



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Estudio Comparativo de los Fármacos Anti-TNF α
(Infliximab, Adalimumab y Etanercept) en el Tratamiento de
Patologías Reumatoides de Origen Inflamatorio en Pacientes
Mayores y Menores de 65 Años**

**Dña. María Del Mar Ruiz Jiménez
2019**



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS FÁRMACOS ANTI-TNF α
(INFLIXIMAB, ADALIMUMAB Y ETANERCEPT) EN EL
TRATAMIENTO DE PATOLOGÍAS REUMATOIDES DE
ORIGEN INFLAMATORIO EN PACIENTES MAYORES Y
MENORES DE 65 AÑOS**

D^a María Del Mar Ruiz Jiménez

2019



ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS FÁRMACOS ANTI-TNF α (INFLIXIMAB, ADALIMUMAB Y ETANERCEPT) EN EL TRATAMIENTO DE PATOLOGÍAS REUMATOIDES DE ORIGEN INFLAMATORIO EN PACIENTES MAYORES Y MENORES DE 65 AÑOS

Tesis para optar al grado de Doctor en Farmacia

Presentada por

D^a María del Mar Ruiz Jiménez

Dirigida por

Prof. Dra. D^a Matilde Campos Aranda

Dra. D^a Olga García Molina

Prof. Dr. D. Jose Antonio Marínez Martínez

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Escuela Internacional de Doctorado

Murcia 2019

AGRADECIMIENTOS

Estas palabras se las dedico a todas las personas que me han apoyado y han confiado en mí a lo largo de este proyecto.

En primer lugar dar las gracias a mis directores:

D^a Matilde Campos gracias por brindarme esta oportunidad para aprender de ti, de tu forma de implicarte y de la pasión que le pones a todo lo que haces. Por servirme de inspiración y motivación durante todas esas horas de trabajo juntas.

D^a Olga García directora, compañera y amiga. Muchas gracias por la confianza depositada en mí desde el principio y por transmitirme tus valiosos conocimientos y tu actitud infatigable ante el trabajo.

D. José Antonio Martínez gracias por tu implicación y por tu disponibilidad en todo momento.

A mi jefa D^a Amelia de la Rubia, por ser la impulsora de todo.

A mi familia, especialmente a mis padres, porque me han dado lo más valioso e importante, mi formación, sin ellos nada de esto hubiera sido posible.

A todos mis amigos, por vuestro apoyo y comprensión, en especial a mi amiga Carmen, por ser compañera de batalla en el mundo de la investigación y uno de los pilares en el que sosteneme cada día a lo largo de este camino no siempre fácil.

A todos vosotros, GRACIAS.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	18
1.1 INMUNOLOGÍA GENERAL	20
1.1.1 Anticuerpos monoclonales	22
1.1.2 Principales citoquinas implicadas en los procesos de AR, APs y EA	24
1.1.3 Descripción de la enfermedad y posible etiología.....	25
1.1.4 Papel del TNF α en las enfermedades reumatoides de origen inflamatorio	33
1.1.5 Epidemiología.....	35
1.1.6 Diagnóstico y tratamiento	37
1.1.6.1 Factores que condicionan la respuesta al tratamiento.....	49
1.1.6.2 Clasificación de los fármacos anti-reumaticos.	54
1.1.6.3 Definición de los fármacos anti-reumaticos.....	54
1.1.6.4 Seguridad de los fármacos anti-TNF α	62
1.2 FISIOPATOLOGÍA DEL ENVEJECIMIENTO	65
1.3 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LOS FÁRMACOS ANTI-TNF α	69
1.4 JUSTIFICACION	76
2. OBJETIVOS	77
3. MATERIAL Y MÉTODOS	79
3.1 Población	80
3.2 Diseño del estudio	80
3.3 Tamaño de la muestra	80
3.4 Variables del estudio	81
3.4.1 Variables demográficas.....	81
3.4.2 Variables propias del estudio	81
3.5 Métodos estadísticos.....	83
3.6 Normas éticas	83
4. RESULTADOS	85
5. DISCUSIÓN	131
6. CONCLUSIONES	147
7. BIBLIOGRAFÍA	149

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Importancia del sistema inmunológico en la salud y en la enfermedad	20
Tabla 2: Conjunto de variables y puntuación de cada una de las variables para el cómputo global. Un paciente será clasificado de AR si la suma total es igual o superior a 6	39
Tabla 3: Cuestionarios para la detección precoz de la APs	40
Tabla 4: Criterios CASPAR para la clasificación de la APs	40
Tabla 5: Herramientas de evaluación para la APs	42
Tabla 6: Criterios modificados de Nueva York para EA	44
Tabla 7: Mecanismos de acción de los principales FAME sintéticos	56
Tabla 8: Actuaciones previas y monitorización de las terapias biológicas con fármacos anti-TNF α	63
Tabla 9: Factores que pueden influir en la PK/PD de los fármacos en la población anciana.....	67
Tabla 10: Resumen de las principales características de los fármacos anti-TNF α utilizados para el tratamiento de la AR	70
Tabla 11: Distribución de los pacientes en función de la edad	87
Tabla 12: Distribución de los pacientes en función de la línea de tratamiento	88
Tabla 13: Distribución de los pacientes ≥ 65 años en función de la línea de tratamiento.....	89
Tabla 14: Distribución de los pacientes < 65 años en función de la línea de tratamiento.....	90
Tabla 15: Distribución de los pacientes en función de la vía de administración.....	91
Tabla 16: Motivos de suspensión de los fármacos anti-TNF α	92
Tabla 17: Motivos de suspensión de los fármacos anti-TNF α en pacientes ≥ 65 años ..	93
Tabla 18: Motivos de suspensión de los fármacos anti-TNF α en pacientes < 65 años ..	94
Tabla 19: Principales reacciones adversas registradas en el global de la muestra	95
Tabla 20: Principales reacciones adversas registradas en pacientes ≥ 65 años.....	96
Tabla 21: Principales reacciones adversas registradas en pacientes < 65 años.....	97
Tabla 22: Suspensión de los tratamientos.....	100

Tabla 23: Suspensión del tratamiento por fármaco	101
Tabla 24: Cambio de línea por falta de efectividad	102
Tabla 25: Duración de los tratamientos de al menos diez años	110
Tabla 26: Duración de los tratamientos de al menos diez años agrupados en IV y SC	110
Tabla 27: Trastornos cardíacos en pacientes ≥ 65 años	113
Tabla 28: Trastornos cardíacos en pacientes ≥ 65 años agrupados en IV y SC	113
Tabla 29: Trastornos respiratorios en pacientes ≥ 65 años	115
Tabla 30: Trastornos renales y urinarios en pacientes ≥ 65 años	115
Tabla 31: Trastornos renales y urinarios en pacientes ≥ 65 años agrupados en IV y SC	116
Tabla 32: Trastornos de la sangre en pacientes ≥ 65 años	117
Tabla 33: Trastornos de la sangre en pacientes ≥ 65 años agrupados en IV y SC	117
Tabla 34: Astenia en pacientes ≥ 65 años	119
Tabla 35: Astenia en pacientes ≥ 65 años agrupados en IV y SC	119
Tabla 36: Trastornos metabólicos en pacientes ≥ 65 años	121
Tabla 37: Trastornos metabólicos en pacientes ≥ 65 años agrupados en IV y SC	121
Tabla 38: Infecciones en pacientes < 65 años	123
Tabla 39: Infecciones en pacientes < 65 años agrupados en IV y SC	123
Tabla 40: Trastornos del sistema nervioso en pacientes < 65 años	125
Tabla 41: Astenia en pacientes < 65 años	125
Tabla 42: Astenia en pacientes < 65 años agrupados en IV y SC	126
Tabla 43: Trastornos metabólicos en pacientes < 65 años	127
Tabla 44: Trastornos metabólicos en pacientes < 65 años agrupados en IV y SC	127
Tabla 45: Neoplasias en en pacientes < 65 años	129
Tabla 46: Neoplasias en en pacientes < 65 años agrupados en IV y SC	129

ÍNDICE DE FIGURAS Y
GRÁFICOS

Figura 1: Inmunidades innata y adaptativa	21
Figura 2: Generación de hibridomas y anticuerpos monoclonales	23
Figura 3: Principales células y citoquinas implicadas en la AR	25
Figura 4: Patogenia de la erosión reumatoide	27
Figura 5: Vías de señalización de citoquinas involucradas en la AR	34
Figura 6: Algoritmo terapéutico de la AR de la SER (Sociedad Española de Reumatología)	47
Figura 7: Factores que influyen sobre la adherencia al tratamiento en pacientes crónicos (adaptado de Lehmann A et al)	53
Figura 8: Mecanismos de acción de los distintos FAME	55
Figura 9: Molécula de infliximab	59
Figura 10: Molécula de etanercept	60
Figura 11: Molécula de adalimumab	61
Gráfico 1: Distribución de los pacientes en función de la edad	87
Gráfico 2: Distribución de los pacientes en función de la línea de tratamiento	88
Gráfico 3: Distribución de los pacientes ≥ 65 años en función de la línea de tratamiento	89
Gráfico 4: Distribución de los pacientes < 65 años en función de la línea de tratamiento	90
Gráfico 5: Distribución de los pacientes en función de la vía de administración	91
Gráfico 6: Evolución de la prescripción de los fármacos anti-TNF α	98
Gráfico 7: Suspensión de los tratamientos	100
Gráfico 8: Función de supervivencia acumulada de los tres tratamientos (Kaplan-Meier)	104
Gráfico 9: Función de supervivencia acumulada de los tres tratamientos (Kaplan-Meier) en pacientes ≥ 65 años	105

Gráfico 10: Función de supervivencia acumulada de los tres tratamientos (Kaplan-Meier) en pacientes <65 años	106
Gráfico 11: Función de supervivencia acumulada del fármaco adalimumab (Kaplan-Meier) en pacientes mayores y menores de 65 años.....	107
Gráfico 12: Función de supervivencia acumulada del fármaco infliximab (Kaplan-Meier) en pacientes mayores y menores de 65 años	108
Gráfico 13: Función de supervivencia acumulada del fármaco etanercept (Kaplan-Meier) en pacientes mayores y menores de 65 años.....	109
Gráfico 14: Proporción de tratamientos cuya duración es superior a 10 años.....	111
Gráfico 15: Aparición de trastornos cardíacos en pacientes ≥ 65 años	114
Gráfico 16: Aparición de trastornos renales y urinarios en pacientes ≥ 65 años.....	116
Gráfico 17: Aparición de trastornos de la sangre en pacientes ≥ 65 años.....	118
Gráfico 18: Aparición de astenia en pacientes ≥ 65 años	120
Gráfico 19: Aparición de trastornos metabólicos en pacientes ≥ 65 años.....	122
Gráfico 20: Aparición de infecciones en pacientes <65años.....	124
Gráfico 21: Aparición de astenia en pacientes <65años	126
Gráfico 22: Aparición de trastornos metabólicos en pacientes <65años.....	128
Gráfico 23: Aparición de neoplasias en pacientes <65años	130

ABREVIATURAS

ACR: Instituto Americano de Reumatología, del inglés American College of Rheumatology

ADCC: Citotoxicidad Mediada por Células Dependiente de Anticuerpo, del inglés Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

AIJ: Artritis Idiopática Juvenil

AINE: Antiinflamatorio No Esteroideo

APC: Células Presentadoras de Antígenos, del inglés Antigen Presenting Cells

APs: Artritis Psoriásica

AR: Artritis Reumatoide

ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

ASI: Articulaciones Sacroilíacas

ASQoL: Calidad de Vida de la Espondilitis Anquilosante

Ax-SpA: Espondiloartritis Axial, del inglés Axial Spondyloarthritis

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

BASMI: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index

CASPAR: Criterios de Clasificación para la Artritis Psoriásica

CDC: Citotoxicidad Dependiente de Anticuerpo, del inglés Antibody-dependent cytotoxicity

CHO: Cultivo de Células de Ovario de Hámster Chino

COX: Ciclooxygenasa

CPDAI: Índice de Actividad de la Enfermedad Psoriásica Compuesta

CU: Colitis Ulcerosa

CYP: Citocromo P

DAPSA: Índice de Actividad de la Enfermedad para la Artritis Psoriásica

DAS: Puntuación de la Actividad de la Enfermedad, del inglés Disease Activity Score

DIP: Articulaciones Interfalángicas Distales, de inglés Distal Interphalangeal Joints

EA: Espondilitis Anquilosante

EC: Enfermedad de Crohn

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado

EI: Enfermedades Inflamatorias

EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal

ELISA: Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas, del inglés Enzyme Linked Immunosorbent Assay

EPISER: Estudio de Prevalencia e Impacto de la Sociedad Española de Reumatología

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

EULAR: Liga Europea contra el Reumatismo, del inglés European League Against Rheumatism

Fab: Fragmento de unión al antígeno

FAME: Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad

Fc: Fragmento de región cristalizabile

FOXP3: Factor de la Transcripción, del inglés Fork Head Box P3

FR: Factor Reumatoide

GM-CSF: Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos y Macrófagos

GRAPPA: Grupo de Investigación y Evaluación de Psoriasis y Artritis Psoriásica

HAQ: Health Assesment Questionnaire

HAT: Hipoxantina, Aminopterina, Timidina

HGPRT: Hipoxantina Guanina Fosforribosil Transferasa

HLA: Antígeno Leucocitario Humano, del inglés Human Leukocyte Antigen

IFN: Interferón

Ig: Inmunoglobulina

ILAR: Liga internacional contra el reumatismo, del inglés International League Against Rheumatism

IMM: Inmunomoduladores

INE: Instituto Nacional de Estadística

IV: Intravenoso

LEF: Leflunomida

LES: Lupus Eritematoso Sistémico

Mab: Anticuerpo monoclonal, del inglés Monoclonal Antibodies

MTX: Metotrexato

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPGL: Ligando de la Osteoprotegerina, del inglés osteoprotegerin ligand

PASE: Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation

PASI: Psoriasis Area and Severity Index

PASQ: Psoriatic and Arthritis Screening Questionnaire

PCR: Proteína C Reactiva

PEST: Psoriatic Epidemiology Screening Tool

PS: Psoriasis

PsAJAI: Índice de Actividad Articular de la APs

PSARC: Psoriatic Arthritis Response Criteria

QOL: Calidad de Vida, del inglés Quality Of Life

RAM: Reacción Adversa Medicamentosa

RFA: Reactantes de Fase Aguda

RM: Resonancia Magnética

SC: Subcutáneo

SJC: Recuento de Articulaciones Tumefactas, del inglés Swollen Joint Count

SS: Síndrome de Sjögren

SSZ: Sulfasalazina

TB: Tuberculosis

Th: T helper

TJC: Recuento de Articulaciones Dolorosas, del inglés Tender Joint Count

TK: Timidina Kinasa

TNF: Factor de Necrosis Tumoral

TOPAS: Toronto Psoriatic Arthritis Screening Questionnaire

VSG: Velocidad de Sedimentación Globular

1. INTRODUCCIÓN

La inmunología es una ciencia relativamente moderna que está revolucionando la medicina actual y generando cambios impensables en el tratamiento de enfermedades como la AR (Artritis Reumatoide) en la que se vienen utilizando fármacos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y las sales de oro entre otros. Es cierto que para esta enfermedad tan degenerativa e incapacitante que puede generar un gran dolor e incluso la depresión de los pacientes afectados, también se han utilizado inmunosupresores para su tratamiento, por lo que ya se intuía que tenía carácter de enfermedad autoinmune, aunque bien es cierto que no se llegó a describir hasta principios del siglo XIX, sin embargo existen datos que nos indican que hace miles de años ya existía en las tribus de los indígenas de Norte América.

Una de las preocupaciones principales de la inmunología actual no sólo es establecer los principios fundamentales de los mecanismos de la respuesta inmunitaria, sino también investigar la aplicación de dichos principios a nuestra comprensión de la enfermedad y al desarrollo de nuevas terapias. En los últimos años estamos asistiendo a una inmensa cantidad de conocimientos fruto de las investigaciones en el campo de la inmunología sin parangón en otras ramas partiendo del descubrimiento de los anticuerpos monoclonales que Cesar Milstein y su grupo nos dieron a conocer en los setenta del siglo pasado, después siguieron un sinfín de descubrimientos sobre las células de nuestras defensas, así como de las interrelaciones que la inmunidad tiene con el Sistema Nervioso Central, hasta llegar finalmente a la inmunoterapia del cáncer y a la base de las terapias prometedoras T-Cars. Todos estos descubrimientos son la base para tratar enfermedades muy complejas. También debemos mencionar el conocimiento que poseemos de las citoquinas y más concretamente del Factor de Necrosis Tumoral (TNF) que son la base de la patogénesis de las enfermedades que vamos a estudiar en este trabajo.

1.1 INMUNOLOGÍA GENERAL:

El término inmunidad deriva de la palabra latina *immunitas*, que hace alusión a la protección legal de los senadores romanos. Continuamente oímos términos como inmunidad parlamentaria, inmunidad diplomática, etc. que hace referencia al establecimiento de un sistema de defensa por si alguien ataca o intenta atacar a los que poseen dicha condición. Volviendo al terreno que nos ocupa, que es el biológico, hace referencia a la protección frente a la enfermedad, de modo que si algo nos ataca reaccionamos con una respuesta denominada inmunitaria.

La función fisiológica del sistema inmunitario es la defensa contra los microorganismos, agentes extraños no infecciosos como son los antígenos y productos de células dañadas que pueden desencadenar una respuesta inmune.

Para entender un poco mejor la patogénesis de las enfermedades reumatóides de origen inflamatorio debemos conocer cómo actúa la inmunidad. Nuestro sistema inmune no sólo nos protege frente a la invasión de agentes extraños sino también de los posibles fallos en los controles del crecimiento y diferenciación de nuestras propias células¹.

Papel del sistema inmune	Trascendencia
Defensa contra las infecciones.	Una inmunidad deficiente conlleva una mayor susceptibilidad a infecciones, como ocurre con el SIDA. La vacunación refuerza las defensas inmunitarias y protege contra las infecciones.
Defensa contra tumores.	Potencial para la inmunoterapia del cáncer.
El sistema inmunológico puede dañar las células e inducir inflamación patológica.	Las respuestas inmunitarias son la causa de enfermedades alérgicas, autoinmunes y otras enfermedades inflamatorias.
El sistema inmunológico reconoce y responde a los injertos de tejidos y a las proteínas recién introducidas.	Las respuestas inmunes son barreras para el trasplante y las terapias génicas.

Tabla 1: Importancia del sistema inmunológico en la salud y en la enfermedad¹.

Sin embargo, se dan situaciones en las que los mecanismos que normalmente nos protegen de la infección y eliminan agentes extraños, pueden provocar lesiones tisulares y enfermedades e incluso nuestras propias moléculas son capaces de desencadenar respuestas contra nosotros mismos de tipo inflamatorio y muy destructivas a las que denominamos respuestas autoinmunes, que son la base de las enfermedades autoinmunes².

La defensa contra los microorganismos está mediada por las reacciones tempranas de la inmunidad innata y las respuestas tardías de la inmunidad adaptativa, tal y como se muestra en la figura 1:

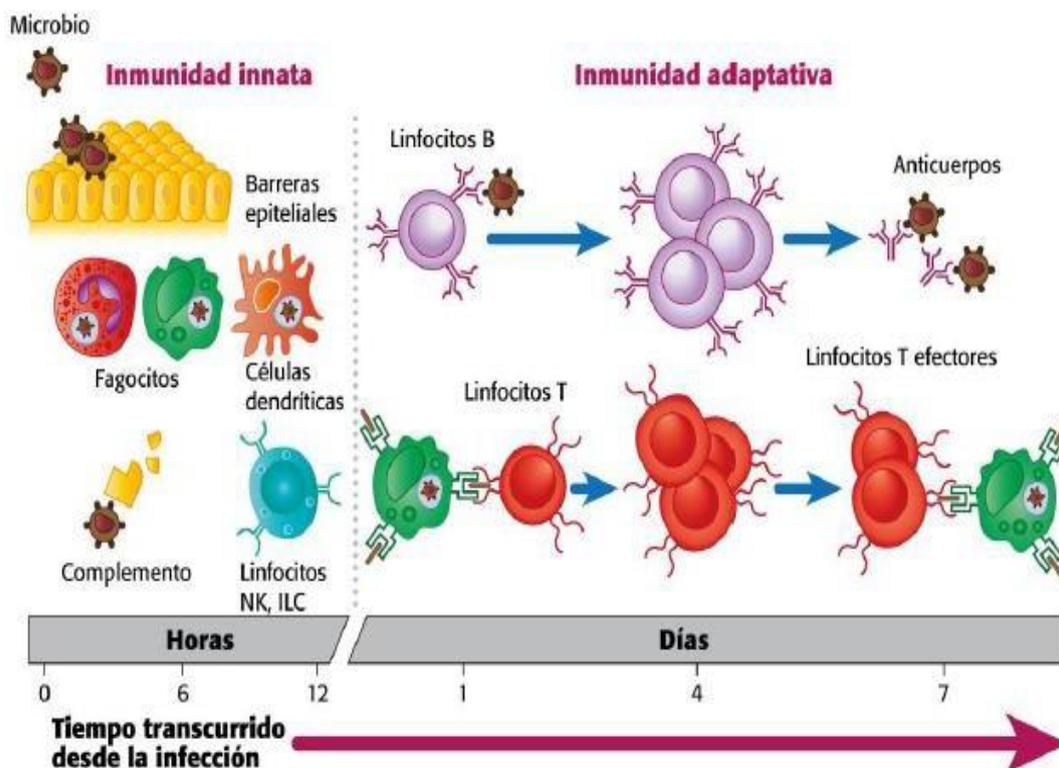


Figura 1: Inmunidades innata y adaptativa¹.

Ambas respuestas no operan independientemente, sino que están interrelacionadas, llegando a constituir un todo integrado que opone una estrategia de barreras sucesivas a los agentes patógenos.

La inmunidad innata se denomina así, haciendo referencia a que nacemos con ella y constituye la primera línea de defensa contra los microorganismos. Consta de mecanismos de defensa celulares y bioquímicos que existen antes incluso de la

infección y que pueden responder con rapidez frente a ella. Por otro lado, la respuesta inmune adaptativa surge como respuesta a la infección y se adapta a ella, se desarrolla a lo largo de la vida y va aumentando la capacidad del huésped de defenderse a sí mismo.

Las citocinas son un grupo de proteínas secretadas con estructuras y funciones diversas, que regulan y coordinan muchas de las actividades de las células que componen las inmunidades tanto innata como adaptativa.

La estimulación de la inflamación aguda es una vía principal por la que el sistema inmunitario innato se enfrenta a las infecciones y a las lesiones tisulares, que no es más que la acumulación de leucocitos, proteínas plasmáticas y líquido derivados de la sangre en un tejido extravascular infectado o dañado, siendo el papel principal de la inflamación el de contener el lugar del daño, localizar la respuesta y restaurar el tejido.

1.1.1 Anticuerpos monoclonales:

El conocimiento de que un clon de linfocitos B produce un anticuerpo de una sola especificidad se ha explotado para producir anticuerpos monoclonales (Mabs), uno de los avances técnicos más importantes en la inmunología con implicaciones de gran alcance para la medicina clínica y la investigación.

Los Mabs se obtienen de un animal inmunizado con un antígeno y se fusionan con células de mieloma para producir un hibridoma, dando lugar a células de mieloma y células híbridas del hibridoma. Las células de mieloma son deficientes en enzimas como la Timidina Kinasa (TK) o la Hipoxantina Guanina Fosforibosil Transferasa (HGPRT). Los productos de la fusión del hibridoma son cultivados en medios con HAT (Hipoxantina, Aminopterina y Timidina) donde las células mielómicas son eliminadas ya que en dicho medio solo crecerán los hibridomas que posteriormente se clonarán y se seleccionará aquel clon de células que fabrique el anticuerpo deseado³.

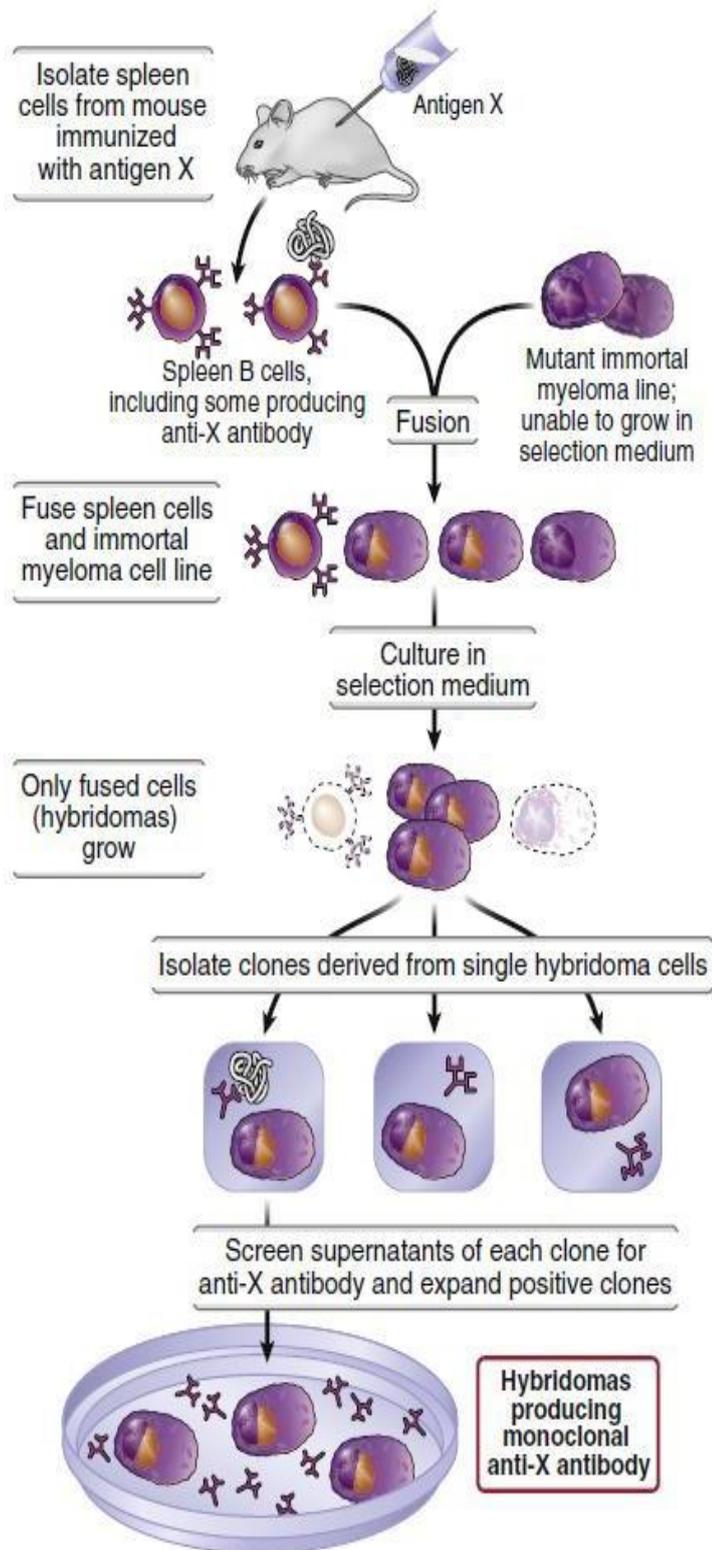


Figura 2: Generación de hibridomas y anticuerpos monoclonales¹.

1.1.2 Principales citoquinas implicadas en los procesos de Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica y Espondilitis Anquilosante:

La interleuquina 8 (IL-8) es un importante factor quimiotáctico de linfocitos T. La presentación del antígeno sobre la superficie de las APC (células presentadoras de antígenos) activa los linfocitos Th1, que inducen la secreción por parte de los macrófagos, de citoquinas como el TNF, el interferón gamma y la interleuquina 23 (IL-23). Esta última citoquina estimula la proliferación de linfocitos Th17, que inicia la liberación de interleuquina 17 (IL-17). Todas estas citoquinas atraen monocitos y neutrófilos a la epidermis, que junto con la interleuquina 16 (IL-16) son responsables de la estimulación de queratinocitos y formación de pústulas en la psoriasis.

La IL-6 en la AR promueve la proliferación de linfocitos Th17 y reprime al FOXP3, un factor regulador de la transcripción que participa directamente en la función de las células reguladoras T CD4+ y que se sintetiza por los linfocitos T reguladores de la respuesta inmune. La IL-1 promueve la resorción ósea, la liberación de prostaglandina E2 y metaloproteasas, mientras que la IL-15 produce en la AR un aumento del nivel de citoquinas en sinergia con la IL-12 activando neutrófilos e inhibiendo la apoptosis de fibroblastos sinoviales y produciendo reclutamiento y mantenimiento de los linfocitos T memoria.

En la EA las principales citoquinas implicadas son la IL-1 y la IL-23¹.

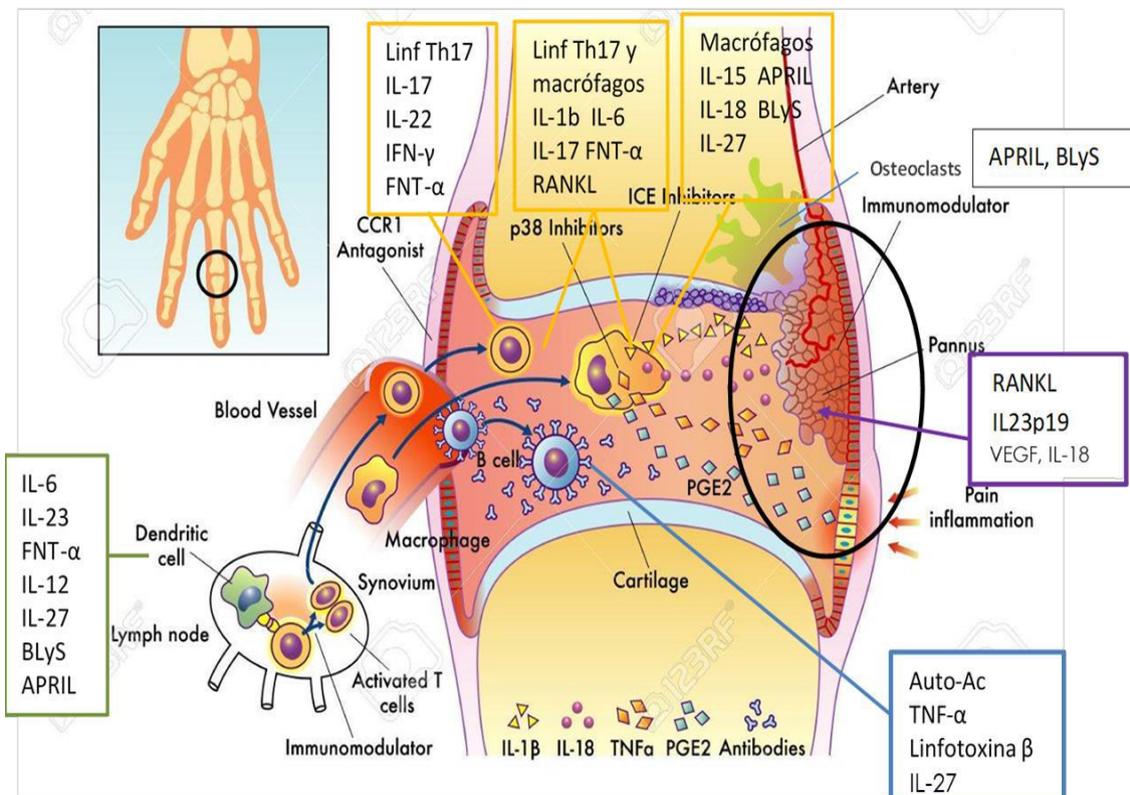


Figura 3: Principales células y citoquinas implicadas en la AR⁴.

1.1.3 Descripción de la enfermedad y posible etiología:

Las enfermedades inflamatorias (EI) crónicas constituyen un grupo muy variado de patologías, de entre las que cabe destacar por su frecuencia:

- El reumáticas: Artritis Reumatoide (AR), Espondilitis Anquilosante (EA) y Artritis Psoriásica (APs).
- El intestinales: Enfermedad de Crohn (EC) y Colitis Ulcerosa (CU).
- El dermatológicas: Psoriasis (Ps).

Todas ellas presentan manifestaciones clínicas diversas pero comparten mecanismos moleculares comunes en su patogénesis ya que todos están mediados por

fenómenos inflamatorios entre los que están directamente implicados mecanismos de desregulación de las citoquinas proinflamatorias.

Nuestro trabajo se centra en las tres primeras, que son la AR, EA y APs, las cuales tienen un gran impacto tanto sanitario como social. Aunque su espectro clínico es muy heterogéneo, en un número significativo de pacientes puede verse afectada gravemente su calidad de vida y se asocian con una mayor morbi-mortalidad. Todo esto conlleva una importante carga socioeconómica en términos de costos laborales, debido a la mayor incidencia de estas enfermedades en el rango de edad de 20 a 60 años y al gasto en atención médica y dependencia social, particularmente en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, este escenario ha cambiado gracias a una transformación en el enfoque tanto diagnóstico como terapéutico⁵.

Estas tres enfermedades parecen tener una etiopatología de base autoinmune inflamatoria claramente establecida, no obstante, el agente que desencadena dicha respuesta, virus o bacteria, es todavía una incertidumbre. La base central es una estimulación de la respuesta inmune con una alteración de la regulación del equilibrio. Están comprometidos gran variedad de órganos y el papel del TNF está establecido.

La Artritis Reumatoide (AR) y la Artritis Psoriásica (APs) se definen como enfermedades inflamatorias crónicas caracterizadas por daño articular y discapacidad física. Se trata de trastornos sistémicos que se acompañan de manifestaciones extra-articulares como fatiga, nódulos subcutáneos, afectación pulmonar, pericarditis, neuropatía periférica, vasculitis y anomalías hematológicas^{6,7}.

En muchos casos la AR comienza siendo una artritis idiopática juvenil (AIJ) y según el número de articulaciones afectadas puede ser oligoarticular, cuando afecta a pocas articulaciones (menos de 4) o poliarticular cuando se ven afectadas varias articulaciones (5 o más).

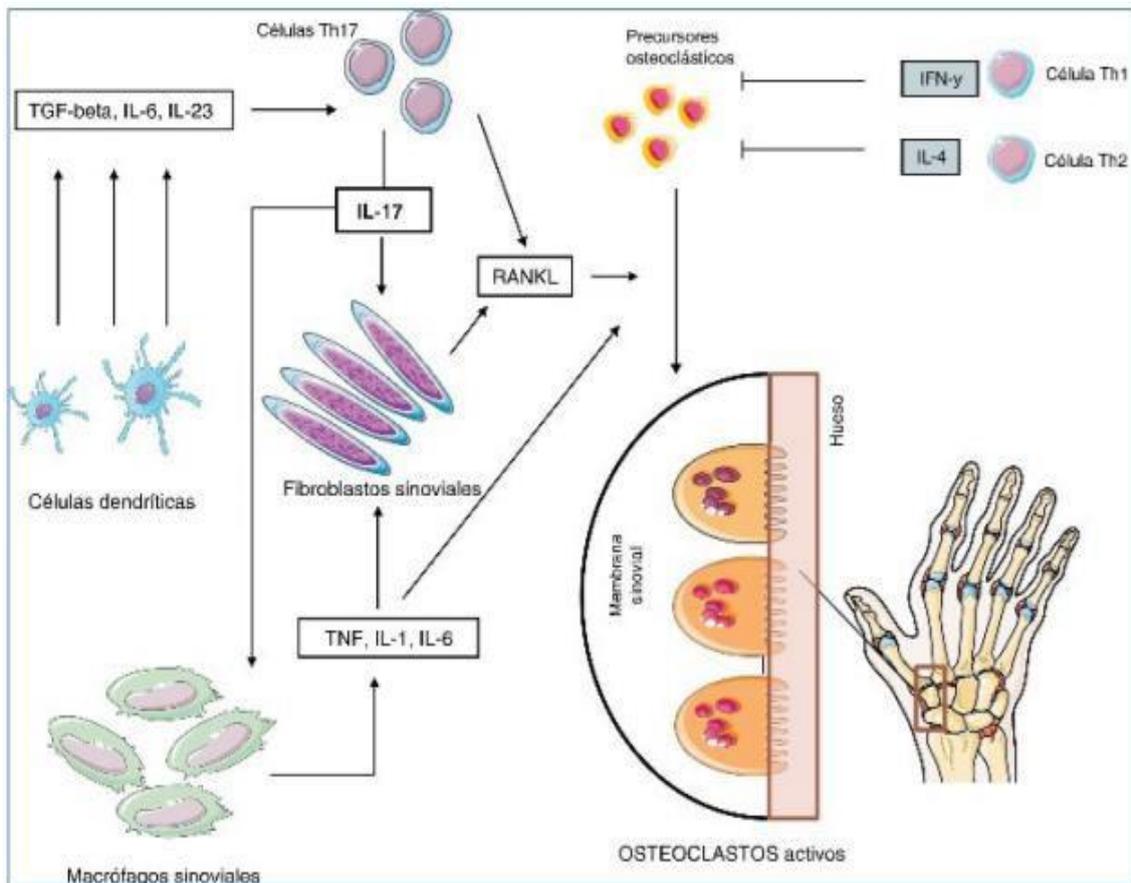


Figura 4: Patología de la erosión reumatoide⁸.

Hoy en día se sabe que la APs es una artritis inflamatoria progresiva crónica común entre los pacientes con psoriasis con resultados similares a la AR incluida la prevalencia de erosiones óseas y destrucción articular.

Por otro lado, la Espondilitis Anquilosante (EA) es un subtipo dentro de la espondiloartritis axial (ax-SpA)⁹, la cual se define como una artritis inflamatoria potencialmente discapacitante de la columna vertebral, que por lo general se manifiesta como dolor de espalda crónico y suele aparecer antes de los 45 años de edad. A menudo se asocia con una o más características extra articulares y peri articulares, que incluyen sinovitis, entesitis y dactilitis. También puede estar asociada con varias características no articulares como uveítis, psoriasis y enfermedad inflamatoria intestinal (EII). El enfermo con frecuencia porta el gen del antígeno leucocitario humano (HLA)-B27.

La EA es una forma potencialmente discapacitante de espondiloartritis seronegativa. El síntoma principal es el dolor espinal inflamatorio. Con el tiempo,

algunos pacientes desarrollan anquilosis e inmovilidad espinal. La patología afecta principalmente a las entesis, donde los ligamentos, tendones y cápsulas están unidos al hueso. Se observan tres procesos en dichas entesis, inflamación, erosión ósea y formación sindesmofita (espolón). Los principales factores causantes son genéticos, siendo el gen que codifica el HLA-B27 el más importante¹⁰. Afecta a adultos jóvenes con un pico de edad de inicio entre los 20 y los 30 años. Aunque clásicamente se considera una enfermedad de la columna vertebral, la artritis aguda transitoria de las articulaciones periféricas ocurre hasta en el 50% de los pacientes. Además, al igual que ocurre con la AR y la APs, otros órganos como los ojos, pulmones, corazón y riñones pueden verse afectados¹¹.

Manifestaciones clínicas:

Existen dos fenómenos en la AR y la APs, uno de inflamación articular y otro de destrucción articular con neo formación de vasos sanguíneos y células sinoviales, fibroblastos y macrófagos que destruirán el cartílago y el hueso. Se produce una trasudación del líquido sinovial con migración de linfocitos a la membrana sinovial y polimorfonucleares al líquido sinovial, mediado por moléculas de adhesión. Los linfocitos T son activados por un antígeno desconocido en las células presentadoras de antígenos y esto llevará a la activación del linfocito B que formará inmunoglobulinas (Ig) específicas; todo el proceso es mediado por multitud de citoquinas. Se activan las células Th1 que producen IL-1, 2 y TNF; también se atraen macrófagos que liberan IL-1, 6 y TNF. La concentración de TNF aumenta en el suero y en el líquido sinovial de los enfermos el cual juega un papel crucial en la infiltración celular y la formación del pannus en la articulación; existe aumento de IL-1, 6 y 8 que estimulan los fibroblastos y condrocitos. Estas células producen metaloproteinasas causantes de la destrucción ósea y cartilaginosa. La destrucción tisular y la infiltración de linfocitos en la sinovial producen neoantígenos, como el colágeno tipo II que cronifica el proceso; un autoanticuerpo típico de estas patologías es el factor reumatoide (FR).

El pannus se debe a la hiperplasia de la sinovial, que a su vez es debida a la inflamación crónica. Dicho pannus es una membrana engrosada hecha de tejido fibrovascular reactivo a la granulación que invade el cartílago y el hueso subyacentes.

La caderina-11 (molécula organizadora principal de la membrana sinovial) confiere la naturaleza invasora de los sinoviocitos similares a fibroblastos que constituyen el tipo de células más abundantes en el pannus⁸.

La enfermedad se manifiesta como poliartritis de pequeñas articulaciones y va progresando hasta afectar a las grandes articulaciones.

- *Manifestaciones articulares:* Las manifestaciones básicas de la enfermedad se caracterizan por dolor y tumefacción, deformidad y limitación funcional. Alrededor del 65% de los pacientes comienzan con síntomas como astenia y dolor musculoesquelético hasta que se evidencia la sinovitis. El dolor inflamatorio se caracteriza por ser continuo, más intenso en reposo, mejorar con el ejercicio, de predominio nocturno y acompañado de rigidez matutina. Comienza en manos y pies y va progresando a las rodillas y codos. Con frecuencia el paciente refiere fatiga o astenia asociada a fiebre vespertina y pérdida de peso.
- *Manifestaciones extraarticulares:* Al ser una enfermedad sistémica se puede ver comprometido cualquier órgano ó sistema. Son característicos de la enfermedad los nódulos cutáneos reumatoideos en zonas de apoyo en el 20-30% de los casos. Hasta el 50% de pacientes muestran afectación pulmonar (en forma de pleuritis, enfermedad intersticial difusa y BONO -bronquiolitis obliterante con neumonía organizada- que puede desencadenar en fibrosis pulmonar. Estas alteraciones pulmonares son las más comprometidas pudiéndose encontrar en los estadios más avanzados de la enfermedad una supervivencia del 50% a los 5 años de evolución.

La afectación del sistema nervioso es más frecuente en el sistema nervioso periférico que en el sistema nervioso central con neuropatías (síndrome del túnel carpiano}, mononeuritis multiple.

Las alteraciones oculares también son frecuentes en forma de epiescleritis y escleritis. Alteraciones vasculares en forma de vasculitis reumatoide (acra, cutánea o sistémica) entre el 1-10% de los pacientes alcanzando el 25% en el análisis de

necropsias. Conlleva una mortalidad entre el 30-50% a los 5 años de evolución cuando aparecen en las fases tempranas de la enfermedad.

Por otro lado, los pacientes con EA refieren dolor espinal de tipo inflamatorio. Las radiografías revelan cambios erosivos en las esquinas de los cuerpos vertebrales en las primeras etapas de la enfermedad, y el crecimiento de espolones óseos conocidos como sindesmofitos en etapas posteriores. Cuando dichos sindesmofitos se fusionan con el cuerpo vertebral adyacente, la columna aparece como una sola pieza y se describe como espina de bambú. Dentro de las manifestaciones clínicas de la enfermedad, cabe destacar⁹:

- Síntomas musculo esqueléticos: La ax-SpA se caracteriza por la afectación de la columna, las articulaciones sacroilíacas (ASI), las articulaciones periféricas, las entesis y los dedos, aunque los órganos extraesqueléticos también pueden verse afectados. La afectación de la médula espinal y de las ASI es lo que produce el típico dolor inflamatorio de espalda. La afectación de la columna vertebral es más extensa en la EA y puede provocar complicaciones como fracturas y compromiso neurológico en un número reducido de pacientes.

Las principales características musculoesqueléticas incluyen:

- Afectación espinal y sacroilíaca.
- Afectación de cadera y hombro.
- Artritis periférica en articulaciones distintas a la de la cadera y el hombro.
- Inflamación costovertebral, manubrioesternal, esternoclavicular y costochondral.
- Inflamación de entesis extra espinales.
- Dactilitis.
- Dolor en la zona baja de la espalda y en el cuello: El dolor de espalda que presentan la mayoría de los pacientes cursa al menos con cuatro de las siguiente cinco características:
 - Edad de inicio anterior a los 40 años.
 - De inicio insidioso.
 - Mejora con el ejercicio.

- No mejora con reposo.
 - Dolor durante la noche, con mejoría al levantarse.
-
- Movilidad espinal deteriorada: Las anomalías estructurales de las vértebras son mucho más severas en los casos de EA avanzada comparada con la axSpA no radiográfica. En la EA el último proceso de fusión espinal conduce a un deterioro extremo de la movilidad espinal y también a la expansión del tórax. En un estudio de seguimiento de 51 pacientes que fue realizado de 1948 a 1980, la deformidad espinal moderada y severa estuvo presente en un 15 y un 18% respectivamente de los pacientes durante el último año de observación. Y en un 41% de los pacientes se evidenció una restricción severa de la movilidad espinal.
 - Anormalidades posturales: Las anomalías posturales, especialmente la hipercifosis (joroba), se hacen evidentes en algunos pacientes con EA ya en los primeros 10 años de la enfermedad. La hipercifosis es causada por el acuñamiento de las vértebras torácicas. La típica postura encorvada de un paciente con EA avanzada es causada por una combinación de deformidad en la zona de flexión del cuello, cifosis torácica, pérdida de lordosis lumbar normal y deformidades en las zonas de flexión de las caderas. Sin embargo este fenómeno se observa únicamente en una minoría de los pacientes.
 - Dolor de nalgas: Se suele alternar entre los dos lados, aunque también puede ser unilateral. Es indicativo de la afectación de las articulaciones sacroilíacas. En un estudio de 101 pacientes con EA y 112 con dolor lumbar mecánico, el dolor alternante de las nalgas estaba presente en el 37% de los pacientes con EA y solo en el 12% de los pacientes con dolor lumbar mecánico.
 - Dolor de cadera: La afectación de la cadera provoca dolor en las articulaciones de la cadera y está presente entre el 25 y el 35% de los pacientes con EA. Se asocia con un mayor grado de discapacidad y un peor pronóstico. El síntoma típico es dolor en la ingle, pero, como ocurre con otros trastornos de la articulación de la cadera, el dolor puede remitirse al muslo medial o incluso a la rodilla. También se pueden desarrollar deformidades de flexión de las caderas. La afectación puede ser más severa en pacientes con inicio temprano de EA, los

cuales pueden tener mayor probabilidad de necesitar cirugía de reemplazo de cadera.

- Artritis periférica: En un estudio de 147 pacientes con EA, las articulaciones afectadas con mayor frecuencia fueron los tobillos (40%), caderas (36%), rodillas (29%), hombros (19%) y las articulaciones esternoclaviculares (14%). Los pacientes también pueden sufrir dolor en la articulación temporomandibular, pudiendo ser esta afectación más común de lo que generalmente se informa.
- Entesitis: La entesis es la zona de unión de los tendones y los ligamentos al hueso; Entesitis hace referencia a la inflamación de la entesis y es una característica clásica de la ax-SpA. Se manifiesta como dolor, rigidez y sensibilidad de las inserciones, generalmente sin mucha hinchazón.
- Dactilitis: se caracteriza por la hinchazón difusa de los dedos de los pies y/o de las manos. Aparece aproximadamente en el 6% de los pacientes.

A modo de resumen, estas tres patologías se pueden definir como enfermedades inflamatorias crónicas que cursan con daño articular y discapacidad física y se caracterizan por trastornos sistémicos acompañados de manifestaciones extra-articulares. Todas tienen una etiopatogenia de base autoinmune inflamatoria, pero no se conoce el agente desencadenante. Como principales manifestaciones articulares, destacan el dolor, la deformidad y la limitación funcional. Este dolor inflamatorio se caracteriza por ser continuo, más intenso en reposo, que mejora con el ejercicio y de predominio nocturno y rigidez matutina. Y como principales manifestaciones extra-articulares, decir que cualquier órgano o sistema puede verse comprometido destacando la afectación pulmonar, el sistema nervioso, las alteraciones oculares y las alteraciones vasculares.

1.1.4 Papel del TNF- α en las enfermedades reumatoides de origen inflamatorio:

Como ya hemos mencionado anteriormente, el proceso inflamatorio en estas enfermedades está regulado por una compleja red de citoquinas y quimiocinas que conducen a la activación y al mantenimiento de la respuesta inflamatoria activando a las células endoteliales y atrayendo a las células del sistema inmune al compartimento sinovial. Los fibroblastos activados junto con las células T y B activadas, los monocitos y los macrófagos desencadenan la generación de osteoclastos que conducen a la erosión ósea^{12,13,14}. Este conocimiento nos llevó a finales de los 80 y a principios de los 90 a usar citoquinas proinflamatorias como objetivo terapéutico, de modo que Brennan¹⁵ y colaboradores llevaron a cabo un estudio pivotal en 1989 en el que bloquearon mediante anticuerpos¹⁶ las citoquinas producidas por sinovio reumatoide y demostraron que el bloqueo del TNF- α regulaba al resto de citoquinas proinflamatorias, siendo esta suposición confirmada posteriormente en modelos animales así como in vitro e in vivo utilizando muestras de suero y sangre de pacientes¹⁷.

El TNF- α es una importante molécula de defensa y la primera citoquina que aparece tras una lesión. Otros mediadores pro-inflamatorios aparecen mucho más tarde y en su mayoría dependen de la liberación previa de dicho TNF- α ¹⁸.

El TNF- α es sintetizado por macrófagos, linfocitos T, células endoteliales y otras células de dos formas, una precursora unida a membrana y otra soluble¹⁹. La forma unida a membrana es escindida por la enzima convertidora del TNF- α dando lugar a la forma soluble de esta citocina²⁰. Existen evidencias que demuestran que ambas formas están involucradas en la respuesta inflamatoria²¹.

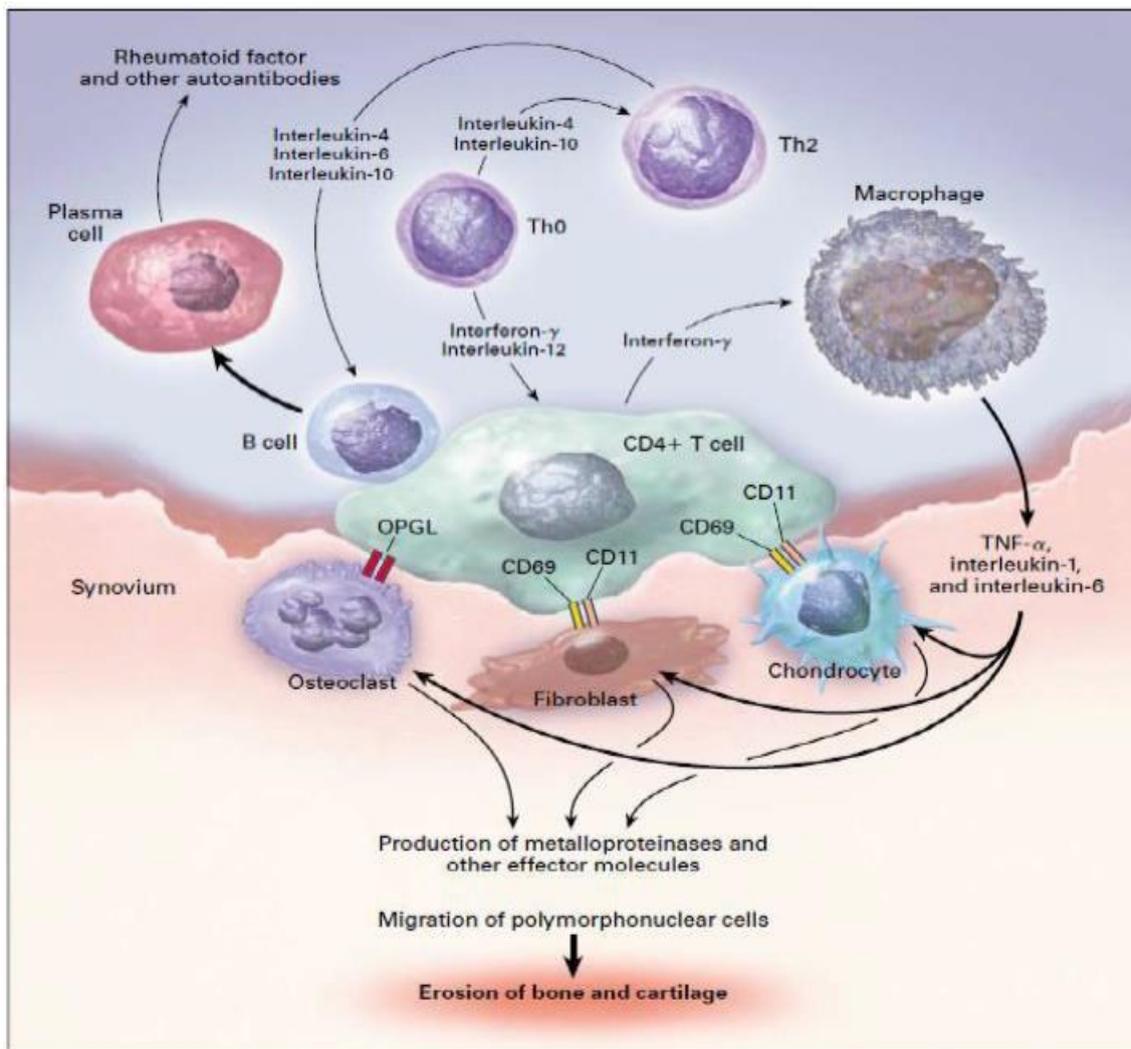


Figura 5: Vías de señalización de citoquinas involucradas en la AR. TNF: Factor de Necrosis Tumoral; OPGL: ligando de la osteoprotegerina²².

Los beneficios clínicos que conlleva el bloqueo del TNF- α son los siguientes²³:

- La reducción de los niveles sanguíneos de citoquinas y su menor acceso al cerebro lo que podría explicar un menor nivel de fatiga y la mejora del estado de ánimo.
- Una disminución a nivel local del TNF que normaliza el umbral del dolor.
- Una disminución del paso de leucocitos a las articulaciones mediada por la reducción de la expresión de quimiocinas y de moléculas de adhesión.

Actualmente existen 5 fármacos anti-TNF α aprobados, uno para uso intravenoso (infliximab) y los otros 4 para uso subcutáneo (adalimumab, etanercept,

golimumab y certolizumab pegilado). Etanercept es una proteína de fusión del receptor dimérico del TNF humano recombinante, mientras que los otros 4 son anticuerpos monoclonales o fragmentos de los mismos. Los biosimilares de infliximab y etanercept también están disponibles desde 2013 y 2016 respectivamente siendo un biosimilar aquel medicamento biológico que se desarrolla para que sea similar a otro medicamento biológico ya existente llamado medicamento de referencia o medicamento original.

1.1.5 Epidemiología:

En los años 1998-1999 fue llevado a cabo en España el estudio EPISER (Prevalencia e Impacto de las Enfermedades Reumáticas en la población adulta española) que no incluía patologías como la EA ni la APs.

Los cambios socio demográficos y en hábitos de salud que han tenido lugar en los últimos 16 años justifican una nueva edición del estudio EPISER, debido a la influencia que algunos de ellos han podido tener en la prevalencia de las enfermedades reumáticas. Estos cambios se resumen en un incremento en la proporción de personas mayores de 64 años y un aumento en el porcentaje de población extranjera, según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE). En cuanto a los hábitos de vida, se ha observado un incremento de las cifras de obesidad y sobrepeso y cambios en relación con el consumo de tabaco: en los hombres disminuyó en todas las franjas de edad, mientras que en las mujeres disminuyó en el grupo de 15 a 34 años, pero aumentó en el grupo de 35 a 64. EPISER 2016 incluye como objetivo la determinación de la prevalencia de enfermedades que no fueron estudiadas en el EPISER 2000, en concreto, la espondilitis anquilosante (EA), la artropatía psoriásica (APs), el síndrome de Sjögren (SS), la artrosis de cadera, columna cervical y lumbar, la gota y la fractura osteoporótica clínica²⁴.

A nivel mundial los estudios de epidemiología descriptiva muestran una prevalencia del 0,5-1% de personas con AR, con una frecuencia de 2 a 3 veces mayor en mujeres que en hombres²⁵. Los estudios de incidencia en países de nuestro entorno estiman 8,8 nuevos casos por cada 100.000 habitantes y año.

La incidencia de AR aumenta entre los 25 y los 55 años de vida, periodo después del cual llega a un nivel de equilibrio hasta los 75 años de edad, para después disminuir. En España afecta al 0.5% de la población adulta²⁶ por lo que en la Región de Murcia se estima en más de 6.000 el número de pacientes con AR²⁷.

El 20-30% de los pacientes con AR inician la sintomatología a partir de los 60 años y en los países occidentales puede afectar hasta al 5% de las mujeres mayores de 70 años. El carácter crónico de la enfermedad y el mejor pronóstico de esta, gracias a un mejor control, hacen que en las series de pacientes con AR exista un elevado porcentaje de enfermos que sobrepasan los 60 años y que la edad media de los pacientes en muchas de estas series se encuentre entre los 60-65 años.

La EA suele aparecer en la tercera década de la vida y rara vez después de los 45 años de edad. En general, se cree que la prevalencia está entre el 0,1% y el 1,4% a nivel mundial, aunque es difícil estar seguro, ya que se han realizado pocos estudios de prevalencia en comparación con otros trastornos reumáticos. Las revisiones han resaltado la variación global en la prevalencia en función al conocido alelo de riesgo HLA-B27 y, como el 90% de los pacientes con EA presentan esta variante, también es probable que haya diferencias geográficas en la prevalencia de la enfermedad. Además, existe cierta disparidad de género de alrededor de 2:1 (hombres: mujeres), aunque esta estimación también ha demostrado variar considerablemente entre los estudios y en el tiempo²⁸.

Las estimaciones de prevalencia de la APs en los Estados Unidos varían del 0,06% al 0,25%, mientras que en Europa oscilan entre el 0,05% en Turquía y República Checa y hasta el 0,21% en Suecia. En Sudamérica y Asia existen pocos estudios y sugieren que la prevalencia en estas regiones es menor. La incidencia en la población general ha sido muy poco estudiada y varía de 3,6 a 7,2 por cada 100.000 habitantes/año²⁹. En aproximadamente el 75% de los casos, la afectación de la piel precede a la artritis; en el 15%, aparece después de la artritis; y en el 10%, las afectaciones cutáneas y articulares son simultáneas. Por lo general, la afectación cutánea aparece alrededor de los 15-35 años, mientras que la afectación articular aparece dos décadas más tarde. Sin embargo la APs es altamente polimórfica y puede

ocurrir a cualquier edad, en adultos y niños, aunque su incidencia alcanza un máximo a los 40-50 años³⁰.

1.1.6 Diagnóstico y tratamiento:

A) Diagnóstico:

ARTRITIS REUMATOIDE

La AR debe sospecharse en el paciente adulto que presente una poliartritis inflamatoria. La evaluación inicial de dichos pacientes requiere una anamnesis y un examen físico cuidadosos junto con una serie de pruebas de laboratorio. Se puede diagnosticar a un paciente de AR cuando las siguientes características clínicas estén presentes:

- 1- Artritis inflamatoria en tres o más articulaciones.
- 2- Factor Reumatoide (FR) positivo y/o anticuerpos anti péptido citrulinado (como el péptido citrulinado cíclico).
- 3- Elevación de la Proteína C Reactiva (PCR) y la Velocidad de Sedimentación Globular (VSG).
- 4- Exclusión de enfermedades con características clínicas similares como la APs, el Lupus Eritematoso Sistémico (LES), la poliartritis viral aguda, la gota poliarticular o la enfermedad de deposición de pirofosfato cálcico.
- 5- Duración de los síntomas durante más de seis semanas.

Estos criterios van acordes a los criterios de clasificación de la American College of Rheumatology (ACR) y la European League Against Rheumatism (EULAR).

La artritis suele estar presente en las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángica proximal de las manos. Las muñecas también suelen estar involucradas al igual que las articulaciones metatarsofalángicas de los pies aunque cualquier articulación de las extremidades superiores e inferiores puede verse afectada.

Con respecto a la serología, el FR está presente en un 70-80% de los pacientes. Su utilidad diagnóstica está limitada por su baja especificidad ya que se puede

encontrar en un 5-10% de individuos sanos, en un 20-30% de personas con LES, en prácticamente todos los pacientes con crioglobulinemia mixta y en muchas otras afecciones inflamatorias. Los títulos más altos de FR (al menos tres veces el límite superior de la normalidad) tienen una especificidad algo mayor para la AR.

Los anticuerpos anti péptidos citrulinados generalmente se miden mediante ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA). Tienen una sensibilidad similar a la del FR, pero una especificidad mucho mayor (del 95-98%), siendo la especificidad mayor en aquellos pacientes con títulos más altos (al menos tres veces el límite superior de la normalidad).

La elevación de los Reactantes de Fase Aguda (RFA) es debida a la presencia de un estado inflamatorio. Su grado de elevación varía en función de la severidad de la inflamación.

En septiembre de 2010 se publicaron los nuevos criterios de clasificación para la AR con la intención de permitir un diagnóstico precoz de ésta. Estos nuevos criterios van dirigidos a poder clasificar los pacientes de forma más precoz de lo que permitían los criterios hasta ahora utilizados, de modo que La American College of Rheumatology (ACR) y la European League Against Rheumatism (EULAR) establecieron los siguientes criterios de clasificación³¹:

<i>AFECCIÓN ARTICULAR</i>	<i>PUNTUACIÓN</i>
1 articulación grande afectada	0
2-10 articulaciones grandes afectadas	1
1-3 articulaciones pequeñas afectadas	2
4-10 articulaciones pequeñas afectadas	3
>10 articulaciones pequeñas afectadas	5
<i>SEROLOGÍA</i>	
FR y ACPA negativos	0
FR y/o ACPA positivos bajos (<3VN)	2
FR y/o ACPA positivos altos(>3VN)	3
<i>REACTANTES DE FASE AGUDA</i>	
VSG y PCR normales	0
VSG y/o PCR elevadas	1
<i>DURACIÓN</i>	
<6 semanas	0
≥ 6 semanas	1

Tabla 2: Conjunto de variables y puntuación de cada una de las variables para el cómputo global. Un paciente será clasificado de AR si la suma total es igual o superior a 6³¹.

ARTRITIS PSORIÁSICA

En la gran mayoría de los pacientes con APs las lesiones cutáneas indicativas de psoriasis preceden al desarrollo de signos y síntomas artríticos. Aunque actualmente se encuentra en desarrollo, no existen biomarcadores séricos que permitan predecir con exactitud qué pacientes con psoriasis desarrollarán APs, de hecho pueden pasar muchos años hasta que un paciente con psoriasis desarrolle una artritis inflamatoria, por ello para estos pacientes, lograr un buen resultado clínico a largo plazo depende en parte de la capacidad del médico para hacer un diagnóstico precoz e iniciar el tratamiento antes del inicio del daño articular. Recientemente se han desarrollado varios cuestionarios para la detección de APs. Entre ellos están: Toronto Psoriatic Arthritis Screening Questionnaire (TOPAS), Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST), Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation (PASE), and the Psoriasis and Arthritis Screening Questionnaire (PASQ).

CUESTIONARIO	DESCRIPCIÓN	SENSIBILIDAD/ESPECIFICIDAD
PASQ	10 ítems + auto diagrama de las articulaciones	
PASE	auto evaluación 15 ítems Puntuación máxima: 75	sensibilidad 82% especificidad 73%
PEST	Auto evaluación 5 ítems + diagrama de articulaciones	sensibilidad 97% especificidad 79%
TOPAS	Auto evaluación 11 ítems + dibujos/diagramas	sensibilidad 86.8% especificidad 93.1%

Tabla 3: Cuestionarios para la detección precoz de la APs³².

Se espera que con el uso adecuado de estas herramientas, la APs pueda identificarse al inicio del proceso de la enfermedad y, por lo tanto, al tratarla en su etapa inicial, se minimicen las deformidades de las articulaciones y las comorbilidades.

El Criterio de clasificación para la artritis psoriásica (CASPAR) se desarrolló utilizando datos recopilados de pacientes con APs de larga evolución y se basa en un criterio diagnóstico establecido para enfermedad inflamatoria articular que se modificó para incluir hallazgos clínicos adicionales específicos de APs, como la presencia de distrofia ungueal psoriásica, un test de FR negativo, dactilitis y evidencia radiográfica de formación ósea yuxta-articular.

Artritis periférica, axial o entesitis

+3 puntos en los siguientes 5 hallazgos:

1.

- Psoriasis actual (2 ptos), en la piel o cuero cabelludo y diagnosticado por un dermatólogo o reumatólogo.

- Historia personal o familiar (1º o 2º grado) de psoriasis (1 pto)

2. Psoriasis ungueal, onicolisis, pitting o hiperqueratosis observada en la exploración (1 pto)

3. Factor reumatoide negativo (1 pto)

4. Dactilitis actual o previa diagnosticada por un reumatólogo (1 pto)

5. Proliferación ósea yuxtaarticular, mal definida, en RX de manos o pies (exceptuando osteofitos) (1 pto)

Tabla 4: criterios CASPAR para la clasificación de la APs³³.

Es importante destacar que los criterios de clasificación CASPAR están diseñados para su uso en investigación, de modo que permitan identificar sujetos e incluirlos en estudios clínicos. Por lo tanto, la especificidad es de gran importancia ya que va a aumentar la homogeneidad de la población de pacientes estudiados y garantizará que las personas inscritas en un ensayo realmente tengan la enfermedad. Estos criterios por tanto se consideran altamente específicos (99,1%) para el diagnóstico de APs, sin embargo, la sensibilidad para detectar APs temprana es mucho más baja, del 87,4%. Además, en pacientes con APs en estadio temprano, la sensibilidad puede estar aún más limitada en pacientes en los que el componente inflamatorio articular aún no se ha declarado. En resumen, aunque CASPAR tiene una especificidad excepcional, no es ideal como una herramienta de detección sensible, es decir, no es tan útil para identificar pacientes con psoriasis que recientemente estén desarrollando una APs.

Debido a que los pacientes con APs pueden desarrollar un artritis periférica significativa, los ensayos clínicos suelen incorporar medidas de resultado que han sido desarrolladas y validadas para la AR, como son el ACR-20 y el DAS28. Sin embargo, las diferencias entre la presentación clínica de la APs y la AR plantearon una serie de problemas sobre la capacidad del ACR-20 y el DAS28 para evaluar todas las manifestaciones que contribuyen a la actividad de la enfermedad. Por ejemplo, la APs tiene una mayor tendencia a la afectación articular asimétrica y oligoarticular que la AR. Además, las articulaciones interfalángicas distales (DIP) están comúnmente implicadas en la APs pero no en la AR, un problema potencial ya que el recuento de 28 articulaciones que comprende el DAS28 excluye las articulaciones (DIP) de los dedos, así como los tobillos y los pies. Por lo tanto, en casos de oligoartritis, el uso del DAS28 puede clasificar erróneamente a un 20% de los casos de APs y omitir un número significativo de pacientes con enfermedad activa.

En comparación con la AR, en la que el foco principal es la artritis periférica, la extensión de la enfermedad en la APs también está determinada por la gravedad de la artritis extraarticular que incluye las lesiones cutáneas psoriásicas y la dactilitis.

El desarrollo de medidas de resultado válidas, factibles y fiables que puedan ser empleadas en cohortes longitudinales y ensayos clínicos sigue siendo un tema de investigación. En la tabla 5 se enumeran varios instrumentos validados de puntuación de la enfermedad:

EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD	HERRAMIENTAS ESPECÍFICAS PARA LA MEDICIÓN DE LA ENFERMEDAD
Evaluación articular periférica	68/66 recuento de articulaciones afectadas, DAS, PSARC y ACR
Evaluación articular axial	ASDAS, BASDAI, BASFI, BASMI
Medidas compuestas de APs	CPDAI, DAPSA, PsAJAI
Evaluación de la piel	PASI, BSA, lesión diana, Global
Evaluación de la entesitis	Mander, MASES, Leeds, Berlin, SPARCC
Evaluación de la dactilitis	Leeds, presente/ausente, agudo/crónico
Paciente global	VAS (global, piel+articulaciones)
Médico global	VAS (global, piel+articulaciones)
Función/QOL	HAQ SF-36, PsAQoL, DLQI

Tabla 5: Herramientas de evaluación para la APs³².

El grado de afectación de la APs (articulaciones, piel, uñas y entesis) puede variar significativamente entre los pacientes, así como a lo largo del tiempo dentro de un mismo enfermo, pero todos los dominios pueden tener un impacto significativo en la calidad de vida (QOL), por lo tanto, para evaluar la actividad de la enfermedad en una condición heterogénea como es la APs, una medida compuesta puede ser más precisa. Para la APs este es un concepto relativamente nuevo y el Grupo de Investigación y Evaluación de Psoriasis y Artritis Psoriásica (GRAPPA) ha estado trabajando activamente en esta tarea. El objetivo es integrar los diferentes signos y síntomas de la enfermedad en un momento específico. Gracias a los esfuerzos de GRAPPA y otros investigadores, están surgiendo medidas de enfermedades compuestas específicas para la APs, como por ejemplo: el índice de actividad de la enfermedad para la artritis psoriásica (DAPSA), el índice de actividad articular de la artritis psoriásica (PsAJAI) y el índice de actividad de la enfermedad psoriásica compuesta (CPDAI).

El CPDAI clasifica la gravedad de la enfermedad como leve, moderada y grave y puede discriminar entre pacientes tratados ineficaz y eficazmente. La afectación de la enfermedad se evalúa en cinco dominios: articulaciones periféricas [recuento de 66 articulaciones tumefactas (SJC) y de 68 articulaciones dolorosas (TJC)], piel (PASI), dactilitis (al contar el número de dígitos implicados), entesitis (número de tendones/sitios de inserción de la fascia que muestran entesitis) y manifestaciones espinales [Calidad de vida de la espondilitis anquilosante (ASQoL) e índice de la enfermedad de la espondilitis anquilosante en el baño (BASDAI)]. Cada dominio se puntúa de 0 a 3, resultando en un rango de CPDAI de 0 a 15. También se ha propuesto un CPDAI modificado (mCPDAI), que incluye solo cuatro dominios (sin el dominio axial)³³.

ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

La espondilitis anquilosante ocurre de 2 a 3 veces más en hombres que en mujeres y las presentaciones de la enfermedad difieren entre ambos sexos. En pacientes masculinos, la columna vertebral y la pelvis son los sitios más vulnerables, presentando síntomas graves. Por el contrario, en las mujeres la columna vertebral rara vez se ve afectada, mientras que las rodillas, las muñecas y las caderas son los principales lugares de afectación. Los criterios modificados de Nueva York incluyen tres criterios de diagnóstico clínico y un criterio de diagnóstico radiológico, de modo que el diagnóstico de espondilitis anquilosante requiere el criterio radiológico y al menos uno de los criterios clínicos.

A) Criterio clínico:

- Rigidez y dolor lumbar durante más de tres meses que mejora con el ejercicio pero no con el reposo.
- Limitación del movimiento de la columna lumbar en los planos sagital y frontal.
- Limitación de la expansión torácica en relación con los valores normales correlacionados por edad y sexo.

B) Criterio radiológico:

- Sacroiliitis grado ≥ 2 bilateral o grado 3-4 unilateral.

Defina EA si el criterio radiológico está asociado con al menos un criterio clínico.

Tabla 6: criterios modificados de Nueva York para EA³⁴.

El criterio radiológico solo incluye un aumento de la inflamación de la articulación sacroilíaca observado en las imágenes de rayos X. Sin embargo, un informe reciente indicó que la resonancia magnética es capaz de detectar sacroiliitis en un promedio de 7,7 años antes que las imágenes de rayos X, lo que indica que los criterios modificados de Nueva York pueden no ser adecuados para la detección temprana de la enfermedad. Además, aunque la espondiloartritis no cumple con los criterios modificados de Nueva York, la carga de la enfermedad es similar a la de la espondilitis anquilosante y ambas enfermedades exhiben resultados clínicos favorables en respuesta a los agentes biológicos desarrollados, enfatizando la necesidad de nuevos criterios de diagnóstico. Por tanto, debido a las limitaciones de los criterios modificados de Nueva York y la necesidad de detección y diagnóstico precoces, ahora se usa un término más amplio, que es espondiloartritis axial, en lugar de espondilitis anquilosante para que el diagnóstico precoz pueda hacerse si hay síntomas clínicos y hallazgos en la RM, pero no anomalías en las imágenes de rayos X. Para ser más específico, la espondiloartritis axial se diagnostica si 1) hay hallazgos distintivos en los exámenes radiológicos (que incluyen exámenes radiológicos simples y/o RM) con más de un síntoma clínico de espondiloartritis o 2) si hay más de dos síntomas clínicos en pacientes HLA-B27 positivos. El término "espondiloartritis axial" incluye la espondilitis anquilosante (el tipo más común), la artritis reactiva, la artritis psoriásica y la artritis espinal (que acompaña a la colitis inflamatoria)³⁴.

B) Tratamiento:

En los últimos 20 años ha cambiado mucho el enfoque terapéutico de estas patologías, ya que hemos pasado del simple control de los síntomas a realizar una terapia dirigida con el objetivo no solo de tratar los síntomas sino también de prevenir el daño estructural³⁵. Parte de esta evolución se debe a la mejora del uso de los FAME sintéticos tan pronto como se diagnostica la enfermedad pero también a la eficacia que han demostrado tener las terapias dirigidas.

Aunque son clínicamente diferentes entre sí y presentan distintas peculiaridades en su fisiopatología, estas enfermedades responden de manera similar a las terapias biológicas, especialmente a los fármacos dirigidos frente al TNF α ³⁶.

La neutralización del TNF α fue la primera terapia dirigida que se usó en el tratamiento de la AR y una de las más exitosas hasta la fecha, siendo el infliximab el primer fármaco anti-TNF α autorizado en el año 1999³⁷, seguido de etanercept en el año 2000³⁸ y de adalimumab en el 2003³⁹.

El primer ensayo aleatorizado doble ciego de fase II con un anti-TNF α se realizó en 1994, usando infliximab en infusión única en comparación con placebo, proporcionando la primera evidencia favorable de que el bloqueo específico de citoquinas era efectivo en el tratamiento de la AR⁴⁰ y esto fue corroborado en posteriores ensayos^{41,42}. Otro ensayo doble ciego multicéntrico confirmó que el infliximab era significativamente mejor que el placebo en todas las medidas de actividad de la enfermedad y que la respuesta clínica era mayor en los grupos tratados con infliximab en comparación con los grupos tratados solo con metotrexato (MTX)⁴³. Durante esa misma década se publicaron datos similares para etanercept^{44,45,46}. La limitación principal de estos primeros ensayos se relaciona con los pacientes que eran incluidos, ya que las primeras experiencias con anti-TNF α se refieren a una población con una enfermedad articular grave de larga evolución. Años después el diagnóstico temprano, las nuevas estrategias de tratamiento y la posibilidad de utilizar tratamientos más efectivos permitieron la realización de ensayos clínicos con anti-TNF α en pacientes en una etapa temprana de la enfermedad.

Actualmente los resultados clínicos, funcionales y estructurales representan los objetivos principales en el manejo de estas enfermedades, habiéndose demostrado que el logro simultáneo de los tres definido como "control integral de la enfermedad"⁴⁷ está asociado a una mejora significativa de la calidad de vida, el trabajo, el dolor y la fatiga de los pacientes, así como de la reducción de los costes en atención médica y la disminución de la tasa de mortalidad. Esta es la razón principal por la que las recomendaciones actuales indican que el tratamiento debe centrarse en lograr la remisión clínica para inhibir la progresión de la enfermedad y mejorar la función física o bien alcanzar una baja actividad de la enfermedad, lo que según los criterios de la ACR, se refleja al alcanzar una mejora del 70%. Sin embargo una respuesta tan rigurosa es difícil de obtener en pacientes con la enfermedad ya establecida incluso durante los ensayos clínicos⁴⁸. De hecho existe una gran evidencia de que tratar la AR de forma temprana es mucho mejor que tratarla de forma tardía⁴⁹. En el ensayo OPTIMA, a los pacientes con una evolución corta de la enfermedad que previamente habían sido tratados con MTX con un control incompleto de la misma, se les añadió adalimumab al tratamiento mostrando una respuesta mucho mayor que en aquellos ensayos anteriores en los que se incluyeron pacientes con enfermedad de larga evolución⁵⁰. En general todos los FAME biológicos tienen una mayor eficacia cuando se administran junto con MTX o leflunomida (LEF). Las recomendaciones actuales establecen que la adición de un biológico debe considerarse cuando el objetivo terapéutico no se ha alcanzado con los FAME sintéticos⁵¹. Este enfoque es particularmente necesario cuando existen factores de mal pronóstico⁵¹.

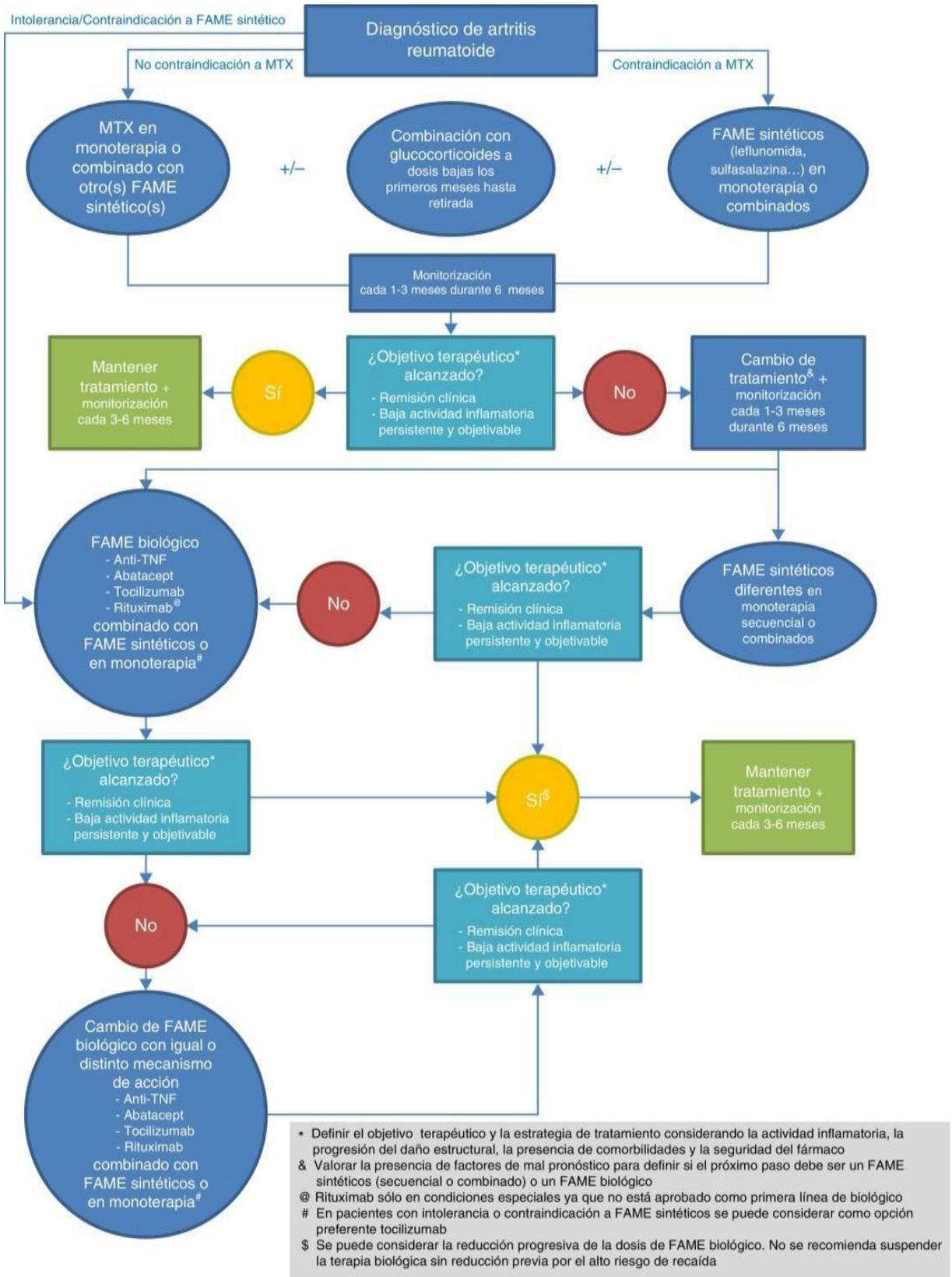


Figura 6: Algoritmo terapéutico de la AR de la SER (Sociedad Española de Reumatología)⁵²

En las actuales recomendaciones EULAR para el manejo de la AR el objetivo terapéutico consiste en conseguir una baja actividad o remisión clínica. El tratamiento debe dirigirse a controlar la actividad inflamatoria, evitar la progresión de la lesión estructural articular y prevenir la invalidez de los pacientes.

La combinación de un biológico con MTX ha demostrado una superioridad clínica y funcional en comparación con la monoterapia tanto del biológico como del MTX solos^{53,54}, sin embargo hay un porcentaje de pacientes que no toleran los FAME sintéticos⁵⁵. Un metaanálisis reciente mostró que la monoterapia con etanercept era tan efectiva como la monoterapia con anti-IL-6 (tocilizumab)⁵⁶.

Hoy en día se asume que la eficacia clínica y estructural es similar en cualquier FAME biológico por lo que cuando un paciente no alcanza el objetivo terapéutico con un determinado biológico (más MTX), se puede cambiar a cualquier otro⁵⁷. Además el uso secuencial de anti-TNF α tras una falta de respuesta parece proporcionar resultados similares a biológicos con un mecanismo de acción diferente, al menos en los ensayos clínicos^{58,59,60}, pero esto no quiere decir que tenga que ocurrir igual en la práctica clínica habitual.

La aparición de anticuerpos anti-TNF α es otro aspecto importante que afecta a la efectividad y a la duración de los tratamientos sobre todo en lo que se refiere al fracaso secundario. Actualmente no disponemos de evidencias que respalden la determinación de rutina de niveles de anticuerpos anti-TNF α pero si se ha demostrado que la terapia combinada con dosis bajas de MTX puede reducir la incidencia de inmunogenicidad⁶¹.

Con la introducción de estos fármacos biológicos, muchos de los pacientes refractarios a las terapias con FAME responden de manera favorable al tratamiento consiguiendo un estado de remisión o de muy baja actividad de la enfermedad.

1.1.6.1 Factores que condicionan la respuesta al tratamiento:

Una problemática que a día de hoy preocupa es el desarrollo de **inmunogenicidad**. Los fármacos biológicos son anticuerpos monoclonales (Mabs), lo que significa que son proteínas exógenas capaces de desencadenar una respuesta inmune en el organismo que consiste en el desarrollo de anticuerpos frente a dichos fármacos, los cuales generan consecuencias importantes a nivel de la eficacia y seguridad de los tratamientos. Los factores que determinan el grado de inmunogenicidad son numerosos, pero podemos destacar los siguientes: la estructura del Mab y su porcentaje murino, el grado de inmunosupresión del paciente (ya que es frecuente que estén en tratamiento concomitante con inmunomoduladores), factores genéticos, factores físico-químicos de la formulación del fármaco, factores relacionados con la dosis y los niveles plasmáticos de fármaco, el tipo de pauta (si es mantenida o intermitente) y la vía de administración. A continuación vemos los más importantes con más detalle:

A. Factores del paciente:

- Carga de enfermedad: el nivel de activación o supresión del sistema inmunitario puede influir en la formación de anticuerpos anti-Mab. También la presencia de señales inflamatorias en los lugares de inflamación puede dar lugar a una producción más potente de IgGs específicas frente a los Mabs por parte de las células B.
- Edad: los estudios existentes son contradictorios. Por ejemplo existe uno publicado que dice que la administración de factor VIII en hemofílicos de edad avanzada se relaciona con una menor tasa de desarrollo de anticuerpos⁶² mientras que otro estudio concluye que infliximab presenta una tasa similar de producción de anticuerpos en la población pediátrica y en pacientes de edades más avanzadas⁶³.
- Genética: existen determinados polimorfismos en citoquinas, antígeno humano leucocitario (HLA) e inmunoglobulinas que se han asociado con una mayor probabilidad de desarrollar anticuerpos. Por ejemplo, polimorfismos en el gen que codifica para la interleukina-10 (IL-10), relacionada con el crecimiento y

diferenciación de las células B, se han asociado con la formación de anticuerpos anti-adalimumab en pacientes con AR⁶⁴.

B. Factores del producto: En este punto cabe destacar la formación de agregados proteicos, los cuales van a estimular la respuesta inmune en el paciente y por tanto la capacidad de generar anticuerpos anti-Mab. Se forman debido a un mal manejo de la medicación ya que por ejemplo, las proteínas son muy sensibles a la luz y muchas veces basta con que se expongan a la luz artificial para que se dañen sus moléculas y aparezcan partículas y agregados⁶⁵.

La temperatura es otro factor importante a tener en cuenta ya que fuera del rango de entre 2 y 8 °C se favorece la producción de estos agregados y es aquí donde juega un importante papel la educación de los pacientes en la importancia que tiene mantener la cadena de frío cuando transportan la medicación.

Finalmente, es importante evitar la agitación durante el proceso de elaboración ya que la presencia de burbujas de aire puede dañar la estructura molecular y generar agregados proteicos aumentando el potencial inmunogénico.

C. Factores de la prescripción:

- Régimen de administración: a día de hoy sabemos que los regímenes de administración intermitentes o esporádicos son más inmunogénicos que los que se administran de forma continua. Un estudio concluyó que en tratamientos con IFX de forma intermitente, el 60% de los pacientes desarrolló anticuerpos anti-IFX mientras que la prevalencia bajó hasta un 10-15% si se administraba de forma continua⁶⁶.
- Inmunomoduladores concomitantes: El empleo de inmunomoduladores (IMM) junto con la terapia biológica también ha demostrado que disminuye la tasa de producción de anticuerpos anti-Mab. El ensayo clínico SONIC⁶⁷ concluyó que en los tratamientos con IFX junto con un IMM (metotrexato o azatioprina) concomitante, la tasa de formación de anticuerpos anti-IFX fue inferior al 1%, frente al 15% en los pacientes tratados con IFX en monoterapia. Del mismo modo el análisis post-hoc de los ensayos clínicos aleatorizados de IFX a 5 mg/kg

mostró presencia de anticuerpos anti-IFX en el 10-20 % de los pacientes en monoterapia, frente al 2-7 % de los pacientes con IMM concomitantes⁶⁸.

- Niveles plasmáticos de fármaco: También se ha demostrado que, en determinados fármacos biológicos, como ADA e IFX, mantener unos niveles plasmáticos valle bajos aumenta el riesgo de desarrollar inmunogenicidad⁶⁹, por lo que también en este punto juega un importante papel la adherencia de los pacientes al tratamiento, ya que una mala adherencia va a condicionar dichos niveles de fármaco en plasma favoreciendo el fracaso terapéutico y el cambio de línea, con las consecuencias que esto conlleva. En el caso de IFX es más fácil controlar la adherencia de los pacientes ya que deben acudir al hospital a administrarse el fármaco, pero con los subcutáneos no ocurre lo mismo, ya que son auto-administrados y es el paciente el que debe recordar la fecha de la última administración y respetar la prescripción médica ante todo. Niels Vande Casteele y colaboradores determinaron que los anticuerpos frente a IFX presentan 2 tipos de comportamiento, los denominados transitorios que suelen tener titulaciones bajas y pueden llegar a desaparecer si se incrementan las dosis de IFX, es decir, son dependientes de las dosis/concentraciones de fármaco y los sostenidos o permanentes que por lo general, van aumentando con el tiempo y la situación no es reversible aunque se aumenten dosis de fármaco con lo que conducen a una pérdida de respuesta y fallo de tratamiento⁷⁰.
- Vía de administración: a día de hoy sabemos que los fármacos que se administran por vía subcutánea son más inmunogénicos que los que se administran por vía intravenosa debido a la proximidad de las células presentadoras de antígeno de la piel con el fármaco biológico administrado por vía subcutánea. Se han reportado tasas de anticuerpos anti-ADA del 22 % en pacientes tratados con ADA en regímenes de mantenimiento a pesar de ser un Mab de origen humano⁷¹. Además a esto hay que sumarle que, como hemos visto en el apartado anterior, un nivel de fármaco bajo en sangre también favorece la aparición de inmunogenicidad, lo cual se va a ver muy influenciado por el grado de adherencia que tengan los pacientes, siendo peor, en el caso de los subcutáneos, por lo tanto, a la hora de iniciar un tratamiento biológico, es

fundamental hacer hincapié en la importancia que tiene administrar el fármaco con su periodicidad correspondiente, sin omitir ninguna dosis o retrasar su administración. También es importante que el médico se asegure de que el paciente está capacitado para auto-inyectarse el fármaco o tiene a alguien con disponibilidad que se comprometa a hacerlo, ya que mucha gente tiene fobia a las agujas y en el caso del ADA, la administración es dolorosa, por lo que requiere un gran compromiso por parte del paciente. Si el médico no ve claro este compromiso, debería pautar un tratamiento IV en lugar de uno SC.

Actualmente existen evidencias de que tanto la detección de anticuerpos anti-TNF como la evaluación de los niveles plasmáticos de fármaco son una herramienta útil a la hora de tomar decisiones terapéuticas sobre todo en aquellos pacientes en los que se observa una respuesta insuficiente al tratamiento, además los análisis fármaco-económicos indican que esta estrategia es rentable y puede contribuir a disminuir la elevada carga económica de las terapias con fármacos anti-TNF α sin embargo sigue sin formar parte de la práctica clínica diaria en muchos hospitales⁷².

La adherencia es otro factor que puede condicionar la respuesta al tratamiento. La OMS define **adherencia** como el grado en el que el comportamiento de una persona (tomar la medicación, seguir una dieta y/o ejecutar cambios del modo de vida) se corresponde con la recomendación acordada con un profesional sanitario. En las enfermedades crónicas, la adherencia al tratamiento puede variar a lo largo del tiempo ya que se ve afectada por numerosos factores, como son: la enfermedad, la medicación, el paciente y su entorno, los factores demográficos y socioeconómicos y el sistema sanitario⁷³.

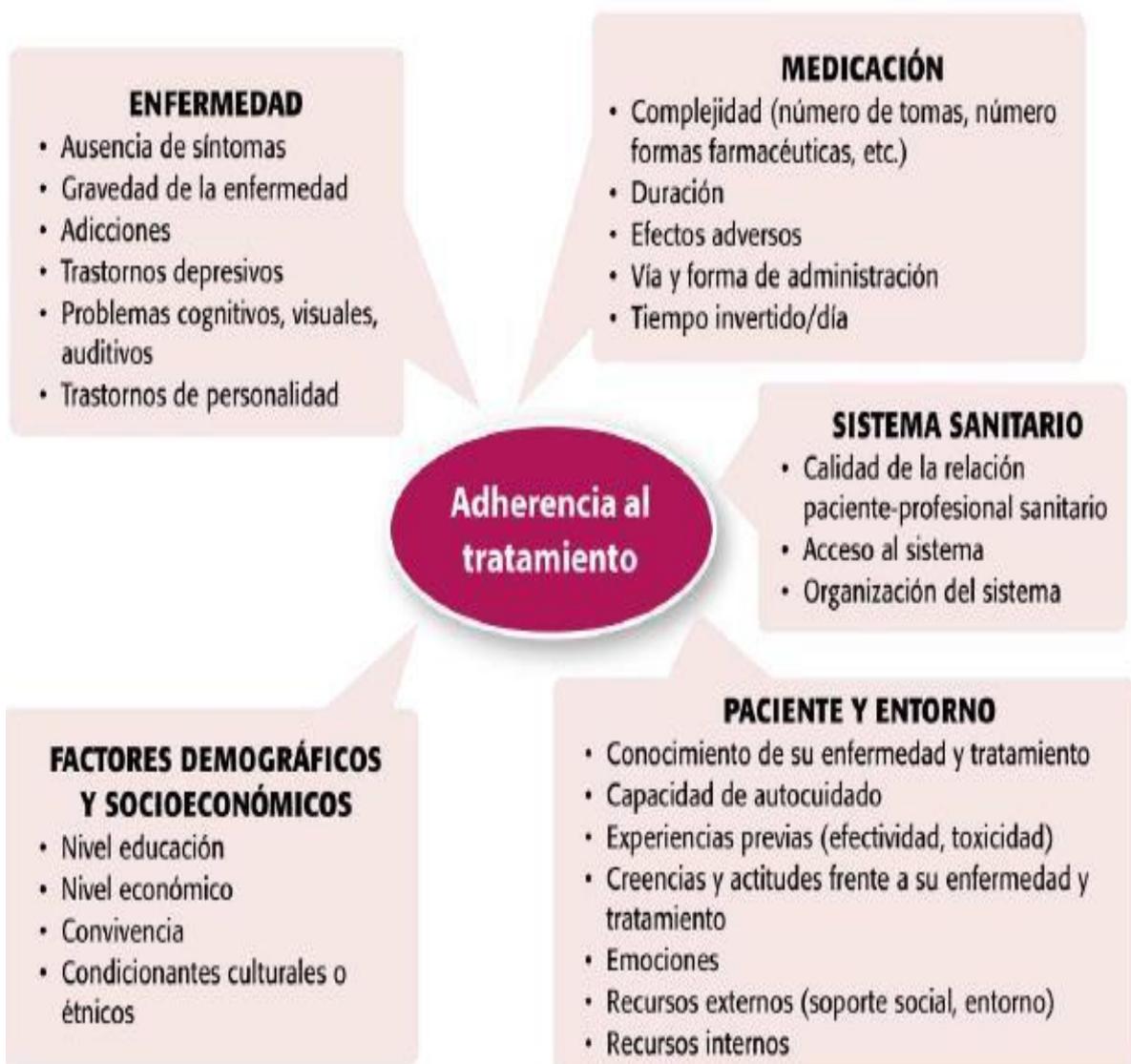


Figura 7: Factores que influyen sobre la adherencia al tratamiento en pacientes crónicos (adaptado de Lehmann A et al)⁷⁴.

Uno de los principales problemas relacionados con la adherencia es su complicación a la hora de medirla ya que en el caso de los fármacos subcutáneos, dependemos de la palabra del paciente, el cual no siempre dice la verdad, y solo podríamos estar seguros determinando los niveles plasmáticos de fármaco, lo cual no es frecuente aún en la práctica clínica habitual.

1.1.6.2 Clasificación de los fármacos antirreumáticos:

En 1993, un grupo de expertos de la Organización mundial de la Salud (OMS) y la Liga Internacional contra el Reumatismo (ILAR) establecieron la siguiente clasificación de los fármacos antirreumáticos:

- Fármacos modificadores de los síntomas: AINEs, analgésicos y corticoides.
- Fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) sintéticos: Metotrexato, Leflunomida, Sales de oro, Sulfasalazina, Antipalúdicos (cloroquina e hidroxiclороquina), D-penicilamina, Ciclosporina A, Azatioprina y Ciclofosfamida.
- Fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) biológicos: los anti TNF- α y los no anti TNF- α .
 - ✓ Anti-TNF α : Infliximab, Adalimumab, Etanercept, Certolizumab, Golimumab.
 - ✓ No Anti-TNF α : Tocilizumab, Rituximab, Abatacept, Anakinra, Baricitinib y Tofacitinib.

1.1.6.3 Definición de los fármacos antirreumáticos:

Fármacos modificadores de los síntomas:

-Analgésicos/AINEs: inhiben la ciclooxigenasa (COX) reduciendo el dolor y la inflamación. Se recomiendan usar a las dosis más baja posible y durante el menor tiempo posible en función del estado del paciente. A la hora de prescribirlos se debe tener en cuenta el perfil de toxicidad gástrica y cardiovascular.

-Corticoides⁷⁵: presentan propiedades inmunosupresoras y antiinflamatorias que resultan de la inhibición de cascadas de mediadores inmunológicos. Se deben usar dosis bajas asociadas a FAME durante periodos cortos de tiempo para aliviar los síntomas y durante períodos más largos para minimizar el daño radiológico. La vía intraarticular produce alivio rápido en articulaciones centinela.

Fármacos modificadores de la enfermedad (FAME):

Los FAME son aquellos que en estudios controlados han demostrado que enlentecen o detienen la progresión de la enfermedad. Pueden ser sintéticos o biológicos.

A) Sintéticos:

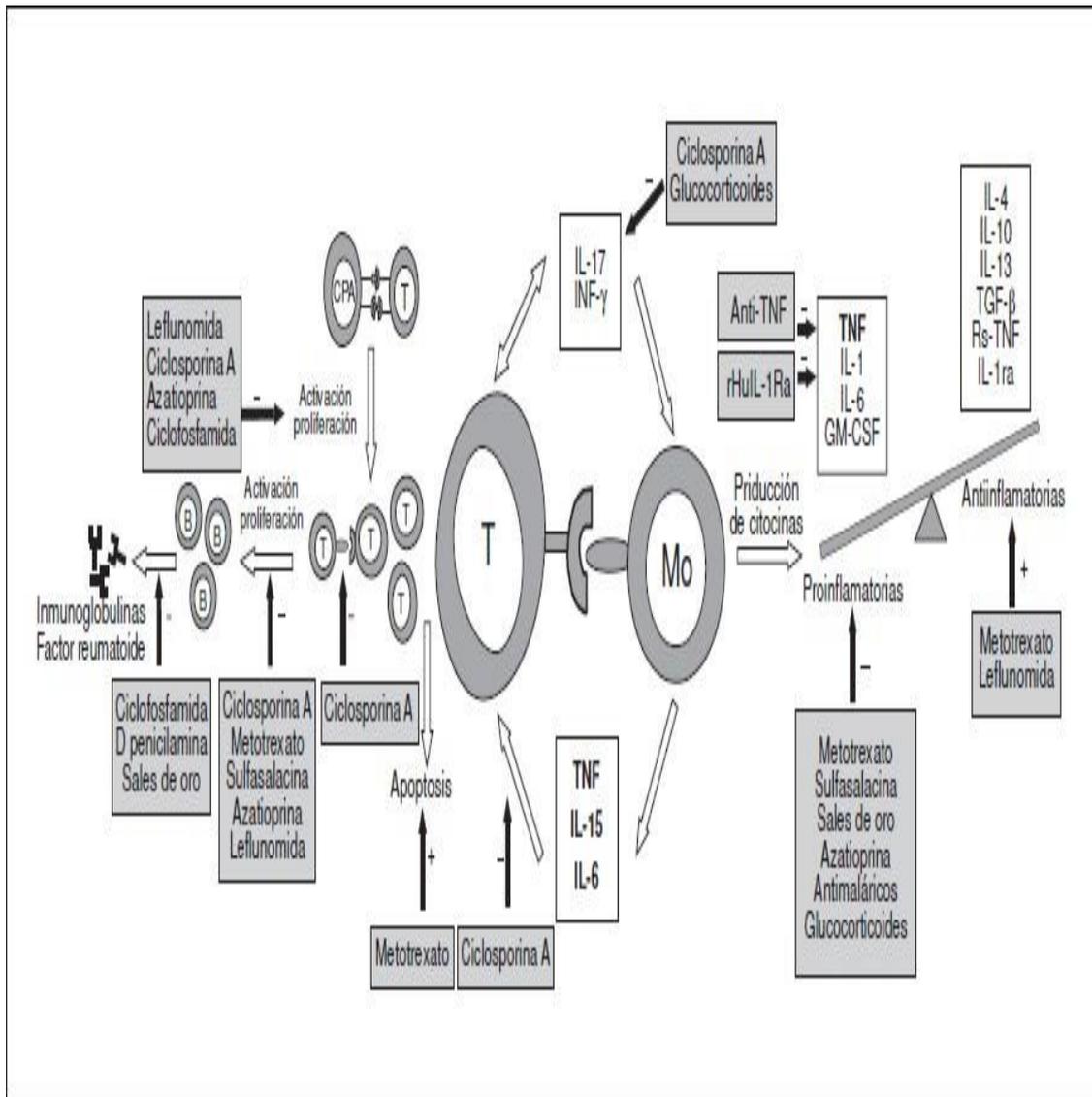


Figura 8: Mecanismo de acción de los distintos FAME. B: linfocito B; T: linfocito T; CPA: célula presentadora de antígeno; Mo: monocito; IL: interleucina; IFN-g: interferón g; TNF: factor de necrosis tumoral; rHuIL-1Ra: receptor de interleucina-1 humano recombinante; GM-CSF: factor estimulador de colonias de granulocitos; TGF-b: factor de crecimiento transformador b⁷⁶.

Fármaco	Mecanismo de acción
<i>Metotrexato</i>	<i>Antimetabolito del ácido fólico. Actúa como falso sustrato en el proceso de síntesis de los constituyentes esenciales de los ácidos nucleicos.</i>
<i>Leflunomida</i>	<i>Inhibe la enzima dihidroorolato deshidrogenasa humana y ejerce una acción antiproliferativa en linfocitos B y T.</i>
<i>Azatioprina</i>	<i>Inmunosupresor. Antimetabolito de las purinas.</i>
<i>Ciclosporina</i>	<i>Potente inmunosupresor que disminuye la respuesta inmunitaria celular. Inhibe la producción de citoquinas.</i>
<i>D-penicilamina</i>	<i>Alteración de los receptores celulares. Generación de grupos peróxidos.</i>
<i>Sulfasalazina</i>	<i>Antiinflamatorio intestinal. Inhibe la proliferación de los linfocitos B.</i>
<i>Ciclofosfamida</i>	<i>Potente inmunosupresor. Inhibe la proliferación celular.</i>

Tabla 7: Mecanismos de acción de los principales FAME sintéticos⁷⁶.

El metotrexato (MTX) y la leflunomida (LEF) destacan por su eficacia, rapidez de acción, influencia en la evolución de las lesiones radiográficas y tolerabilidad. Los efectos clínicos del MTX se pueden atribuir a que actúa promoviendo la apoptosis de los linfocitos activados, a un efecto antiinflamatorio dependiente de la adenosina (por ejemplo la reducción de la activación de los neutrófilos, la disminución de la permeabilidad vascular y el aumento de la función barrera endotelial) y a la modulación de citocinas debido a la inhibición competitiva de la dihidrofolatoreductasa que conlleva la reducción de los niveles de IL-4, IL-6, IL-13, TNF- α , IFN- γ y del GM-CSF. Se emplea a la menor dosis posible a la cual los efectos secundarios como la citotoxicidad y la citopenia son mínimos y se recomienda administrar junto con ácido fólico para contrarrestar posibles efectos adversos⁷⁷.

El tratamiento inicial debe incluir un FAME sintético como por ejemplo el MTX en escalada rápida, es decir 7,5 mg semanales durante 1 mes, si persiste la artritis aumentar a 15 mg y si al mes sigue persistiendo volver a aumentar a 20 mg. En el caso de no obtener una respuesta satisfactoria al MTX⁷⁸ tras alcanzar las dosis máximas y asegurada la biodisponibilidad del mismo, se recomienda cambiar a LEF o sulfasalazina (SSZ), o bien iniciar tratamiento con un anti-TNF α como segundo escalón terapéutico solo o en combinación con MTX.

Del mismo modo, en caso de toxicidad relevante al MTX que obligue a su suspensión, se recomienda cambiar a LEF o SSZ, o pasar a un segundo escalón terapéutico con un anti-TNF α .

También se podrían utilizar otros FAME como son los antipalúdicos, la ciclosporina o la azatioprina, pero su uso no se considera indispensable antes de iniciar un tratamiento biológico.

Todos los FAME sintéticos han demostrado ser más eficaces que el placebo, sin embargo no existen ensayos clínicos que hayan comparado todas las combinaciones posibles de fármacos en monoterapia o en terapia combinada, por lo que no hay evidencia de que una terapia sea superior a otra⁷⁹.

B) Biológicos:

Se considera candidato a iniciar tratamiento con un fármaco biológico todo paciente que no haya alcanzado el objetivo terapéutico con al menos un FAME relevante, preferiblemente MTX o LEF en monoterapia o en combinación y a dosis óptimas. Esto es así debido a algunos de los inconvenientes que presenta la terapia biológica, como por ejemplo la administración por vía intravenosa de infliximab, el elevado coste y los efectos adversos.

El tratamiento precoz con estos fármacos es capaz de inducir remisión en una proporción considerable de pacientes, evitar el desarrollo de lesiones radiográficas o detener su progresión, sin embargo en otro porcentaje elevado de pacientes no se consigue una respuesta óptima y muchos de estos fármacos dejan de ser efectivos con el tiempo.

Los fármacos anti-TNF α fueron los primeros en utilizarse tanto en ensayos controlados aleatorizados como en la práctica clínica y se ha demostrado que son efectivos y bien tolerados en una gran proporción de pacientes⁸⁰, pero en la práctica clínica se ha visto que el fracaso tanto primario como secundario afecta entre un tercio y la mitad de los sujetos tratados particularmente en aquellos con enfermedad de larga evolución^{81,82}. Se ha observado que una respuesta clínica según la EULAR más pobre, está asociada con la cantidad de FAMEs utilizados previamente. Se puede predecir la falta de respuesta por un alto nivel de discapacidad y por la necesidad de una dosis de corticoides superior a 5mg/día, mientras que una buena respuesta se asocia con el uso concomitante de MTX, el sexo masculino y una puntuación del DAS28 más alta al inicio del estudio⁸³. Además el tratamiento con anti-TNF α es eficaz tanto en enfermedad con actividad alta como moderada⁸⁴ con tasas mayores de remisión en el último caso aunque también se ha demostrado una reducción de la discapacidad en pacientes con AR muy activa y de larga evolución pudiendo alcanzar una buena recuperación funcional incluso después de años⁸⁵. Aquellos pacientes en los que no se obtenga una buena respuesta al primer anti-TNF α o no logren mantener en el tiempo una buena respuesta inicial, se pueden beneficiar del cambio a un segundo anti-TNF α tras fracasar al primero aunque la probabilidad de lograr una respuesta EULAR es ligeramente inferior a la observada en pacientes que comienzan con un primer anti-TNF α ^{86,87}.

Ya que los anti-TNF α presentan distintas estructuras moleculares, lugares de acción y pautas de dosificación, el cambio a un segundo anti-TNF α se ha convertido en una práctica clínica habitual. Los resultados publicados por la British Society for Rheumatology Biologics Register mostraron que el 73% de los pacientes que cambiaron a un segundo anti-TNF α mantuvieron el tratamiento una media de 15 meses⁸⁸obteniéndose resultados similares en España⁸⁹ lo que a su vez apoya los resultados obtenidos de los ECA⁹⁰. La razón para suspender el primer anti-TNF α no predice la respuesta al segundo pero el valor del DAS28 al inicio del segundo anti-TNF α se considera un factor predictivo significativo de respuesta EULAR⁹¹. Varios estudios sugieren que la tasa de respuesta a un tercer fármaco es significativamente menor por lo que cambiar de diana puede ser más útil, por esta razón el inicio de una tercera

línea con un anti-TNF α no parece ser rentable⁹². Finalmente una mayor edad y la presencia de comorbilidades como sobre todo los factores de riesgo cardiovascular y las infecciones se asocian con una menor posibilidad de recibir un fármaco anti-TNF α en la práctica clínica⁹³.

INFLIXIMAB³⁷

Anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico murino-humano producido en células de hibridoma murino mediante tecnología de ADN recombinante. Concretamente consta de la región constante de la IgG1k humana acoplada a los dominios variables murinos de las cadenas pesadas y ligeras (Fab). La molécula de TNF presenta aproximadamente un 25% de secuencias murinas. Al bloquear el TNF disminuye la producción de citoquinas proinflamatorias especialmente IL-1 e IL-6 y reactantes de fase aguda. También disminuye la activación de eosinófilos y neutrófilos y la migración de linfocitos⁹⁴.

Se administra por vía intravenosa y fue autorizado en septiembre de 1999.

Está indicado para el tratamiento de la Artritis Reumatoide, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la Espondilitis Anquilosante, la Artritis Psoriásica y la Psoriasis.

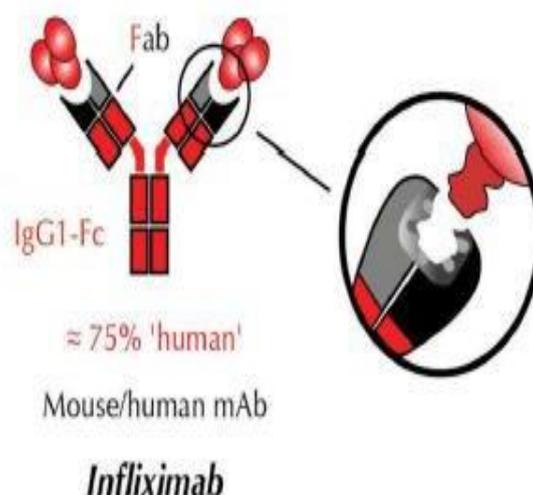


Figura 9: molécula de infliximab.

ETANERCEPT³⁸

Proteína humana compuesta por el receptor p75 del factor de necrosis tumoral y la porción Fc de la IgG1 humana, obtenida por tecnología del ADN recombinante a partir de un cultivo de células de Ovario de Hámster Chino (CHO). Es una proteína dimérica construida genéticamente por fusión del dominio extracelular soluble del receptor-2 del factor de necrosis tumoral humano (TNFR2/p75), unido al dominio Fc de la IgG1 humana por lo que presenta únicamente secuencias de aminoácidos humanos. Este componente Fc contiene la región bisagra, las regiones CH2 y CH3, pero no la región CH1 de la IgG1. Se administra por vía subcutánea y fue autorizado en febrero de 2000.

Está indicado para el tratamiento de la Artritis Reumatoide, la Artritis Idiopática Juvenil, la Artritis Psoriásica, la Espondiloartritis Axial, la Espondilitis Anquilosante, Espondiloartritis axial no radiográfica, Psoriasis en placas y psoriasis pediátrica en placas.

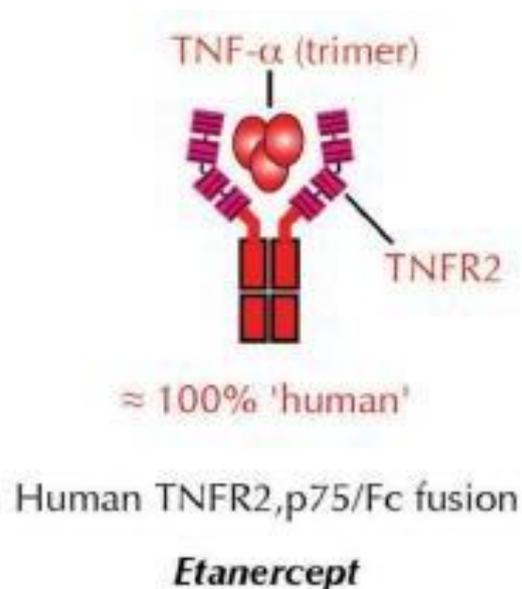


Figura 10: molécula de etanercept

ADALIMUMAB³⁹

Anticuerpo monoclonal IgG1k humano recombinante producido en células de Ovario de Hámster Chino. A pesar de la ausencia de secuencias de aminoácidos murinos puede desencadenar respuestas inmunológicas. Bloquea la interacción del TNF con los receptores TNFR1 y TNFR2 y modula la expresión de citoquinas proinflamatorias como la IL-6, IL-8 y el factor estimulante de colonias de macrófagos de granulocitos. En presencia del complemento también puede inducir la lisis de células que expresan TNF transmembrana⁷⁵.

Se administra por vía subcutánea y fue autorizado en septiembre de 2003.

Está indicado para el tratamiento de la Artritis Reumatoide, la Artritis Idiopática Juvenil, la Artritis Asociada a Entesitis, la Espondiloartritis Axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA), la Artritis Psoriásica, la Psoriasis, la Psoriasis Pediátrica en Placas, la Hidradenitis Supurativa, la Enfermedad de Crohn en adultos y en pediatría, la Colitis Ulcerosa y la Uveítis adulta y pediátrica.

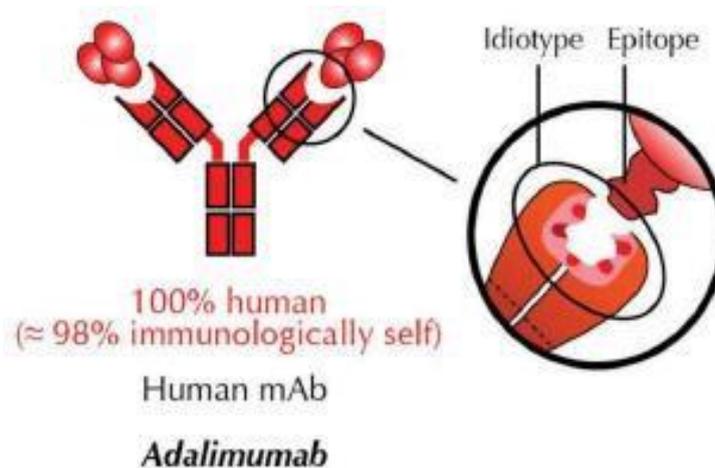


Figura 11: molécula de adalimumab

1.1.6.4 Seguridad de los fármacos anti-TNF α :

Los Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) han planteado una serie de preocupaciones sobre la seguridad de estos fármacos ya que entre otras cosas, aumentan el riesgo de infecciones, sobre todo de tuberculosis (TB) y esto se debe a que el uso de anti-TNF aumenta la susceptibilidad a una infección activa y favorece la reactivación de una infección latente⁹⁵. Esto es así porque el TNF aumenta la capacidad fagocítica de los macrófagos, favorece la destrucción intracelular de las micobacterias y está involucrado en los cambios patológicos de la infección latente por TB especialmente en el mantenimiento de la formación y la función de los granulomas lo que evita que las micobacterias se diseminen a la sangre^{96,97}. Además se han registrado otras infecciones graves durante estos tratamientos, incluidas infecciones oportunistas. Los registros existentes de grandes poblaciones con AR han permitido estudiar este aspecto de una manera más amplia que los ECA, siendo la incidencia de infecciones graves, es decir aquellas que requieren terapia antibiótica IV y/o hospitalización, muy similar entre los distintos registros^{98,99}. Las más frecuentes son las infecciones bacterianas de la piel y del tracto respiratorio inferior y además también existe una alta tasa de hospitalización por neumonía en pacientes con AR independientemente del tratamiento con un anti-TNF α ¹⁰⁰. Los factores de riesgo para las infecciones incluyen la edad a la que se inicia el fármaco biológico y el uso concomitante de dosis altas de corticoesteroides entre otros¹⁰¹. Por ello todo paciente que vaya a iniciar tratamiento con terapia biológica debe ser sometido a una evaluación previa para estimar y prevenir los posibles riesgos, y debe ser monitorizado de forma regular durante la terapia. Ante un paciente que vaya a empezar un tratamiento biológico, se debe evaluar la posible existencia de una infección activa de modo que la presencia de la misma constituye una contraindicación¹⁰². En la siguiente tabla se resumen las actuaciones previas y la monitorización de los pacientes que inicien tratamiento con fármacos anti-TNF α , así como los motivos de suspensión del mismo.

Pre-tratamiento	Durante el tratamiento	Suspensión del tratamiento
<p>Aspectos clínicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Descartar: infección activa (incluyendo TB), cáncer, IC, citopenia, enfermedad desmielinizante, comorbilidad relevante. -Descartar contactos recientes con pacientes con TB. -Desaconsejar embarazo. 	<p>Aspectos clínicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Aparición de infecciones (incluyendo TB), citopenia grave enfermedad desmielinizante, neuritis óptica, cáncer. - Aparición o empeoramiento de IC y de neumopatía. 	<ul style="list-style-type: none"> -Aparición de cáncer, enfermedad desmielinizante o neuritis óptica, citopenia grave, neumopatía intersticial nueva o agravamiento de previa, u otros eventos graves relacionados con el fármaco. - Suspensión temporal si infección o cirugía mayor electiva en período perioperatorio. - Valorar si embarazo o lactancia
<p>Pruebas complementarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Hemograma, bioquímica. -Serología VHB, VHC. -Rx de tórax. -Mantoux y Booster. 	<p>Pruebas complementarias:</p> <p>Hemograma y bioquímica general mensual durante los tres primeros meses, posteriormente cada 3-4 meses.</p>	
<p>Otras actuaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vacuna antineumocócica y antigripal. - Valorar vacuna VHB, antimeningocócica, para <i>Haemophilus</i> según enfermedad de base o comorbilidad. - Valorar tratamiento antiviral si VHB positivo. - Evitar vacunas con gérmenes atenuados o vivos. 	<p>Otras actuaciones:</p> <p>En función de la evolución del paciente.</p>	

Tabla 8: Actuaciones previas y monitorización de las terapias biológicas con fármacos anti-TNF α ¹⁰².

La posible asociación con el cáncer es otro tema que preocupa especialmente. Los datos registrados muestran que la incidencia global de cáncer es similar a la observada en la población general y en los pacientes en tratamiento con FAME sintéticos a pesar de presentar un mayor riesgo de neoplasias malignas hematológicas^{103,104,105}. Por otro lado se ha atribuido a la AR en sí un mayor riesgo de linfomas¹⁰⁶. En pacientes que están en tratamiento con fAME biológicos, el cáncer de piel no melanoma se puede dar con mayor frecuencia que en la población general, pero no se ha observado un mayor riesgo en comparación con los pacientes en tratamiento con FAME sintéticos, lo que sugiere que en todos aquellos pacientes con AR es aconsejable monitorizar las neoplasias malignas de piel independientemente del tratamiento con anti-TNF¹⁰⁷. Solo un estudio ha demostrado que los pacientes en tratamiento con anti-TNF pueden tener un mayor riesgo de melanoma¹⁰⁸, por lo que esto se tendrá que tener en cuenta a la hora de tratar a aquellos pacientes con alto riesgo de desarrollar un melanoma debido a otras razones.

También hay que considerar las enfermedades cardiovasculares y los factores de riesgo relacionados ya que existe una fuerte asociación con el nivel de actividad de la enfermedad^{109,110}. En un reciente análisis de la British Society for Rheumatology Biologics Register se ha demostrado que el tratamiento con anti-TNFs se asocia con un riesgo reducido de infarto de miocardio en comparación con los FAME sintéticos, lo cual podría atribuirse a una acción directa del anti-TNF sobre la aterosclerosis y a un mejor control general de la enfermedad. La inhibición del TNF también podría reducir el riesgo cardiovascular al cambiar el perfil lipídico y la resistencia a la insulina lo que resultaría en un efecto beneficioso a nivel general¹¹¹.

1.2 FISIOPATOLOGÍA DEL ENVEJECIMIENTO:

Como es bien sabido, el envejecimiento conlleva una serie de cambios que afectan a la capacidad tanto de procesar como de responder a los fármacos que nos pareció importante tener en cuenta a la hora de evaluar la seguridad de los tratamientos en nuestro estudio. Además el grupo de edad de mayores de 65 años se suele excluir de los ensayos clínicos por lo que la evidencia en ellos es limitada.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) el envejecimiento es un proceso biológico caracterizado por cambios estructurales, fisiológicos, psicológicos y sociales que ocurre de manera natural, progresiva e irreversible en el que intervienen tanto factores endógenos (genéticos) como exógenos (ambientales).

Desde el punto de vista clínico/práctico se puede diferenciar el envejecimiento normal (que se debe al paso de los años), del envejecimiento patológico (debido a causas originadas por enfermedades agudas o crónicas, factores ambientales, hábitos tóxicos como tabaco, alcohol y otras drogas, la presencia de tumores, traumatismos físicos, el estrés cotidiano, las reacciones secundarias a fármacos. Se considera que la vejez social se alcanza a los 65 años, ya que es la edad de jubilación.

Por tanto, denominamos envejecimiento a todos los cambios biológicos estructurales y funcionales que ocurren a lo largo de la vida desde el desarrollo embrionario hasta la senectud, tratándose de un proceso deletéreo, dinámico, complejo, irreversible, progresivo, intrínseco y universal que ocurre en todo ser vivo por la interacción genética de éste y su medio ambiente. En la vejez ocurren una serie de cambios a nivel molecular, celular, de tejidos y de órganos que contribuyen a la disminución progresiva de la capacidad del organismo para mantener su viabilidad. Sin embargo, este declinar no es uniforme en velocidad ni magnitud. En ciertas funciones, la regulación del organismo se mantiene aceptable hasta una edad avanzada, por ejemplo el equilibrio ácido-base. En otras funciones el organismo empieza a declinar relativamente pronto, en la edad adulta, manteniendo un descenso constante, como ejemplo tenemos el deterioro de los órganos de los sentidos. Otras alteraciones, en último lugar, comienzan muy pronto en la vida, pero sus efectos solo se manifiestan cuando han progresado lo suficiente para poder objetivarse a través de sus

complicaciones, por ejemplo la aterosclerosis. La heterogeneidad fisiológica es una de las características más consistentes de la población que llega a vieja¹¹².

A nivel biológico los cambios del envejecimiento suponen una involución caracterizada por la disminución del número de células activas, alteraciones moleculares, celulares y tisulares que afectan a todo el organismo, con progresión que nunca es de carácter uniforme. Los cambios más significativos se dan en el corazón, pulmones y riñones¹¹³.

Con la edad se altera la respuesta a los fármacos y aumenta el riesgo de iatrogenia y RAM dando lugar a una serie de problemas asociados a la terapéutica en el anciano, como son los cambios en la farmacocinética y en la farmacodinamia. Los cambios farmacocinéticos se producen a nivel de la absorción, del metabolismo, de la distribución y de la eliminación de los fármacos, mientras que las modificaciones farmacodinámicas tienen lugar a nivel de la interacción fármaco-receptor.

Existen muchos factores que afectan al recorrido de un fármaco a través del organismo y los cambios relacionados con la edad pueden llevar a diferencias en la capacidad de un anciano de procesar así como responder a los fármacos, cuando se compara con una cohorte de pacientes más jóvenes.

Factores que pueden influir en la farmacocinética y farmacodinamia de los fármacos en la población anciana:

Absorción:

Alteración de la movilidad gástrica e intestinal

Tasa variable de vaciamiento gástrico y menor secreción de ácido gástrico

Disminución de la superficie de absorción del intestino delgado

Disminución del flujo sanguíneo esplácnico

Distribución:

Reducción del contenido total de agua corporal

Reducción de la masa corporal magra y aumento del tejido adiposo

Alteración de las proteínas plasmáticas

Metabolismo:

Disminución del flujo sanguíneo hepático

Disminución del tamaño del hígado y del número de células hepáticas funcionales

Cambios en la actividad enzimática

Cambios en el microbioma intestinal

Excreción:

Disminución de la masa renal

Disminución de la perfusión renal

Caída de la tasa de filtración glomerular

Caída de la función excretora/secretora tubular

Alteración de la eficiencia de la secreción biliar

Sensibilidad orgánica:

Cambios en la sensibilidad de los receptores

Respuesta adaptativa a la exposición previa

Alteración de la barrera hematoencefálica y aumento de la sensibilidad del SNC

Daño acumulado en las funciones celulares

Otros factores:

Estado nutricional general

Enfermedades crónicas

Hábitos de estilo de vida, ejercicio físico y estado físico general

Exposición química previa

Cumplimiento: sobredosificación/infra dosificación

Tabla 9: factores que pueden influir en la PK/PD de los fármacos en la población anciana¹¹⁴.

El metabolismo de los fármacos en pacientes mayores de 65 años tiene un interés particular ya que este grupo forma una parte cada vez mayor de la población. Las personas vivimos cada vez más años gracias al descubrimiento de nuevos fármacos y a la polifarmacia, sin embargo, aunque los ancianos son los más poli medicados, suelen ser excluidos de los ensayos clínicos lo que quiere decir que los fármacos no se estudian en este grupo poblacional durante su proceso de desarrollo, además en la mayoría de países occidentales las RAM representan en torno al 10% de los ingresos

hospitalarios, estando sobre representados los ancianos en esta categoría. Por lo tanto nos podríamos plantear la cuestión de si tienen patrones específicos de metabolismo farmacológico que reducen su capacidad de desintoxicación y de ser así, que circunstancias podrían estar involucradas.

La absorción de un compuesto se logra más fácilmente si es soluble en lípidos mientras que la excreción se ve facilitada por la solubilidad en agua, de modo que cuando el organismo es "atacado" por una molécula liposoluble, intentara aumentar su solubilidad en agua mediante su modificación química para así poderla eliminar con mayor facilidad. Existen dos fases del metabolismo de xenobióticos: en la fase I, el fármaco generalmente se hace más hidrosoluble mediante modificaciones tales como hidrólisis o hidroxilación a través de la familia de enzimas relacionadas con el citocromo P-450 (CYP450). La fase II consiste en el enmascaramiento de grupos reactivos y el aumento de polaridad al vincular el fármaco original o su metabolito de la fase I con algún anión soluble en agua que proviene del metabolismo endógeno como es el sulfato o el ácido glucurónico.

Además de las características anatómicas y fisiológicas que se modifican con la edad mencionadas anteriormente, hay otros aspectos menos reconocidos que se deberían de tener en cuenta con respecto al metabolismo de los medicamentos:

- **Inflamación:** Los estados inflamatorios se vuelven más comunes a medida que los individuos envejecen, además muchas enfermedades cursan con distintos componentes inflamatorios que marcan el desarrollo y la progresión de la misma¹¹⁵. Se han observado aumentos repentinos de la actividad inflamatoria en las fases más lentas de la demencia, incluida la enfermedad de Alzheimer, y también en la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico, así como en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y durante episodios de artritis reumatoide y osteoartritis. Las etapas por las que pasa un fármaco a través del organismo se conocen como ADME (Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción) y se ha visto que las situaciones anteriormente mencionadas pueden comprometer las enzimas implicadas en el ADME, demostrándose que la inflamación, tanto in vivo como in vitro, regula las

isoformas del CYP (Citocromo P) que llevan a cabo el metabolismo de fase I¹¹⁶. El metabolismo de fase II también puede verse afectado; Se sabe que la vía de sulfatación se reduce en la inflamación, probablemente por la liberación de citoquinas¹¹⁷, mientras que los estudios *in vitro* sugieren que la formación de glucurónidos y metabolitos de glutatión también puede verse reducida¹¹⁸. La fragilidad se ha asociado con una elevación de los marcadores inflamatorios y con una menor actividad esterásica¹¹⁹, hallazgos que podrían explicar parcialmente la mayor tasa de RAM en pacientes ancianos.

- Ritmos circadianos: el núcleo supraquiasmático es el encargado de la regulación circadiana actuando como controlador principal combinando señales ambientales de luz e ingesta de alimentos.

Por todos estos motivos, a la hora de estudiar los efectos adversos relacionados con los fármacos anti-TNF, decidimos dividir nuestra muestra en pacientes mayores de 65 años y pacientes de 65 años o menores y ver si existían diferencias entre ambos grupos de edad en lo que se refiere a toxicidad y reacciones adversas durante el tratamiento.

1.3 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LOS FÁRMACOS ANTI-TNF α :

El grupo de fármacos biológicos inhibidores del TNF α siguen siendo a día de hoy los más utilizados en diversos trastornos reumáticos y, aunque su variedad estructural puede conducir a algunas diferencias sutiles *in vitro* e *in vivo* entre ellos, todos apuntan a la misma vía pro inflamatoria. Sin embargo, todavía no está clara cual sería la mejor opción ante un fracaso debido a ineficacia primaria o secundaria o a efectos adversos, si cambiar a otro anti-TNF α o por el contrario a un biológico no anti-TNF α ¹²⁰ ya que si repasamos la bibliografía existente, las conclusiones que los estudios reportan no están claras, unos abogan por la no igualdad y por el contrario otros concluyen que son similares.

Las diferencias en las estructuras moleculares de estos fármacos podrían explicar las diferencias en sus actividades tanto *in vitro* como *in vivo*¹²¹:

Fármaco	Infliximab	Adalimumab	Etanercept
Estructura molecular	Mab quimérico murino-humano	Mab humano recombinante	Proteína humana compuesta por el Rc p75 del TNF y la porción Fc de la IgG1 humana
Vida media (días)	8-10	10-20	4
Ligando	sTNF, tmTNF	sTNF, tmTNF	sTNF, tmTNF, LTa3, LTa2b1
Administración	3mg/kg IV semanas 0,2 y 6 y a continuación cada 8 semanas	40 mg SC cada 14 días	50mg SC a la semana
Citotoxicidad dependiente del complemento	+++	+++	++/-
Citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos	+++	+++	++/-
Señalización inversa (TmTNFα)	+++	+++	+/-
Anticuerpos anti fármaco	12-45%	1-87%	0-18%

Tabla 10: Resumen de las principales características de los fármacos anti-TNF α utilizados para el tratamiento de la AR¹²¹.

Pero como los tres fármacos actúan neutralizando al TNF α y han sido aprobados para el tratamiento de una gama muy similar de enfermedades, este aspecto tiene más peso que cualquier diferencia estructural.

En general, se considera que los anti-TNF α son un grupo de fármacos más o menos homogéneos en términos de su eficacia *in vivo* en diversas poblaciones de pacientes con AR⁴⁸, a nivel de eficacia en la inhibición de la progresión radiográfica¹²² y a nivel de los objetivos cardiovasculares¹²³. Por lo tanto, a menudo son comparados con FAME sintéticos o con FAME biológicos no anti-TNF α , lo que indirectamente nos podría llevar a pensar que las diferencias entre un anti-TNF α y otro no son clínicamente relevantes¹²¹.

Cuando a partir de 2006 comenzaron a estar disponibles otros fármacos biológicos no anti-TNF α , los ensayos clínicos llevados a cabo hasta el momento con adalimumab, golimumab y certolizumab se empezaron a extender a los ensayos con pacientes que no habían respondido a un primer o segundo anti-TNF α , generalmente etanercept o infliximab. Un ejemplo es el ensayo de fase III ReACT: "Investigación en AR Activa" de adalimumab en pacientes con falta de respuesta a FAMEs. Este ensayo encontró que la eficacia clínica fue comparable tanto en aquellos pacientes que habían recibido un anti-TNF α previamente como en los que no, e independientemente de si el tratamiento con anti-TNF α se suspendió debido a ineficacia o a efectos secundarios¹²⁴.

En el ensayo clínico GO-AFTER: "Golimumab en pacientes con AR activa que habían recibido previamente uno o más anti-TNF α " los pacientes con AR que no respondieron a uno o más anti-TNF α se asignaron al azar a golimumab o placebo. Una proporción significativamente mayor de pacientes en el grupo golimumab logró una respuesta del 20% (ACR20) pero pocos pacientes lograron respuestas clínicamente significativas¹²⁵.

Los resultados del estudio multicéntrico fase IIIb GO-SAVE: "Golimumab, evaluación del cambio de la eficacia subcutánea e intravenosa en pacientes con AR que tienen un control inadecuado de la enfermedad a pesar del tratamiento con etanercept o adalimumab", en el que los pacientes que habían recibido metotrexato (MTX) y que no respondieron a etanercept o a adalimumab fueron tratados con golimumab, fueron similares y las respuestas de ACR20 <35% sugieren que el cambio habría conducido a tasas de respuesta más favorables¹²⁶.

Llegados a este punto cabe preguntarse si la elección del primer fármaco anti-TNF α podría tener algún impacto en la respuesta al tratamiento.

El ensayo EXXELERATE asignó al azar a pacientes con AR activa para recibir certolizumab pegol o adalimumab. El objetivo primario (la proporción de pacientes que lograron una respuesta ACR20 en la semana 12) fue comparable en los dos grupos, al igual que las respuestas ACR20, 50 y 70 a las 104 semanas. Los pacientes que no lograron una respuesta ACR20 fueron cambiados al otro fármaco y, curiosamente, una

proporción similar de no respondedores primarios al primer anti-TNF α respondió al segundo. Las tasas de remisión no fueron reportadas¹²⁷.

Por tanto el hecho de que los pacientes que no respondan a un primer anti-TNF α puedan responder a un segundo anti-TNF α , podría indicar que los fármacos son diferentes.

Sin embargo un ensayo abierto, aleatorizado y controlado publicado en 2016 demostró que el cambio a un segundo anti-TNF α en lugar de a un biológico no anti-TNF α dió lugar a una mejoría menos significativa en la actividad de la enfermedad, además estos pacientes tuvieron que ser nuevamente cambiados a otro agente biológico en mayor proporción que aquellos que cambiaron a un segundo biológico no anti-TNF α ¹²⁸.

Con respecto a los efectos adversos, estudios como los realizados por Saliba L y colaboradores¹²⁹ o Yun H y colaboradores¹³⁰, coinciden en que no hay diferencias sustanciales entre los agentes anti-TNF α en términos de seguridad.

Por otro lado, sabemos que la inmunogenicidad puede inducir una pérdida secundaria de eficacia y aumenta la posibilidad de respuesta a un segundo biológico de la misma clase. La mayor parte de la evidencia obtenida de los EC, registros y estudios de cohortes muestran que se puede obtener algún beneficio si se cambia a otro anti-TNF α , sin embargo en pacientes que no responden a más de dos anti-TNF α es preferible cambiar a un biológico con mecanismo de acción diferente¹³¹.

Existe una clara falta de estudios controlados sobre el uso de biológicos en pacientes con EA que no han obtenido respuesta a un primer anti-TNF α , de modo que la decisión de con qué fármaco tratarlos dependerá de la presencia concomitante de uveítis, de enfermedad inflamatoria intestinal, de entesitis y/o de dactilitis, así como de la gravedad de la enfermedad¹²⁸.

Aunque todos los fármacos anti-TNF α se unen al TNF α , existen muchas diferencias en sus estructuras moleculares, sus regímenes de administración, sus espectros de acción y sus perfiles de seguridad^{132,133}.

A continuación vamos a analizar más a fondo y a comparar la estructura molecular de cada uno de ellos y sus mecanismos de acción:

Infliximab, adalimumab y golimumab son anticuerpos monoclonales tipo inmunoglobulina G (IgG) bivalentes más efectivos en la inducción de la apoptosis celular mediante la unión al tmTNF α que el resto de anti-TNF^{132,121}. Infliximab es un anticuerpo monoclonal IgG 1K quimérico administrado por vía intravenosa que consiste en una región humana constante y regiones murinas variables. Se une específicamente al TNF α humano con una constante de asociación de 10¹⁰ M⁻¹. Adalimumab y golimumab son Mabs completamente humanos. Adalimumab únicamente se une al TNF α y no al resto de miembros de la familia del TNF, neutralizándolo y eliminándolo rápidamente de la circulación. Golimumab tiene secuencias de aminoácidos de cadena ligera y pesada que son diferentes de las de adalimumab y similares a las de infliximab. Ambos pueden unirse simultáneamente a dos moléculas diferentes de TNF α en forma tanto monomérica como trimérica. Además, junto con etanercept, comparten un fragmento de región cristalizable (Fc) que es responsable de la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC) y la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC)¹³³.

Etanercept es una molécula recombinante completamente humana que consiste en dos subunidades del receptor de TNF (TNFR) solubles (p75) fusionadas a la porción Fc de la IgG1 humana. Se une y neutraliza el TNF α tanto soluble como unido a la membrana, así como a la molécula de linfotóxina TNF β . Gracias a su estructura dimérica puede unirse a dos moléculas de TNF α ¹³⁴.

Desde el punto de vista de la práctica clínica, muchos reumatólogos defienden que una terapia inicial de un anti-TNF en combinación con MTX representa uno de los mejores enfoques actuales para el tratamiento, siendo el perfil de efectos adversos también favorable, sin embargo el elevado coste de esta combinación limita su uso y declina la balanza hacia los glucocorticoides en combinación con metotrexato¹³⁵. El enfoque alternativo de la terapia combinada con FAMES convencionales como la hidroxicloroquina y la sulfasalazina junto con MTX (la llamada "Triple Terapia") y el uso de glucocorticoides como terapia puente, también es eficaz y menos costosa, pero

implica a varios agentes y el uso de glucocorticoides con sus efectos adversos asociados¹³⁶.

Existen una serie de cuestiones, que a día de hoy generan controversia en las consultas médicas y que sería interesante poder responder, como por ejemplo: ¿Sería posible disminuir la dosis y finalmente retirar el fármaco en aquellos pacientes que se encuentren en estado de remisión clínica? ¿Se están utilizando unos criterios de evaluación clínica adecuados, que permitan detectar la inflamación en curso o la enfermedad silenciosa que continúe causando daño y discapacidad en los pacientes que se consideren en remisión? ¿La reducción de dosis o suspensión el tratamiento contribuye a la aparición de complicaciones posteriores?¹³⁷.

Al hablar de la actualidad de estas terapias, no nos podemos olvidar de los biosimilares. De forma muy resumida, podemos definir biosimilar como aquel medicamento biológico que se desarrolla para que sea similar a otro medicamento biológico ya existente, llamado medicamento de referencia o medicamento original. Los productos biosimilares no son idénticos al original y sólo pueden comercializarse después de que haya caducado la patente del medicamento de referencia. Por tanto, un biosimilar es un medicamento biológico similar a otro de origen que ya ha sido autorizado (medicamento biológico de referencia o innovador) y cuya patente ha caducado, cumpliendo misma posología y vía de administración. Las desviaciones en dosis, forma farmacéutica, formulación, excipientes o presentación, si las hay, requieren justificación explícita. Además pequeñas alteraciones en los materiales básicos o de producción de cualquier producto biológico pueden conducir a cambios, tanto en la estructura molecular como en sus efectos biológicos. Dentro de los cambios en la fabricación, las modificaciones postransduccionales de la estructura terciaria o cuaternaria tales como glicosilación (restos de azúcar), metilación, oxidación y desaminación están entre los más comunes. Dichas modificaciones pueden afectar a la afinidad de unión a diana terapéutica, farmacocinética e incluso a la inmunogenicidad. Durante el desarrollo del medicamento biosimilar, es fundamental que no sólo las secuencias de aminoácidos, sino también las estructuras de orden superior, sean reproducidas en la mayor medida posible. Esta secuencia de aminoácidos primarios de la proteína biosimilar tiene que ser idéntica a la secuencia

de aminoácidos del producto de referencia y posibles cambios posteriores en la molécula pueden verse reflejados incluso dentro de un mismo lote^{138,139,140}.

Actualmente existe una competencia de precios entre los biosimilares y los medicamentos de referencia dando lugar a un ahorro de costes elevado asociado al uso de los biosimilares, que permitiría tratar a un mayor número de pacientes así como el apoyo a la terapia de otras patologías.

A modo de resumen podríamos concluir que los ECA y los estudios de extensión han demostrado que todos los fármacos anti-TNF α son altamente efectivos tanto en la AR temprana como en la establecida y estudios observacionales y registros a gran escala han evaluado su uso y eficacia a largo plazo en la práctica clínica^{141,142,143} sin embargo, aunque el número de pacientes con AR tratados con fármacos anti-TNF α ha aumentado mucho en los últimos años, no se han demostrado demasadas diferencias en cuanto a su eficacia y seguridad¹⁴⁴ a pesar de de que las estructuras moleculares de estos fármacos, sus regímenes de administración, sus espectros de acción y sus perfiles de seguridad son claramente distintos.

1.4 JUSTIFICACIÓN:

En nuestro sistema de salud, la utilización de un anti-TNF α como primer biológico cuando previamente han fracasado los FAMES sintéticos es la práctica más generalizada⁵², sin embargo a la hora de decidir con que anti-TNF α tratar a un paciente *naive*, no existe ninguna recomendación sobre cual usar quedando esta elección a criterio del médico y del paciente.

Es sabido que un gran número de pacientes se ven obligados a suspender el fármaco por diversos motivos, entre ellos, por falta de efectividad. Esto además supone que tengan que iniciar una segunda línea con otro fármaco biológico, lo que conlleva una serie de consecuencias importantes.

Los fármacos biológicos han marcado un antes y un después en el tratamiento de estas enfermedades, pero también presentan una serie de riesgos relacionados con la administración sobre todo en el caso de los fármacos subcutáneos, pérdida de efectividad con el tiempo, efectos adversos, precauciones en poblaciones especiales y una serie de contraindicaciones e incertidumbre a largo plazo, por no hablar del impacto económico ya que el coste por tratamiento es elevado y que cada vez se trata a un mayor número de pacientes.

Por estos motivos consideramos importante la realización de estudios que evalúen tanto la efectividad como la seguridad de estos fármacos y que nos permitan establecer una estrategia de prescripción.

2. OBJETIVOS:

1.2 OBJETIVOS

1. Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes con enfermedades reumatoides de origen inflamatorio en tratamiento con fármacos anti-TNF α .
2. Establecer las causas de suspensión de los tratamientos en función de los fármacos y la edad de los pacientes.
3. Comparar la duración de los 3 fármacos anti-TNF α en pacientes mayores y menores de 65 años.
4. Determinar los principales efectos adversos de cada fármaco en pacientes mayores y menores de 65 años.

3. MATERIAL Y MÉTODOS:

3.1 POBLACIÓN

La población a estudio está constituida por pacientes adultos con diagnóstico de enfermedad reumatoide de origen inflamatorio, ya sea Artritis Reumatoide, Espondilitis Anquilosante o Artritis Psoriásica, en tratamiento con uno de los tres fármacos anti-TNF α infliximab, etanercept o adalimumab.

3.2 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional longitudinal retrospectivo que fue realizado con un horizonte temporal de 4 años (2013-2017) de los pacientes que acudieron a las consultas externas del servicio de Farmacia Hospitalaria y al Hospital de día de Reumatología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Se realizó una revisión de las bases de datos disponibles para obtener información actualizada de los pacientes con AR, EA y APSO. Se obtuvieron los registros de dispensación de los pacientes mediante el programa de dispensación de Pacientes Externos del servicio de Farmacia para el tratamiento subcutáneo (etanercept, adalimumab) y del programa de mezclas intravenosas para el tratamiento intravenoso (Infliximab). Se recogió la información de las historias clínicas, informes de alta y de los formularios de hospital de día.

Para la elección de la muestra se tuvieron en cuenta los siguientes criterios:

Criterios de inclusión: Se incluyeron a todos los pacientes adultos diagnosticados de AR, EA y APs en tratamiento con adalimumab, etanercept o infliximab desde enero de 2013 a diciembre de 2017.

Criterios de exclusión: Pacientes que no tuviésemos información completa o fiable para los objetivos del estudio en el registro hospitalario.

3.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se obtuvo un tamaño muestral de 144 pacientes elegidos aleatoriamente.

3.4 VARIABLES DEL ESTUDIO

3.4.1 Variables demográficas:

Edad: incluimos la edad porque queríamos estudiar si se trataba de un factor que pudiera influir en el tratamiento biológico, ya sea a nivel de la suspensión del fármaco, de la duración del mismo en el tiempo o en la aparición de efectos adversos.

Como es bien sabido, existen muchos factores que afectan al recorrido de un fármaco a través del organismo y los cambios relacionados con la edad pueden llevar a diferencias en la capacidad de un anciano de procesar así como de responder a los fármacos cuando se compara con una cohorte de pacientes más jóvenes.

Ya que se considera que la vejez social se alcanza a los 65 años porque es la edad de jubilación, decidimos dividir nuestra muestra en dos grupos de edad, uno con los mayores de 65 años y otro con los de 65 años o menos.

3.4.2 Variables propias del estudio:

Variables farmacológicas:

-Línea de tratamiento de la terapia biológica: se registró en qué línea de tratamiento se encontraban los pacientes en el momento del estudio.

Incluimos esta variable ya que el cambio de línea de tratamiento supone una pérdida de efectividad del mismo, además para estudiar determinados objetivos que nos planteamos en nuestro estudio, necesitábamos saber qué pacientes habían llevado una única línea, como es el caso del tiempo de duración de los tratamientos.

-Tratamiento previo con otras terapias biológicas: se registraron todos los fármacos biológicos que habían llevado los pacientes desde que iniciaron tratamiento con un primer anti-TNFa hasta que finalizó el estudio.

-Motivo de suspensión de la terapia biológica: recogimos los principales motivos por los que los pacientes tuvieron que suspender el tratamiento biológico ya

que uno de nuestros objetivos fue determinar si las causas de suspensión de estos tratamientos eran distintas en función del fármaco y de la edad de los pacientes.

-Vía de administración del fármaco: las dos vías de administración posibles para los fármacos anti-TNF α incluidos en nuestro estudio fueron la intravenosa o la subcutánea. De modo que adalimumab y etanercept se administran por vía subcutánea, mientras que infliximab se administra por vía intravenosa.

La vía de administración de estos fármacos debería ser un factor a tener en cuenta a la hora de prescribirlos ya que actualmente se sabe que la vía subcutánea es más inmunogénica que la vía intravenosa debido a la proximidad de las células presentadoras de antígenos de la piel con el fármaco. Además los niveles de fármaco bajos en sangre también favorecen la aparición de inmunogenicidad y aquí juega un papel importante el grado de adherencia que tengan los pacientes al tratamiento, siendo peor en el caso de los fármacos subcutáneos, ya que estos son auto-administrados por los propios pacientes, con el consiguiente riesgo de incumplimiento.

-Fecha de inicio y fecha de fin de la terapia biológica: estas variables fueron fundamentales para el estudio del tiempo de duración de los tratamientos, así como para el estudio de los efectos adversos, ya que se recogieron todos aquellos acontecimientos adversos que fueron reportados durante el tiempo que los pacientes mantuvieron tratamiento con el fármaco anti-TNF α .

Variables de efectividad del tratamiento: estudiamos la supervivencia global de los fármacos en aquellos pacientes que habían estado con una sola línea de tratamiento basándonos en los tiempos de observación usando el método de Kaplan-Meyer. También estudiamos la supervivencia a partir de los 10 años de haber iniciado el tratamiento.

Variables de seguridad del tratamiento: recogimos todos los efectos adversos registrados en la historia clínica de los pacientes desde que iniciaron el tratamiento biológico y hasta que lo suspendieron o hasta que finalizó nuestro estudio y dividimos nuestra muestra en dos grupos de edad, uno con los mayores de 65 años y otro con los de 65 años o menores y los comparamos.

3.5 MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Las variables del estudio fueron codificadas en una base de datos Excel® y para realizar el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS 19.0© (IBM® SPSS® Statistic 19) para Windows.

A continuación se enumeran los análisis estadísticos empleados:

- ✓ Estudio descriptivo de las variables cuantitativas mediante el cálculo de la media y la desviación típica.
- ✓ Estudio de la distribución de frecuencias absolutas y relativas en el caso de las variables cualitativas.
- ✓ Estimación de parámetros con un nivel de confianza del 95%.
- ✓ Contrastes de una proporción.
- ✓ Análisis de tablas de contingencia mediante el test de la X^2 de Pearson complementado con un análisis de residuos para la comparación de las variables cualitativas entre sí. Las agrupaciones se hicieron en función del signo de los residuos.
- ✓ Comparación de igualdad de medias mediante el test de la T de Student para estudiar la relación entre variables cualitativas y cuantitativas.
- ✓ La probabilidad de supervivencia se estimó mediante curvas del método de Kaplan-Meyer. Para comparar si existían diferencias de duración de tratamiento entre adalimumab, etanercept e infliximab se utilizaron los test log-rank y Breslow.

3.6 NORMAS ÉTICAS:

Este estudio no supuso ningún cambio en el tratamiento de los pacientes participantes ya que estos siguieron el tratamiento prescrito según el criterio de su médico.

El estudio fue llevado a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki (59ª Asamblea General en Seúl, Corea, Octubre 2008). Éste define los principios que

deberán ser respetados escrupulosamente por todas las personas implicadas en esta investigación. Aunque se trate de un estudio experimental, no supone ningún cambio en el tratamiento de los pacientes participantes, por lo que no se considerará necesario ofrecer hoja de consentimiento informado al paciente, ni su evaluación por el Comité Ético de Investigación Clínica.

Durante el trascurso del estudio todos los documentos relacionados con el mismo estuvieron localizados en un área segura del Centro Hospitalario y al final del estudio el investigador del Centro Hospitalario es el responsable de conservar la documentación necesaria durante los periodos establecidos por la normativa local. Con el fin de garantizar la confidencialidad de los datos del estudio, sólo tendrán acceso a los mismos, los investigadores del estudio. El contenido de la hoja de recogida de datos, así como todos los documentos generados durante el estudio y la base de datos, fueron protegidos de usos no permitidos por personas ajenas a la investigación y, por tanto considerados estrictamente confidenciales y no revelados a terceros. El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se llevó a cabo de acuerdo a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal y el Real Decreto 1720/2007 de desarrollo de la misma.

4. RESULTADOS:

1.3 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA:

4.1.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

Se incluyó una muestra de **144 pacientes**: 52 de ellos en tratamiento con adalimumab, 49 con etanercept y 43 con infliximab. De ellos, 103 pacientes recibieron un único anti-TNF α y 39 recibieron ≥ 2 anti-TNF α .

Los resultados correspondientes a la edad se expresan en la siguiente tabla:

Tabla. Grupos de edad			
Clases	Frecuencia	Edad (media años)\pmDE	Porcentaje (%)
<65 años	76	48,5 \pm 10	52,7
≥ 65 años	68	70,8 \pm 5	47,2
TOTAL	144	60 \pm 13	100

Tabla 11: Distribución de los pacientes en función de la edad.

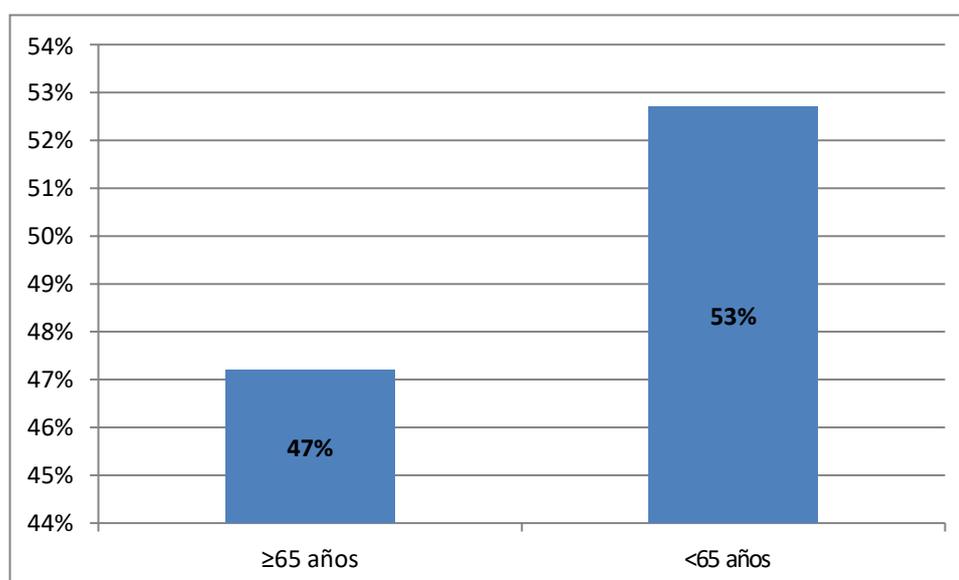


Gráfico 1: Distribución de los pacientes en función de la edad.

4.1.2 LÍNEAS DE TRATAMIENTO

A continuación se expresan los resultados correspondientes a las líneas de tratamiento de los pacientes tanto en el global de la muestra como en los dos grupos de edad:

Tabla. Líneas de tratamiento en el global de la muestra				
	Total pacientes (n=144)	Pacientes con ADA (n=52)	Pacientes con ETN (n=49)	Pacientes con INF (n=43)
1ª línea de tratamiento	103 (71,5%)	30 (57,7%)	35 (71,4%)	38 (88,4%)
2ª línea de tratamiento o superior	39 (27%)	22 (42,3%)	12 (24,5%)	5 (11,6%)

Tabla 12: Distribución de los pacientes en función de la línea de tratamiento.

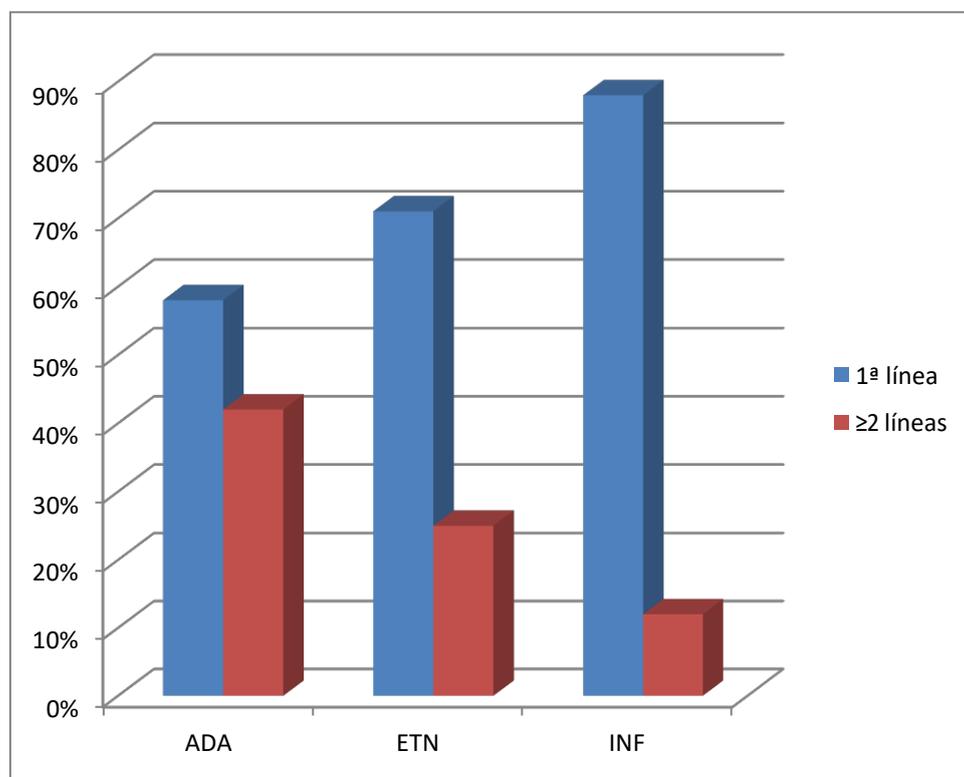


Gráfico 2: Distribución de los pacientes en función de la línea de tratamiento.

Tabla. Líneas de tratamiento en pacientes ≥ 65 años			
	ADA (n=23)	ETN (n=24)	INF (n=21)
1ª línea de tratamiento	15 (65,2%)	18 (75%)	17 (81%)
2ª línea de tratamiento o superior	8 (34,8%)	6 (25%)	4 (19%)

Tabla 13: Distribución de los pacientes < 65 años en función de la línea de tratamiento.

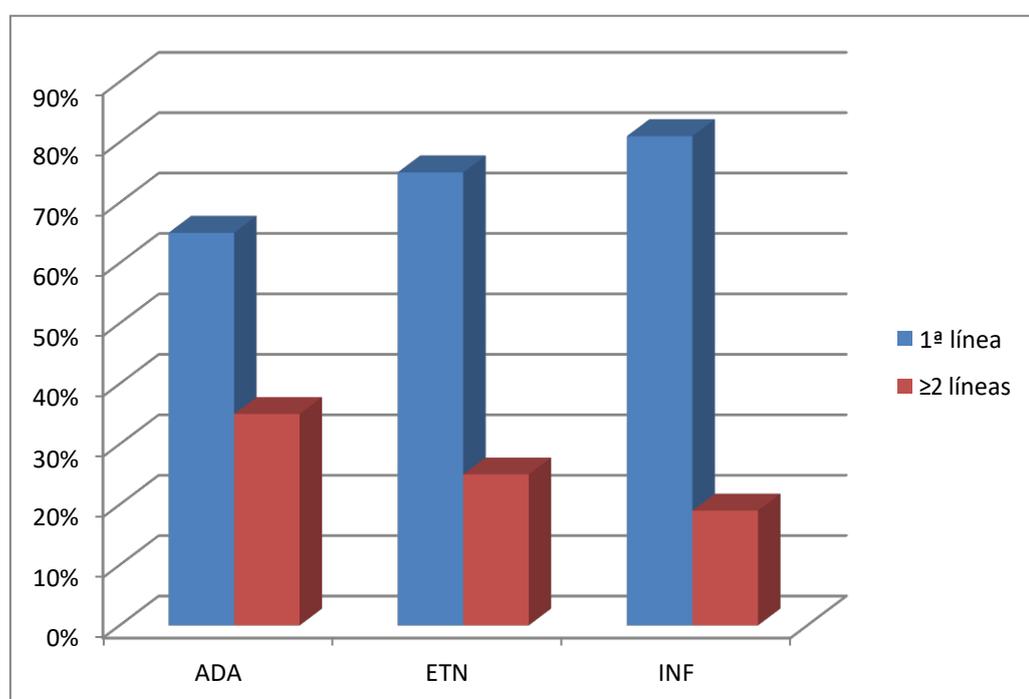


Gráfico 3: Distribución de los pacientes ≥ 65 años en función de la línea de tratamiento.

Tabla. Líneas de tratamiento en pacientes <65 años			
	ADA (n=29)	ETN (n=25)	INF (n=22)
1ª línea de tratamiento	15 (51,7%)	17 (68%)	21 (95,4%)
2ª línea de tratamiento o superior	14 (48,3%)	8 (32%)	1 (4,6%)

Tabla 14: Distribución de los pacientes <65 años en función de la línea de tratamiento.

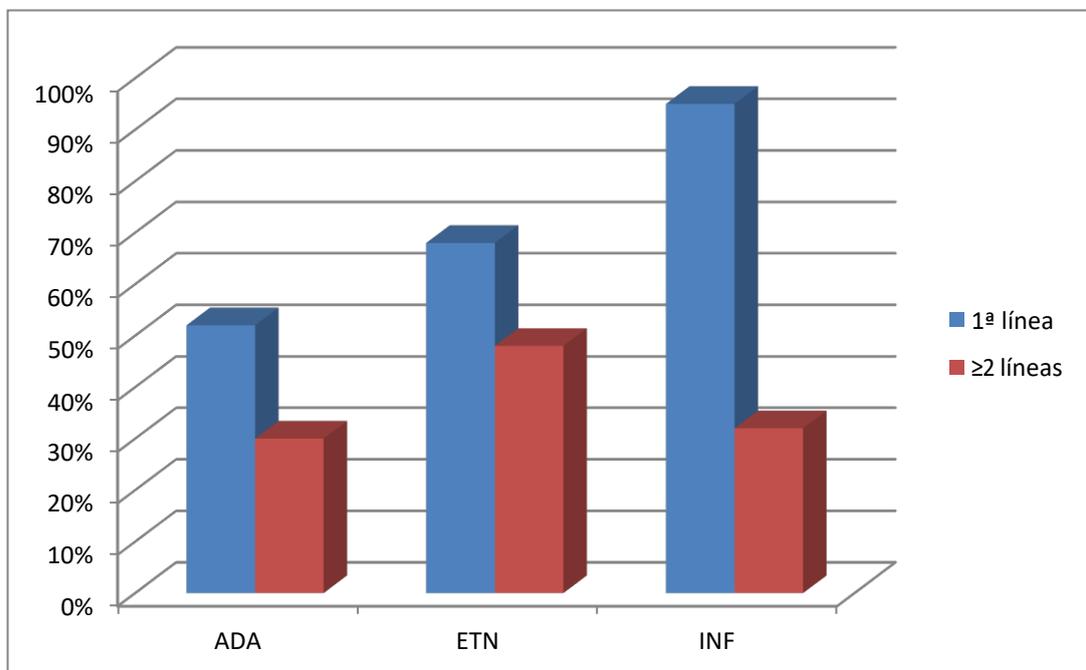


Gráfico 4: Distribución de los pacientes <65 años en función de la línea de tratamiento.

4.1.3 VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE LOS FÁRMACOS

A continuación se recogen los resultados correspondientes a la vía de administración de los tratamientos en el global de la muestra:

Tabla. Vías de administración de los fármacos anti-TNF α	
Vía de administración	Pacientes
Intravenosa	43 (30%)
Subcutánea	101 (70%)

Tabla 15: Distribución de los pacientes en función de la vía de administración.

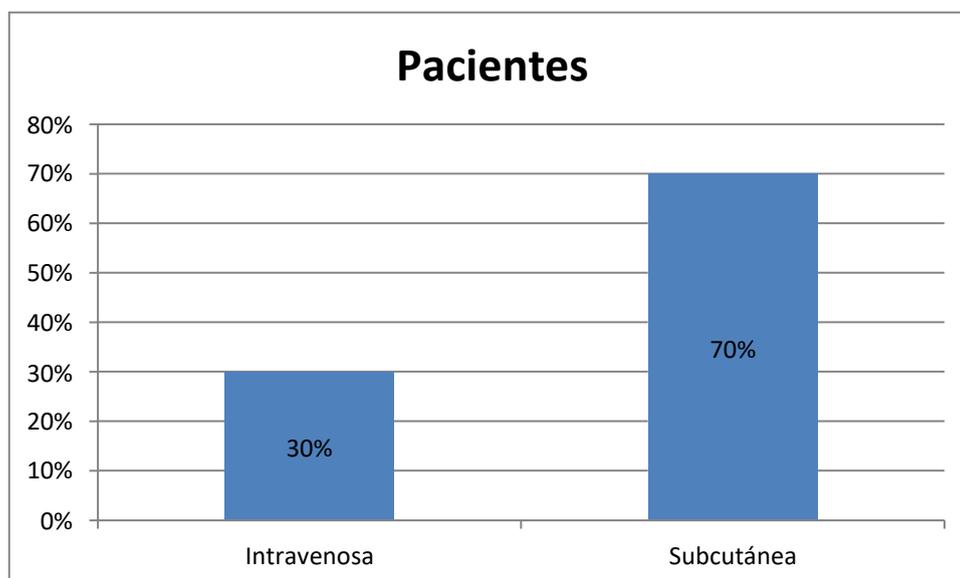


Gráfico 5: Distribución de los pacientes en función de la vía de administración.

4.1.4 MOTIVOS DE SUSPENSIÓN

A continuación se recogen los resultados correspondientes a los principales motivos de suspensión de los fármacos anti-TNF α tanto en el global de la muestra como en los dos grupos de edad:

Tabla. Motivos de suspensión en el global de la muestra				
	ADA	ETN	INF	TOTAL
Ineficacia	14 (27%)	7 (14,3%)	7 (16,3%)	28 (19,4%)
Mala adherencia	1 (2%)	0	0	1 (0,7%)
Reacción adversa	5 (9,6%)	3 (6%)	2 (4,6%)	10 (7%)
Remisión	6 (11,5%)	2 (4%)	2 (4,6%)	10 (7%)
Deseos de embarazo	1 (2%)	1 (2%)	2 (4,6%)	4 (2,7%)
Neoplasia	0	2 (4%)	1 (2,3%)	3 (2%)
Total	27 (52%)	15 (30,6%)	14 (32,5%)	56 (38,8%)

Tabla 16: Motivos de suspensión de los fármacos anti-TNF α .

Observamos que la principal causa de suspensión es la ineficacia, siendo adalimumab el fármaco que más se suspende por dicha causa.

A continuación se recogen los resultados correspondientes a los principales motivos de suspensión de los fármacos anti-TNF α en los **pacientes ≥ 65 años**:

Tabla. Motivos de suspensión en pacientes ≥ 65 años				
MOTIVO	ADA	ETN	INF	TOTAL
Ineficacia	9 (39%)	5 (21%)	5 (24%)	19 (28%)
Mala adherencia	1 (4,3%)	0	0	1 (1,5%)
Reacción adversa	1 (4,3%)	2 (8,3%)	1 (4,8%)	4 (6%)
Remisión	3 (13%)	2 (8,3%)	0	5 (7,3%)
Deseos de embarazo	1 (4,3%)	1 (4,2%)	2 (9,5%)	4 (6%)
Neoplasia	0	2 (8,3%)	0	2 (3%)
Total	15 (65%)	12 (50%)	8 (38%)	35 (51,4%)

Tabla 17: Motivos de suspensión de los fármacos anti-TNF α en pacientes ≥ 65 años.

Observamos que la principal causa de suspensión es la ineficacia, siendo de nuevo adalimumab el fármaco que más se suspende por dicha causa. También es el fármaco que más se suspende debido a la remisión de la enfermedad. Por el Por otro lado observamos que etanercept es el fármaco que más se suspende debido a reacciones adversas y neoplasias.

A continuación se recogen los resultados correspondientes a los principales motivos de suspensión de los tratamientos por fármaco en los **pacientes <65 años**:

Tabla. Motivos de suspensión en pacientes <65 años				
MOTIVO	ADA n=29 (38%)	ETN n=25 (33%)	INF n=22 (29%)	TOTAL n=76 (52,7%)
Ineficacia	5 (17%)	2 (8%)	2 (9%)	9 (12%)
Mala adherencia	0	0	0	0
Reacción adversa	4 (13,8%)	1 (4%)	1 (4,5%)	6 (8%)
Remisión	3 (10,3%)	0	2 (9%)	5 (6,6%)
Deseos de embarazo	0	0	0	0
Neoplasia	0	0	1 (4,5%)	1 (1,3%)
Total	12 (41,4%)	3 (12%)	6 (27%)	21 (27,6%)

Tabla 18: Motivos de suspensión de los tratamientos anti-TNF α en pacientes <65 años.

En este grupo de edad, la principal causa de suspensión también es la ineficacia, siendo de nuevo adalimumab el fármaco que más se suspende. También es el fármaco que más se suspende debido a reacciones adversas y a la remisión de la enfermedad.

Al comparar ambos grupos de edad, observamos que adalimumab es el fármaco que más se suspende tanto por ineficacia como por remisión de la enfermedad en los dos grupos. Sin embargo en los ≥ 65 años, etanercept es el fármaco que más se suspende por reacciones adversas y neoplasias, mientras que en los <65 años, es adalimumab el que más se suspende por reacciones adversas e infliximab el que más se suspende por neoplasias.

4.1.5 PRINCIPALES REACCIONES ADVERSAS REGISTRADAS

A continuación se exponen los resultados correspondientes al estudio de las reacciones adversas de cada fármaco recogidos tanto en el global de la muestra como en los dos grupos de edad:

Tabla. Reacciones adversas en el global de la muestra			
REACCIÓN ADVERSA	ADA	ETN	INF
Infecciones	18	21	26
Trastornos cardíacos	7	3	0
Trastornos respiratorios	36	25	35
Trastornos gastrointestinales	15	14	10
Trastornos del sistema nervioso	12	10	3
Trastornos renales y urinarios	13	13	8
Trastornos de la sangre	6	4	1
Trastornos del sistema inmune	4	5	1
Astenia	1	1	14
Trastornos psiquiátricos	2	2	1
Trastornos de la piel	15	9	11
Trastornos vasculares	15	17	13
Trastornos metabólicos	14	14	1
Neoplasias	3	7	1
Trastornos oculares	18	10	8
Trastornos de las encías	7	5	10
Reacción a la infusión	1	3	2

Tabla 19: Principales reacciones adversas registradas en el global de la muestra

Las reacciones adversas más frecuentes en los tres grupos de tratamiento fueron los trastornos respiratorios y las infecciones.

A continuación se exponen los resultados correspondientes al estudio de las reacciones adversas de cada fármaco en el grupo de pacientes **mayores de 65 años**:

Tabla. Reacciones adversas en ≥ 65 años			
REACCIÓN ADVERSA	ADA	ETN	INF
Infecciones	10	15	12
Trastornos cardíacos	5	3	0
Trastornos respiratorios	20	12	18
Trastornos gastrointestinales	9	9	5
Trastornos del sistema nervioso	4	8	2
Trastornos renales y urinarios	9	6	1
Trastornos de la sangre	5	3	0
Trastornos del sistema inmune	4	1	0
Astenia	1	0	6
Trastornos psiquiátricos	1	2	1
Trastornos de la piel	8	6	5
Trastornos vasculares	10	11	10
Trastornos metabólicos	7	8	1
Neoplasias	3	3	0
Trastornos oculares	11	7	5
Trastornos de las encías	3	2	2
Reacción a la infusión	0	1	0

Tabla 20: Principales reacciones adversas registradas en pacientes ≥ 65 años.

A continuación se exponen los resultados correspondientes al estudio de las reacciones adversas de cada fármaco en el grupo de pacientes **menores de 65 años**:

Tabla. Reacciones adversas en <65 años			
REACCIÓN ADVERSA	ADA (n)	ETN (n)	INF (n)
Infecciones	8	8	14
Trastornos cardíacos	2	0	0
Trastornos respiratorios	14	9	16
Trastornos gastrointestinales	6	5	5
Trastornos del sistema nervioso	8	5	1
Trastornos renales y urinarios	3	6	7
Trastornos de la sangre	1	1	1
Trastornos del sistema inmune	0	4	1
Astenia	0	1	8
Trastornos psiquiátricos	0	0	0
Trastornos de la piel	6	3	6
Trastornos vasculares	5	6	3
Trastornos metabólicos	7	6	0
Neoplasias	0	5	1
Trastornos oculares	6	3	3
Trastornos de las encías	4	3	8
Reacción a la infusión	1	2	2

Tabla 21: Principales reacciones adversas registradas en pacientes <65 años.

4.1.6 TENDENCIA DE PRESCRIPCIÓN DE LOS TRES FÁRMACOS ANTI-TNF α

La tendencia de prescripción tal y como se refleja en la gráfica es la de disminuir el uso de infliximab en los últimos años, el único de administración intravenosa.

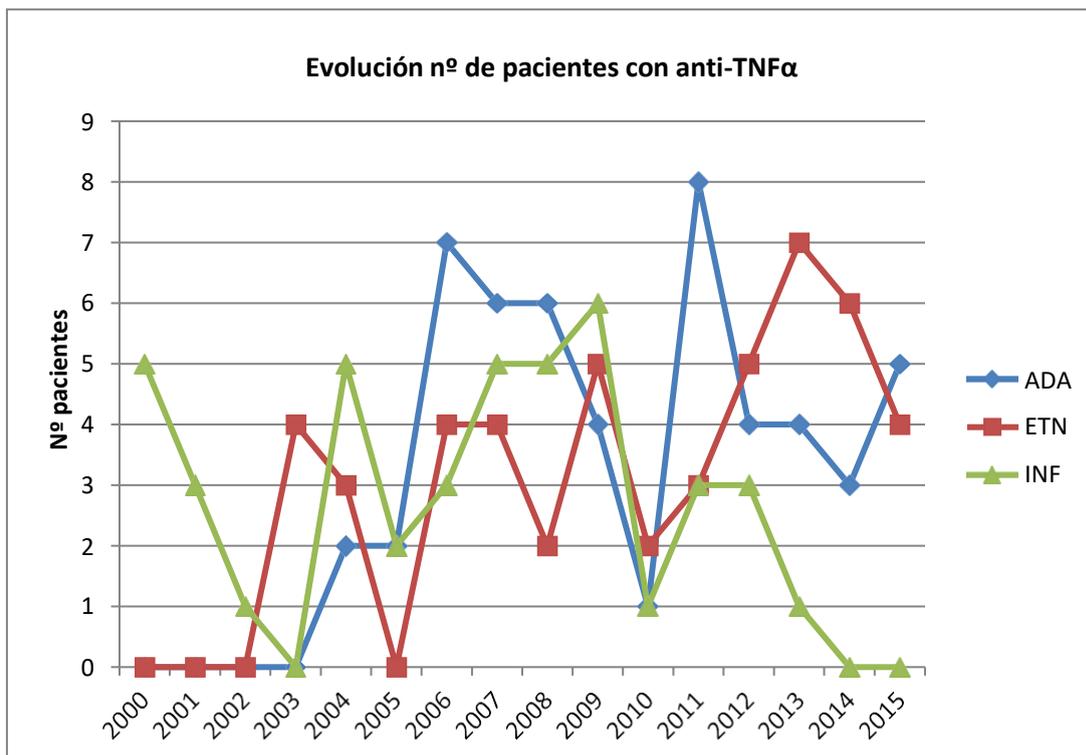


Gráfico 6: Evolución de la prescripción de los fármacos anti-TNF α .

4.2 RESULTADOS CORRESPONDIENTES A LA SUSPENSIÓN DE LOS TRATAMIENTOS:

4.2.1 RESULTADOS GLOBALES DE LA SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO:

A continuación se recogen los resultados correspondientes a la suspensión de los tratamientos en todos los pacientes de la muestra:

SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO		
	Frecuencia	Porcentaje (%)
No	55	39,5
Si	84	60,4
TOTAL	139	100

Tabla 22: suspensión de los tratamientos.

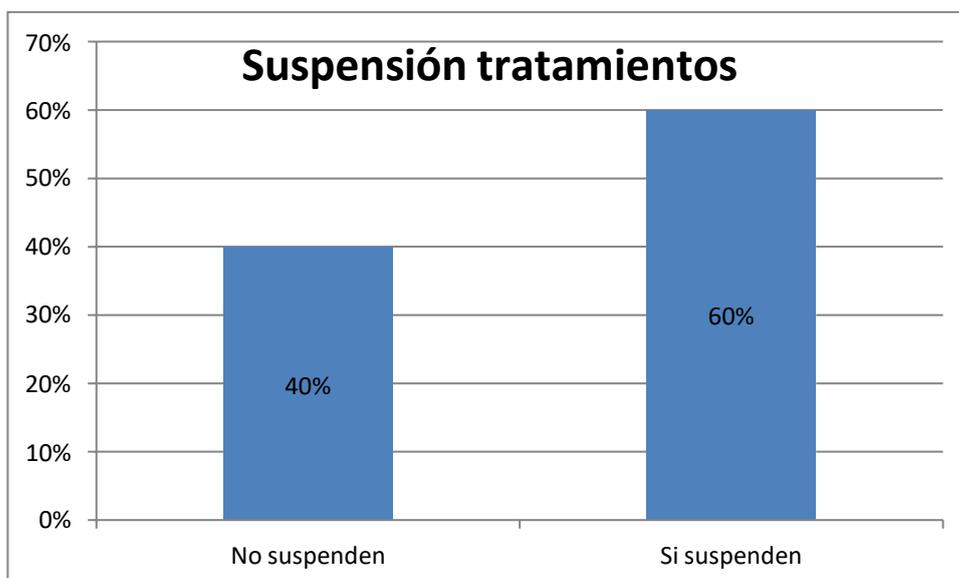


Gráfico 7: Suspensión de los tratamientos.

Mediante el contraste de una proporción podemos decir que más de un **54%** de los pacientes de la población que fueron tratados con uno de los tres fármacos anti-TNF α se vieron obligados a suspender el tratamiento en algún momento ($p=0,05$).

4.2.2 RESULTADOS CORRESPONDIENTES A LA RELACIÓN ENTRE LOS FÁRMACOS Y LA SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO:

En un primer momento hemos usado todos los pacientes que han sido tratados con fármacos biológicos y han tenido que suspender el tratamiento y cambiar de línea más de una vez así como aquellos que no han tenido que suspender dicho tratamiento.

En la siguiente tabla se recogen los resultados de la muestra correspondientes a la suspensión de los tratamientos por fármaco:

ANTI-TNF α	TRATAMIENTO SUSPENDIDO		
	NO	SI	TOTAL
INFLIXIMAB	*21	20	41
ETANERCEPT	21	26	47
ADALIMUMAB	13	*38	51
TOTAL	55	84	139

Tabla 23: suspensión del tratamiento por fármaco (*equivale a una p50,05).

Se ha analizado esta tabla de contingencia y hemos encontrado que la suspensión del tratamiento se asoció con ADALIMUMAB en el momento en el que los pacientes se encontraban en tratamiento con dicho fármaco (existiendo también una tendencia a la asociación entre etanercept y la suspensión) y por el contrario, la no suspensión del tratamiento se asoció con INFLIXIMAB.

4.2.3 RESULTADOS CORRESPONDIENTES A LA RELACIÓN ENTRE LOS FÁRMACOS Y LOS CAMBIOS DE LÍNEA:

En la siguiente tabla se recogen los resultados correspondientes a aquellos pacientes que se vieron obligados a cambiar de línea de tratamiento:

Anti-TNF	Primera línea	Segunda línea y/o sucesivas	Total
Infliximab	*27	3	30
Etanercept	29	8	37
Adalimumab	19	*19	38
Total	75	30	105

Tabla 24: cambio de línea por falta de efectividad (*equivale a una p50,05)

Se ha analizado esta tabla de contingencia obteniendo asociación entre la no suspensión por ineficacia y el hecho de mantener una primera línea de tratamiento con infliximab, mientras que se asoció el hecho de tener más de una línea, con haber estado en tratamiento de primera línea con el fármaco subcutáneo adalimumab ($p < 0,0005$).

También observamos que el **90%** de los pacientes que iniciaron una segunda línea de tratamiento, lo hicieron con un fármaco subcutáneo.

4.3 RESULTADOS CORRESPONDIENTES AL TIEMPO DE DURACIÓN DEL TRATAMIENTO Y SUPERVIVENCIA ESTIMADA DE LOS PACIENTES EN PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO:

4.3.1 SUPERVIVENCIA ACUMULADA DE LOS TRES FÁRMACOS EN EL GLOBAL DE LA MUESTRA:

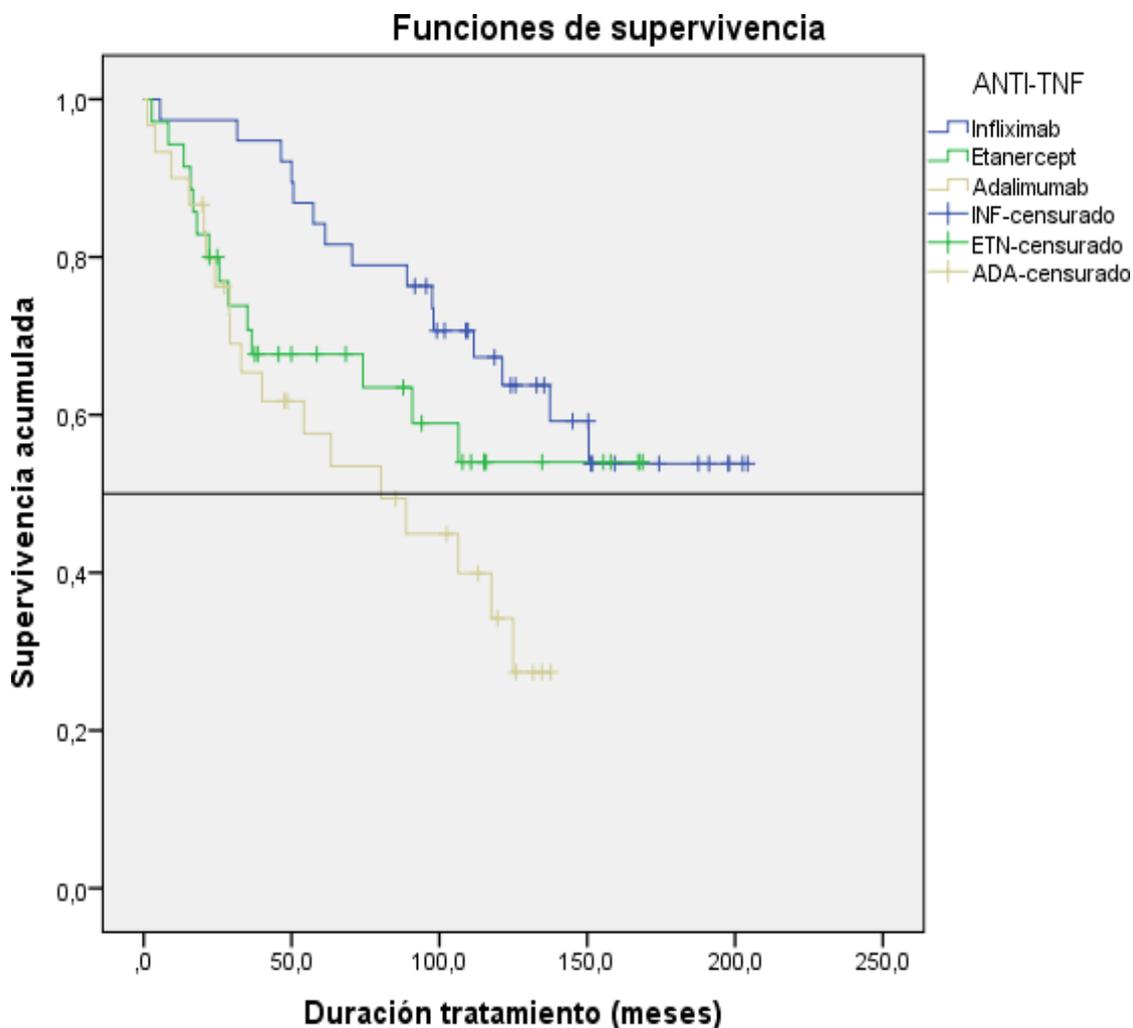


Gráfico 8: *Función de supervivencia acumulada de los tres tratamientos (Kaplan-Meier)*

La **media** de duración del tratamiento fue de **150 meses** para **infliximab** (IC 95%), **110,2 meses** para **etanercept** (IC 95%) y **78,4 meses** para **adalimumab** (IC 95%).

Los test estadísticos de comparación entre los 3 grupos de tratamiento revelaron diferencias significativas (log-rank: $p=0,022$; Breslow: $p=0,014$).

4.3.2 SUPERVIVENCIA ACUMULADA DE LOS TRES FÁRMACOS EN LOS PACIENTES ≥ 65 AÑOS:

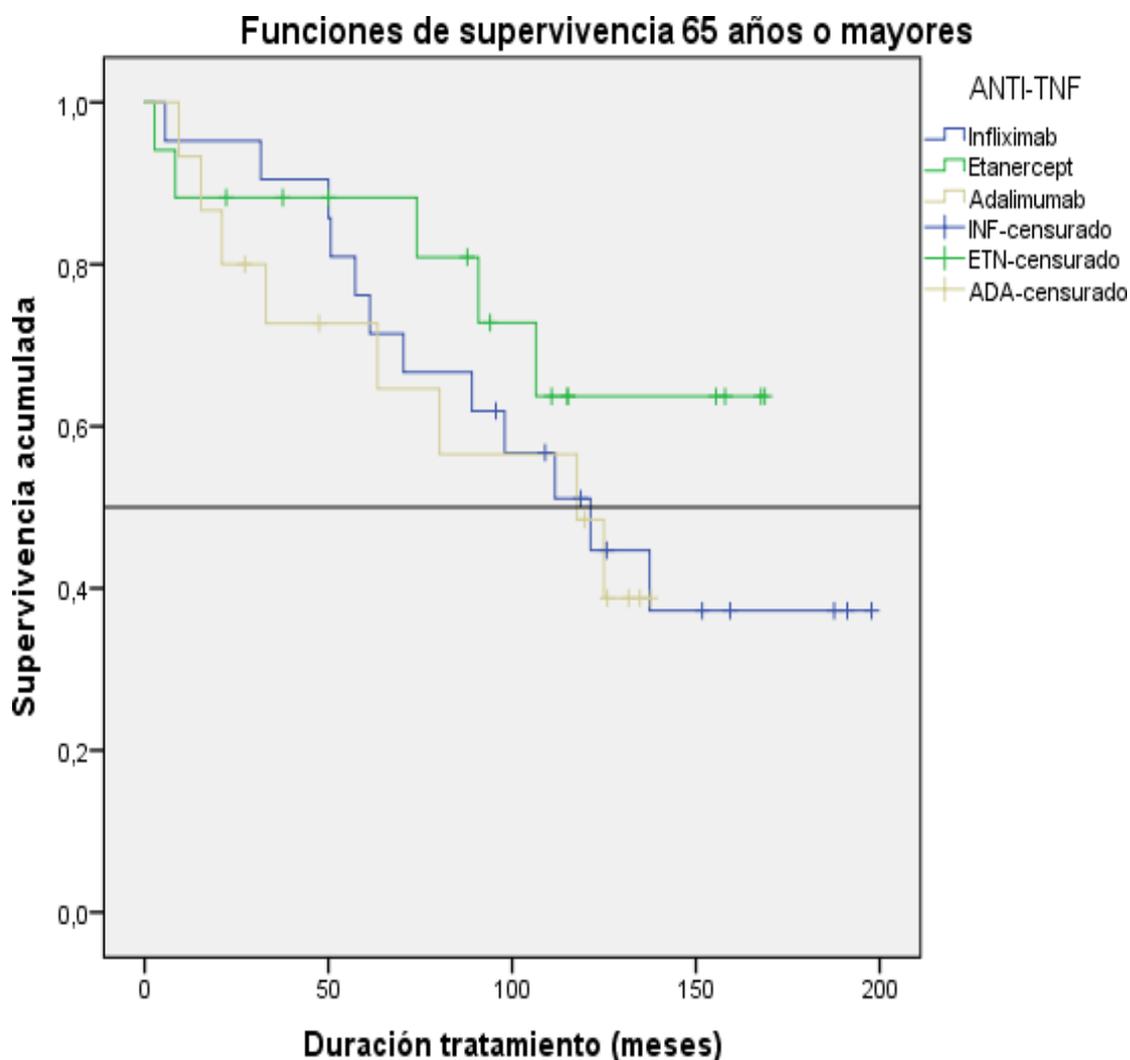


Gráfico 9: Función de supervivencia acumulada de los tres tratamientos (Kaplan-Meier) en pacientes ≥ 65 años.

La **media** de duración del tratamiento fue de **122,8 meses** para **infiximab** (IC 95%), **130,6 meses** para **etanercept** (IC 95%) y **92 meses** para **adalimumab** (IC 95%).

Los test estadísticos de comparación entre los 3 grupos de tratamiento no revelaron diferencias significativas (log-rank: $p=0,489$; Breslow: $p=0,582$).

4.3.3 SUPERVIVENCIA ACUMULADA DE LOS TRES FÁRMACOS EN LOS PACIENTES <65 AÑOS:

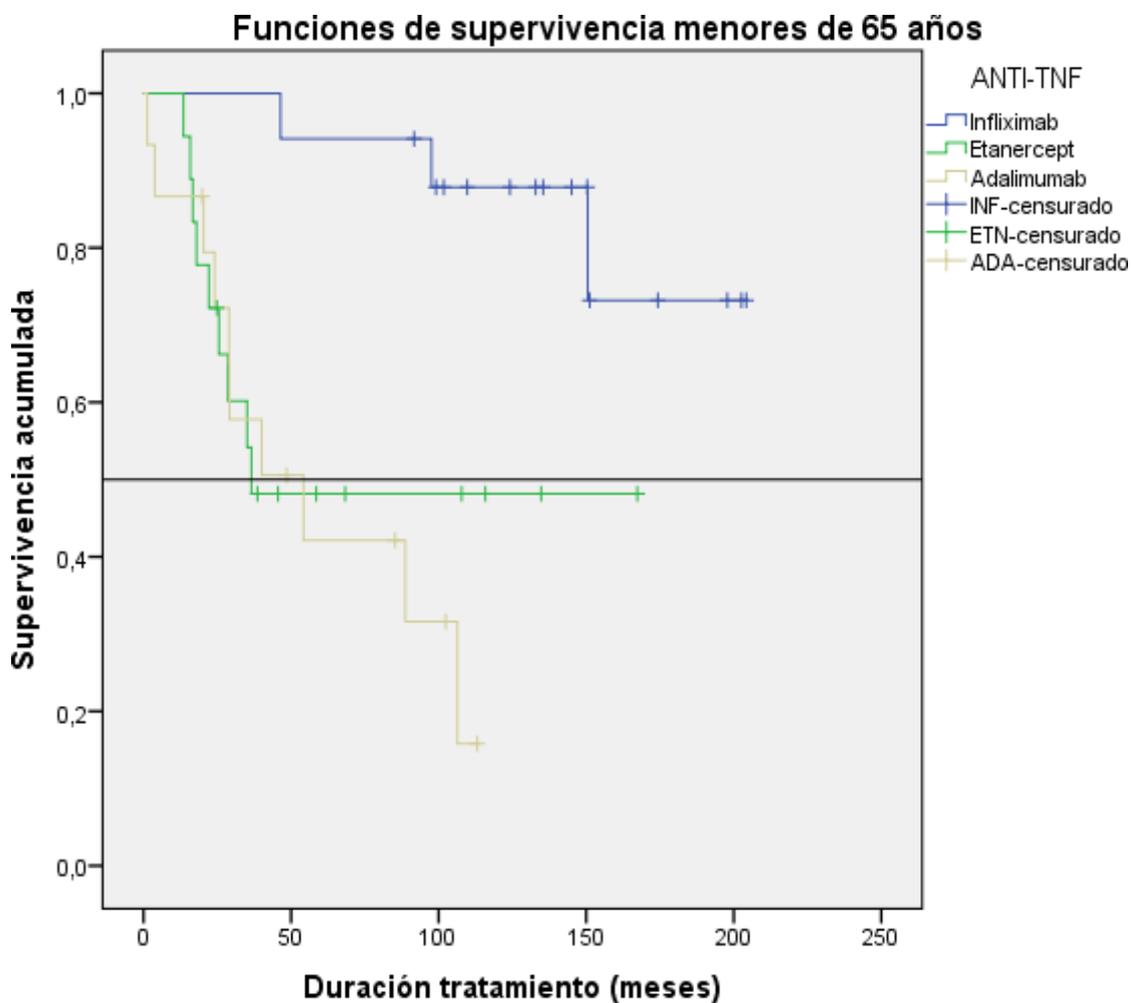


Gráfico 10: *Función de supervivencia acumulada de los tres tratamientos (Kaplan-Meier) en pacientes <65 años*

La **media** de duración del tratamiento fue de **180 meses** para **infliximab** (IC 95%), **93 meses** para **etanercept** (IC 95%) y **59,2 meses** para **adalimumab** (IC 95%).

Los test estadísticos de comparación entre los 3 grupos de tratamiento revelaron diferencias significativas (log-rank: $p=0,002$; Breslow: $p=0,003$).

4.3.4 FUNCIÓN DE SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES MAYORES Y MENORES DE 65 AÑOS EN TRATAMIENTO CON ADALIMUMAB:

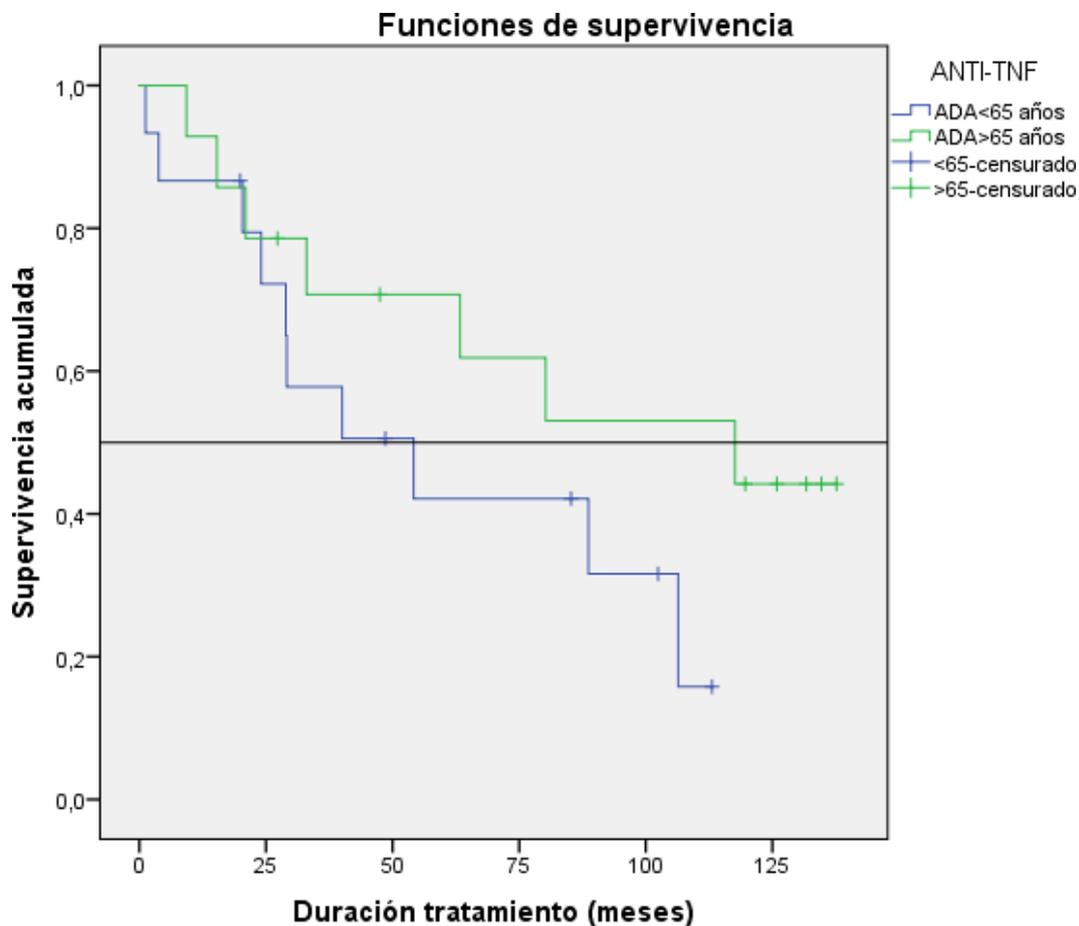


Gráfico 11: Función de supervivencia acumulada del fármaco adalimumab (Kaplan-Meier) en pacientes mayores y menores de 65 años.

La **media** de duración del tratamiento fue de **59,2 meses** para **adalimumab** en los pacientes <65 años (IC 95%) y de **89,8 meses** para **adalimumab** en los pacientes ≥ 65 años (IC 95%).

Los test estadísticos de comparación entre los 2 grupos de tratamiento no revelaron diferencias significativas (log-rank: $p=0,163$; Breslow: $p=0,269$).

4.3.5 FUNCIÓN DE SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES MAYORES Y MENORES DE 65 AÑOS EN TRATAMIENTO CON INFLIXIMAB:

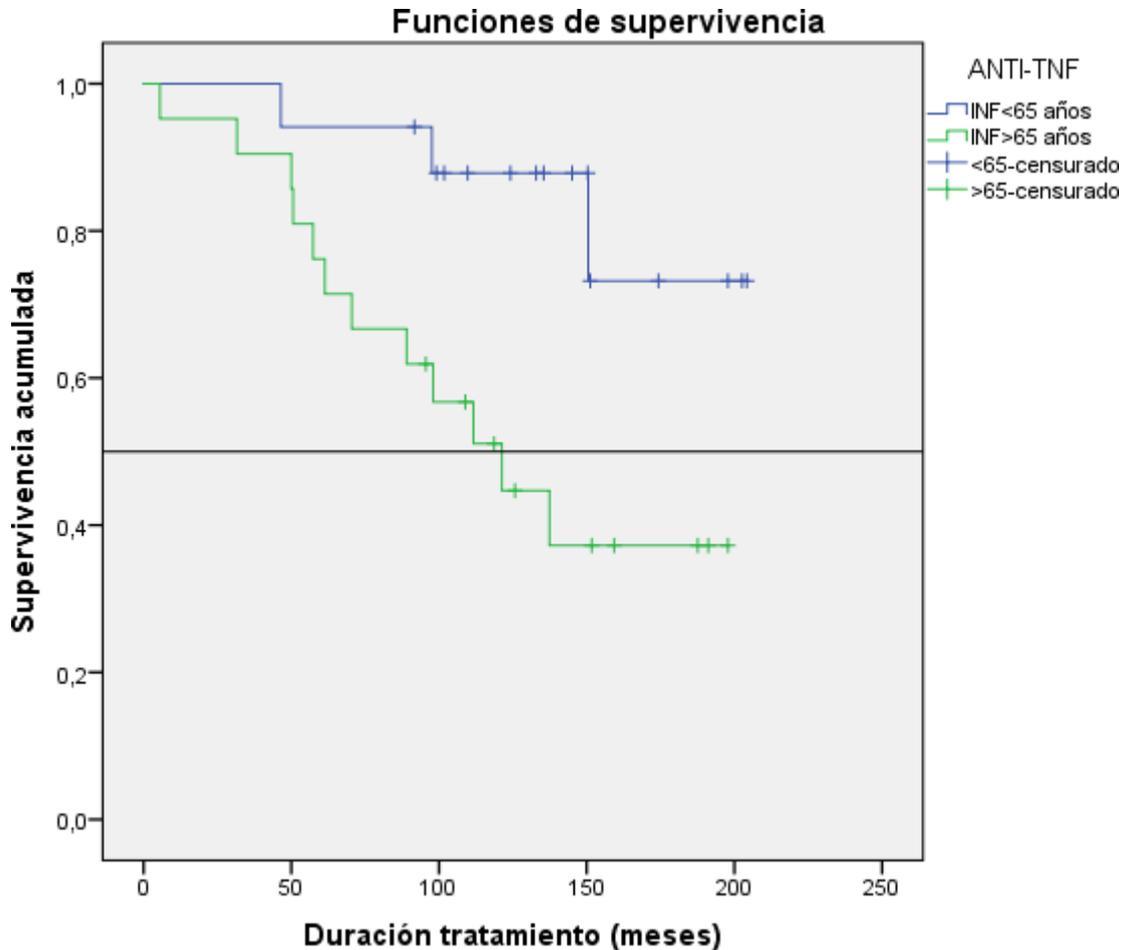


Gráfico 12: *Función de supervivencia acumulada del fármaco infliximab (Kaplan-Meier) en pacientes mayores y menores de 65 años.*

La **media** de duración del tratamiento fue de **180,4 meses** para **infliximab** en los pacientes <65 años (IC 95%) y de **122,8 meses** para **infliximab** en los pacientes ≥ 65 años (IC 95%).

Los test estadísticos de comparación entre los 2 grupos de tratamiento revelaron diferencias significativas (log-rank: $p=0,016$; Breslow: $p=0,015$).

4.3.6 FUNCIÓN DE SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES MAYORES Y MENORES DE 65 AÑOS EN TRATAMIENTO CON ETANERCEPT:

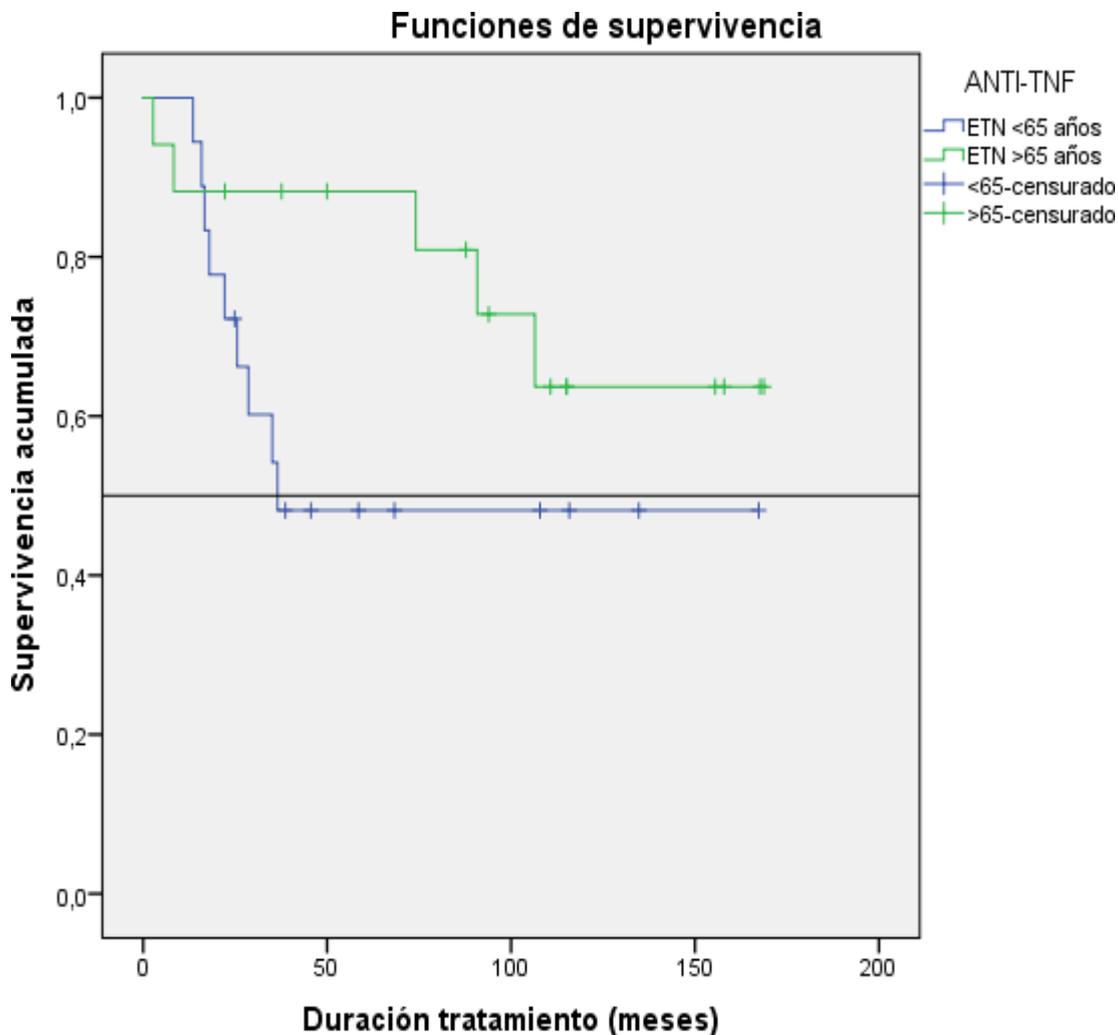


Gráfico 13: *Función de supervivencia acumulada del fármaco etanercept (Kaplan-Meier) en pacientes mayores y menores de 65 años.*

La **media** de duración del tratamiento fue de **92,9 meses** para **etanercept** en los pacientes <65 años (IC 95%) y de **130,6 meses** para **adalimumab** en los pacientes \geq 65 años (IC 95%).

Los test estadísticos de comparación entre los 2 grupos de tratamiento no revelaron diferencias significativas (log-rank: $p=0,125$; Breslow: $p=0,097$).

4.3.7 RESULTADOS CORRESPONDIENTES A LA DURACIÓN DE LA EFICACIA MAYOR A 10 AÑOS:

Los resultados correspondientes a una duración de los tratamientos superior a 10 años, en aquellos pacientes que sólo habían llevado una línea de tratamiento son los siguientes:

FÁRMACO	Menos de 10 años de tratamiento	Más de 10 años de tratamiento	Total
Infliximab	19	*17	36
Etanercept	29	6	35
Adalimumab	25	5	30
Total	73	28	101

Tabla 25: duración de los tratamientos de al menos diez años (*equivale a una $p \leq 0,05$)

Se ha analizado esta tabla de contingencia y hemos encontrado que a partir de los 10 años de haber iniciado el tratamiento, había asociación entre infliximab con una duración mayor de 10 años.

El análisis de residuos nos permitió agrupar los dos fármacos subcutáneos etanercept y adalimumab ya que ambos actuaban en el mismo sentido:

	Menos de 10 años de tratamiento	Más de 10 años de tratamiento	Total
Intravenoso	19	*17	36
Subcutáneos	*54	11	65
Total	73	28	101

Tabla 26: duración de los tratamientos de al menos diez años agrupados en IV y SC (*equivale a una $p \leq 0,05$)

Obteniendo que la duración superior a 10 años estaba asociada a infliximab, mientras que la no duración superior a 10 años se asociaba con los fármacos subcutáneos etanercept y adalimumab con una $p < 0,0025$.

Finalmente observamos que la proporción de tratamientos con el fármaco intravenoso infliximab cuya duración es superior a 10 años ($p=0,47$) es significativamente mayor a la proporción de tratamientos con los fármacos subcutáneos cuya duración es superior a diez años ($p=0,17$).

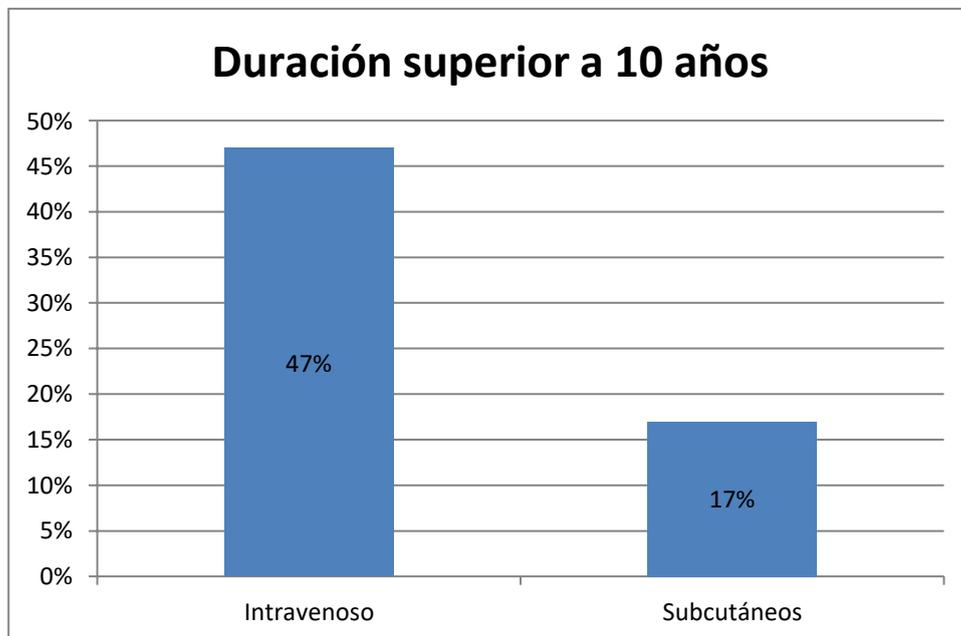


Gráfico 14: Proporción de tratamientos cuya duración es superior a 10 años.

4.4 RESULTADOS CORRESPONDIENTES A LOS EFFECTOS ADVERSOS:

4.4.1 RESULTADOS CORRESPONDIENTES A LOS EFECTOS ADVERSOS EN LOS PACIENTES \geq 65 AÑOS:

A continuación se muestran aquellos efectos adversos en los que se obtuvo asociación:

TRASTORNOS CARDÍACOS (TC):

Los resultados obtenidos sobre el número de pacientes mayores de 65 años que presentaron trastornos cardíacos durante el tratamiento se recogen en la siguiente tabla de contingencia:

Anti-TNF	No TC	Si TC	Total
Infliximab	*21	0	21
Etanercept	18	3	21
Adalimumab	21	5	26
Total	60	8	68

Tabla 27: trastornos cardíacos en pacientes ≥ 65 años (*equivale a una $p \leq 0,05$).

Hemos agrupado los fármacos en subcutáneos e intravenosos como se muestra en la siguiente tabla:

Anti-TNF	No TC	Si TC	Total
Intravenoso	*21	0	21
Subcutáneos	39	*8	47
Total	60	8	68

Tabla 28: trastornos cardíacos en pacientes ≥ 65 años agrupados en IV y SC (*equivale a una $p \leq 0,05$).

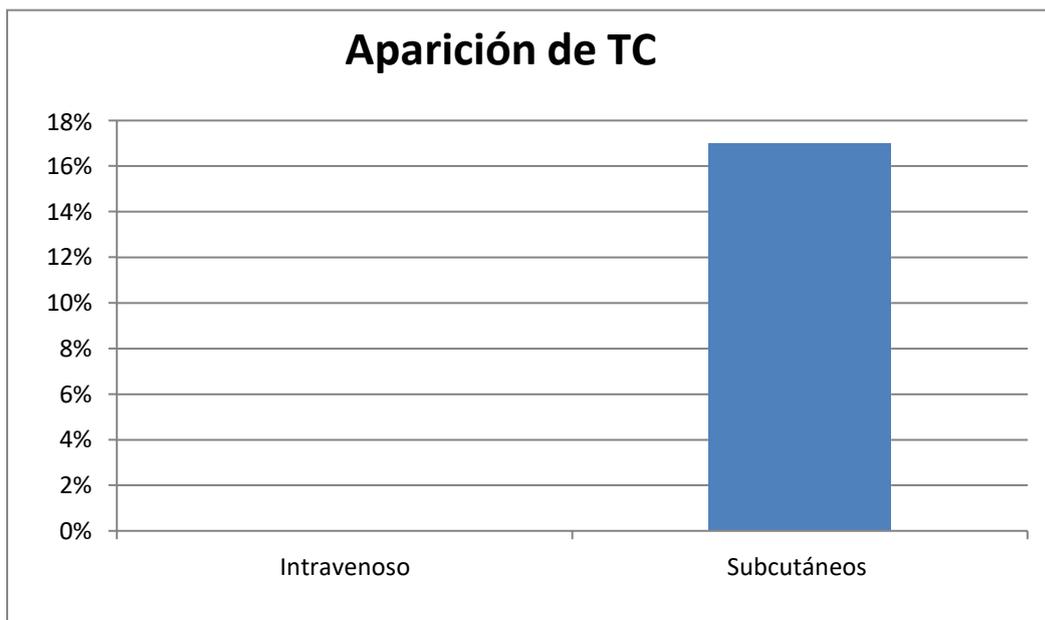


Gráfico 15: Aparición de trastornos cardíacos en pacientes ≥ 65 años.

La probabilidad de que ocurra un **TRASTORNO CARDÍACO** en los pacientes tratados con **infiximab** es del **0%**, mientras que la probabilidad de que ocurra en los pacientes tratados con uno de los dos fármacos subcutáneos **adalimumab** y **etanercept** es de un **17%**.

observamos que el fármaco intravenoso infiximab se asoció con la no aparición de TRASTORNOS CARDÍACOS en pacientes mayores de 65 años, mientras que los fármacos subcutáneos adalimumab y etanercept se asociaron con la aparición de TRASTORNOS CARDÍACOS con una $p < 0,05$.

TRASTORNOS RESPIRATORIOS (TR):

Los resultados obtenidos sobre el número de pacientes mayores de 65 años que presentaron trastornos respiratorios durante el tratamiento se recogen en la siguiente tabla de contingencia:

Anti-TNF	No TR	Si TR	Total
Infliximab	3	18	21
Etanercept	*9	12	21
Adalimumab	6	20	26
Total	18	50	68

Tabla 29: trastornos respiratorios en pacientes ≥ 65 años (*equivale a una $p \leq 0,05$).

Observamos que **etanercept** está asociado con la **no aparición** de TRASTORNOS RESPIRATORIOS con una $p < 0,05$.

TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS (TRU):

Los resultados obtenidos sobre el número de pacientes mayores de 65 años que presentaron trastornos renales y urinarios durante el tratamiento se recogen en la siguiente tabla de contingencia:

Anti-TNF	No TRU	Si TRU	Total
Infliximab	*20	1	21
Etanercept	15	6	21
Adalimumab	17	9	26
Total	52	16	68

Tabla 30: trastornos renales y urinarios en pacientes ≥ 65 años (*equivale a una $p \leq 0,05$).

Hemos agrupado los fármacos en subcutáneos e intravenosos como se muestra en la siguiente tabla:

Anti-TNF	No TRU	Si TRU	Total
Intravenoso	*20	1	21
Subcutáneos	32	*15	47
Total	52	16	68

Tabla 31: Trastornos renales y urinarios en pacientes ≥ 65 años agrupados en IV y SC (*equivale a una $p \leq 0,05$).

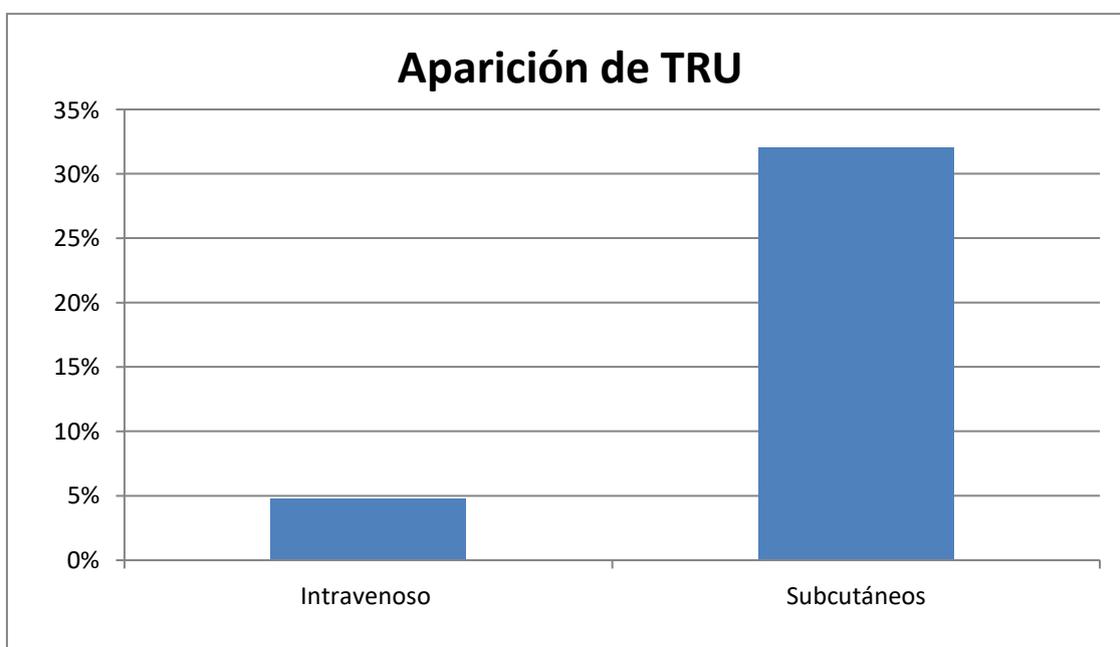


Gráfico 16: Aparición de trastornos renales y urinarios en pacientes ≥ 65 años.

La probabilidad de que ocurra un **TRASTORNO RENAL Y URINARIO** en los pacientes tratados con **infiximab** es de un **5%**, mientras que la probabilidad de que ocurra en los pacientes tratados con uno de los dos fármacos subcutáneos **adalimumab o etanercept** es de un **32%**.

Observamos que el fármaco intravenoso **infiximab** estaba asociado con la **no aparición** de TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS, mientras que los fármacos

subcutáneos **etanercept y adalimumab** se asociaron con la **aparición** de TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS con una $p < 0,01$.

TRASTORNOS DE LA SANGRE (TS):

Los resultados obtenidos sobre el número de pacientes mayores de 65 años que presentaron trastornos de la sangre durante el tratamiento se recogen en la siguiente tabla de contingencia:

Anti-TNF	No TS	Si TS	Total
Infliximab	*21	0	21
Etanercept	18	3	21
Adalimumab	21	5	26
Total	60	8	68

Tabla 32: trastornos de la sangre en pacientes ≥ 65 años (*equivale a una $p \leq 0,05$).

Hemos agrupado los fármacos en subcutáneos e intravenosos como se muestra en la siguiente tabla:

Anti-TNF	No TS	Si TS	Total
Intravenoso	*21	0	21
Subcutáneos	39	*8	47
Total	60	8	68

Tabla 33: trastornos de la sangre en pacientes ≥ 65 años agrupados en IV y SC (*equivale a una $p \leq 0,05$).

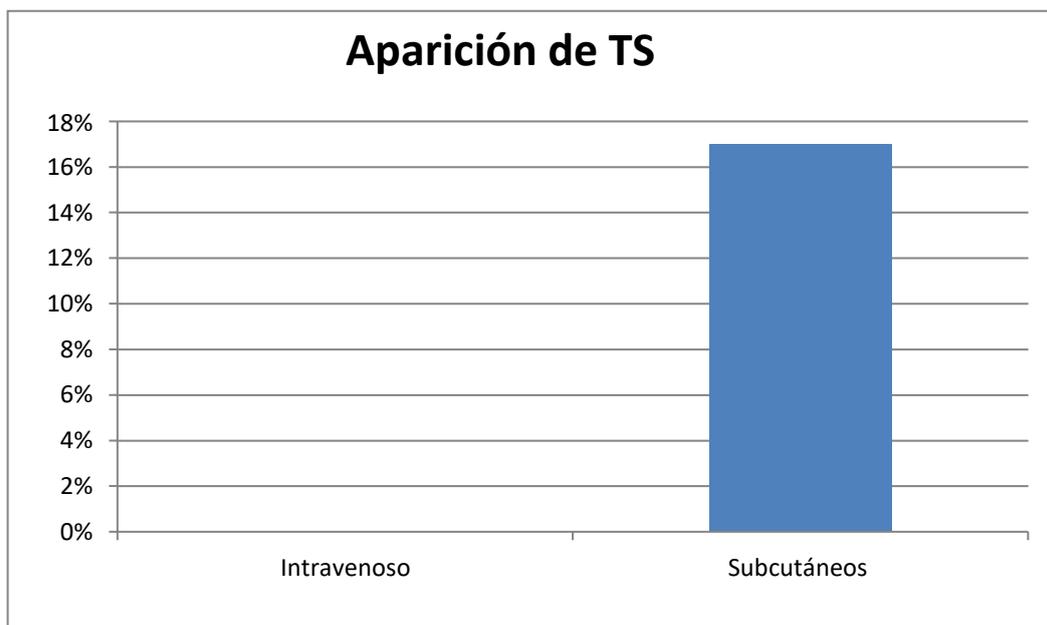


Gráfico 17: Aparición de trastornos de la sangre en pacientes ≥ 65 años.

La probabilidad de que ocurra un **TRASTORNO DE LA SANGRE** en los pacientes tratados con **infiximab** es de un **0%**, mientras que la probabilidad de que ocurra en los pacientes tratados con uno de los dos fármacos subcutáneos **adalimumab** o **etanercept** es de un **17%**.

Observamos que el fármaco intravenoso **infiximab** estaba asociado con la **no aparición** de TRASTORNOS DE LA SANGRE, mientras que los fármacos subcutáneos **etanercept** y **adalimumab** se asociaban con su **aparición** con una $p < 0,05$.

ASTENIA (AST):

Los resultados obtenidos sobre el número de pacientes mayores de 65 años que presentaron astenia durante el tratamiento se recogen en la siguiente tabla de contingencia:

Anti-TNF	No AST	Si AST	Total
Infliximab	15	*6	21
Etanercept	*21	0	21
Adalimumab	25	1	26
Total	61	7	68

Tabla 34: Astenia en pacientes ≥ 65 años (*equivale a una $p \leq 0,05$).

Hemos agrupado los fármacos en subcutáneos e intravenosos como se muestra en la siguiente tabla:

Anti-TNF	No AST	Si AST	Total
Intravenoso	15	*6	21
Subcutáneos	*46	1	47
Total	61	7	68

Tabla 35: Astenia en pacientes ≥ 65 años agrupados en IV y SC (*equivale a una $p \leq 0,05$).

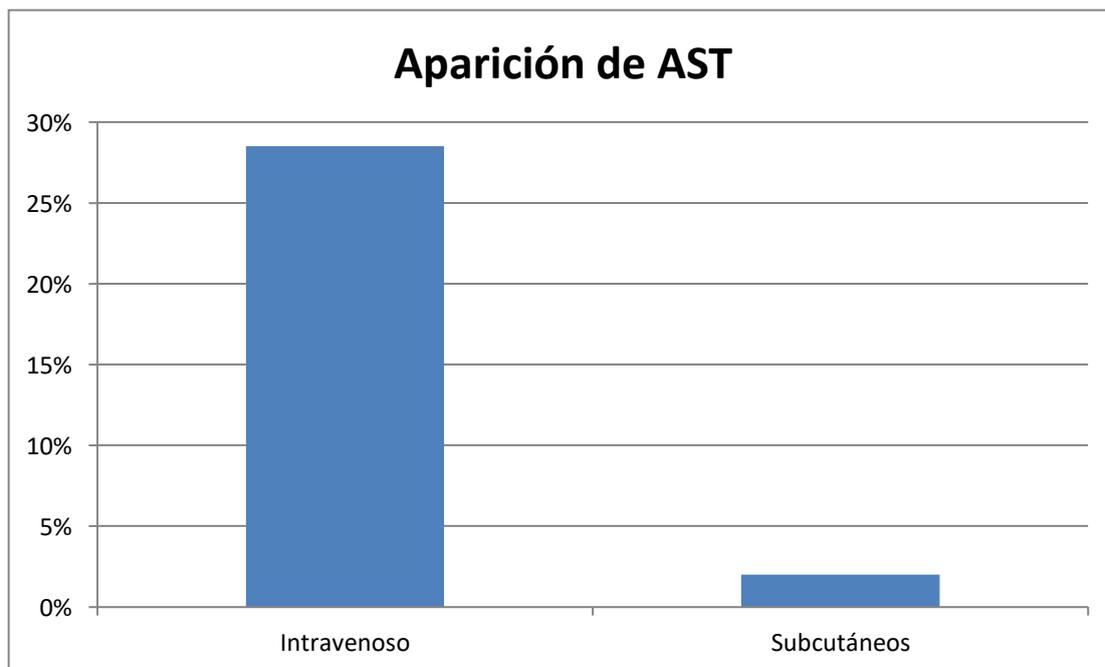


Gráfico 18: Astenia en pacientes ≥ 65 años.

La probabilidad de que aparezca **ASTENIA** en los pacientes tratados con **infliximab** es de un **28%**, mientras que la probabilidad de que ocurra en los pacientes tratados con uno de los dos fármacos subcutáneos **adalimumab** o **etanercept** es de un **2%**

Observamos que los dos fármacos subcutáneos **etanercept** y **adalimumab** estaban asociados con la **no aparición** de ASTENIA, mientras que el fármaco intravenoso **infliximab** se asociaba con su **aparición** con una $p < 0,05$.

TRASTORNOS METABÓLICOS (TM):

Los resultados obtenidos sobre el número de pacientes mayores de 65 años que presentaron trastornos del metabolismo durante el tratamiento se recogen en la siguiente tabla de contingencia:

Anti-TNF	No TM	Si TM	Total
Infliximab	*20	1	21
Etanercept	13	*8	21
Adalimumab	19	7	26
Total	52	16	68

Tabla 36: Trastornos metabólicos en pacientes ≥ 65 años (*equivale a una $p \leq 0,05$).

Hemos agrupado los fármacos en subcutáneos e intravenosos como se muestra en la siguiente tabla:

Anti-TNF	No TM	Si TM	Total
Intravenoso	*20	1	21
Subcutáneos	32	*15	47
Total	52	16	68

Tabla 37: Trastornos metabólicos en pacientes ≥ 65 años agrupados en IV y SC (*equivale a una $p \leq 0,05$).

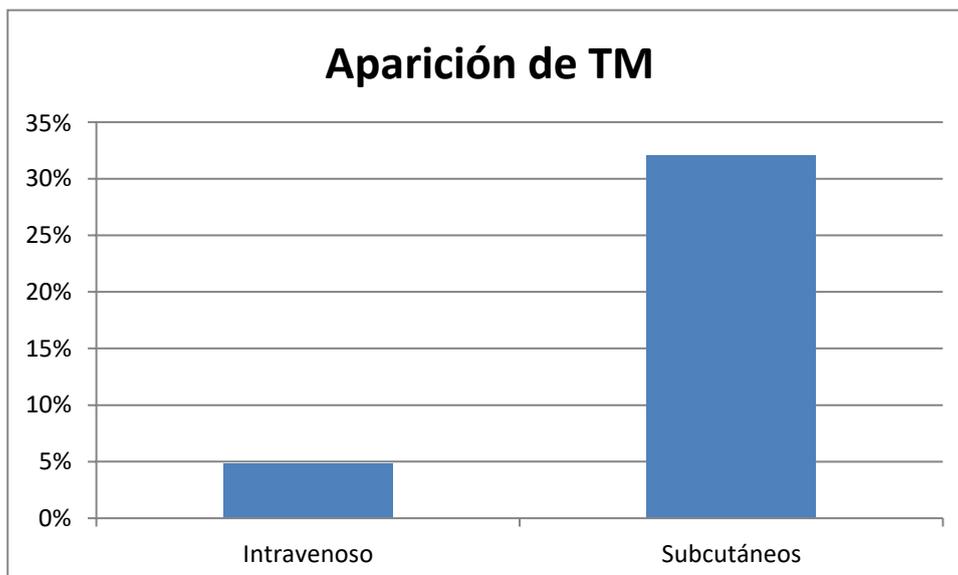


Gráfico 19: Aparición de trastornos metabólicos en pacientes ≥ 65 años.

La probabilidad de que aparezcan **TRASTORNOS METABÓLICOS** en los pacientes tratados con **infiximab** es del **5%**, mientras que la probabilidad de que ocurra en los pacientes tratados con uno de los dos fármacos subcutáneos **adalimumab** o **etanercept** es del **32%**.

Observamos que el fármaco intravenoso **infiximab** estaba asociado con la **no aparición** de TRASTORNOS METABÓLICOS, mientras que los fármacos subcutáneos **etanercept** y **adalimumab** se asociaban con su **aparición** con una $p < 0,005$.

4.4.2 RESULTADOS CORRESPONDIENTES A LOS EFECTOS ADVERSOS EN LOS PACIENTES <65 AÑOS:

A continuación se muestran aquellos efectos adversos en los que se obtuvo asociación:

APARICIÓN DE INFECCIONES (INF):

Los resultados obtenidos sobre el grupo de pacientes menores de 65 años que presentaron infecciones durante el tratamiento se recogen en la siguiente tabla de contingencia:

Anti-TNF	No INF	Si INF	Total
Infliximab	8	*14	22
Etanercept	19	8	27
Adalimumab	18	8	26
Total	45	30	75

Tabla 38: Infecciones en pacientes <65 años (*equivale a una $p \leq 0,05$).

Hemos agrupado los fármacos en subcutáneos e intravenosos como se muestra en la siguiente tabla:

Anti-TNF	No INF	Si INF	Total
Intravenoso	8	*14	22
Subcutáneos	*37	16	53
Total	45	30	75

Tabla 39: Infecciones en pacientes <65 años agrupados en IV y SC (*equivale a una $p \leq 0,05$).

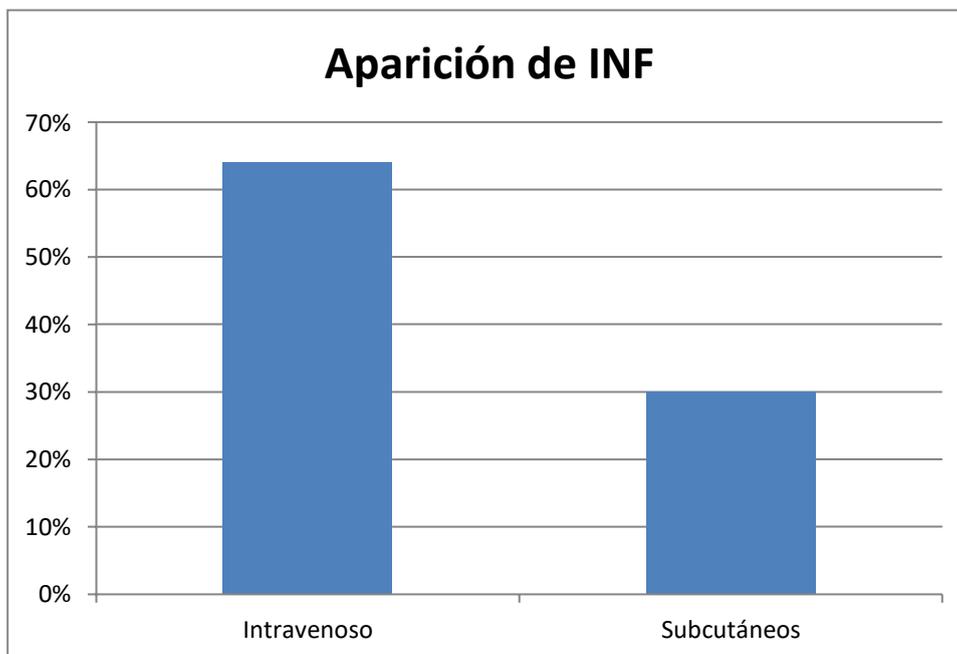


Gráfico 20: Aparición de infecciones en pacientes <65 años.

La probabilidad de que aparezcan **INFECCIONES** en los pacientes tratados con **infiximab** es del **64%**, mientras que la probabilidad de que ocurra en los pacientes tratados con uno de los dos fármacos subcutáneos **adalimumab o etanercept** es del **30%**.

Observamos que los dos fármacos subcutáneos **etanercept y adalimumab** se asociaban con la **no aparición** de INFECCIONES, mientras que el fármaco intravenosos **infiximab** se asoció con su **aparición** con una $p < 0,005$.

TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO (TSN):

Los resultados obtenidos sobre el grupo de pacientes menores de 65 años que presentaron trastornos del sistema nervioso durante el tratamiento se recogen en la siguiente tabla de contingencia:

Anti-TNF	No TSN	Si TSN	Total
Infliximab	*21	1	22
Etanercept	22	5	27
Adalimumab	18	*8	26
Total	45	30	75

Tabla 40: Trastornos del sistema nervioso en pacientes <65 años (*equivale a una $p \leq 0,05$).

Observamos que el fármaco intravenoso **infliximab** estaba asociado con la **no aparición** de TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO, mientras que el fármaco subcutáneo **adalimumab** se asoció con su **aparición** con una $p < 0,05$.

ASTENIA (AST):

Los resultados obtenidos sobre el grupo de pacientes menores de 65 años que presentaron astenia durante el tratamiento se recogen en la siguiente tabla de contingencia:

Anti-TNF	No AST	Si AST	Total
Infliximab	14	*8	22
Etanercept	26	1	27
Adalimumab	*26	0	26
Total	66	9	75

Tabla 41: Astenia en pacientes <65 años (*equivale a una $p \leq 0,05$).

Hemos agrupado los fármacos en subcutáneos e intravenosos como se muestra en la siguiente tabla:

Anti-TNF	No AST	Si AST	Total
Intravenoso	14	*8	22
Subcutáneos	*52	1	53
Total	66	9	75

Tabla 42: Astenia en pacientes <65 años agrupados en IV y SC (*equivale a una $p \leq 0,05$).

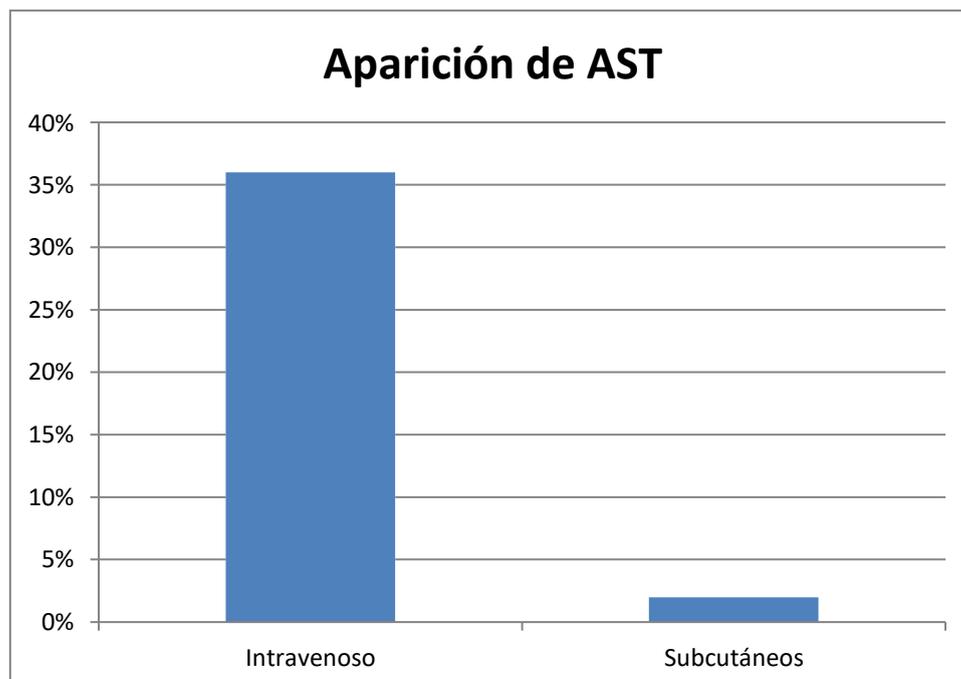


Gráfico 21: Aparición de astenia en pacientes <65 años.

La probabilidad de que aparezca **ASTENIA** en los pacientes tratados con **infliximab** es del **36%**, mientras que la probabilidad de que ocurra en los pacientes tratados con uno de los dos fármacos subcutáneos **adalimumab** o **etanercept** es de un **2%**.

Observamos que los fármacos subcutáneos **etanercept** y **adalimumab** estaban asociados con la **no aparición** de ASTENIA, mientras que el fármaco intravenoso **infliximab** se asoció con su **aparición** con una $p < 0,01$.

TRASTORNOS METABÓLICOS (TM):

Los resultados obtenidos sobre el grupo de pacientes menores de 65 años que presentaron trastornos del metabolismo durante el tratamiento se recogen en la siguiente tabla de contingencia:

Anti-TNF	No TM	Si TM	Total
Infliximab	*22	0	22
Etanercept	21	6	27
Adalimumab	19	7	26
Total	62	13	75

Tabla 43: Trastornos del metabolismo en pacientes <65 años (*equivale a una $p \leq 0,05$).

Hemos agrupado los fármacos en subcutáneos e intravenosos como se muestra en la siguiente tabla:

Anti-TNF	No TM	Si TM	Total
Intravenoso	*22	0	22
Subcutáneos	40	*13	53
Total	62	13	75

Tabla 44: Trastornos del metabolismo en pacientes <65 años agrupados en IV y SC (*equivale a una $p \leq 0,05$).

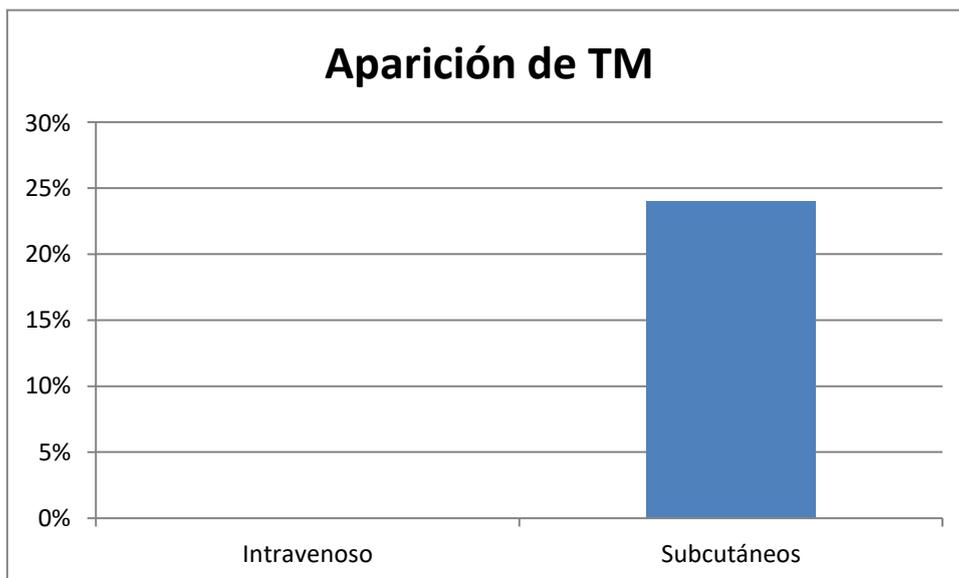


Gráfico 22: Aparición de trastornos metabólicos en pacientes <65 años.

La probabilidad de que aparezcan **TRASTORNOS METABÓLICOS** en los pacientes tratados con **infiximab** es del **0%**, mientras que la probabilidad de que ocurra en los pacientes tratados con uno de los dos fármacos subcutáneos **adalimumab o etanercept** es del **24%**.

Observamos que el fármaco intravenoso **infiximab** se asoció con la **no aparición** de TRASTORNOS METABÓLICOS, mientras que los fármacos subcutáneos **etanercept y adalimumab** se asociaron con su **aparición** con una $p < 0,005$.

APARICIÓN DE NEOPLASIAS (NEO):

Los resultados obtenidos sobre el grupo de pacientes menores de 65 años que desarrollaron una neoplasia durante el tratamiento se recogen en la siguiente tabla de contingencia:

Anti-TNF	No NEO	Si NEO	Total
Infliximab	21	1	22
Etanercept	22	*5	27
Adalimumab	*26	0	26
Total	69	6	75

Tabla 45: Neoplasias en pacientes <65 años (*equivale a una $p \leq 0,05$).

Hemos agrupado los fármacos infliximab y adalimumab como se muestra en la siguiente tabla:

Anti-TNF	No NEO	Si NEO	Total
Inflixi+ada	*47	1	48
Etanercept	22	*5	27
Total	69	6	75

Tabla 46: Neoplasias en pacientes <65 años agrupados en IV y SC (*equivale a una $p \leq 0,05$).

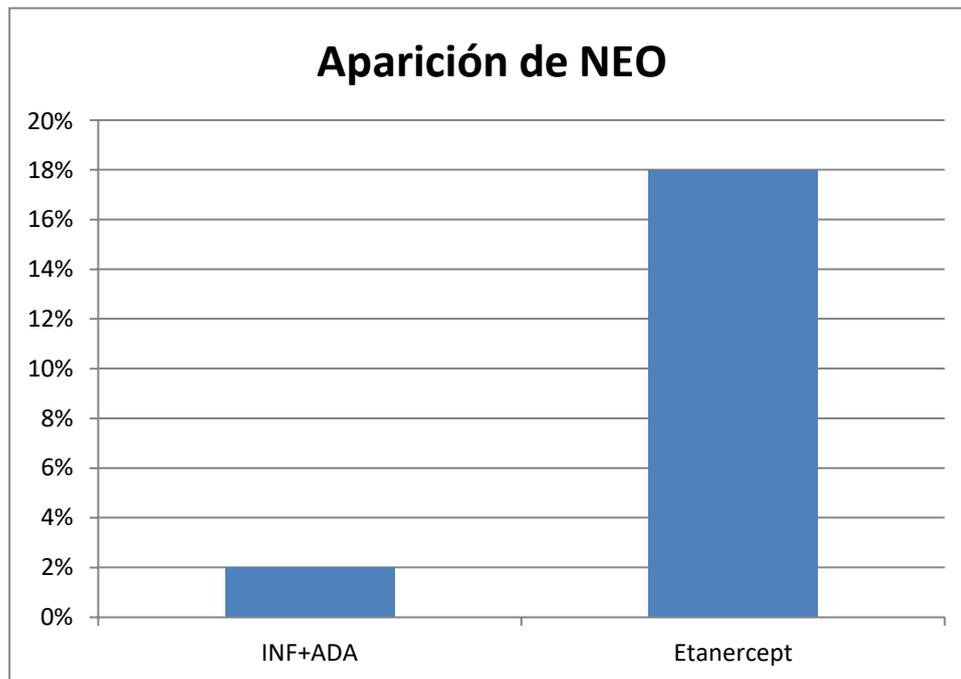


Gráfico 23: Aparición de neoplasias en pacientes <65 años.

La probabilidad de que aparezca **NEOPLASIAS** en los pacientes tratados con **infiximab y adalimumab** es de un **2%**, mientras que la probabilidad de que ocurra en los pacientes tratados con **etanercept** es del **18%**.

Observamos que **infiximab y adalimumab** se asociaron con la **no aparición** de NEOPLASIAS, mientras que **etanercept** se asoció con su **aparición** con una $p < 0,05$.

5. DISCUSIÓN:

Actualmente en la región de Murcia existe un documento de consenso disponible en Murciasalud: Comisión de Farmacia y Terapéutica de la Región de Murcia¹⁴⁵, sobre el que se tienen que apoyar los reumatólogos a la hora de prescribir un fármaco biológico. Ese documento considera como factores importantes en la elección de la terapia biológica los siguientes:

- Las comorbilidades y circunstancias clínicas del paciente.
- Las preferencias del paciente.
- El nivel de comprensión de los objetivos del tratamiento por parte del enfermo, su capacidad para la administración del fármaco y su historial de adherencia a las terapias, que puede hacer conveniente la utilización de un fármaco intravenoso como es el infliximab.
- El coste del tratamiento.

Además, dicho documento expone que en aquellos pacientes sin perfiles especiales de enfermedad, como morbilidades o situaciones socio-laborales específicas, se considerarán como factores preferentes a la hora de iniciar un fármaco biológico, el coste del tratamiento junto a la mayor o menor adecuación de la vía de administración intravenosa (hospital de día) o subcutánea, teniendo en cuenta que los costes varían en función de cuestiones como el peso del paciente, el uso o no de dosis de inducción y factores relacionados con una correcta utilización y adherencia al tratamiento por parte del paciente. Pero si pensamos en la complejidad estructural de estos fármacos ya que se trata de anticuerpos monoclonales y en sus mecanismos de acción, factores tan simples como el coste o las preferencias del paciente, no deberían ser la base para que el médico decida qué fármaco es el más adecuado en cada caso.

Nuestro trabajo se basa en la necesidad de hacer un estudio comparativo de los tres fármacos anti-TNF α : infliximab, adalimumab y etanercept y ver en qué se diferencian, centrándonos en dos aspectos que en nuestra opinión son los más importantes a la hora de decidir con qué fármaco se va a tratar a un paciente. Estos aspectos son la duración de los tratamientos en el tiempo y la aparición de efectos adversos durante dicho tratamiento en función de la edad de los pacientes.

La importancia de la duración de los tratamientos en el tiempo reside en que hasta que el fármaco se suspende, éste ha sido efectivo, por lo que al comparar este valor entre los tres fármacos, podremos saber cual mantiene su efecto durante más tiempo y este dato puede servir de apoyo al médico a la hora de decidir que fármaco prescribir a su paciente.

Del mismo modo, el perfil de efectos adversos también debería condicionar la prescripción de estos fármacos, siendo además la edad un factor condicionante, por lo que la hemos tenido en cuenta a la hora de realizar nuestro trabajo.

Y todo esto nos lo planteamos porque en la práctica clínica habitual el fracaso primario y secundario está presente en un porcentaje alto de sujetos, sobre todo en aquellos que presentan una enfermedad de larga evolución^{81,82} y nosotros nos preguntamos si podría deberse este fracaso a que la elección del fármaco a la hora de tratar a un paciente por primera vez con un anti-TNF α no es la más adecuada debido a que no existe actualmente ninguna guía o recomendación que oriente al médico, sino que se deja a su criterio y al del paciente ya que se consideran equivalentes terapéuticos. Sin embargo, estos fármacos poseen distinta estructura molecular, distinto lugar de acción, distinta pauta de dosificación y distinta vía de administración, lo que nos ha llevado a pensar que su comportamiento en el organismo podría dar lugar a diferencias durante el tratamiento.

Dentro del primer objetivo que nos planteábamos en nuestro trabajo, estudiamos la suspensión de los tratamientos en todos los pacientes de la muestra y extrapolamos los resultados a la población, observando que más de un **54%** de los pacientes se vieron obligados a suspender el tratamiento con uno de estos tres fármacos en algún momento ($p < 0.05$).

Debido a que el porcentaje es tan elevado, nos planteamos estudiar cada fármaco por separado para posteriormente compararlos entre sí, y ver qué fármaco de los tres se asociaba con una mayor suspensión y por tanto con una menor efectividad y una mayor probabilidad de tener que cambiar de tratamiento. Para ello, incluimos a todos los pacientes que habían sido tratados con uno de los tres fármacos biológicos y habían tenido que suspender el tratamiento y cambiar de línea más de una vez, así,

como aquellos que no habían tenido que suspender el tratamiento, y observamos que la suspensión se asoció con adalimumab en el momento en el que los pacientes se encontraban en tratamiento con dicho fármaco (existiendo también una tendencia a la asociación entre etanercept y la suspensión) y por el contrario, la no suspensión se asoció con infliximab, lo que supone que la proporción de pacientes que tuvieron que cambiar de línea fue significativamente menor en aquellos que se trataron con el fármaco intravenoso infliximab.

Un aspecto a tener en cuenta es que durante los últimos 15 años las características de los pacientes en tratamiento con fármacos anti-TNF α han cambiado, ya que actualmente presentan una menor actividad de la enfermedad y una mayor capacidad funcional al inicio del tratamiento, como demuestra el estudio sueco realizado por Neovius M y colaboradores¹⁴⁶ cuyo objetivo fue comparar las tasas de discontinuación entre los tres fármacos en una cohorte de pacientes con AR obtenidos del registro sueco ARTIS y que iniciaron tratamiento con un primer anti-TNF α entre 2003 y 2011, período en el cual los tres fármacos estaban disponibles en el mercado y cuyo acceso era equitativo y observaron que las tasas de discontinuación fueron mayores en los pacientes que estaban en tratamiento con INF en comparación con los pacientes que estaban en tratamiento con ADA o ETN y del mismo modo observaron que las tasas de discontinuación fueron mayores para ADA frente a ETN durante el primer año de tratamiento. Sin embargo, los estudios americanos llevados a cabo por Yazici Y y colaboradores¹⁴⁷ y Greenberg JD y colaboradores¹⁴⁸ demuestran lo contrario, pero probablemente se deba a que los pacientes que iniciaron tratamiento con INF presentaban una actividad de la enfermedad mucho menor que los pacientes europeos y a que las dosis empleadas fueron mayores que en Europa.

Tras 5 años de seguimiento, Neovius M y colaboradores observaron que el 38% de los pacientes que habían iniciado tratamiento con INF, el 50% de los que iniciaron con ADA y el 55% de los que iniciaron con ETN no habían suspendido el tratamiento. Ellos alegan que la mayor tasa de discontinuación observada para INF podría ser debida a las reacciones infusionales producidas por la administración IV y a un mayor riesgo de inmunogenicidad por su estructura quimérica con componente murino, sin embargo, nosotros no observamos durante nuestro estudio un gran número de

reacciones infusionales en nuestros pacientes que obligaran a suspender el tratamiento ya que todos ellos se premedicaron antes de la administración del fármaco, desconociendo si esto fue así en otros estudios y además pensamos que la inmunogenicidad podría estar más condicionada por una baja concentración plasmática del fármaco resultado de una mala adherencia, lo que apoyaría nuestros resultados, en los que ADA fue el fármaco que se asoció con una mayor tasa de discontinuación, mientras que la no suspensión se asoció con INF. Además nuestro estudio fue realizado en un ámbito temporal distinto (de enero de 2013 a diciembre de 2017) y como ya hemos mencionado anteriormente, las características de los pacientes están cambiando con el tiempo, lo que podría justificar las diferencias entre sus resultados y los nuestros.

La revisión sistemática y el metanálisis de estudios europeos llevada a cabo por Souto A y colaboradores¹⁴⁹ en pacientes con AR y publicada en 2016 concluyó, al igual que nosotros, que los pacientes tratados inicialmente con IFN continuaban con el tratamiento durante más tiempo que aquellos que comenzaban con ADA o ETN, sin embargo seis estudios europeos encontraron que los pacientes que iniciaban tratamiento con INF duraban menos tiempo que los que iniciaban con ADA o ETN, mientras que cinco estudios europeos no encontraron diferencias en la duración de los tratamientos, y por otro lado los dos estudios estadounidenses mencionados anteriormente encontraron que la duración del tratamiento con IFN fue mayor que la duración del tratamiento con ETN o ADA, por lo que es difícil sacar una conclusión clara en función de la bibliografía publicada hasta la fecha. Además hay que tener en cuenta que muchos de estos estudios incluyeron el período en el que aún había muy pocos pacientes en tratamiento con ETN (2000 a 2003) y el período en el que ADA aún no se había comercializado (antes de 2003).

Esta revisión también concluyó que el tratamiento con ETN se relacionaba con una menor tasa de discontinuación que el tratamiento con IFN y ADA, y que el tiempo hasta la interrupción estuvo relacionado con el uso concomitante de FAME, la duración de la enfermedad antes del tratamiento biológico y el sexo femenino. Nosotros en nuestro estudio no tuvimos en cuenta estas variables a la hora de medir la duración de los tratamientos y nos centramos principalmente en la edad de los pacientes.

Favalli y colaboradores¹⁵⁰ llevaron a cabo un estudio retrospectivo de los datos obtenidos de un registro local, en el que dividieron la muestra en pacientes adultos (≥ 16 años) y jóvenes (< 16 años) con AR, EA, APs y artritis idiopática juvenil (AIJ) en primera línea de tratamiento y obtuvieron que el motivo más frecuente de suspensión del fármaco en el grupo de pacientes ≥ 16 años fue la ineficacia (29,75%) con un riesgo significativamente mayor de interrupción que en los pacientes < 16 años. Pero ellos estudiaron los motivos de suspensión en función de la patología y no en función del fármaco, al contrario que nosotros, que lo que hicimos fue comparar los principales motivos de suspensión en función de los fármacos en los dos grupos de edad encontrando que en los pacientes < 65 años la principal causa de suspensión fue la ineficacia, siendo ADA el fármaco que más se suspendió (39%), seguido de INF (24%) y ETN (21%). También observamos que ETN fue el fármaco que más se suspendió debido a reacciones adversas y neoplasias (8,3% respectivamente), mientras que ADA fue el que más se suspendió por remisión de la enfermedad (13%).

En el grupo de pacientes ≥ 65 años observamos que la principal causa de suspensión también fue la ineficacia, siendo de nuevo ADA el fármaco que más se suspendió por esta causa (17%), seguido de INF (9%) y ETN (8%). Comparando con el grupo de pacientes < 65 años, vemos que el porcentaje de pacientes ≥ 65 años que suspenden por este motivo es menor.

Continuando con los pacientes ≥ 65 años, observamos que ADA fue el fármaco que más se suspendió por efectos adversos (17%), seguido de INF (9%) y ETN (8%), por lo que estos pacientes suspenden más por este motivo que los < 65 años. Finalmente, observamos que ADA fue el fármaco que más se suspendió por remisión (10,3%), al igual que ocurrió en el grupo de pacientes < 65 años.

Finalmente, dimos un paso más y estudiamos aquellos pacientes en los que se realizó un único cambio de línea de tratamiento o bien no se tuvo que hacer ninguno, es decir, aquellos pacientes que sólo habían estado en tratamiento con un único fármaco biológico y observamos asociación de la no suspensión con el hecho de mantener una primera línea de tratamiento con infliximab, mientras que se asoció el hecho de tener más de una línea, con haber estado en tratamiento de primera línea

con el fármaco subcutáneo adalimumab ($p < 0,0005$), pudiendo afirmar que los pacientes tratados en primer lugar con adalimumab se vieron obligados a cambiar más veces de línea de tratamiento, que aquellos tratados con infliximab y que de los pacientes que tuvieron que cambiar de línea, los que más tiempo tardaron en hacerlo, fueron los que se trataron con el fármaco intravenoso infliximab. Esto es importante ya que un mayor número de líneas de tratamiento, implica una menor efectividad del mismo, por lo tanto se debería evitar en la medida de lo posible el cambio de línea.

Con respecto al tiempo de supervivencia de los tratamientos, Scirè y colaboradores¹⁵¹ compararon la supervivencia de los tres fármacos anti-TNF α INF, ADA y ETN en el tratamiento de la AR y la EA mediante el análisis de los datos recopilados en el registro italiano MonitorNet y observaron que la supervivencia del tratamiento fue mayor en pacientes con EA que en pacientes con AR y en ambos grupos, la duración de ETN y ADA fue mayor que la duración de INF. Al contrario que nosotros, no dividieron la muestra en función de la edad y la edad media de los pacientes fue de $54,4 \pm 13$ años para los pacientes con AR y de $49,1 \pm 12,3$ años para los pacientes con EA, mientras que en nuestra muestra, la edad media global fue de 60 ± 13 años. Otro aspecto que nos diferencia, es que nosotros no dividimos la muestra por patologías. También cabe destacar que no encontramos diferencias entre las tres patologías incluídas (AR, EA y APs), sin embargo si que observamos que en el global de la muestra, la media de duración del tratamiento fue de 150 meses para INF, 110,2 meses para ETN y 78,4 meses para ADA. Estos resultados fueron estadísticamente significativos.

Comparando ambos grupos de edad, observamos que en los pacientes ≥ 65 años la media de duración del tratamiento fue mayor para el fármaco ETN con 130,6 meses seguido de INF y ADA sin obtenerse diferencias significativas. Por el contrario, en los pacientes < 65 años, la media de duración fue mayor para el fármaco INF con 180 meses, seguido de ETN y ADA ($p \leq 0,05$).

Por lo tanto, en nuestro estudio obtuvimos que el fármaco que más se mantuvo en el tiempo en la muestra global y en los pacientes < 65 años fue INF, y por el contrario, en los pacientes ≥ 65 años fue ETN el que más duró, resultado que coincide con el obtenido por Scirè y colaboradores, sin embargo ellos no tuvieron en cuenta la edad de los pacientes y declaran que su muestra podría no ser del todo

representativa de la población general debido a los criterios que aplicaron a la hora de incluir a los pacientes y a la variedad de centros implicados en los que la forma de trabajar es diferente ya que la elección del anti-TNF α de inicio así como la decisión de suspenderlo depende de la opinión subjetiva de cada médico y cada centro.

En otro estudio realizado por Rosales-Alexander y colaboradores¹⁵² en pacientes con EA en tratamiento con anti-TNF α , se observó que el 28% de los pacientes que iniciaron tratamiento con un primer anti-TNF α tuvieron que cambiar a un segundo fármaco, pero no encontraron diferencias en el tiempo de duración de los anti-TNF α . La principal razón por la que se vieron obligados a cambiar de línea fue de nuevo la ineficacia, siendo las mujeres y los pacientes con una puntuación más alta de actividad de la enfermedad los que más se vieron obligados a cambiar.

Favalli y colaboradores¹⁴⁹ analizaron retrospectivamente la supervivencia de los tratamientos anti-TNF α (INF, ETN y ADA) en primera línea a los 10 años en pacientes adultos (≥ 16 años) y jóvenes (< 16 años) con AR, EA, APs y artritis idiopática juvenil (AIJ). Los datos fueron obtenidos de un registro local entre octubre de 1999 y junio de 2015 incluyendo un total de 1311 pacientes (360 con inicio de la enfermedad antes de los 16 años y 951 con inicio de la enfermedad a los 16 años o más). El análisis incluyó 360 pacientes con AIJ (48 con inicio sistémico de los cuales 17 estaban en tratamiento con infliximab, 28 con etanercept y 3 con adalimumab y 312 con inicio no sistémico de los cuales 72 estaban en tratamiento con infliximab, 177 con etanercept y 63 adalimumab y por otro lado incluyó 607 pacientes con AR (239 infliximab, 186 etanercept y 182 adalimumab), 188 pacientes con EA (149 infliximab, 6 etanercept y 33 adalimumab) y 156 pacientes con APs (76 infliximab, 33 etanercept y 47 adalimumab). Observamos que los grupos no son homogéneos lo cual puede ser un inconveniente a la hora de compararlos entre sí.

Entre los resultados que obtuvieron, demostraron que después de 10 años, aproximadamente un tercio de los pacientes con AR, APs, EA y AIJ mantuvieron la primera línea de tratamiento biológico, sin encontrar diferencias significativas de supervivencia entre los dos grupos de edad con respecto a las patologías.

Para profundizar más en estos resultados, nosotros también hicimos un corte a los 10 años de tratamiento y observamos que de nuevo, el fármaco intravenoso infliximab se asociaba con una duración mayor a 10 años de tratamiento mientras que los dos fármacos subcutáneos se asociaban con una duración inferior a 10 años ($p < 0,0025$). Además la proporción de tratamientos con el fármaco intravenoso cuya duración fue superior a diez años ($p = 0,47$) fue significativamente mayor a la proporción de tratamientos con los fármacos subcutáneos cuya duración fue superior a diez años ($p = 0,17$), es decir, un 47% frente a un 17% respectivamente.

Por otro lado, Favalli y colaboradores obtuvieron una mayor supervivencia de ETN en los pacientes que iniciaron tratamiento en la edad adulta (≥ 16 años) y una menor supervivencia de INF en aquellos que iniciaron tratamiento en la edad juvenil (< 16 años). Otros estudios publicados anteriormente como el de Marchesoni A y colaboradores¹⁵³, Hetland ML y colaboradores¹⁵⁴ o Iannone F y colaboradores¹⁵⁵ coinciden en que ETN es el fármaco con mayor supervivencia, mejor perfil de seguridad y un menor grado de inmunogenicidad en la AR.

Tal y como sugieren Scirè y colaboradores en su estudio, somos conscientes de que la interpretación de los resultados sobre la supervivencia de los fármacos en términos de efectividad debe ser muy cuidadosa por diversos motivos, por ejemplo, hay que tener en cuenta que INF fue el primer anti-TNF α que se comercializó en Europa, de modo que los pacientes en tratamiento de primera línea con este fármaco tienen una mayor probabilidad de presentar una enfermedad de larga evolución más severa y refractaria que puede afectar a la duración del tratamiento dando lugar a una media de duración menor para este fármaco frente a los subcutáneos, que es lo que podría haber ocurrido en nuestro grupo de pacientes ≥ 65 años, en los que además se suma el factor edad. Por otro lado, hay factores no relacionados con el efecto de los fármacos que también podrían influir en la supervivencia, como son los relacionados con la administración y la aparición de anticuerpos anti-TNF α .

Finalmente, la tendencia de consumo ha ido cambiando en los últimos años, observándose un aumento del consumo de adalimumab y etanercept, en detrimento del consumo de infliximab, lo que hace pensar en la existencia de un sesgo hacia el uso

de medicamentos más nuevos y "mejores" que juegue en contra de infliximab. Además esta tendencia se ve acentuada por la comodidad que supone el que los pacientes se puedan auto-administrar el fármaco en sus propias casas, como ocurre con los subcutáneos adalimumab y etanercept, sin embargo cabe resaltar que estos fármacos presentan el problema de la mala adherencia, cosa que con el tratamiento intravenoso es menos probable, ya que los pacientes tienen que desplazarse al Hospital de Día para administrarse el tratamiento y la probabilidad de que se olviden o de que incumplan la frecuencia de administración, es mucho menor.

La última actualización de las recomendaciones de la EULAR de 2016 para el tratamiento de la AR⁵⁷, asume que la eficacia clínica y estructural es similar en cualquier FAME biológico por lo que cuando un paciente no alcanza el objetivo terapéutico con un determinado fármaco se puede cambiar a cualquier otro. Pero según demuestran nuestros resultados, los pacientes que iniciaron tratamiento con adalimumab o etanercept cambiaron más de línea que los que iniciaron tratamiento con infliximab, por lo que la tendencia debería ser la de prescribir en primer lugar el fármaco intravenoso infliximab y sin embargo no es así, la realidad es que se están utilizando más los fármacos subcutáneos.

También cabe destacar que en nuestro estudio el **90%** de los pacientes que iniciaron una segunda línea de tratamiento, lo hicieron con uno de los dos fármacos subcutáneos, lo que nos lleva a pensar que estos pacientes tendrán una mayor probabilidad de sufrir otro fracaso terapéutico viéndose obligados a cambiar nuevamente de línea de tratamiento con todo lo que esto supone.

En resumen, es alarmante que más de la mitad de los pacientes que se tratan con un fármaco anti-TNF α , se vean obligados a suspender dicho tratamiento en algún momento, lo cual lleva a pensar que algo falla. Estudiando cada fármaco por separado y comparándolos entre sí, observamos que el fármaco que más se suspende es adalimumab y por el contrario, el que menos de suspende es infliximab, y sin embargo, la tendencia actual es a usar más los fármacos subcutáneos, suponiendo que dicha tendencia se debe a la comodidad de administración de los subcutáneos frente al intravenoso por todas las razones ya mencionadas, además de por otras, como por

ejemplo que los pacientes no necesitan pedir días en el trabajo para acudir al Hospital de Día a administrarse la medicación.

Van Der Maas A¹⁵⁶ y colaboradores llevaron a cabo un estudio longitudinal prospectivo que mostró un riesgo relativo más elevado de desarrollar anticuerpos anti-infliximab en aquellos pacientes en los que se aumentó el intervalo de las administraciones del fármaco. Esto apoya la teoría de que un nivel de fármaco bajo en sangre va a favorecer la inmunogenicidad, por lo que un régimen de administración intermitente o esporádico no se recomienda y es importante que el paciente se comprometa a seguir la pauta de administración, evitando los retrasos y la omisión de dosis. Esto nos lleva a pensar que no todos los pacientes que inician tratamiento con un fármaco subcutáneo entienden lo que implica no mantener una adecuada adherencia al mismo. Además los resultados de nuestro estudio nos hacen pensar que no se está haciendo el suficiente hincapié en este aspecto y creemos necesario un mayor control y concienciación de estos pacientes, tanto por parte del médico que los prescribe como del farmacéutico que los dispensa. También creemos conveniente **reevaluar el concepto de "optimización de la terapia"** ya que como hemos mencionado, los niveles de fármaco bajos en sangre favorecen la aparición de anticuerpos anti-TNF α y por tanto la pérdida de efectividad.

Además un mal manejo de la medicación por parte del paciente, como por ejemplo romper la cadena de frío una vez dispensado el fármaco, favorece la formación de agregados proteicos que estimulan la respuesta inmune en el paciente y la capacidad de generar anticuerpos anti-TNF α , cosa que es menos probable con infliximab ya que el paciente no se lo lleva a casa porque se administra en el hospital, que es el encargado de su conservación en todo momento. Aquí vuelve a jugar un papel importante el farmacéutico encargado de dispensar el tratamiento.

También sabemos que los fármacos que se administran por vía subcutánea son más inmunogénicos que los que se administran por vía intravenosa debido a la proximidad de las células presentadoras de antígenos de la piel con el fármaco⁷².

Por lo tanto todo esto nos lleva a pensar que los tres fármacos anti-TNF α INF, ADA y ETN no son iguales y que la duración del tratamiento va a depender de con cuál

de ellos se decida tratar al paciente. Además hay que tener muy presente que factores como la vía de administración, la necesidad de conservación a una temperatura determinada, la auto-administración del fármaco, etc...podría jugar en contra de los fármacos subcutáneos.

Volviendo al documento citado al inicio de la discusión sobre el uso de terapias biológicas en el tratamiento de la AR²⁷ en la Región de Murcia, es cierto que contempla una serie de situaciones clínicas especiales, como por ejemplo antecedentes de enfermedad desmielinizante, una historia previa de infecciones graves de repetición, antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial, historia reciente de enfermedad neoplásica, insuficiencia cardíaca moderada o grave, entre otros, que pueden orientar al médico a la hora de prescribir un fármaco u otro, pero en ningún momento hace referencia a la edad de los pacientes en relación a los posibles efectos adversos que puedan presentar estos tratamientos estudiando cada fármaco por separado y no al conjunto de anti-TNFs. Revisando la bibliografía existente en relación a la seguridad de estos tratamientos volvemos a citar el estudio realizado por Favalli y colaboradores¹⁵⁰, quienes observaron que las infecciones graves y las neoplasias malignas fueron causas de retirada del tratamiento en los pacientes \geq de 16 años, mientras que las complicaciones gastrointestinales, neuropsiquiátricas y oculares fueron causas de retirada en los $<$ de 16 años, lo que nos lleva a pensar que la edad influye en el perfil de seguridad de estos fármacos.

Los estudios de registros de pacientes con AR tratados con fármacos anti-TNF α , como el que fue llevado a cabo por Mercer LK y colaboradores¹⁵⁷, obtuvieron un mayor riesgo de melanoma y cáncer de piel no melanoma en estos pacientes, sin embargo, los hallazgos obtenidos a raíz de un proyecto de colaboración reciente con 11 registros de países europeos, no confirmaron un mayor riesgo de melanoma en pacientes con AR expuestos a medicamentos anti-TNF α ¹⁵⁸.

Los primeros estudios realizados con INF, ADA y ETN, como son el llevado a cabo por Dixon WG y colaboradores¹⁵⁹ o el de Galloway y colaboradores¹⁶⁰, no encontraron diferencias en las tasas de infección de los pacientes en tratamiento con estos fármacos, sin embargo una revisión Cochrane publicada en 2015 que comparó los

fármacos anti-TNF α en pacientes con AR observó que las infecciones graves eran más frecuentes en aquellos pacientes en tratamiento con INF¹⁶¹ al igual que otros estudios también han demostrado que INF se asocia con un mayor riesgo de infección, como es el caso del estudio realizado por Strangfel y colaboradores¹⁶² y el realizado por Atzeni F y colaboradores¹⁶³.

En el caso de la EA, hay pocos datos a largo plazo sobre el riesgo de infección asociada al uso de agentes biológicos, pero tal y como se observa en la revisión llevada a cabo por Andrea Rbbert-Roth y colaboradores¹⁶⁴, la tasa de infecciones graves es menor que la observada en pacientes con AR y los anti-TNF α no se asociaron con un mayor riesgo. Además, recientemente se ha demostrado que no hay diferencia en la incidencia de neoplasias malignas entre los pacientes tratados con los tres medicamentos anti-TNF α o entre pacientes con diferentes formas de EA, aunque es más alta que la observada en la población general. En particular, se ha observado un aumento significativo del riesgo general de cáncer en pacientes que han sido afectados por una neoplasia maligna previa.

Existen estudios observacionales como el realizado por Filippini M y colaboradores¹⁶⁵ que muestran un mayor riesgo de efectos adversos e infecciones en ancianos tratados con anti-TNF α en comparación con pacientes más jóvenes, mientras que estudios como el de Genevay S y colaboradores¹⁶⁶ muestran un perfil de seguridad similar entre los dos grupos de pacientes, sin embargo no hemos encontrado ningún estudio que compare cada fármaco anti-TNF α por separado de modo que se pueda establecer una guía en la que se apoye el médico a la hora de prescribir uno de estos tres fármacos de la manera más segura posible en función de la edad de los pacientes. Además según el estudio realizado por Monti S y colaboradores⁹³, una mayor edad y la presencia de comorbilidades, sobre todo de factores de riesgo cardiovascular e infecciones se asocian con una menor posibilidad de recibir un fármaco anti-TNF α en la práctica clínica. Estudios previos también demuestran que tienen menos posibilidad de recibir un fármaco anti-TNF α en comparación con pacientes más jóvenes a pesar de presentar los primeros un nivel de actividad de la enfermedad más elevado^{167,168}. Todo esto se suma a que en estos pacientes ancianos, la morbilidad, la fragilidad y los riesgos asociados al tratamiento dificultan el establecimiento de una estrategia de

tratamiento, pero las personas mayores son un desafío en la sociedad actual por lo que es importante que estos problemas se resuelvan mediante un enfoque multidisciplinar. Por eso nosotros hemos analizado los efectos adversos registrados durante el tiempo en el que los pacientes habían estado en tratamiento con uno de los tres fármacos anti-TNF α y dividimos la muestra en dos grupos de edad, uno con los pacientes mayores de 65 años y otro con los pacientes de 65 años o menores para poder comparar los efectos adversos de cada uno de los tres fármacos entre los dos grupos.

En el grupo de pacientes **de 65 años o mayores** encontramos que adalimumab y etanercept se asociaron con la aparición de trastornos cardíacos ($p<0,05$), trastornos renales y urinarios ($p<0,01$), trastornos de la sangre ($p<0,05$) y trastornos metabólicos ($p<0,005$). Del mismo modo encontramos asociación entre infliximab y la aparición de astenia ($p<0,05$).

En función de estos resultados, podemos decir que se debe evitar tratar con estos fármacos a aquellos pacientes de 65 años o mayores que presenten alguna de estas alteraciones, por lo que hemos establecido un criterio de decisión que puede orientar al médico a la hora de prescribir el tratamiento.

Por el contrario, infliximab se asoció con la no aparición de trastornos cardíacos ($p<0,05$), trastornos renales y urinarios ($p<0,01$), trastornos de la sangre ($p<0,05$) y trastornos metabólicos ($p<0,005$). Etanercept se asoció con la no aparición de trastornos respiratorios ($p<0,05$) y tanto adalimumab como etanercept se asociaron con la no aparición de astenia ($p<0,05$).

En el grupo de pacientes **menores de 65 años** encontramos que infliximab se asoció con la aparición de infecciones ($p<0,005$) y astenia ($p<0,01$). Adalimumab se asoció con la aparición de trastornos del sistema nervioso ($p<0,05$). Etanercept se asoció con la aparición de neoplasias ($p<0,05$) y tanto adalimumab como etanercept se asociaron con la aparición de trastornos metabólicos ($p<0,005$).

Por lo que del mismo modo que en el grupo anterior, hemos establecido un criterio de decisión que puede orientar al médico a la hora de prescribir el tratamiento en pacientes menores de 65 años.

Por el contrario encontramos que adalimumab y etanercept se asociaron con la no aparición de infecciones ($p < 0,005$) y de astenia ($p < 0,01$). Infliximab se asoció con la no aparición de trastornos del sistema nervioso ($p < 0,05$) y trastornos metabólicos ($p < 0,005$) e infliximab y adalimumab se asociaron con la no aparición de neoplasias ($p < 0,05$).

Comparando ambos grupos encontramos que tanto en ancianos como en pacientes jóvenes, los dos fármacos subcutáneos (adalimumab y etanercept) se asocian con la aparición de trastornos metabólicos y que infliximab se asocia con la aparición de astenia.

Por el contrario infliximab se asocia con la no aparición de trastornos metabólicos y adalimumab y etanercept se asocian con la no aparición de astenia en ambos grupos de edad.

El resto de efectos adversos observados en ambos grupos no coinciden, siendo la asociación distinta en cada uno. Por ejemplo, en los mayores de 65 años, los fármacos subcutáneos se asocian con la aparición de trastornos cardíacos, trastornos del tracto urinario y trastornos de la sangre, mientras que en los menores de 65 años dichos fármacos subcutáneos se asocian con la aparición de trastornos del sistema nervioso y la aparición de neoplasias. Por tanto el perfil de seguridad de estos fármacos es distinto dependiendo de la edad de los pacientes.

Volviendo al estudio realizado por Monti S y colaboradores y basándonos en los resultados de nuestro estudio, a un paciente mayor de 65 años con factores de riesgo cardiovascular y factores de riesgo infeccioso, podríamos tratarlo con infliximab ya que se asocia con la no aparición de trastornos cardíacos y no hemos encontrado asociación con la aparición de infecciones. Por el contrario se deberían evitar los fármacos subcutáneos ya que en este caso si han mostrado asociación con la aparición de trastornos cardíacos.

A modo de resumen podríamos decir que basándonos en los resultados observados en nuestro estudio así como en la bibliografía existente, tanto la duración de los tratamientos en el tiempo como el perfil de seguridad de los mismos, varía en función del fármaco y la edad de los pacientes, existiendo desacuerdo en cuanto a si los fármacos anti-TNF α INF, ADA y ETN son similares o diferentes.

6. CONCLUSIONES:

1.- Más de la mitad de los pacientes que se tratan con un fármaco anti-TNFa se ven obligados a cambiar de línea, de manera que los pacientes que inician una primera línea de tratamiento con el fármaco adalimumab, cambian más veces de línea que los que inician con infliximab tanto en mayores como en menores de 65 años. El porcentaje de pacientes con dos o más líneas de tratamiento para el fármaco adalimumab es superior en los menores de 65 años. Por el contrario, el porcentaje de pacientes con dos o más líneas de tratamiento para el fármaco infliximab es superior en los mayores de 65 años.

2.- Adalimumab es el fármaco que más se suspende por ineficacia en ambos grupos de edad, por el contrario, etanercept es el fármaco que más se suspende por reacciones adversas y neoplasias en los mayores de 65 años, mientras que en los menores de 65 años, adalimumab es el fármaco que más se suspende por reacciones adversas e infliximab por neoplasias.

3.- El tiempo de duración del tratamiento es muy distinto entre los tres fármacos, siendo infliximab el que más dura en el global de la población y en el grupo de pacientes menores de 65 años ($p < 0,05$). Por el contrario, en el grupo de pacientes mayores de 65 años, la media de duración fue mayor para etanercept (no se obtuvo significación estadística).

4.- El perfil de efectos adversos es distinto en función del fármaco y de la edad de los pacientes. En mayores de 65 años los fármacos subcutáneos se asocian con la aparición de trastornos cardíacos, trastornos del tracto urinario y trastornos de la sangre, mientras que en menores de 65 años dichos fármacos se asocian con la aparición de trastornos del sistema nervioso y neoplasias.

7. BIBLIOGRAFÍA:

¹Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Inmunología celular y molecular. 8a. Madrid: Elsevier Masson; 2015.

²Travis J. Origins. On the origin of the immune system. Science. 2009; 324(5927): 580-2.

³Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature 1975; 256:495-7.

⁴Visto en https://nl.123rf.com/photo_16868776_rheumatoid-arthritis-2.html.

⁵Isidoro Gonzalez Álvaro, Carmen Martínez Fernández, Benito Dorantes Calderón et al. Spanish Rheumatology Society and Hospital Pharmacy Society Consensus on recommendations for biologics optimization in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. Rheumatology 2015; 54: 1200-1209.

⁶Shah A, St. Clair E. Artritis Reumatoide. En: Longo DL, Jameson L, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. Harrison Principios de Medicina Interna. 18!! edición. New York, NY; McGraw-Hill; 2012. p. 3145-3161.

⁷Laure Gossec, Laura C. Coates, Maarten de Wit et al. Management of psoriatic arthritis in 2016: a comparison of EULAR and GRAPPA recommendations.

⁸Arboleya, L.; Castañeda, S. Osteoinmunología: el estudio de la relación entre el sistema inmune y el tejido óseo. Reumatol Clin 9, 303-315 (2013).

⁹Visto en UpToDate el 09/11/17. Disponible en:
https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-axial-spondyloarthritis-ankylosing-spondylitis-and-nonradiographic-axial-spondyloarthritis-in-adults?source=search_result&search=manifestaciones%20cl%C3%ADnicas%20de%20la%20espondilitis%20anquilosante&selectedTitle=1~150

¹⁰Lai-Shan Tam, Jieruo Gu and David Yu. Pathogenesis of ankylosing spondylitis. Nat. Rev. Rheumatol. 6, 399-405 (2010).

¹¹Visto en UpToDate el 09/11/17. Disponible en:
https://www.uptodate.com/contents/assessment-and-treatment-of-ankylosing-spondylitis-in-adults?source=search_result&search=ankylosing%20spondylitis&selectedTitle=2~150

¹²Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. Lancet 2016; 388:202338.

¹³Feldmann M, Maini SRN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis: an education in pathophysiology and therapeutics. Immunol Rev 2008; 223:719.

¹⁴Redlich K, Hayer S, Ricci R et al. Osteoclasts are essential for TNF- α -mediated joint destruction. J Clin Invest 2002; 110:1419.

¹⁵Brennan FM, Chantry D, Jackson A, Maini R, Feldmann M. Inhibitory effect of TNF α antibodies on synovial cell interleukin-1 production in rheumatoid arthritis. Lancet 1989; 2:2447.

¹⁶Feldmann M, Williams RO, Paleolog E. What have we learnt from targeted anti-TNF therapy? Ann Rheum Dis 2010; 69:i979.

-
- ¹⁷Charles P, Elliott MJ, Davis D et al. Regulation of cytokines, cytokine inhibitors, and acute-phase proteins following anti-TNF- α therapy in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 1999; 163:15218.
- ¹⁸Monaco C, Nanchahal J, Taylor P, Feldmann M. Anti-TNF therapy: past, present and future. *Int Immunol* 2015; 27:5562.
- ¹⁹Horiuchi T, Mitoma H, Harashima S, Tsukamoto H, Shimoda T. Transmembrane TNF- α : structure, function and interaction with anti-TNF agents. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49:1215-28.
- ²⁰Gooz M. ADAM-17: the enzyme that does it all. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2010; 45:146-69.
- ²¹Parameswaran N, Patial S. Tumor necrosis factor- α signaling in macrophages. *Crit Rev Eukaryo Gene Expr*. 2010; 20:87-103.
- ²²Ernest H.S. Choy, M.D., and Gabriel S. Panayi, M.D. CYTOKINE PATHWAYS AND JOINT INFLAMMATION IN RHEUMATOID ARTHRITIS. *N Engl J Med*, Vol. 344, No. 12 · March 22, 2001.
- ²³Taylor PC, Peters AM, Paleolog E et al. Reduction of chemokine levels and leukocyte traffic to joints by tumor necrosis factor α blockade in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43:3847.
- ²⁴ Visto en Sociedad Española de Reumatología el 04/02/2019. Disponible en: <https://www.ser.es/se-ha-presentado-el-estudio-episer-2016-en-la-sede-del-ministerio-de-sanidad-consumo-y-bienestar-social/>
- ²⁵Dennis Kasper, Anthony Fauci, Stephen Hauser, Dan Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo. Harrison. Principios de medicina interna, 19e. Capítulo 380.
- ²⁶Tornero Molina J, Sanmartí Sala R, Rodríguez Valverde V, Martín Mola E et al. Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clín*. 2010; 6(1) 23-36.
- ²⁷Comisión de farmacia y terapéutica de la Región de Murcia; documento de consenso sobre el uso de terapias biológicas en el tratamiento de la Artritis Reumatoide. https://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/312197-Crft_doc_tbar_1_112014.pdf
- ²⁸Linda E. Dean, Gareth T. Jones, Alan G. MacDonald et al. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2014; 53:650657.
- ²⁹Alexis Ogdie, Pamela Weiss. The Epidemiology of Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 41 (2015) 545-568.
- ³⁰Claudia Goldenstein-Schainberg, Maria Helena Sampaio Favarato, Roberto Ranza. Current and relevant concepts in psoriatic arthritis. *Rev Bras Reumatol* 2012; 52(1):92-106.
- ³¹Antonio Gómez. Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2011; 6 (S3):S33-S37.

³²Siba P, Raychaudhuri, Reason Wilken, Andrea C, Sukhov, et al. Management of psoriatic arthritis: Early diagnosis, monitoring of disease severity and cutting edge therapies. *Journal of Autoimmunity* xxx (2016) 1-17.

³³W. Taylor, D. Gladman, P. Helliwell, A. Marchesoni, P. Mease, H. Mielants, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study, *Arthritis Rheum.* 54 (2006) 2665e2673.

³⁴Kyoung-Ho Moon, MD, PhD, Young-Tae Kim, MD. Medical Treatment of Ankylosing Spondylitis. REVIEW ARTICLE *Hip Pelvis* 26(3): 129-135, 2014.

³⁵Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2016; 75:3.

³⁶Vincent FB, Morand EF, Murphy K, et al. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72:165-178.

³⁷Ficha técnica de infliximab. Visto en:

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/99116001/FT_99116001.html

³⁸Ficha técnica de etanercept. Visto en:

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/99126017/FT_99126017.html

³⁹Ficha técnica de adalimumab. Visto en:

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/103256013/FT_103256013.html#4-datos-cl-nicos

⁴⁰Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994; 344:110510.

⁴¹Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M et al. Repeated therapy with monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994; 344:11257.

⁴²Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor a monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1552_63.

⁴³Maini R, Clair EWS, Breedveld F et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor a monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *Lancet* 1999; 354:19329.

⁴⁴Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75) Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997; 337:1417.

⁴⁵Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999; 340:2539.

-
- ⁴⁶Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130:47886.
- ⁴⁷Emery P, Kavanaugh A, Bao Y, Ganguli A, Mulani P. Comprehensive disease control (CDC): what does achieving CDC mean for patients with rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 2015; 74:216574.
- ⁴⁸Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11:27689.
- ⁴⁹Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52:338190.
- ⁵⁰Smolen JS, Emery P, Fleischmann R et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomised controlled OPTIMA trial. *Lancet* 2014; 383:32132.
- ⁵¹Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar; 73(3):492-509.
- ⁵²Raimon Sanmartí, Susana García-Rodríguez, José María Álvaro-Gracia, José Luis Andreu, Alejandro Balsa, Rafael Cáliz, et al. Actualización 2014 del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2015; 11(5):279-294.
- ⁵³Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF 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; 54:2637.
- ⁵⁴Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363:67581.
- ⁵⁵Emery P, Sebba A, Huizinga TWJ. Biologic and oral disease-modifying antirheumatic drug monotherapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:1897.
- ⁵⁶Tarp S, Furst DE, Dossing A et al. Defining the optimal biological monotherapy in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Semin Arthritis Rheum* 2017; 46:699708.
- ⁵⁷Smolen JS, Landewe´ R, Bijlsma J et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:96077.

⁵⁸Smolen JS, Kay J, Matteson EL et al. Insights into the efficacy of golimumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis who discontinued prior antitumour necrosis factor therapy: post-hoc analyses from the GO-AFTER study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:18118.

⁵⁹Schoels M, Aletaha D, Smolen JS, Wong JB. Comparative effectiveness and safety of biological treatment options after tumour necrosis factor a inhibitor failure in rheumatoid arthritis: systematic review and indirect pairwise meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:13038.

⁶⁰Manders SH, Kievit W, Adang E et al. Cost-effectiveness of abatacept, rituximab, and TNFi treatment after previous failure with TNFi treatment in rheumatoid arthritis: a pragmatic multi-centre randomised trial. *Arthritis Res Ther* 2015; 17:134.

⁶¹Burmester G-R, Kivitz AJ, Kupper H et al. Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised CONCERTO trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:103744.

⁶²Chalmers EA, Brown SA, Keeling D, Liesner R, Richards M, Stirling D, et al. Early factor VIII exposure and subsequent inhibitor development in children with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2007; 13: 149-55.

⁶³Hamalainen A, Sipponen T, Kolho KL. Serum Infliximab concentrations in pediatric inflammatory boweldisease. *Scand J Gastroenterol*. 2013; 48: 35-41.

⁶⁴Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Wolbink GJ, de Vries N, Tak PP, et al. Anti-adalimumab antibodies in rheumatoid arthritis patients are associated with interleukin-10 gene polymorphisms. *Arthritis Rheum*. 2009; 60: 2541-2.

⁶⁵Van Beers MM, Sauerborn M, Gilli F, Brinks V, Schellekens H, Jiskoot W. Oxidized and aggregated recombinant human interferon beta is immunogenic in human interferon beta transgenic mice. *Pharm Res*. 2011; 28: 2393-402.

⁶⁶Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D` Haens G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long term efficacy of Infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2003; 348: 601-8.

⁶⁷Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1383-95.

⁶⁸Lichtenstein GR, Diamond RH, Wagner CL, Fasanmade AA, Olson AD, Marano CW, et al. Clinical trial: benefits and risks of immunomodulators and maintenance infliximab for IBD-subgroup analyses across four randomized trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 30: 210-26.

⁶⁹Vermeire S, Noman M, Van assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts P. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut*. 2007; 56: 1226-31.

⁷⁰Vande Casteele N, Gils A, Singh S, Ohrmund L, Hauenstein S, Rutgeerts P, et al. Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108: 962-71.

⁷¹Velayos FS, Sheibani S, Lockton S, Hauenstein S, Singh S, Terdiman JP, et al. Prevalence of antibodies to Adalimumab (ATA) and correlation between ATA and low serum drug concentration on CRP and clinical symptoms in a prospective sample of IBD patients. *Gastroenterology*. 2013; 144: S-490.

⁷² Mônica Simon Prado, Klaus Bendtzen & Luis Eduardo Coelho Andrade (2017) Biological anti-TNF drugs: immunogenicity underlying treatment failure and adverse events, *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 13:9, 985-995, DOI: 10.1080/17425255.2017.1360280

⁷³Paciente activo (Universidad de Standford): <http://patienteducation.stanford.edu/programs/cdsmp.html>

⁷⁴Lehmann A, Aslani P, Ahmed R, et al. Assessing medication adherence: options to consider. *Int J Clin Pharm*. 2014; 36 (1): 55-69.

⁷⁵Saag, K. G. Short-term and Long-term Safety of Glucocorticoids in Rheumatoid Arthritis. *Bull NYU HospJt Dis* 70(Suppl 1), S21---25 (2012).

⁷⁶Ana M. Ortiz, Isidoro González-Álvaro y Armando Laffón. Mecanismo de acción de fármacos modificadores de la evolución de la artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol* 2001; 28: 420-427.

⁷⁷Baggott, J. E.; Morgan, S.L. Methotrexate catabolism to 7---hydroxy methotrexate in rheumatoid arthritis alters drug efficacy and retention and is reduced by folic acid supplements. *Arthritis Rheum* 60, 2257---2261 (2009).

⁷⁸O'Dell, J. R.; Mikuls, T. R.; Taylor, T. H.; Ahluwalia, V.; Brophy, M.; Warren, S. R.; et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after metotrexate failure. *N Engl J Med* 369, 307- 318 (2013).

⁷⁹Smolen, J. S.; Aletaha, D. Forget personalized medicine and focus on abating disease activity. *Ann Rheum Dis* 72, 3-6 (2013).

⁸⁰Weisman MH. Progress toward the cure of rheumatoid arthritis? The best study. *Arthritis Rheum* 2005; 52:332632.

⁸¹Weaver AL, Lautzenheiser RL, Schiff MH et al. Real-world effectiveness of select biologic and DMARD monotherapy and combination therapy in the treatment of rheumatoid arthritis: results from the RADIUS observational registry. *Curr Med Res Opin* 2006; 22:18598.

⁸²Hyrich KL, Watson KD, Silman AJ, Symmons DPM. Predictors of response to anti-TNF-alpha therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology* 2006; 45:155865.

⁸³Atzeni F, Antivalle M, Pallavicini FB et al. Predicting response to anti-TNF treatment in rheumatoid arthritis patients. *Autoimmun Rev* 2009; 8:4317.

⁸⁴Hyrich KL, Deighton C, Watson KD et al. Benefit of anti- TNF therapy in rheumatoid arthritis patients with moderate disease activity. *Rheumatology* 2009; 48:1323.

⁸⁵Filippini M, Bazzani C, Atzeni F et al. Effects of anti-TNF alpha drugs on disability in patients with rheumatoid arthritis: long-term real-life data from the LORHEN registry. *BioMed Res Int* 2014; 2014:416892.

⁸⁶Caporali R, Sarzi-Puttini P, Atzeni F et al. Switching TNFalpha antagonists in rheumatoid arthritis: the experience of the LORHEN registry. *Autoimmun Rev* 2010; 9:4659.

⁸⁷Codullo V, Iannone F, Sinigaglia L et al. Comparison of efficacy of first- versus second-line adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: experience of the Italian biologics registries. *Clin Exp Rheumatol* 2017; 35:660_5.

⁸⁸Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DPM, Silman AJ. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum* 2007; 56:1320.

⁸⁹Gomez-Reino JJ, Carmona L. Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. *Arthritis Res Ther* 2006; 8:R29.

⁹⁰Smolen JS, Kay J, Doyle MK et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 2009; 374:21021.

⁹¹Caporali R, Sarzi-Puttini P, Atzeni F et al. Switching TNFalpha antagonists in rheumatoid arthritis: the experience of the LORHEN registry. *Autoimmun Rev* 2010; 9:4659.

⁹²Karlsson JA, Kristensen LE, Kapetanovic MC et al. Treatment response to a second or third TNF-inhibitor in RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Rheumatology* 2008; 47:507_13.

⁹³Monti S, Klersy C, Gorla R et al. Factors influencing the choice of first- and second-line biologic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: real-life data from the Italian LORHEN Registry. *Clin Rheumatol* 2017; 36:753_61.

⁹⁴Malviya G, Salemi S, Lagana B, et al. Biological therapies for rheumatoid arthritis: progress to date. *BioDrugs*. 2013; 27:329-345.

⁹⁵Gomez-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; 48:21227.

⁹⁶Kindler V, Sappino AP, Grau GE, Piguet PF, Vassalli P. The inducing role of tumor necrosis factor in the development of bactericidal granulomas during BCG infection. *Cell* 1989; 56:73140.

⁹⁷Bekker L-G, Freeman S, Murray PJ, Ryffel B, Kaplan G. TNF-a controls intracellular mycobacterial growth by both inducible nitric oxide synthase-dependent and inducible nitric oxide synthase-independent pathways. *J Immunol* 2001; 166:672834.

⁹⁸Listing J, Strangfeld A, Kary S et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2005; 52:340312.

⁹⁹Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Botsios C et al. Long-term anti- TNF therapy and the risk of serious infections in a cohort of patients with rheumatoid arthritis: comparison of adalimumab, etanercept and infliximab in the GISEA registry. *Autoimmun Rev* 2012; 12:225_9.

¹⁰⁰Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2006; 54:62834.

¹⁰¹Favalli EG, Desiati F, Atzeni F et al. Serious infections during anti-TNF α treatment in rheumatoid arthritis patients. *Autoimmun Rev* 2009; 8:26673.

¹⁰²Juan Gómez Reinoa, Estíbaliz Lozab, José Luis Andreuc. Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin*. 2011; 7(5):284-298.

¹⁰³Strangfeld A, Hierse F, Rau R et al. Risk of incident or recurrent malignancies among patients with rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German biologics register RABBIT. *Arthritis Res Ther* 2010; 12:R5.

¹⁰⁴Pallavicini FB, Caporali R, Sarzi-Puttini P et al. Tumour necrosis factor antagonist therapy and cancer development: analysis of the LORHEN registry. *Autoimmun Rev* 2010; 9:17580.

¹⁰⁵Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literatura review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:1101_36.

¹⁰⁶Askling J, Fored C, Baecklund E et al. Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1414.

¹⁰⁷Raaschou P, Simard JF, Asker Hagelberg C, Askling J. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor treatment, and risk of squamous cell and basal cell skin cancer: cohort study based on nationwide prospectively recorded data from Sweden. *BMJ* 2016; 352:i262.

¹⁰⁸Raaschou P, Simard JF, Holmqvist M, Askling J. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population based prospective cohort study from Sweden. *BMJ* 2013; 346:f1939.

¹⁰⁹Arts EEA, Fransen J, den Broeder AA, Popa CD, van Riel PLCM. The effect of disease duration and disease activity on the risk of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:998_1003.

¹¹⁰Crepaldi G, Scire CA, Carrara G et al. Cardiovascular comorbidities relate more than others with disease activity in rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2016; 11:e0146991.

¹¹¹Low ASL, Symmons DPM, Lunt M 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* 2017; 76:654_60.

-
- ¹¹²Timiras PS. Bases fisiológicas del envejecimiento y geriatría. Editorial Masson. Barcelona. 1997.
- ¹¹³Corujo E, De Guzman Pérez Hernández D. Cambios más relevantes y peculiaridades de las enfermedades en el anciano. En Sociedad Española de Geriatría y Gerontología, Tratado de Geriatría para residentes. IM&G. Madrid. 2007, cap 3: 47-58.
- ¹¹⁴A.A. Mangoni, S.H.D. Jackson, Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications, Br. J. Clin. Pharmacol. 57 (1) (2003) 6-14.
- ¹¹⁵T. Singh, A.B. Newman, Inflammatory markers in population studies of aging, Aging Res. Rev. 10 (3) (2011) 319-329.
- ¹¹⁶P. Pellegrino, C. Perrotta, E. Clementi, S. Radice, Vaccine-drug interactions: cytokines, cytochromes and molecular mechanisms, Drug Saf. 38 (9) (2015) 781-787.
- ¹¹⁷R.H. Waring, R.M. Harris, J.O. Hunter, S.C. Mitchell, Xenobiotic sulphation and its variability during inflammation: a factor in adverse drug reactions? Curr. Drug Metab. 14 (3) (2013) 361-365.
- ¹¹⁸M. Klein, M. Thomas, U. Hofmann, D. Seehofer, G. Damm, U.M. Zanger, Asystematic comparison of the impact of inflammatory signalling on absorption, distribution, metabolism and excretion gene expression and activity in primary human hepatocytes and HepaRG cells, Drug Metab. Dispos. 43 (2) (2015) 273-283.
- ¹¹⁹M. Klein, M. Thomas, U. Hofmann, D. Seehofer, G. Damm, U.M. Zanger, Asystematic comparison of the impact of inflammatory signalling on absorption, distribution, metabolism and excretion gene expression and activity in primary human hepatocytes and HepaRG cells, Drug Metab. Dispos. 43 (2) (2015) 273-283.
- ¹²⁰Cantini F, Niccoli L, Nannini C, et al. Second-line biologic therapy optimization in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. Semin Arthritis Rheum Mar 22 2017 [pii: S0049 0172(17)30062-8].
- ¹²¹Talotta R, Atzeni F, Batticciotto A, Benucci M, Bongiovanni S, Sarzi-Puttini P. Biological agents in rheumatoid arthritis: a cross-link between immune tolerance and immune surveillance. Curr Rheumatol Rev Dec 30 2016.
- ¹²²Fleischmann R, Tongbram V, van Vollenhoven R, et al. Systematic review and network meta-analysis of the efficacy and safety of tumour necrosis factor inhibitor-methotrexate combination therapy versus triple therapy in rheumatoid arthritis. RMD Open 2017; 3(1):e000371.
- ¹²³Barnabe C, Martin BJ, Ghali WA. Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor alpha therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res 2011; 63:522-9.

¹²⁴Bombardieri S, Ruiz AA, Fardellone P, et al. Effectiveness of adalimumab for rheumatoid arthritis in patients with a history of TNF antagonist therapy in clinical practice. *Rheumatology* 2007; 46:1191-9.

¹²⁵Smolen JS, Kay J, Doyle MK, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 2009; 374:210-21.

¹²⁶Huffstutter JE, Kafka S, Brent LH, et al. Clinical response to golimumab in rheumatoid arthritis patients who were receiving etanercept or adalimumab: results of a multicenter active treatment study. *Curr Med Res Opin* 2017; 33:657-66.

¹²⁷Smolen JS, Burmester GR, Combe B, et al. Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2 year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. *Lancet* 2016; 388:2763-74.

¹²⁸Gottenberg JE, Brocq O, Perdriger A, et al. Non-TNF targeted biologic vs a second anti-TNF drug to treat rheumatoid arthritis in patients with insufficient response to a first anti-TNF drug: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 316: 1172-80.

¹²⁹Saliba L, Moulis G, Abou Taam M, et al. Tumor necrosis factor inhibitors added to nonbiological immunosuppressants vs nonbiological immunosuppressants alone: a different signal of cancer risk according to the condition. A disproportionality analysis in a nationwide pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol* 2016; 30(2):162-71.

¹³⁰Yun H, Xie F, Delzell E, et al. Risks of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis according to biologic disease-modifying therapy. *Arthritis Care Res* 2015; 67(5):731-6.

¹³¹Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Gorla R, Marchesoni A, Caporali R. Switching rheumatoid arthritis treatments: an update. *Autoimmun Rev* 2011; 10:397-403.

¹³²Atzeni F, Benucci M, Sallì S, Bongiovanni S, Boccassini L, Sarzi-Puttini P. Different effects of biological drugs in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2013; 12(5):575-9.

¹³³Mitoma H, Horiuchi T, Tsukamoto H, Ueda N. Molecular mechanisms of action of anti-TNF- α agents - comparison among therapeutic TNF- α antagonists. *Cytokine* Aug 24 2016 [pii: S1043-4666(16)30468-9].

¹³⁴Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Twelve years' experience with etanercept in the treatment of rheumatoid arthritis: how it has changed clinical practice. *Expert Rev Clin Immunol* 2012; 8:213-22.

¹³⁵David S. Pisetsky. Advances in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Costs and Challenges. *N C Med J*. 2017; 78(5):337-340.

¹³⁶Jalal H, O'Dell JR, Bridges SL, Jr., Cofield S, Curtis JR, Mikuls TR, et al. Cost-effectiveness of triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016; 68(12):1751-1757.

¹³⁷Sewerin P, Vordenbaeumen S, Hoyer A, Brinks R, Buchbender C, Miese F, et al. Silent progression in patients with rheumatoid arthritis: is DAS28 remission an insufficient goal in

RA? Results from the German Remission-plus cohort. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017; 18(1):163.

¹³⁸Khraishi M, Stead D, Lukas M, Scotte F, Schmid H. Biosimilars: A Multidisciplinary Perspective. *Clin Ther*. 2016; 38(5): 1238-49. DOI:10.1016/j.clinthera.2016.02.023.

¹³⁹Dorner T, Strand V, Cornes P, Goncalves J, Gulacsi L, Kay J, et al. The changing landscape of biosimilars in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(6):974-982.

¹⁴⁰Jorgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017; 389(10086):2304-2316.

¹⁴¹Smolen JS, Emery P. Infliximab: 12 years of experience. *Arthritis Res Ther* 2011; 13(Suppl. 1):S2.

¹⁴²Poddubnyy D, Rudwaleit M. Efficacy and safety of adalimumab treatment in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Expert Opin Drug Saf* 2011; 10:655-73.

¹⁴³Ash Z, Emery P. Golimumab - a new tool in the armamentaria against inflammatory arthritis. *Ann Med* 2011; 43:133-41.

¹⁴⁴Rein P, Mueller RB. Treatment with biologicals in rheumatoid arthritis: an overview. *Rheumatol Ther* Aug 22 2017. <https://doi.org/10.1007/s40744-017-0073-3>.

¹⁴⁵Visto en Murciasalud: Comisión de Farmacia y Terapéutica de la Región de Murcia: <http://www.murciasalud.es/pagina.php?id=285307&expand=1>

¹⁴⁶Neovius M, Arkema EV, Olsson H, et al, ARTIS Study Group. Drug survival on TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis comparison of adalimumab, etanercept and infliximab. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(2):354-60.

¹⁴⁷Yazici Y, Krasnokutsky S, Barnes JP, et al. Changing patterns of tumor necrosis factor inhibitor use in 9074 patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009; 36:907-13.

¹⁴⁸Greenberg JD, Reed G, Decktor D, et al. A comparative effectiveness study of adalimumab, etanercept and infliximab in biologically naive and switched rheumatoid arthritis patients: results from the US CORRONA registry. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:1134-42.

¹⁴⁹Souto A, Maneiro JR, Gómez-Reino JJ. Rate of discontinuation and drug survival of biologic therapies in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of drug registries and health care databases. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55(3): 523-34.

¹⁵⁰Favalli EG, Pontikaki I, Becciolini A, et al. Real-life 10-year retention rate of first-line anti-TNF drugs for inflammatory arthritides in adult- and juvenile-onset populations: similarities and differences. *Clin Rheumatol* 2017; 36(8):1747-55.

¹⁵¹Scirè CA, Caporali R, Sarzi-Puttini P, et al. Drug survival of the first course of anti-TNF agents in patients with rheumatoid arthritis and seronegative spondyloarthritis: analysis from the MonitorNet database. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31(6):857-63.

¹⁵²Rosales-Alexander JL, Balsalobre Aznar J, Pérez-Vicente S, Magro-Checa C4. Drug survival of anti-tumour necrosis factor α therapy in spondyloarthropathies: results from the Spanish emAR II Study. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54(8):1459-63.

¹⁵³Marchesoni A, Zaccara E, Gorla R et al (2009) TNF-alpha antagonist survival rate in a cohort of rheumatoid arthritis patients observed under conditions of standard clinical practice. *Ann N Y Acad Sci* 1173:837-846.

¹⁵⁴Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U et al (2010) Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum* 62:22-32.

¹⁵⁵Iannone F, Gremese E, Atzeni F et al (2012) Longterm retention of tumor necrosis factor- α inhibitor therapy in a large Italian cohort of patients with rheumatoid arthritis from the GISEA registry: an appraisal of predictors. *J Rheumatol* 39:1179-1184. doi: 10.3899/ jrheum.111125.

¹⁵⁶Van Der Maas A, Van Den Bemt BJ, Wolbink G, et al. Low infliximab serum trough levels and anti-infliximab antibodies are prevalent in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab in daily clinical practice: results of an observational cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012; 13:184.

¹⁵⁷Mercer LK, Lunt M, Low ALS, et al. Risk of solid cancer in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:1087-93.

¹⁵⁸Mercer LK, Askling J, Raaschou P, Dixon WG, Dreyer L, Hetland ML, et al. Risk of invasive melanoma in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: results from a collaborative project of 11 European biologic registers. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:386-91.

¹⁵⁹Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2368-76.

¹⁶⁰Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50:124-31.

¹⁶¹Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, et al. The risk of serious infection with biologics in treating patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015; 6736(14):61704-9.

¹⁶²Strangfeld A, Eveslage M, Schneider M, et al. Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:1914-20.

¹⁶³Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Botsios C, et al. Long-term anti-TNF therapy and the risk of serious infections in a cohort of patients with rheumatoid arthritis: comparison of adalimumab, etanercept and infliximab in the GISEA registry. *Autoimmun Rev* 2012; 12:225-9.

¹⁶⁴Andrea Rubbert-Roth, Fabiola Atzeni, Ignazio Francesco Masala, Roberto Caporali, Carlomaurizio Montecucco, Piercarlo Sarzi-Puttini. TNF inhibitors in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis: Are they the same? *Autoimmunity Reviews* 17 (2018) 24-28.

¹⁶⁵Filippini M, Bazzani C, Favalli EG, Marchesoni A, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, et al. Efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor in elderly patients with rheumatoid arthritis: an observational study. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2010; 38(2-3):90-96. doi: 10.1007/s12016-009-8142-1

¹⁶⁶Genevay S, Finckh A, Ciurea A, Chamot AM, Kyburz D, Gabay C. Tolerance and effectiveness of anti tumor necrosis factor alpha therapies in elderly patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* 2007; 57(4):679-685. doi: 10.1002/art.22688.

¹⁶⁷Radovits BJ, Fransen J, Eijsbouts A, van Riel PLCM, Laan RFJM (2009) Missed opportunities in the treatment of elderly patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 48:906-910.

¹⁶⁸Morsley K, Kilner T, Steuer A (2015) Biologics prescribing for rheumatoid arthritis in older patients: a single-center retrospective cross-sectional study. *Rheumatol Ther* 2:165-172