobre el uso de ABT o RTX no son aplicables a nuestro país por las circunstancias de registro de su indicación para la AR en Europa. Finalmente, el documento del ACR insiste sobre la inutilidad y posibles perjuicios derivados de la combinación entre terapias biológicas: no mejoran el perfil de eficacia e inducen un riesgo añadido de toxicidad.

Se recomienda consultar la ficha técnica oficial de cada fármaco de los expuestos en este documento antes de proceder a su utilización en cada paciente concreto con AR. El tratamiento de esta enfermedad debe ser manejado por médicos entrenados y habituados al manejo de las enfermedades inflamatorias crónicas articulares de naturaleza autoinmune y a los fármacos, como los que se exponen en este documento, complejos y difíciles de aplicar.

Figura 2. Recomendaciones de la SER para el tratamiento de la AR.



REFERENCIAS

- Carmona L, Villaverde V, Hernández-García C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41(1):88-95.
- Scott DL, Pugner K, Kaarela K, Doyle DV, Woolf A, Holmes J et al. The links between joint damage and disability in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39(2):122-132.
- Blumberg SN, Fox DA. Rheumatoid arthritis: guidelines for emerging therapies. *Am J Manag Care* 2001; 7(6):617-626.
- Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003; 108(24):2957-63.
- Boers M, Dijkmans B, Gabriel S, Maradit-Kremers H, O'Dell J, Pincus T. Making an impact on mortality in rheumatoid arthritis: targeting cardiovascular comorbidity. *Arthritis Rheum* 2004; 50(6):1734-9.
- Ekblom A. Epidemiology of lymphoma development in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34(5 Suppl1):28-30.
- Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(4):290-297.
- Visser H, le CS, Vos K, Breedveld FC, Hazes JM. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46(2):357-365.
- Kirwan J, Byron M, Watt I. The relationship between soft tissue swelling, joint space narrowing and erosive damage in hand x-rays of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001; 40(3):297-301.
- OMERACT. Conference on Outcomes measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. Proceedings. Maastricht, The Netherlands, April 29-May 3, 1992. *J Rheumatol* 1993; 20(3):527-591.
- OMERACT. Reduced joint counts in rheumatoid arthritis clinical trials. American College of Rheumatology Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum* 1994; 37(4):463-464.
- Prevoo ML, Van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38(1):44-48.
- Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38(6):727-735.
- Rodríguez-Valverde V A-GJAJ. Segunda actualización del consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la terapia biológica en la Artritis Reumatoide. *Rev. Esp. Reumatol.* 2004; 31(6):394-401.
- Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002; 46(6):1443-50.
- Choy EH, Scott DL, Kingsley GH, Williams P, Wojtulewski J, Pappasavvas G et al. Treating rheumatoid arthritis early with disease modifying drugs reduces joint damage: a randomised double blind trial of sulphasalazine vs diclofenac sodium. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20(3):351-358.
- Simon LS, Weaver AL, Graham DY, Kivitz AJ, Lipsky PE, Hubbard RC et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282(20):1921-1928.
- Schnitzer TJ, Truitt K, Fleischmann R, Dalgin P, Block J, Zeng Q et al. The safety profile, tolerability, and effective dose range of rofecoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. Phase II Rofecoxib Rheumatoid Arthritis Study Group. *Clin Ther* 1999; 21(10):1688-1702.
- Emery P, Zeidler H, Kvien TK, Guslandi M, Naudin R, Stead H et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet* 1999; 354:2106-2111.
- van Gestel AM, Laan RF, Haagsma CJ, van de Putte LB, van Riel PL. Oral steroids as bridge therapy in rheumatoid arthritis patients starting with parenteral gold. A randomized double-blind placebo controlled trial. *Br J Rheumatol* 1995; 34(4):347-351.
- Criswell LA, Saag KG, Sems KM, Welch V, Shea B, Wells G et al. Moderate-term, low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001158.
- Kirwan JR, Byron M, Dieppe P, Eastmond C, Halsey J, Hickling P et al. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N Eng J Med* 1995; 333(3):142-6.
- Van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertsz van Reesema DR, Bijlsma JW. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 2002; 136(1):1-12.
- Rau R, Wassenberg S, Zeidler H. Low dose prednisolone therapy (LDTP) retards radiographically detectable destruction in early rheumatoid arthritis - preliminary results of a multicenter, randomized, parallel, double blind study. *Z Rheumatol* 2000; 59(Suppl 2):II90-II96.
- Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9430):263-269.
- Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, Felson DT. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. *Arthritis Rheum* 2000; 43(1):22-29.
- Weinblatt M, Kaplan H, German BF. Methotrexate in rheumatoid arthritis: a five-year prospective multicentre study. *Arthritis Rheum* 1994; 37:1492-1501.
- Maravic M, Bologna C, Daures JP. Radiologic progression in early rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *J Rheumatol* 1999; 26:262-270.
- Choi HK, Hernan MA, Seeger JD. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002; 359: 1173-1781.
- Carroll GJ, Will RK, Bredahl PD, Tinsley LM. Sulphasalazine versus penicillamine in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1989; 8(6): 251-5.
- Nuver-Zwart IH, Van Riel PLCM, Van de Putte LBA, Grignau FWJ. A double blind comparative study of sulphasalazine and hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: evidence of an earlier effect of sulphasalazine. *Ann Rheum Dis* 1989; 48(5): 389-95.
- Capell HA, Maiden N, Madhok R, Hampson R, Thomson EA. Intention to treat analysis of 200 patients with rheumatoid arthritis 12 years after random allocation to either sulphasalazine or penicillamine. *J Rheumatol* 1998; 25(10): 1880-6.
- Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, Rozman B, Kvien TK, Larsen A et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. European Leflunomide Study Group. *Lancet* 1999; 353(9149):259-266.
- Li EK, Tam LS, Tomlinson B. Leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 2004; 26(4):447-459.
- Heijde DM, Riel PL, Nuver-Zwart IH, Grignau FW, Putte LB. Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1989; 1(8646): 1036-8.
- O'Dell JR, Leff R, Paulsen G et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46(5):1164-70.
- Van der Heijde DMFM, Van Riel PLCM, Nuver-Zwart IH, Van de Putte LBA. Alternative methods for analysis of radiographic damage in a randomized, double blind, parallel group clinical trial comparing hydroxychloroquine and sulphasalazine. *J Rheumatol* 2000; 27(2): 535-8.
- Forre O, Bjerkhoel F, Salvesen CF, Berg KJ, Rugstad HE, Saelid G, et al. An open, controlled, randomized comparison of cyclosporine and

- azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis: a preliminary report. *Arthritis Rheum* 1987; 30(1): 88-92.
39. Rijthoven AWAM, Dijkmans BAC, Goei The HS, Meijers KAE, Montnor-Beckers ZLBM, Moolenburgh JD, et al. Comparison of cyclosporine and D-penicillamine for rheumatoid arthritis: a randomized, double blind, multicenter study. *J Rheumatol* 1991; 18(6): 815-20.
 40. Drosos AA, Voulgari PV, Papadopoulos IA, Politi EN, Georgiou PE, Zikou AK. Cyclosporine A in the treatment of early rheumatoid arthritis: a prospective, randomized 24-month study. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16(6): 695-701.
 41. Tugwell P, Pincus T, Yocum D, Stein M, Gluck O, Kraag G, et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995; 333(3): 137-41.
 42. Marchesoni A, Battafarano N, Arreghini M, Panni B, Gallazzi M, Tosi S. Radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a 12-month randomized controlled study comparing the combination of cyclosporin and methotrexate with methotrexate alone. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42(12):1545-9. 298.
 43. Tsakonas E, Fitzgerald AA, Fitzcharles MA, Cividino A, Thorne JC, M'Seffar A et al. Consequences of delayed therapy with second-line agents in rheumatoid arthritis: a 3 year followup on the hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis (HERA) study. *J Rheumatol* 2000; 27(3):623-9.
 44. van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PL. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum* 1998; 41(10):1845-1850.
 45. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48(1):35-45.
 46. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Kavanaugh AF, Chartash EK, Segurado OG. Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(6):753-759.
 47. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006; 54(1):26-37.
 48. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Adalimumab and rheumatoid arthritis. Ottawa, ON: CCOHTA; 2003.
 49. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343(22):1586-93.
 50. Blumenauer B, Judd M, Cranney A, Burls A, Coyle D, Hochberg M et al. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD004525.
 51. Cohen JD, Zaltini S, Kaiser MJ, Bozonnet MC, Jorgensen C, Daures JP et al. Secondary addition of methotrexate to partial responders to etanercept alone is effective in severe rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(2):209-10.
 52. Lipsky PE, Van der Heijde DMFM, St. Clair W, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1994; 343(22): 1594-1602.
 53. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric antitumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999; 354(9194): 1932-9.
 54. Blumenauer B, Judd M, Wells G, Burls A, Cranney A, Hochberg M et al. Infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD003785.
 55. L Carmona, JJ Gómez-Reino, R González, Grupo de Estudio BIOBADASER. Registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas (BIOBADASER): Informe de la situación a 14 de enero de 2005. *Reumatol Clin*, 2005; 1(2):95-111
 56. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003; 48(8):2122-7
 57. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gómez E, Mola EM et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005; 52(6):1766-72. Chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2005; 42(3):315-322.
 58. Calabrese LH, Zein NN, Vassilopoulos D. Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(8):983-989.
 59. Scott DL, Kingsley GH. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2006; 355(7):704-712.
 60. Rodríguez-Valverde V A-GJAJ. Segunda actualización del consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la terapia biológica en la Artritis Reumatoide. *Rev Esp Reumatol* 2004; 31(6):394-401.
 61. Crum NF, Lederman ER, Wallace MR. Infections associated with tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84(5):291-302
 62. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Bijlsma JW et al. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor {alpha} (TNF{alpha}) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2005. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 Suppl 4:iv2-14.
 63. Ledingham J, Wilkinson C, Deighton C. British Thoracic Society (BTS) recommendations for assessing risk and managing tuberculosis in patients due to start anti-TNF-{alpha} treatments. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(10):1205-1206.
 64. Bresnihan B, Newmark R, Robbins S, Genant HK. Effects of anakinra monotherapy on joint damage in patients with rheumatoid arthritis. Extension of a 24-week randomized, placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 2004; 31(6):1103-11.
 65. Calabrese LH, Nazario M, Parent M. Anakinra treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother* 2002; 36(7-8):1204-9.
 66. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006; 54(9):2793-2806.
 67. Higashida J, Wun T, Schmidt S, Naguwa SM, Tuscano JM. Safety and efficacy of rituximab in patients with rheumatoid arthritis refractory to disease modifying antirheumatic drugs and anti-tumor necrosis factor-alpha treatment. *J Rheumatol* 2005; 32(11):2109-2115.
 68. Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibilía J, Shergy W et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase IIb, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52(8):2263-71.
 69. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, bud-Mendoza C et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144(12):865-876.
 70. Rodríguez - Valverde V, Cáliz Cáliz R, Álvaro-Gracia JM, Marengo de la Fuente JL, Mulero Mendoza J, Tornero Molina J et al. III Actualización del consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre terapias biológicas en Artritis Reumatoide. *Reumatol Clin* 2006; 2 (supl.2): S52-S59.
 71. Saag KG, Teng GG, Patear NM, Anuntiyi J, Finney C, Curtis JR et al. American Collage of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59(6): 762-784.

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Gómez Rebenaque R, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Fernández Agüero I, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Complejo Hospitalario de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altogracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Santa Bárbara, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Hospital Virgen de la Salud de Toledo, Hospital Nacional de Parapléjicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. C/Huérfanos Cristinos 5. Toledo 45005. Teléfono: 925/27.43.90 Fax: 925/27.41.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2408

D.L.: GU-141-2000