



Facultad de Medicina

Trabajo de fin de grado

Estudio descriptivo de una cohorte de pacientes con Artritis Reumatoide en fase de optimización de terapia biológica.

Estudo descritivo dunha cohorte de pacientes con Artrite Reumatoide na fase de optimización da terapia biolóxica.

Descriptive study of a cohort of patients with Rheumatoid Arthritis in the optimization phase of biological therapy

Autora: Marina García-Boente Aguiar
Tutor: Antonio José Mera Varela
Cotutores: Francisco J Blanco García y
María Teresa Silva García
Departamento: Psiquiatría, Radiología,
Salud Pública y enfermería

Junio 2021

Resumen

Introducción: La Artritis Reumatoide es una enfermedad autoinmune, sistémica, de carácter inflamatorio y crónico. Produce dolor e inflamación a nivel poliarticular y de manera simétrica. Con posterioridad se extiende a elementos colindantes con alteración del cartílago, ligamentos, cápsula y hueso. Por otro lado, los cambios inflamatorios sistémicos pueden provocar una afectación de otros órganos como el corazón, pulmón, riñón, piel y ojos, entre otros, o bien el sistema hematopoyético o la esfera neuropsiquiátrica.

El tratamiento de esta enfermedad tiene un principio básico, que es el control de la inflamación, para lo cual se utilizan AINES y corticoides. Después nos encontramos con los fármacos modificadores de la enfermedad clásicos, donde disponemos del metotrexato, la leflunomida y la sulfasalazina entre otros. En tercer lugar, tenemos los fármacos modificadores de la enfermedad biológicos, los anti-TNF, Anakinra, Abatacept, Tocilizumab y Rituximab entre otros. Para estos últimos no existen protocolos de reducción de dosis una vez se consigue la remisión de la enfermedad.

Objetivo: El objetivo de este trabajo es describir la cohorte de pacientes incluidos en el estudio OPTIBIO y comparar dos estrategias terapéuticas con terapia biológica para mantener a los pacientes con Artritis Reumatoide en remisión clínica al año de tratamiento.

Métodos: Se trata de un ensayo clínico, controlado y aleatorizado de pacientes en remisión durante los 6 meses previos al inicio del tratamiento con fármacos biológicos divididos en un grupo de control con dosis estándar y otro de intervención con protocolo de reducción de dosis.

Resultados: Entre el grupo control con dosis estándar y el grupo intervención con protocolo de reducción de dosis no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al número de pacientes que continuaron en remisión y los que tuvieron un brote. Si se encontraron diferencias en cuanto al valor de la PCR en los pacientes que tuvieron un brote, siendo el porcentaje la mitad en el grupo intervención con respecto al grupo control. También observamos que en el grupo que continuó en remisión el porcentaje de artritis erosiva era superior en el grupo con protocolo de reducción de dosis.

Conclusión: Los resultados preliminares demuestran que el protocolo de reducción de dosis de terapia biológica en Artritis Reumatoide no parece incrementar el riesgo de reactivación de la enfermedad.

INDICE

1.INTRODUCCIÓN	5
2. EPIDEMIOLOGÍA	6
3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS	6
4. MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES	7
4.1 NÓDULOS REUMATOIDEOS.....	7
4.2 MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS	8
4.3 DEBILIDAD MUSCULAR	8
4.4 AFECTACION CUTÁNEA.....	8
4.5 MANIFESTACIONES PLEUROPULMONARES	9
4.5.1 <i>Patología Pleural:</i>	9
4.5.2 <i>Enfermedad pulmonar intersticial difusa:</i>	9
4.5.3 <i>Bronquiolitis obliterante con o sin neumonía organizada:</i>	10
4.5.4 <i>Nódulos pulmonares:</i>	10
4.6 AFECTACION OCULAR.....	10
4.7 VASCULITIS	11
4.8 MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS	11
4.9 MANIFESTACIONES CARDÍACAS.....	11
4.10 MANIFESTACIONES RENALES	12
4.11 SÍNDROME DE SJOGREN	12
4.12 SINDROME DE FELTY	12
5.DIAGNÓSTICO	12
5.1 <i>Criterios de clasificación según el American College of Rheumatology de 1987:</i>	12
5.2 <i>Criterios de clasificación de la Artritis Reumatoide de la EULAR/CAR 2010:</i>	14
5.3 <i>Datos de Laboratorio:</i>	15
6.GRADOS DE ACTIVIDAD INFLAMATORIA:	16
6.1 RECUENTOS ARTICULARES:.....	16
6.2 DOLOR:.....	16
6.3 EVALUACIÓN GLOBAL:.....	17
6.4 REACTANTES DE FASE AGUDA:	17
6.5 ÍNDICES COMPUESTOS:	17
7. CRITERIOS DE REMISIÓN	18
8. CRITERIOS DE RESPUESTA A TRATAMIENTO	19
9.TRATAMIENTO	20
9.1 PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO:.....	20
9.2 FÁRMACOS	21
9.2.1 <i>Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)</i>	21
9.2.2 <i>Glucocorticoides</i>	22
9.2.3 <i>Fármacos modificadores de la enfermedad (FAME)</i>	22
9.2.4 <i>BIOSIMILARES</i>	30
10.ESTUDIO OPTIBIO:	31
10.1 JUSTIFICACIÓN	31
10.2 CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL ESTUDIO	33
10.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	34
10.4 FÁRMACOS.....	34
10.5 HIPÓTESIS DEL ESTUDIO	36
10.6 ESTRATEGIAS PARA MINIMIZACIÓN DE SESGOS	36
10.7 DESCRIPCIÓN DE LAS INTERVENCIONES:.....	37
10.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO:	37

10.9 PRESENTACIÓN DE RESULTADOS	39
11.DISCUSIÓN	45
11.CONCLUSIONES.....	46
12. BIBLIOGRAFÍA.....	47

INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Criterios del American College of Rheumatology de 1987:.....	13
Tabla 2: Criterios EULAR/ACR 2010:	14
Tabla 3: Grados de actividad inflamatoria.....	18
Tabla 4: Niveles de respuesta al tratamiento de la EULAR.....	20
Tabla 5: Clasificación de los glucocorticoides	22
Tabla 6: Fármacos biológicos	25
Tabla 7: Pequeñas moléculas o FAME dirigidos.....	29
Tabla 8: Protocolo de disminución de dosis	35
Tabla 9: Parámetros estadísticos	39
Tabla 10: Características basales de la población.....	39
Tabla 11: Características comparativas entre el grupo de remisión y el de brote	41
Tabla 12: Características comparativas dentro del grupo de brote.....	42
Tabla 13: Características comparativas dentro del grupo de remisión:	44

INDICE DE FIGURAS

Figura 1: Fases de la enfermedad.....	5
Figura 2: Algoritmo para el tratamiento de la AR hacia un objetivo de acuerdo con las recomendaciones EULAR.....	20
Figura 3 Dianas terapéuticas.....	23

1.Introducción

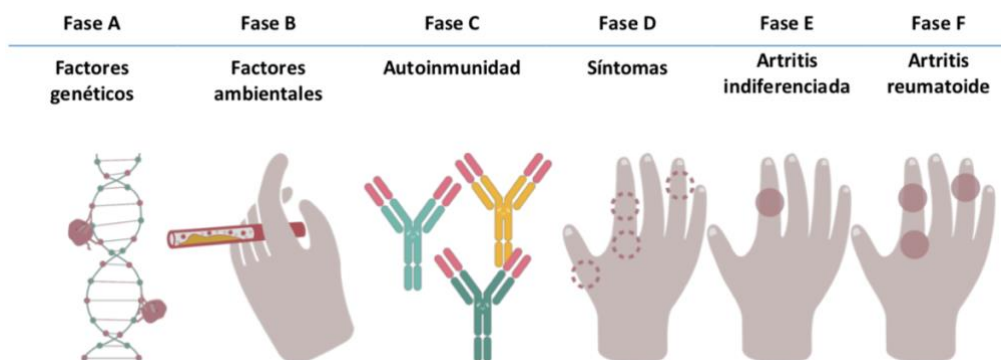
La Artritis Reumatoide es una enfermedad autoinmune sistémica, de carácter inflamatorio y crónico. Presenta predilección por las articulaciones, siendo la membrana sinovial la primera estructura comprometida. Con posterioridad se extiende a elementos colindantes con alteración del cartílago, ligamentos, cápsula y hueso. Por otro lado, los cambios inflamatorios sistémicos pueden provocar una afectación de otros órganos como el corazón, pulmón, riñón, piel y ojos, entre otros, o bien del sistema hematopoyético o de la esfera neuropsiquiátrica. Si no recibe un tratamiento adecuado habitualmente evoluciona a destrucción articular y alteración funcional e incrementa la mortalidad ¹.

La etiología de la AR es desconocida. Se acepta que posiblemente exista una exposición ambiental o factor desencadenante que actúe en pacientes predispuestos. Se conocen datos acerca de diferentes agentes tóxicos, sexuales, ambientales, infecciosos y de predisposición genética, que pueden favorecer su aparición ¹.

Actualmente se reconoce que el desarrollo de la AR incluye distintas fases (figura 1) cuya nomenclatura y definición intentó homogeneizar el Grupo de Trabajo de los Factores de Riesgo de AR de la EULAR en 2012. En el documento publicado se definen las siguientes fases de desarrollo de la enfermedad ¹:

- Fase A: existen factores genéticos relacionados con la AR
- Fase B: hay una exposición a factores de riesgo ambientales relacionados con la AR, como el tabaco.
- Fase C: se detecta autoinmunidad sistémica asociada con AR.
- Fase D: el paciente refiere sintomatología, pero no se detecta artritis.
- Fase E: se detecta artritis, pero no puede establecerse el diagnóstico de AR, es la fase de artritis indiferenciada (AI).
- Fase F: se establece diagnóstico de AR.

Figura 1: Fases de la enfermedad



Como podemos ver en la figura las tres primeras fases son preclínicas de enfermedad, en la cuarta fase ya hay sintomatología, pero no encontramos inflamación, en la quinta detectamos inflamación y en la última se puede establecer el diagnóstico de la enfermedad ¹.

En cuanto a los factores genéticos, estudios en gemelos han permitido estimar hasta el 60% de la probabilidad de desarrollar la enfermedad se explica por variación genética. La mayoría de estas asociaciones se encuentran en pacientes con enfermedad y anticuerpos antiproteínas citrulinadas (ACPA) positivos. Esta enfermedad se asocia a otro factor genético que contribuye a alrededor de un 30% del riesgo y es el locus que codifica moléculas HLA de clase II, en concreto el llamado epítipo compartido. Esta asociación es especialmente relevante en los sujetos con anticuerpos ACPA positivos. Se ha descrito la presencia de Factor Reumatoide y ACPA años antes del desarrollo de la enfermedad ¹.

Respecto a los factores ambientales, el tabaco es el más importante relacionado con la enfermedad. Otros son la enfermedad periodontal y la exposición profesional al sílice ¹.

2. Epidemiología

La prevalencia a nivel mundial de la AR se sitúa entre el 0,3-1,2% en población adulta y su incidencia varía entre 6-10 casos/año/100.000 habitantes. En España según el estudio EPISER la prevalencia global es del 0,5% de la población adulta, siendo la cifra algo inferior en medio rural que en el urbano ².

El estudio SERAP mostró una incidencia estimada anual es de 8,3 casos por 100.000 habitantes³. Aunque puede aparecer a cualquier edad, existe un pico de incidencia entre la cuarta y la quinta décadas de la vida, siendo la probabilidad de padecerla las mujeres 2,5 veces superior a los varones ⁴.

3. Manifestaciones clínicas

La enfermedad se manifiesta con dolor e inflamación de varias articulaciones de forma simétrica, acompañándose de rigidez matutina de duración superior a una hora. En sus formas más típicas se suelen inflamar de forma precoz las articulaciones interfalángicas proximales y metacarpofalángicas de las manos, las muñecas y las metatarsofalángicas de los pies, para ir progresando con la afectación de articulaciones mayores como tobillos, rodillas, codos y hombros ⁴.

En la enfermedad más cronificada podemos apreciar desviación cubital de los dedos de las manos, con subluxación dorsal de las metacarpofalángicas, hiperextensión de las interfalángicas proximales y flexión de las distales (deformidad en cuello de cisne) o hiperflexión de las interfalángicas proximales (deformidad en ojal), limitación de la movilidad de muñecas, codos, hombros, rodillas, tobillos o caderas por pérdida del cartílago y , en los pies una subluxación dorsal de las metatarsofalángicas que provoca deformidades en garra y hallux valgus ⁴.

La afectación axial y de articulaciones como la atlantoaxoidea, acromioclavicular, esternoclavicular, temporomandibular y cricoaritenoidea es relativamente infrecuente mientras que las interfalángicas distales y la columna dorsolumbar casi siempre son respetadas ⁴.

Además, se manifiesta mediante síntomas generales como fatiga, malestar general, rigidez matutina, debilidad, limitación funcional, depresión... que, asociados a la posible afectación de las localizaciones extraarticulares, como la piel, el sistema cardiovascular, el hueso, el sistema nervioso, los ojos, el pulmón, entre otros disminuyen la calidad y la esperanza de vida¹.

La AR también tiene manifestaciones extraarticulares, especialmente en pacientes con enfermedad articular severa. Aunque principalmente se manifiesta en la sinovial de las articulaciones diartrodiales, otros órganos pueden verse afectados ⁴.

4. Manifestaciones extraarticulares

4.1 NÓDULOS REUMATOIDEOS

Los nódulos reumatoideos constituyen la manifestación más frecuente en la AR, apareciendo hasta en un 20-30% de los pacientes. Se localizan en el tejido celular subcutáneo, tiene una consistencia firme y habitualmente son indoloros. Suelen aparecer en puntos de presión, aunque pueden observarse en cualquier localización ⁴.

Son frecuentes en la cara posterior del codo, en los dedos, en la cara anterior de la tibia y en el dorso del pie. Tienen una histología característica con tres zonas diferenciadas: una central necrótica con material fibrinoide, una intermedia constituida por histiocitos dispuestos en empalizada y una externa de límites imprecisos con gran infiltración de células redondas, tejido fibroso y vasos sanguíneos. Aparecen en pacientes con factor reumatoide positivo y se considera un factor predictivo de evolución agresiva de la enfermedad.

Varían a lo largo de la enfermedad pudiendo reaparecer o persistir indefinidamente. La mayoría no necesitan tratamiento ⁴.

4.2 MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS

La anemia es una de las manifestaciones extraarticulares más frecuentes, su prevalencia se estima entorno a un 50%. La anemia por trastorno crónico suele tener patrón de anemia normocítica y normocrómica. Habitualmente es leve y se relaciona con el nivel de sedimentación globular y con la actividad de la enfermedad ⁴.

La anemia ferropénica puede aparecer como consecuencia de sangrados digestivos en el contexto del tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos y glucocorticoides, aunque la generalización de la gastroprotección y un uso racional de los fármacos ha disminuido la importancia y frecuencia de este tipo de anemias. La anemia megaloblástica es poco frecuente. Se produce como consecuencia de una disminución de los niveles séricos de folatos, por un consumo en zonas de sinovitis y en relación con el uso de metotrexato o leflunomida⁴.

La anemia aplásica es excepcional y suele ser una complicación del uso de fármacos inmunosupresores. La leucopenia y trombocitopenia son muy raras y suelen ser consecuencia de toxicidad farmacológica. La trombocitosis es frecuente y aparece como reactante de fase aguda⁴.

4.3 DEBILIDAD MUSCULAR

La debilidad muscular es un síntoma frecuente en la enfermedad. Existen numerosas causas, con frecuencia sumatorias. La inflamación articular generalmente se asocia con disminución de la movilidad articular y paulatina atrofia de los músculos yuxtaarticulares⁴.

Este efecto es más obvio en la rodilla, donde la sinovitis se asocia a debilidad del cuádriceps. El ejercicio físico puede prevenir o recuperar la debilidad muscular asociada a sinovitis. Algunos fármacos pueden estar implicados también en este proceso, como los glucocorticoides, los antipalúdicos o los fármacos hipolipemiantes como las estatinas⁴.

4.4 AFECTACION CUTÁNEA

Dentro de este grupo podemos encontrar úlceras en zonas de presión, atrofia cutánea asociada al uso de medicación y dermatosis neutrofílica que incluye Síndrome de Sweet, pioderma gangrenoso y dermatitis neutrofílica reumatoide. Son frecuentes el eritema palmar y la xerosis, en ocasiones en relación con el Síndrome de Sjögren⁴.

4.5 MANIFESTACIONES PLEUROPULMONARES

Los enfermos con AR presentan con frecuencia en el curso de la enfermedad: pleuritis (17%), nódulos pulmonares (22%), afectación bronquial (30%) o enfermedad pulmonar intersticial difusa (20%). A las manifestaciones clásicas pleuropulmonares se suma la toxicidad inducida por algunos fármacos⁴.

Algunos estudios indican que los fumadores activos con AR tienen una mayor incidencia de complicaciones pulmonares que la población control. Ciertos rasgos clínicos caracterizan a los enfermos con afectación pulmonar: varones, enfermedad articular grave y destructiva, valores muy altos de factor reumatoide, presencia de nódulos subcutáneos y coexistencia de otras manifestaciones extraarticulares⁴.

4.5.1 Patología Pleural:

Es la manifestación pulmonar más frecuente de la AR. Su prevalencia en las series se ha estimado entorno a un 5%, pero hasta un 20% de enfermos tienen síntomas sugestivos de pleuritis y ésta se objetiva entre el 40-75% de estudios necrópsicos. El derrame pleural aparece generalmente en pacientes con brote articular intenso, especialmente varones de 40-50 años, con nódulos subcutáneos, manifestaciones extraarticulares y niveles elevados de factor reumatoide⁴.

En muchos casos los síntomas son leves, pudiendo ser un hallazgo radiográfico. El derrame suele ser unilateral, con mayor frecuencia en el hemitórax derecho. El líquido pleural suele ser un exudado pseudoquiloso con glucosa baja o normal, PH bajo, alta concentración de proteínas, entre 100 y 3.500 células/mm³ y LDH elevada. Los valores ADA suelen ser elevados, por lo que se plantea el diagnóstico diferencial con pleuritis tuberculosa. La celularidad en fases tempranas es de predominio polimorfonuclear y en las fases más crónicas de predominio linfocitario⁴.

4.5.2 Enfermedad pulmonar intersticial difusa:

Puede aparecer en el 10-50% de pacientes. La mayoría de las veces es asintomática y constituye un hallazgo postmortem. La gravedad de la fibrosis pulmonar no está relacionada con la duración de la artritis ni existe una clara asociación con manifestaciones extraarticulares ni con hallazgos analíticos. Predomina en varones y el tabaquismo suele ser un factor de riesgo añadido. En algunos pacientes se presenta como disnea progresiva y tos no productiva⁴.

En la patogenia se ha implicado una reactividad de los macrófagos, que producirán una liberación de TNF-alfa y de IL-6, como se ha demostrado en el lavado broncoalveolar. Otros datos sugieren la posibilidad de una predisposición genética, pues se ha observado una relación entre la enfermedad intersticial en la AR con algunos fenotipos de alfa-1-antitripsina⁴.

Las alteraciones anatomopatológicas son las correspondientes a la fibrosis pulmonar difusa con infiltración de células mononucleares. En el intersticio y en la pared alveolar se observan infiltrados linfoplasmocitarios. Todo ello conduce al pulmón en panal en fases avanzadas de la enfermedad⁴.

El tac, especialmente de alta resolución, puede detectar signos de alveolitis en fases muy tempranas. La TACAR muestra patología subclínica en más del 40% de enfermos. Las pruebas de función respiratoria muestran una disminución de la difusión con patrón restrictivo⁴.

4.5.3 Bronquiolitis obliterante con o sin neumonía organizada:

Ocurre raramente en la AR. Los pacientes presentan tos, disnea, malestar, pérdida de peso y fiebre. La radiografía de tórax puede ser normal, demostrar atrapamiento aéreo o infiltrados pulmonares parcheados. Para un correcto diagnóstico, con frecuencia es necesaria la realización de biopsia pulmonar abierta. La bronquiolitis obliterante con neumonía organizada responde bien al tratamiento con corticoides⁴.

4.5.4 Nódulos pulmonares:

Son asintomáticos y suelen localizarse en la periferia de los campos pulmonares. Se conoce como Síndrome de Caplan a la aparición de nódulos de gran tamaño y con frecuencia múltiples en pacientes expuestos a polvo de sílice, carbón o asbesto⁴.

4.6 AFECTACION OCULAR

La epiescleritis y la escleritis aparecen hasta en el 5% de pacientes con AR. La epiescleritis es un cuadro agudo de dolor y enrojecimiento ocular sin hemorragia. En la Escleritis el dolor ocular es más profundo y la coloración roja más oscura por la activación y degradación del colágeno de la esclera. En raros casos se puede producir una escleromalacia perforante. La Queratoconjuntivitis seca es una manifestación muy frecuente a menudo asociada a Síndrome de Sjögren⁴.

4.7 VASCULITIS

La vasculitis reumatoide clínica se detecta en la actualidad en 1-4% de pacientes con AR. En su patogenia juegan un papel importante los inmunocomplejos, como sugiere la asociación de vasculitis con títulos altos de factor reumatoide, anticuerpos anti-células endoteliales, anti-C1q y anti-glucosa fosfato isomerasa. Histológicamente se caracteriza por necrosis fibrinoide de la pared e infiltrado inflamatorio transmural que conducen a trombosis con isquemia. En función del tamaño de los vasos afectados se producen síntomas como petequias, púrpura, infartos ungueales, infarto de miocardio, infartos gastrointestinales o gangrena distal ⁴.

4.8 MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS

En esta enfermedad se puede ver afectado tanto el sistema nervioso central como el periférico. La afectación neurológica periférica se debe a la compresión de los troncos nerviosos por la tumefacción e inflamación articular, de las vainas tendinosas y de las bolsas serosas. El Síndrome del túnel carpiano por compresión del nervio mediano es la manifestación más frecuente pudiendo ser la manifestación inicial de la AR ⁴.

El Quiste de Baker, si llega a ser muy prominente puede comprimir el nervio ciático, así como la bursitis del psoas ilíaco puede manifestarse como neuropatía crural. La mononeuritis múltiple y la polineuropatía sensitivo-motora pueden ser la consecuencia de una vasculitis⁴.

4.9 MANIFESTACIONES CARDÍACAS

La pericarditis es la afectación cardíaca más frecuente. En estudios de necropsias practicadas a enfermos con AR la pericarditis se observaba hasta en el 50% de los casos. Ésta rara vez tiene manifestaciones clínicas significativas, siendo el síntoma más frecuente, si lo hubiese, el dolor torácico. Es más frecuente en pacientes con AR avanzada, aunque puede aparecer en cualquier momento evolutivo. Suele asociarse a factor reumatoide positivo y a otras manifestaciones extraarticulares, en especial nódulos subcutáneos y pleuritis. El líquido del derrame pericárdico es de características similares al derrame pleural ⁴.

En algunos pacientes con larga evolución de la enfermedad puede observarse Pericarditis constrictiva que se manifiesta con síntomas de insuficiencia cardíaca. También puede producirse afectación valvular, especialmente en las válvulas aórtica y mitral. Se ha descrito la existencia de Aortitis con insuficiencia aórtica y rotura aneurismática⁴.

Los defectos de conducción son infrecuentes, pero puede haber arritmias y bloqueos relacionados con lesiones granulomatosas cercanas al nodo auriculoventricular o al haz de His. Se ha descrito una arteritis coronaria con fallo cardiaco congestivo por vasculitis de pequeños vasos miocárdicos⁴.

4.10 MANIFESTACIONES RENALES

La afectación renal en AR es rara e incluye glomerulonefritis focal, nefropatía membranosa y vasculitis reumatoide. Es mucho más frecuente la toxicidad renal por fármacos o la afectación renal asociada a Amiloidosis en enfermedad de larga evolución ⁴.

4.11 SÍNDROME DE SJOGREN

Suele ser de forma secundaria a la evolución de la AR. Se manifiesta principalmente por sequedad bucal, de mucosas y ocular⁴.

4.12 SINDROME DE FELTY

Es una manifestación poco habitual en la actualidad. Estos pacientes suelen asociar factor reumatoide positivo y neutropenia. Muchos asocian anemia, trombocitopenia, esplenomegalia y úlceras en miembros inferiores⁴.

5.Diagnóstico

Actualmente disponemos de dos criterios de clasificación diferenciados, los más antiguos, los criterios de clasificación de la American College of Rheumatology de 1987 y los más recientes, los criterios ACR/EULAR de 2010.

5.1 Criterios de clasificación según el American College of Rheumatology de 1987:

Se considera AR probable cuando están presentes 4 o más criterios de los 7 que conforman la lista. Esta clasificación diagnóstica tiene una sensibilidad que varía entre el 75%-95% y una especificidad del 73%-95% ⁴.

Tabla 1: Criterios del American College of Rheumatology de 1987:

1.Rigidez matutina	Rigidez matutina articular de 1 hora o más.
2.Artritis de 3 o más grupos articulares	Al menos 3 grupos articulares deben estar inflamados simultáneamente y ser objetivados por un médico. Los 14 grupos articulares son: interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, muñecas, codos, rodillas, tobillos y metatarsfalángicas.
3.Artritis de articulaciones de las manos	Al menos una articulación de las manos debe estar inflamada (carpo, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales).
4.Artritis simétrica	Afectación simultánea del mismo grupo articular (definido en el criterio 2) en ambos lados del cuerpo.
5.Nódulos reumatoideos	Nódulos subcutáneos en prominencias óseas, superficies de extensión o en zonas yuxta-articulares observadas por un médico.
6.Factor reumatoide en suero	Presencia de valores elevados de factor reumatoide por cualquier método con un resultado en controles inferior al 5%.
7.Alteraciones radiográficas	Alteraciones radiográficas típicas de AR en radiografías PA de las manos. Debe existir erosión u osteoporosis yuxta-articular clara y definida en articulaciones afectadas.

Nuestro objetivo debe ser reconocer la sinovitis en un estadio inicial con el fin de instaurar una terapia adecuada antes de que pueda aparecer un daño estructural irreversible en la articulación, de ahí que los antiguos criterios ACR de 1987 hayan perdido peso y dado paso a los actuales criterios EULAR/ACR de 2010. El primer paso en el diagnóstico precoz debe ser reconocer la inflamación secundaria a la artritis, posteriormente realizar un diagnóstico diferencial de las posibles causas (por ejemplo, lupus, artritis psoriásica, espondiloartropatías, etc.) y, finalmente estimar el riesgo de desarrollar una Artritis Reumatoide ⁴.

5.2 Criterios de clasificación de la Artritis Reumatoide de la EULAR/CAR 2010:

Los nuevos criterios de AR sólo se aplicarán sobre una determinada población diana que debe tener las siguientes características:

- 1) Presentar al menos una articulación con sinovitis clínica
- 2) Dicha sinovitis no se pueda explicar por el padecimiento de otra enfermedad.

Un paciente será clasificado de AR si la suma total de las siguientes variables es ≥ 6 ⁴

Tabla 2: Criterios EULAR/ACR 2010

	Puntuación
1. Afectación articular	
1 articulación grande afectada	0
2-10 articulaciones grandes* afectadas	1
1-3 articulaciones pequeñas* afectadas (con o sin afectación de grandes articulaciones)	2
4-10 articulaciones pequeñas afectadas (con o sin afectación de grandes articulaciones)	3
>10 articulaciones (al menos una pequeña)	5
2. Serología (al menos 1 resultado)	
FR y anti-PPC negativos	0
FR y/o anti-PPC positivos bajos (<3 valor normal)	2
FR y/o anti-PPC positivos altos (>3 valor normal)	3
3. Reactantes de fase aguda	
VSG y PCR normales	0
VSG y PCR elevadas	1
4. Duración de los síntomas	
<6 semanas	0
≥ 6 semanas	1

Aclaración 1: Articulaciones grandes: hombros, codos, caderas, rodillas y tobillos. Articulaciones pequeñas: metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, metatarsofalángicas 2ª a 5ª, interfalángica del pulgar y las articulaciones de la muñeca.

El objetivo de las terapias actuales es prevenir que los individuos lleguen al estadio de enfermedad crónica necesario para cumplir con los criterios de 1987. Con estos nuevos criterios se logra un incremento de la sensibilidad en fases precoces de la enfermedad ⁵.

En los nuevos criterios ACR/EULAR 2010 desaparece la valoración de la rigidez matutina, así como el compromiso de las manos o la simetría. Los nódulos reumatoideos dejan de formar parte de la clasificación por ser consideradas manifestaciones tardías y se excluyen asimismo las lesiones radiológicas. Por otro lado los nuevos criterios tienen en cuenta la valoración de nuevos grupos articulares, como hombros y caderas e incorporan marcadores serológicos como el factor reumatoide, los anticuerpos anti-péptidos citrulinados y los reactantes de fase aguda⁵.

Otra diferencia importante a señalar es la duración de los síntomas. En los criterios ACR 1987 era indispensable la persistencia temporal de los síntomas para establecer el diagnóstico, mientras que en esta nueva clasificación la duración forma parte de un punto individual, no necesariamente excluyente ⁵.

5.3 Datos de Laboratorio:

El diagnóstico de Artritis Reumatoide, como hemos visto, incluye unos criterios clínicos, un examen físico, pruebas de laboratorio y exclusión de otras patologías. Ninguno de estos datos, aislados, permite la realización de un diagnóstico definitivo. Los datos de laboratorio, además de su utilidad diagnóstica, nos permiten valorar el grado de actividad de la enfermedad y anticipar el pronóstico de esta ⁴.

Hemograma:

En el 25-35% de pacientes con AR podemos encontrar anemia leve o moderada con patrón de trastorno crónico normocítica y normocrómica. Podemos encontrar leucopenia en casos de toxicidad farmacológica o en el Síndrome de Felty. La presencia de trombocitosis indica mayor agresividad de la enfermedad y peor pronóstico ⁴.

Reactantes de fase aguda:

- Velocidad de sedimentación globular (VSG): Se relaciona bien con los niveles de inmunocomplejos y fibrinógeno y también con la anemia.
- Proteína C reactiva (PCR): es una medida de la producción de IL-6 en el hígado. Es un indicador de actividad inflamatoria. Sus cifras tienen valor en la detección del proceso inflamatorio, en el seguimiento de la enfermedad y en la valoración de la respuesta al

tratamiento. La elevación de ambos reactantes, VSG y PCR, indica con mayor fuerza la progresión radiográfica que la elevación aislada de la PCR.

- Factor Reumatoide: son anticuerpos contra la fracción Fc de la inmunoglobulina IgG. Aunque generalmente se asocian a la AR, no son patognomónicos de esta enfermedad, ya que pueden observarse en otras patologías o encontrarse en sujetos sanos. El Factor Reumatoide está presente en un 70-80% de los pacientes con AR. Los títulos elevados se asocian con una enfermedad más grave, con nódulos reumatoideos y con un pronóstico peor.
- Anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado (anti-PCC): tiene valor en la confirmación del diagnóstico en pacientes con artritis inicial y en la identificación de pacientes con peor pronóstico. Es superior al factor reumatoide para predecir la progresión de enfermedad erosiva. Se han detectado estos anticuerpos en suero de pacientes años antes de la aparición de los síntomas de AR.
- Anticuerpos antinucleares (ANA): pueden ser positivos hasta en un 25% de pacientes con AR, especialmente en aquellos con cifras elevadas de factor reumatoide y Síndrome de Sjögren asociado. Su positividad se relaciona con más dolor, mayor riesgo de desarrollo de Vasculitis y más efectos secundarios relacionados con el uso de FAME.

6. Grados de Actividad Inflamatoria:

6.1 Recuentos articulares:

Registro de la actividad de la enfermedad mediante el recuento del número de articulaciones dolorosas y tumefactas basado en un mínimo de 28 articulaciones (interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, carpos, codos, hombros y rodillas). Existen recuentos más amplios que incluyen hasta 68 articulaciones, pero recientemente se ha constatado que el número de pacientes clasificados en remisión no cambia con el uso de recuentos articulares de más de 28 articulaciones. La utilización de homúnculos en donde, además de señalar las articulaciones dolorosas y tumefactas, se puedan realizar anotaciones de interés clínico son muy recomendables ⁴.

6.2 Dolor:

Es valorada por el propio enfermo mediante la escala visual analógica horizontal de 10 cm siendo 0 ningún dolor y 10 máximo dolor ⁴.

6.3 Evaluación global:

Es importante realizar una evaluación global del estado del paciente teniendo en cuenta ambos criterios, sabiendo que el paciente atenderá más a aspectos como el dolor o el cansancio y el médico a los reactantes de fase aguda y al número de articulaciones afectadas. Esta evaluación es muy sensible a cambios clínicos ⁴.

6.4 Reactantes de fase aguda:

Se recomienda medir la VSG y la PCR. Sus niveles guardan una estrecha relación con la actividad inflamatoria de la enfermedad. Es importante tener en cuenta que pueden subir sus niveles en otras situaciones clínicas como infecciones, cirugía, traumatismos, quemaduras, infartos tisulares, inflamaciones de origen inmune y neoplasias. Niveles mantenidos de estos reactantes, especialmente de la PCR, se han relacionado con un peor pronóstico de la enfermedad ⁴.

6.5 Índices compuestos:

Los índices compuestos como el Disease Activity Score (DAS/DAS28) y el Simplified Disease Activity Index (SDAI) se han consolidado en la actualidad dada la posibilidad de resumir la información de varios parámetros en un solo indicador. Por cuestiones prácticas el DAS28 ha ganado terreno frente al DAS original. De forma más reciente se ha desarrollado el SDAI calculado a partir de la simple suma aritmética del número de articulaciones dolorosas (NAD28) y tumefactas (NAT28), usando índices reducidos de 28 articulaciones, la valoración de la actividad por el paciente y el médico y la PCR en mg/dL ⁴.

Una modificación posterior del mismo, excluyendo la PCR del índice, dio lugar al denominado CDAI (Clinical Disease Activity Index) desarrollado para su uso en los casos donde no se puede disponer de los reactantes de fase aguda de manera inmediata ⁴.

La categorización en clases según la actividad es importante para considerar cuando iniciar o cambiar un tratamiento o para poner objetivos terapéuticos (actividad baja o remisión). En los últimos años se ha demostrado que el tratamiento intensivo basado en alcanzar objetivos, como la remisión o la mínima actividad inflamatoria posible, mejora notablemente los resultados, reflejado en menores grados de inflamación, de daño estructural y de discapacidad ⁴.

Tabla 3: Grados de actividad inflamatoria

INDICE	ACTIVIDAD INFLAMATORIA			
	REMISION	BAJA	MODERADA	ALTA
DAS (1-10)	<1,6	≤2,4	>2,4-3,7	>3,7
DAS28 (1-10)				
-Criterio antiguo	<2,6	≤3,2	>3,2-5,1	>5,1
-Criterio nuevo	<2,4	≤3,6	>3,6-5,5	>5,5
SDAI (0-90)				
-Criterio antiguo	<5	<20	20-40	>40
-Criterio nuevo	<3,3	<11	11-26	>26

7. Criterios de Remisión

Tabla 4: Criterios de remisión de EULAR/ACR para ensayos clínicos:

<p>Definición booleana</p> <p>En cualquier momento el paciente debe cumplir los criterios siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Número de articulaciones dolorosas ≤1 ○ Número de articulaciones tumefactas ≤1 ○ PCR ≤1 mg/dL ○ Evaluación global del paciente ≤1 (escala 0-10) <p>Definición basada en índice de actividad</p> <p>En cualquier momento el paciente debe cumplir</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ SDAI ≤3,3

La ACR y la EULAR han publicado unos criterios preliminares de remisión para su aplicación en ensayos clínicos basados en el conjunto mínimo de parámetros (core set). Su aplicación puede realizarse en dos formatos, booleano o a partir de un índice compuesto, el SDAI (Tabla 4) ⁴.

A medida que las posibilidades terapéuticas han mejorado ha existido una creciente preocupación por disponer de criterios de remisión. Tras la aparición del DAS, en un estudio ad hoc se estableció el punto de corte para la remisión en <1,6. Más adelante se estableció el punto de corte para la remisión con el DAS28 en <2,6 y para el SDAI en <5. Recientemente se han propuesto criterios algo más estrictos para remisión tanto para el DAS28 como para el SDAI, siendo ≤2,4 para el DAS28 y ≤3,3 para el SDAI ⁴.

8. Criterios de respuesta a tratamiento

Se estima que el 10-30% de los pacientes con AR alcance la remisión de la enfermedad ⁶. La aplicación de criterios de respuesta individual en los ensayos clínicos ha facilitado la interpretación de sus resultados desde una dimensión más cercana a la práctica clínica y ha supuesto un importante avance al facilitar la comparación de la eficacia entre fármacos. La aplicación de estos criterios a enfermos individuales en el ámbito clínico ordinario apenas cuenta con experiencia contrastada ⁴.

Se considera que la aplicación de criterios de respuesta al paciente individual debe tener en consideración: por un lado, el cambio en la actividad inflamatoria respecto a la situación previa y por otro el grado de actividad actual. El clínico debe evaluar la respuesta al tratamiento clasificándola como satisfactoria (remisión completa o suficiente) o no satisfactoria (ausencia completa o casi completa de mejoría) ⁴.

El clínico puede llegar a cada una de estas categorías a través de la aplicación de diferentes criterios de respuesta. Los más utilizados son los criterios de mejoría del ACR y la definición de respuesta de EULAR ⁴.

Los criterios ACR exigen:

- a) Una mejoría $\geq 20\%$ en el número de articulaciones tumefactas y número de articulaciones dolorosas
- b) Una mejoría $\geq 20\%$ en al menos tres de los cinco siguientes parámetros: VSG o PCR, grado de dolor, valoración global de la enfermedad efectuada por el médico, valoración global de la enfermedad efectuada por el paciente y discapacidad física.

Los criterios de respuesta de EULAR permiten clasificar la mejoría, o la respuesta de los enfermos en tres grupos: buena, moderada y no respuesta. (Tabla 5) ⁴.

Los criterios EULAR ofrecen la respuesta en una escala lineal, cuyo recorrido va de 0 a 10, a diferencia de los criterios ACR20 que utilizan una escala dicotómica (si/no) ⁴.

Por otra parte, los criterios EULAR para clasificar los niveles de respuesta tienen en cuenta no sólo el cambio experimentado durante el seguimiento sino también el valor del DAS alcanzado al final de este, aspecto muy interesante que permite no dar el mismo valor a un nivel de mejoría en función de la situación del enfermo ⁴.

Tabla 5: Niveles de respuesta al tratamiento de la EULAR

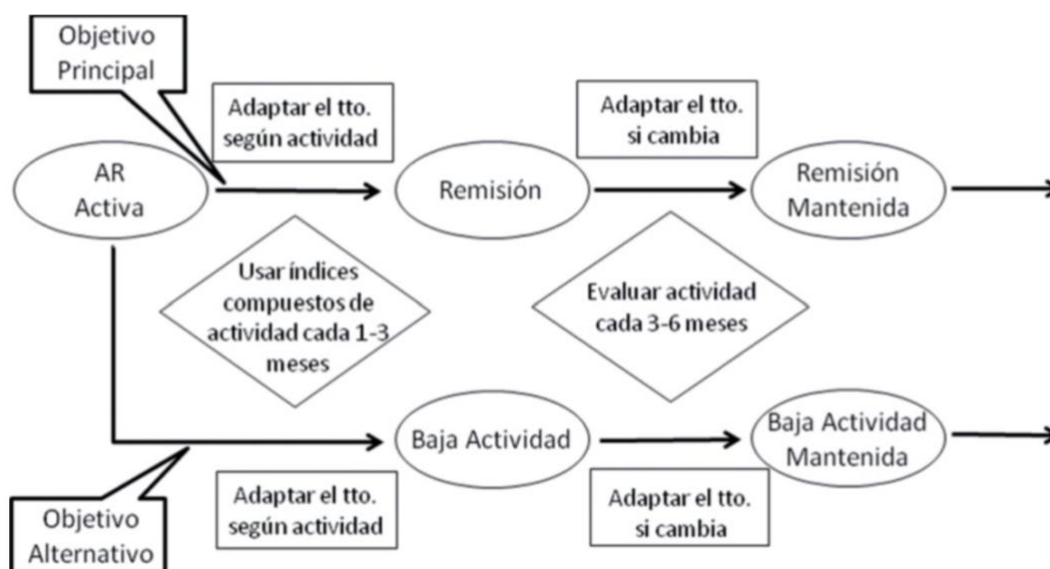
VALOR BASAL		Disminución en el DAS/DAS28		
DAS	DAS28	>1,2	>0,6-1,2	≤0,6
≤2,4	≤3,2	Buena	Moderada	No mejoría
>2,4-3,7	>3,2-5,1			
>3,7	>5,1			

9.Tratamiento

9.1 Principios generales del tratamiento:

El tratamiento de la AR debe ir dirigido a controlar todas las manifestaciones y consecuencias de la enfermedad, tales como son el control de la inflamación, las secuelas estructurales y las comorbilidades de esta. Desde el punto de vista de la estrategia terapéutica existen dos aspectos fundamentales: la importancia del tratamiento precoz con FAME y la necesidad de ser más ambiciosos en el objetivo terapéutico, intentando lograr la remisión de la enfermedad cuanto antes y realizando evaluaciones frecuentes; es la denominada estrategia de tratamiento “treat to target”¹.

Figura 2: Algoritmo para el tratamiento de la AR hacia un objetivo de acuerdo con las recomendaciones EULAR.



El objetivo principal es conseguir la remisión y mantenerla. Un objetivo alternativo es alcanzar una baja actividad de la enfermedad o la mínima posible y mantenerla.

9.2 Fármacos

9.2.1 Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Constituyen una familia de compuestos con estructura química muy heterogénea que se caracterizan por deprimir la producción de eicosanoides y tener un efecto analgésico y antiinflamatorio moderado. La mayoría de los AINE en su uso clínico inhibe con diferente actividad a las dos isoformas de la COX: COX-1 y COX-2. En AR, los AINE se utilizan fundamentalmente para reducir la rigidez matutina ¹.

Sus principales efectos adversos son por una parte gastrointestinales, con tendencia a náuseas, pirosis, dispepsia, gastritis, dolor gástrico, diarrea o estreñimiento, y más graves, aunque menos frecuentes, como la úlcera gastroduodenal, las hemorragias y las perforaciones. También tienen efectos perjudiciales en el riñón, con retención de sodio y agua, que es responsable de la aparición de edemas distales, pero también de poner de manifiesto o agravar una insuficiencia cardíaca o hipertensión. A nivel cardiovascular cursa con una mayor incidencia de eventos cardiovasculares, un efecto de clase que parece más evidente en el uso prolongado de inhibidores de la COX-2 ¹.

En la AR estos fármacos se utilizan fundamentalmente por su acción analgésica y antiinflamatoria. En cuanto a normas generales para su manejo, la decisión de utilizar un AINE clásico o un inhibidor de la COX-2 dependerá fundamentalmente de la presencia de factores de riesgo gastrointestinal en el paciente. Los IBP se deben utilizar en coprescripción con los AINE en pacientes con dichos factores de riesgo. Aunque tanto los AINE clásicos como los COXIBs comparten un aumento de riesgo cardiovascular, en general estos efectos suelen estar más relacionados con los COX-2 ¹.

Para pacientes con factores de riesgo cardiovascular es de elección el naproxeno. En pacientes con enfermedad renal crónica o enfermedad inflamatoria intestinal los AINE deben evitarse. Hay que tener muy en cuenta que la respuesta terapéutica a los AINE tiene un importante componente idiosincrático, por lo que la experiencia previa de los pacientes con estos compuestos, en lo que se refiere a eficacia y tolerabilidad, debe ser tenida en cuenta a la hora de prescribir uno de estos compuestos. Excluyendo el AAS a dosis antiagregantes, no se debe utilizar más de un AINE simultáneamente en un mismo paciente ¹.

9.2.2 Glucocorticoides

Los glucocorticoides se encuentran entre los fármacos antiinflamatorios e inmunosupresores más usados en la AR. A menudo se usan glucocorticoides de forma concomitante con FAME convencionales. Su función es el rápido alivio sintomático a través de la inhibición de la inflamación ¹.

La investigación en la última década ha demostrado que el tratamiento con los mismos retrasa tanto el inicio como la progresión de daño radiográfico en la articulación. El bajo perfil de efectos adversos que producen a dosis bajas (<7,5 mg/día), la diversidad de agentes, vías de administración y regímenes disponibles, junto a su bajo coste, hace de los glucocorticoides asociados a FAME convencionales una terapia muy eficaz para el manejo de la AR ¹.

Entre las recomendaciones en el seguimiento de pacientes con este tratamiento a dosis bajas se encuentran la detección de osteoporosis y la evaluación pretratamiento de los niveles de glucosa en sangre en ayunas. Siempre que sea posible se pautará una dosis única diaria a primera hora de la mañana. La dosis se reducirá de forma progresiva hasta la supresión de la medicación en caso de respuesta clínica adecuada ¹.

Tabla 6: Clasificación de los glucocorticoides

Tiempo de acción	Glucocorticoide
Acción corta	Hidrocortisona, Prednisona y Prednisolona
Acción intermedia	Metilprednisolona, Parametasona, Triamcinolona y Deflazacort
Acción prolongada	Betametasona y Dexametasona

9.2.3 Fármacos modificadores de la enfermedad (FAME)

Tradicionalmente, la AR se ha tratado con antiinflamatorios no esteroideos, glucocorticoides y fármacos modificadores de la enfermedad no biológicos. Únicamente los FAMEs no biológicos y, en menor medida, los glucocorticoides han demostrado ser capaces de prevenir o interrumpir los procesos inflamatorios y destructivos articulares propios de la enfermedad. El FAME no biológico más utilizado es el Metotrexato y en el momento actual se considera de primera línea. Los FAME son un grupo heterogéneo de compuestos con diferentes mecanismos de acción que se utilizan en la AR para detener la inflamación y evitar la progresión de la enfermedad ¹.

Actualmente se dividen en dos categorías:

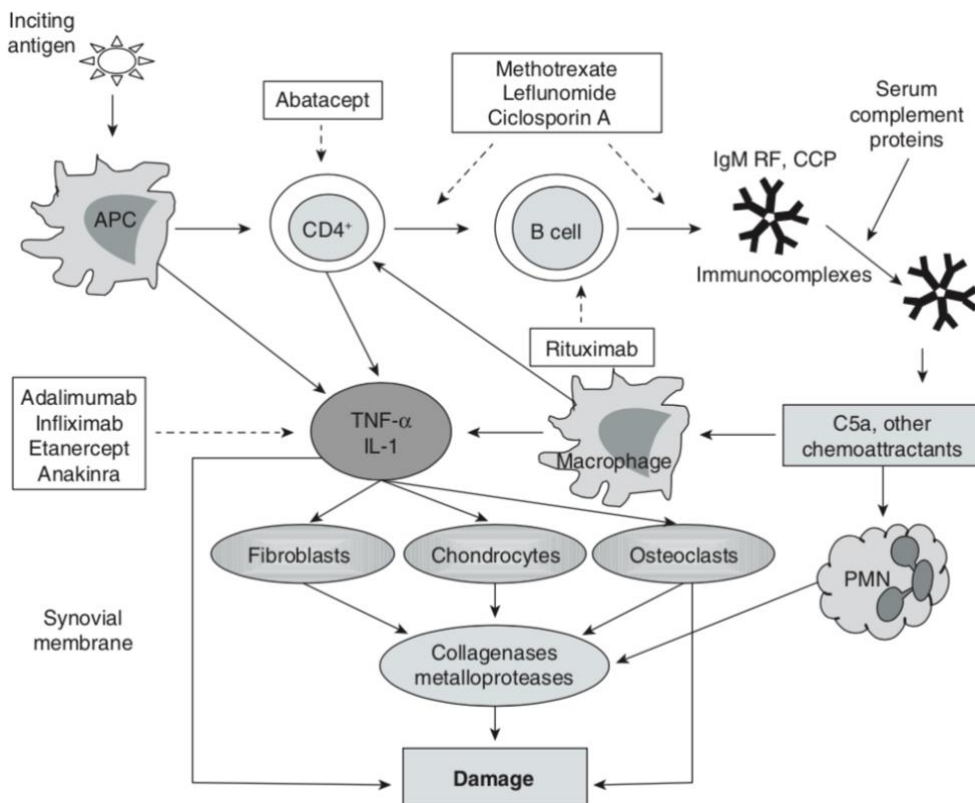
- FAME sintéticos (FAMEs): medicamentos que primero fueron sintetizados y posteriormente se descubrió su actividad anti reumática.
- FAME biológicos (FAMEb): fármacos desarrollados para dirigirse a moléculas específicas, como una proteína soluble o un receptor de superficie celular.

Existe una diferencia fundamental en los modos de acción de las dos formas. Todos los compuestos biológicos usados hoy en día son proteínas de fusión de receptores o anticuerpos monoclonales, diseñados para dirigirse contra una molécula específica extracelular que desempeña un papel en la actividad de la enfermedad. Los compuestos químicos sintéticos son moléculas de bajo peso molecular que actúan al interferir con los procesos celulares ¹.

Con la llegada de los nuevos FAME sintéticos que reconocen una diana específica, estos se han subclasificado en:

- FAME sintéticos convencionales (FAMEsc): fármacos anti reumáticos diseñados de forma tradicional, como el metotrexato o la sulfasalazina.
- FAME sintéticos específicos o dirigidos (FAMEse): fármacos sintéticos orales como tofacitinib (TOFA) o baricitinib (BARI), desarrollados para interactuar de manera específica con moléculas bien definidas.

Figura 3 Dianas terapéuticas ⁷



Como hemos dicho, aunque todos los FAME convencionales han demostrado su eficacia en estudios controlados, son considerados como más relevantes el Metotrexato y la Leflunomida atendiendo a su rapidez de acción, eficacia clínica, influencia en la evolución de las lesiones radiográficas y tolerabilidad ⁸.

Esta opinión no excluye la utilización de otros como la sulfasalazina, los antipalúdicos (cloroquina e hidroxicloroquina), la ciclosporina, el aurotiomato sódico o la azatioprina, pero no son indispensables antes de instaurar la terapia biológica ⁸.

Metotrexato

El Metotrexato ha sido el tratamiento más importante para la AR durante más de 20 años. Este fármaco tiene múltiples ventajas, que incluyen efectividad, efecto sostenido a largo plazo, bajo coste y alta tolerabilidad ⁹.

Interfiere en la proliferación de células inmunes como los linfocitos. En el lugar de la lesión disminuye la acumulación de compuestos tóxicos, así como disminuye los niveles intracelulares de glutatión, lo que reduce el daño tisular. Por otro lado, aumenta los niveles extracelulares de adenosina, lo que actúa en contra de la inflamación ⁹.

Diversos estudios han establecido que este fármaco podría disminuir la mortalidad, especialmente las muertes relacionadas con enfermedades cardiovasculares, en comparación con otros FAME. ¹⁰ Entre sus efectos secundarios más frecuentes nos encontramos con las úlceras orales, la cirrosis, la hepatitis, la neumonitis intersticial y las citopenias ¹¹.

Su pauta de administración es de 15-25 mg/semana vía oral o subcutánea durante 4-6 semanas y posteriormente, si no hay eficacia, aumentar hasta 20-25 mg/semana. Es un compuesto antifolato y por ello debe administrarse ácido fólico o folínico (5-15 mg/semanales) 24 horas después de la administración del Metotrexato ¹.

Leflunomida

Su uso está extendido como alternativa al Metotrexato en aquellos pacientes que presentan contraindicación o intolerancia al mismo. Se puede utilizar en combinación con terapia biológica. Es una elección muy extendida debido a su sencilla forma de administración, buena tolerancia y eficacia demostrada. Su pauta de administración es de 20 mg/día vía oral ¹.

Terapia biológica

Actualmente disponemos de nueve productos biológicos aprobados en España: infliximab (anti-TNF), etanercept (anti-TNF), adalimumab (anti-TNF), golimumab (anti-TNF), anakinra (anti-IL1), rituximab (anti-CD20), abatacept (CTLA-4-Ig), tocilizumab (anti-IL6) y certolizumab (anti-TNF) ¹.

Tabla 7: Fármacos biológicos

Anti-TNF	Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab
IL-1	Anakinra
Linfocitos B	Rituximab
Linfocitos T	Abatacept
IL-6	Tocilizumab

Los anti-TNF tienen indicación en España de uso como primer biológico en pacientes con fracaso de FAME convencionales, mientras que el Rituximab y el Abatacept están aprobados para pacientes tras fracaso de los anti-TNF ⁸.

En estudios controlados se ha demostrado que en pacientes con respuesta insuficiente al tratamiento convencional con FAME, los anti-TNF etanercept, infliximab y adalimumab, especialmente cuando se combinan con Metotrexato, son superiores a dicho fármaco usado en monoterapia, tanto desde el punto de vista clínico como de la progresión radiológica. También se ha demostrado su eficacia en la inducción de remisión de la enfermedad. No hay datos que apunten hacia la superioridad de un anti-TNF sobre otro, por lo que la elección depende del criterio médico y de las circunstancias particulares de cada paciente ⁸.

En cuanto a los efectos secundarios de estos fármacos encontramos que el Infliximab puede provocar infecciones granulomatosas, especialmente Tuberculosis, en mayor medida que el Etanercept. Además, se pueden experimentar reacciones después de la administración como náuseas, dolor de cabeza, urticaria y anafilaxia, durante la infusión de infliximab ⁹.

Los inhibidores de TNF- α se han asociado con una mayor tasa de neoplasias malignas, como Linfomas ¹². La desmielinización del sistema nervioso central se considera otro evento no deseable debido al tratamiento con estos fármacos ¹³.

Infliximab

Es un anticuerpo monoclonal que se une a la región Fc de la IgG1 humana y contiene la región variable (Fab) de un anticuerpo de ratón contra TNF- α . Fue el primer compuesto anti-TNF que se evaluó para el tratamiento de la AR. Se une al TNF- α soluble de la membrana e inhibe la unión de citoquinas inflamatorias a los receptores y desencadena una respuesta dependiente de anticuerpos y del complemento hacia las células que expresan TNF- α ⁹.

Se administra por vía intravenosa a una dosis de 3 mg/kg. El calendario de administración estándar es en las semanas 0, 2 y 6 que luego se continúa con una dosis de mantenimiento cada 8 semanas ⁹.

Etanercept

Es otro anti-TNF que se conjuga con la porción Fc de la IgG1, lo que le confiere una vida media prolongada. Este agente se une tanto al TNF- α como al TNF- β (linfotoxina), por lo que interfiere con la unión de las citoquinas a sus receptores. La diferencia entre el Etanercept y el Infliximab es que el primero no puede dirigirse a moléculas TNF- α unidas a la membrana ⁹.

Se administra por vía subcutánea en dosis de 25 mg dos veces por semana o dosis de 50 mg una vez a la semana. La vida media de este fármaco es aproximadamente 4 días ⁹.

Adalimumab

Este fármaco es un anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humano que se une específicamente al TNF- α neutralizando así la actividad de las citoquinas proinflamatorias. Hasta ahora, el Adalimumab ha recibido la aprobación en Estados Unidos, Europa y un número cada vez mayor de países de todo el mundo para el tratamiento de la AR activa moderada y grave. Se puede utilizar en monoterapia o en combinación con otros FAME. ⁷ Se administra a dosis de 40 mg subcutáneos cada dos semanas ⁸.

Golimumab

Es un anticuerpo monoclonal anti-TNF todavía no comercializado que se demostró como eficaz en pacientes que habían recibido previamente inhibidores de TNF- α . Redujo los signos y síntomas de la AR activa y mejoró la función física de los pacientes, siendo generalmente bien tolerado ¹⁴. Se administra a dosis de 50 mg subcutáneo cada 4 semanas ¹.

Rituximab

Es un anticuerpo monoclonal quimérico específico contra CD20, molécula que se expresa selectivamente en la superficie de los Linfocitos B. Este fármaco produce una depleción selectiva y prolongada de este tipo de células inmunitarias. Se ha demostrado eficaz tanto en pacientes con fracaso a FAME, aunque no tiene indicación como biológico de primera línea, como en pacientes con respuesta insuficiente a anti-TNF⁸.

Recientemente se ha demostrado que, en pacientes con AR de inicio, el Rituximab en combinación con Metotrexato es superior a éste en monoterapia. No obstante, dicha indicación no está aprobada todavía en Europa⁸.

Abatacept

Es una proteína de fusión constituida por el receptor CTLA4 unido a una IgG humana que inhibe la unión del B7 con el CD80 e interfiere así con la segunda señal necesaria para la activación de los Linfocitos T⁸.

Es otro de los fármacos que en estudios recientes ha demostrado su eficacia en pacientes con respuesta insuficiente a Metotrexato, siendo superior la combinación de Abatacept y Metotrexato que el FAME convencional en monoterapia⁸.

Certolizumab

Es un anti-TNF pegilado, que difiere del resto de los anti-TNF por no disponer de región Fc. La región Fc juega un papel clave en la transferencia placentaria materno-fetal al unirse a los receptores Fc neonatales. Este fármaco al carecer de esta región no produce transferencia placentaria. Ninguno de los anti-TNF ha presentado complicaciones teratogénicas ni obstétricas en los modelos animales, pero no existen estudios controlados en el hombre y por ello son categoría B de la OMS. Los expertos concluyen que en el caso de las pacientes con AR embarazadas o en periodo de lactancia que precisen terapia biológica se podrá administrar Certolizumab. Se administra a dosis de 200 mg subcutáneos cada 2 semanas¹.

Tocilizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor de la IL-6. Es el último agente biológico disponible en España para el tratamiento de la AR.

Un amplio programa de estudios en fases II y III ha demostrado la utilidad de este fármaco en diferentes perfiles de pacientes con AR. De hecho, ha demostrado ser eficaz en pacientes con fracaso de los FAME, así como en los pacientes que no habían recibido todavía Metotrexato y en los que no habían respondido adecuadamente a los anti-TNF. Tocilizumab es el único agente biológico que ha demostrado superioridad frente al Metotrexato en monoterapia ⁸.

Anakinra

Es un fármaco que inhibe a la Interleucina 1, una citoquina proinflamatoria. La secuencia de aminoácidos del inhibidor natural de IL-1 que se produce en el tejido sinovial de los pacientes con AR es imitada por este fármaco. Se administra por vía subcutánea a una dosis de 100 mg de manera diaria y tiene una vida media corta. Teniendo en cuenta la pequeña eficacia clínica de Anakinra en relación con los anti-TNF y la necesidad de inyectarse diariamente solo se prescribe para pacientes con intolerancia a los fármacos anteriormente mencionados ⁹.

Pequeñas moléculas o FAME dirigidos:

Las citoquinas juegan un papel clave en el control del crecimiento celular y la respuesta inmune. Estas citoquinas funcionan mediante su unión y activación de receptores, que a su vez activan otro grupo de proteínas entre las que se encuentran las Janus quinasas (JAK), que forman parte de las vías de señalización destinadas a la regulación de la expresión génica. Tras la unión de la citoquina a su receptor, los miembros de la familia JAK se auto y/o transfosforilan entre sí, seguido de la fosforilación de STAT que migra al núcleo para modular la transcripción de genes efectores ¹.

De esta forma, la transducción de señales intracelulares JAK/STAT sirve a los interferones (IFN), la mayoría de las interleuquinas, así como a una variedad de citoquinas y factores endocrinos tales como eritropoyetina (EPO), trombopoyetina (TPO), hormona de crecimiento (GH), oncostatina M (OSM), factor inhibidor de leucemia (LIF), factor neurotrófico ciliar (CNTF), factor estimulante de colonias de monocitos de granulocitos (GM-CSF) y PRL. Los inhibidores de JAK o jakinibs funcionan mediante el bloqueo de la actividad de las enzimas de la familia de quinasas Janus, interfiriendo así con la vía de señalización JAK-STAT. ¹

En total existen 4 tipos de JAK (JAK1, JAK2, JAK3, Tyk2) que actúan por parejas y cada uno de los pares tiene unas acciones biológicas que los diferencian de otros.

Los inhibidores de estos 4 tipos de JAK tienen aplicación terapéutica en el tratamiento del cáncer y enfermedades inflamatorias como la AR y la artritis psoriásica:

- **JAK1** es uno de los objetivos en el área de la enfermedad inmune-inflamatoria. Interactúa con los otros JAK para transducir la señalización pro-inflamatoria impulsada por las citoquinas. Por lo tanto, la inhibición de JAK1 se espera que sea de beneficio terapéutico para una gama de condiciones inflamatorias, así como para otras enfermedades impulsadas por JAK mediada por la transducción de señales.
- **JAK2** participa en una serie de señales de diferenciación en hematopoyesis modulando principalmente proteínas como EPO, TPO, GM-CSF. La actividad JAK2 es responsable de enfermedades proliferativas tales como leucemia mieloide crónica, policitemia vera y trombocitemia esencial.
- La expresión de **JAK3** se limita al linaje linfoide. La pérdida de éste conduce a la deficiencia inmune combinada severa y por esta razón, JAK3 se ha considerado como blanco principal para la inmunosupresión. Los inhibidores de JAK3 se utilizan para el rechazo de trasplante de órganos y en las enfermedades inmunoinflamatorias.
- **TYK2** es un objetivo potencial para las enfermedades inmunoinflamatorias, siendo validado por genética humana y ratones knockout en diferentes estudios.

Tabla 8: Pequeñas moléculas o FAME dirigidos

Receptor	JAK	Biología asociada	Afectación de la enfermedad
IFN tipo 1 (alfa y beta)	JAK1 TYK2	Respuestas antivirales Inmunorregulación	LES/Conectivopatías Formación granuloma (Sarcoidosis)
IFN tipo II (γ)	JAK1 JAK2	Respuestas antivirales Inmunorregulación Activación de macrófagos por células T	LES/Conectivopatías Formación granuloma (Sarcoidosis)
Receptores GP130 (IL-6, IL-11, CNTF, CT-1, G-CSF, LIF, OSM)	JAK1 JAK2 TYK2	Desarrollo linfoide/mieloide	Eosinofilia Mielofibrosis
Cadena y común (IL-2, 7, 9, 15)	JAK1 JAK3	Activación linfoide	Trasplante Psoriasis

Receptores homodiméricos (EPO, TPO, PRL, GH)	JAK2	Eritropoyesis Trombopoyesis Lactancia, función sexual Metabolismo	Policitemia Trombocitemia Hiperprolactinemia Acromegalia
---	------	--	---

TOFACITINIB

Tofacitinib inhibe a JAK1 y JAK3. La inhibición de JAK1 y JAK3 por TOFA modula la expresión de interferón tipo 1 y varias citoquinas, incluidas IL-2, 4, 6, 7, 9, 15 Y 21. Actualmente está indicado su uso por vía oral en combinación con MTX, para el tratamiento de la AR activa de moderada a grave, en pacientes adultos que no han respondido de forma adecuada o que son intolerantes a uno o más FAME. Puede también administrarse en monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con MTX no sea adecuado. La dosis recomendada es de 5mg administrados dos veces al día ¹.

BARICITINIB

Baricitinib es un inhibidor selectivo de JAK1 y JAK2. La inhibición de estos modula la expresión de varias citoquinas, incluidas IL-6, GM-CSF, IL-5 e IFNs. Actualmente está indicado su uso por vía oral para el tratamiento de la AR activa de moderada a grave, en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FAME. Se puede utilizar en combinación con MTX o en monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con MTX no sea adecuado. La dosis recomendada es de 4mg una vez al día ¹.

9.2.4 BIOSIMILARES

Un biosimilar es definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un producto bioterapéutico que no posee diferencias relevantes en términos de calidad, seguridad y eficacia a un producto de referencia ya autorizado. En los últimos 10 años, la experiencia con los biosimilares ha demostrado que proteínas complejas pueden ser copiadas con éxito. Un biosimilar tiene la misma secuencia de aminoácidos primaria que el producto de referencia y se ha sometido a rigurosas pruebas clínicas y analíticas con su producto de referencia. Se han comercializado, o están en desarrollo, biosimilares de agentes biológicos, incluidos varios inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF-alfa: infliximab, etanercept, adalimumab y rituximab) ¹.

Los agentes biosimilares disponibles incluyen:

- Biosimilares de infliximab: CT-P13 es un anticuerpo monoclonal humano-murino quimérico IgG1, que se desarrolló como un anticuerpo monoclonal anti-TNF-alfa biosimilar al infliximab original. Este tiene una secuencia de aminoácidos idéntica, se produce en el mismo tipo de línea celular, tiene una farmacodinámica, especificidades y afinidades de unión muy similares al infliximab original. Recientemente ha sido comercializado otro biosimilar de infliximab, el SB2.
- Biosimilar de etanercept: SB4, producido por tecnología de ADN recombinante. Tiene propiedades estructurales, fisicoquímicas y biológicas similares, y equivalencia terapéutica con la molécula de referencia, aunque SB4 y Etanercept se diferencia por un único aminoácido. Otro biosimilar es el GP2015.
- Biosimilar de rituximab: CT-P10, se utiliza para tratar a pacientes con AR que han respondido inadecuadamente al menos a un agente anti-TNF-alfa.

El tratamiento de esta enfermedad debe orientarse hacia lograr la remisión de los signos y síntomas clínicos y, cuando no sea posible la remisión, a prevenir o limitar la lesión articular, además de prevenir la pérdida de función y mejorar la calidad de vida del paciente. Asimismo, el tratamiento debe abordar las manifestaciones sistémicas. ¹

La tendencia actual es a tratar la enfermedad con un fármaco modificador de la enfermedad, por ejemplo, Metotrexato, inicialmente, y si no se obtiene la respuesta esperada se cambiaría a un fármaco biológico. A día de hoy, tras el estudio de la eficacia de los diferentes fármacos biológicos, no se han encontrado diferencias significativas entre ellos, teniendo quizá una tasa de respuesta más alta el Tocilizumab. Aún así, en cuanto a la progresión radiográfica se consideran todos muy similares. ⁶

10. ESTUDIO OPTIBIO:

En el año 2012 el Servicio de Reumatología del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña inició un estudio para llevar a cabo un protocolo estandarizado de disminución de dosis en pacientes con Artritis Reumatoide en remisión clínica con terapias biológicas.

10.1 Justificación

Como hemos visto en apartados anteriores, la Artritis Reumatoide es una enfermedad autoinmune inflamatoria sistémica con gran repercusión a diversos niveles corporales, por sus manifestaciones articulares y extraarticulares, que la convierten en una enfermedad propensa a sufrir incapacidad y acortar la vida media de los que la sufren.

Los factores relacionados con el aumento de mortalidad en los pacientes son las infecciones, los tumores, enfermedades cardiovasculares y enfermedades respiratorias.

Tradicionalmente esta enfermedad se ha tratado con antiinflamatorios no esteroideos (AINES), glucocorticoides y fármacos modificadores de la enfermedad (FAMEs) no biológicos. La introducción en los últimos 10 años de productos o terapias biológicas para el tratamiento de pacientes con AR ha mejorado mucho las opciones terapéuticas de estos pacientes. Aún así, se estima que en torno al 20-40% de los pacientes no presentan una respuesta adecuada al tratamiento con terapias biológicas.

La falta de eficacia, tolerabilidad o las infecciones secundarias recurrentes en algunos pacientes, han contribuido a la necesidad de desarrollar nuevos tratamientos a lo largo de los últimos años. Los principales efectos adversos de estos tratamientos son bien conocidos, y entre ellos el más destacado es la supresión crónica de la respuesta inmunitaria y existe controversia sobre la posibilidad de aparición de procesos neoplásicos. En tratamientos prolongados y en pacientes de edad progresivamente más avanzada estos riesgos cobran una mayor relevancia, tanto cuanto más se prolonga el tratamiento.

Según las indicaciones aprobadas, el tratamiento es crónico y debe administrarse a dosis estables según lo indicado en la ficha técnica de cada fármaco, incluso en los pacientes que han alcanzado la remisión de la enfermedad. Existen ciertas incógnitas sobre la duración óptima y las dosis más adecuadas en los tratamientos a largo plazo.

Es razonable pensar que resulte suficiente la utilización de dosis bajas o con un intervalo de tiempo entre dosis más amplio en una situación clínica de remisión. En la práctica clínica hay muchos hospitales que vienen aplicando reducciones de dosis, sin embargo, no disponemos de estudios comparativos en los que se evalúe y puede suponer una racionalización del uso de este tipo de medicamentos.

La pregunta clínica que surge al respecto es relevante tanto desde el punto de vista teórico como desde el punto de vista sanitario, ya que actualmente existe una proporción sustancial de pacientes en tratamiento crónico con terapias biológicas. Estos pacientes son por una parte susceptibles a los efectos adversos del tratamiento prolongado, y por otra parte requieren la utilización de una proporción creciente de los recursos sanitarios destinados a la adquisición de fármacos de precio elevado y a la administración y el seguimiento de estos tratamientos.

10.2 Características generales del estudio

Se trata de un estudio observacional prospectivo, abierto, controlado y aleatorizado con un brazo de control con el tratamiento de referencia, que actualmente se encuentra en fase IV. Dicho estudio tiene un objetivo primario que es comprobar en los pacientes que presentan remisión clínica, la proporción de ellos que al cabo de un año se mantienen en remisión con una pauta de disminución de dosis de la terapia biológica; y comprobar si la proporción de pacientes con la nueva pauta de tratamiento no es inferior a la observada con la pauta de tratamiento estándar.

El objetivo secundario es comprobar si la proporción de pacientes que se mantiene con el objetivo terapéutico ideal al cabo de dos y tres años no es inferior respecto a la observada con la pauta de tratamiento crónico, así como comparar la eficacia de las dos estrategias en términos de manifestaciones clínicas o actividad (número de articulaciones dolorosas, número de articulaciones tumefactas, valoración integral de la enfermedad por el paciente y su médico en escala de 0-100mm, reactantes de fase aguda como la VSG y la PCR), capacidad física (cuestionario HAQ), valoración de las necesidades de analgésicos, tratamiento esteroideo y/o AINE y por último calidad de vida (EuroQoL o EQ-5D).

También forma parte de este objetivo la comparación de la seguridad entre las dos estrategias terapéuticas en cuanto a la aparición de procesos infecciosos graves y acontecimientos adversos relacionados.

Comparar los costes directos mediante un modelo de minimización de costes y explorar posibles factores implicados en la respuesta terapéutica: factores predictores del mantenimiento de la respuesta y reactivación clínica. Por último, se valorará si existen diferencias en la progresión de daño estructural.

Este ensayo requiere pacientes con Artritis Reumatoide en remisión clínica persistente durante un tiempo mínimo de 6 meses, y en tratamiento con terapia biológica según la pauta estándar. Como ya hemos apuntado anteriormente, se define la remisión clínica establecida como la ausencia de síntomas y signos de actividad de la Artritis Reumatoide definida por la presencia de:

- DAS < 2.6 o bien
- SDAI < 5 o bien
- Criterios ACR/EULAR 2011
 - Número de articulaciones dolorosas ≤ 1
 - Número de articulaciones tumefactas ≤ 1
 - PCR ≤ 1
 - Valoración global del paciente ≤ 1 (escala 0-100mm)

10.3 Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión en el estudio son los siguientes:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con Artritis Reumatoide según los criterios de clasificación de la ACR de 1987.
- Pacientes en tratamiento con terapia biológica (infiximab, adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab, abatacept, rituximab, tocilizumab) que presenten remisión clínica establecida.
- Pacientes que estén en remisión (DAS28<2.6 y/o SDAI<5) durante los últimos 6 meses previos a la visita basal.
- Pacientes que otorguen su consentimiento informado a participar en el estudio.

Los criterios de exclusión son los siguientes:

- Pacientes con Artritis Reumatoide y clínica predominante de manifestaciones sistémicas a los que se les haya indicado la terapia biológica con motivo de dichas manifestaciones.
- Pacientes con Artritis Reumatoide y cualquier patología asociada que dificulte o modifique la evaluación clínica del paciente (fibromialgia o asociación a otra enfermedad inflamatoria crónica)
- Pacientes en tratamiento crónico con terapia biológica que se hallen ya en alguna de las pautas de reducción.

10.4 Fármacos

Actualmente disponemos de nueve agentes biológicos para esta enfermedad:

- Cinco contra el factor de necrosis tumoral (anti-TNF): etanercept, infiximab, adalimumab, golimumab, certolizumab.
- Un anticuerpo monoclonal contra linfocitos B: rituximab.
- Una proteína de fusión moduladora de la activación de células T: abatacept.
- Un anticuerpo monoclonal contra el receptor de la IL-6: tocilizumab
- Un inhibidor de la IL-1: anakinra. Este último no se contemplará en el protocolo.

Tabla 9: Protocolo de disminución de dosis

FARMACO	VIA	Posología en el grupo control	Posología en el grupo experimental (1º año)	Posología en el grupo experimental (2º año)
Infliximab	IV	3 mg/kg cada 8 semanas	3 mg/kg cada 10 semanas	3mg/kg cada 12 semanas
Adalimumab	SC	40 mg cada 2 semanas	40 mg cada 3 semanas	40 mg cada 4 semanas
Etanercept	SC	50 mg cada 7 días	50 mg cada 10 días	50 mg cada 14 días
Certolizumab	SC	200 mg cada 2 semanas	200 mg cada 3 semanas	200 mg cada 4 semanas
Abatacept	IV	<60 kg: 500 mg cada 4 semanas 60-100 kg: 750 mg cada 4 semanas >60 kg: 1000 mg cada 4 semanas	500 mg cada 5 semanas 500 mg cada 4 semanas 750 mg cada 4 semanas	500 mg cada 6 semanas 500 mg cada 5 semanas 500 mg cada 4 semanas
Tocilizumab	IV	8 mg/kg cada 4 semanas	4 mg/kg cada 4 semanas	4 mg/kg cada 6 semanas
Golimumab	SC	50 mg cada 4 semanas	50 mg cada 5 semanas	50 mg cada 6 semanas

Como podemos observar, la posología en el grupo experimental en todos los fármacos excepto en el Abatacept y el Tocilizumab incrementan el intervalo de tiempo de administración manteniendo estable la dosis. El Abatacept, sin embargo, disminuye 250 mg la dosis en pacientes de más de 60 kilogramos manteniendo el intervalo de tiempo sin modificaciones, siendo en pacientes de menos de 60 kg el protocolo común con los otros fármacos, en los que únicamente se alarga el intervalo.

Con el Tocilizumab se propone mantener el intervalo de administración en el primer alargamiento y reducir la dosis administrada en cada infusión de 8 mg/kg de peso a 4 mg/kg de peso. En el segundo alargamiento se procede a espaciar la administración dos semanas.

Esto irá seguido de una valoración al año de iniciar el alargamiento y si el paciente persiste en remisión se realizará un segundo alargamiento. Un año más tarde, si el paciente continúa en remisión, se procederá a la suspensión de la terapia.

La selección de las dosis se ha realizado aplicando por una parte los estándares ya existentes, en concreto el Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la Artritis Reumatoide, y por otro lado recopilando y sistematizando en un protocolo de reducción de dosis la experiencia clínica de los investigadores con pautas reducidas en los pacientes estables en la práctica clínica asistencial.

10.5 Hipótesis del estudio

La hipótesis del estudio es que la aplicación de una pauta de disminución de dosis no es inferior a la pauta de tratamiento estándar. Los sujetos participarán en el estudio durante un periodo mínimo de 1 año y máximo de 3. Los dos primeros años se dedicarán a la reducción de dosis y el tercero a seguimiento clínico del paciente. Tendrán una visita cada 12-16 semanas, por tanto, habrá un mínimo de 3 visitas y un máximo de 12 visitas por paciente.

La variable principal se evaluará en la visita número 5, correspondiente a la semana 48 post inclusión. En la visita basal, visita 3 (semana 24), visita 5 (semana 48), visita 7 (semana 72), visita 9 (semana 96), visita 11 (semana 120), visita 13 (semana 144), visita 14 o de retirada del paciente se determinarán los parámetros de medida necesarios para la evaluación de la eficacia (DAS28, SDAI, criterios ACR/EULAR, HAQ, EuroQoL). En el resto de visitas se realizarán los procedimientos habituales clínicos de seguimiento, así como la recogida de los datos de cumplimiento de la pauta asignada y cualquier posible sospecha de reacciones adversas.

Ya hemos hablado dentro de los criterios de inclusión, de aquellos considerados remisión clínica, pero otro parámetro de medida importante a lo largo de este ensayo es el establecimiento de unos criterios que nos indiquen la reactivación de la enfermedad. Se definirá como tal la presencia de un DAS28 > 2,6 o bien SDAI > 5 o bien que no cumpla los criterios ACR/EULAR del 2011. Se define la misma en base a la necesidad de retratamiento o la retirada prematura del paciente del estudio por falta de respuesta clínica.

10.6 Estrategias para minimización de sesgos

El diseño del ensayo cuenta con medidas para minimizar sesgos que puedan ocurrir, como la asignación al azar. Los pacientes son identificados por un número único que incluye la identificación numérica del centro.

Los pacientes se asignarán de forma centralizada mediante asignación estratificada por tratamiento. Un módulo específico de la aplicación informática manejará los datos de manera electrónica.

En ella se solicitará la identificación del centro, el número de cribaje, la edad, el sexo y la identidad de la terapia biológica que esté recibiendo el paciente. Se asignará al paciente el número de aleatorización más bajo posible dentro del estrato correspondiente y se comunicará la estrategia de tratamiento. El estudio será abierto para investigadores y pacientes.

10.7 Descripción de las intervenciones:

En este ensayo clínico no se comparan fármacos entre sí, sino dos estrategias o pautas de administración de fármacos. En el grupo de intervención experimental se llevará a cabo la reducción de dosis de la terapia biológica utilizada y en el grupo control se mantendrá el tratamiento estable según la pauta clínica habitual basada en ficha técnica y el Documento SER.

10.8 Análisis estadístico:

Para verificar la comparabilidad de los pacientes en los dos grupos de estudio y el éxito de la aleatorización, se compararán las características clínicas basales del grupo experimental y el grupo control. Para ello se utilizará el Test Chi-cuadrado o el Test exacto de Fisher (en caso de variables cualitativas) y el test T de Student o el Test de Mann-Whitney (en el caso de variables cuantitativas) según proceda.

El análisis se realizará por intención de tratar. Se determinará el porcentaje de pacientes que al año y a los dos años se mantienen en remisión en cada uno de los grupos.

La hipótesis de no inferioridad se contrastará mediante el cálculo del 97,5% intervalo de confianza, de una cola, estableciéndose el margen de no inferioridad en un 10%.

Una vez confirmada la hipótesis de no inferioridad, se contrastará la superioridad de la pauta experimental sobre el tratamiento estándar, mediante el test chi cuadrado y el cálculo del 95% intervalo de confianza bilateral. Los resultados de variables continuas se presentarán como media \pm desviación típica o mediana (rango intercuartílico).

Para las variables cualitativas se calcularán las correspondientes frecuencias y porcentajes, junto con su 95% intervalo de confianza. El contraste de la normalidad de la distribución de las variables se realizará mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Para determinar factores predictores del mantenimiento de la respuesta, la reactivación clínica o la progresión del daño estructural se utilizarán modelos de regresión logística múltiple, ajustando además por el grupo de tratamiento recibido.

El presente estudio pretende comprobar, en pacientes con Artritis Reumatoide en remisión clínica bajo tratamiento con terapia biológica, si el porcentaje de pacientes que al año mantienen la remisión con una pauta de disminución de dosis no es inferior al observado con la pauta de tratamiento estándar. El objetivo principal del estudio es de no inferioridad para la proporción de pacientes que mantienen un objetivo terapéutico ideal al cabo de un año de aleatorización. Se comprobará aplicando el margen de no inferioridad predefinido, que es un 10%, en una escala aditiva de diferencias de porcentaje, y se tendrá en cuenta la estratificación en la estimación de diferencia de proporciones mediante el método descrito por Mantel-Haenzel.

Denotaremos por:

- t_A : tasa de pacientes con el tratamiento estándar que permanecen en remisión al año.
- t_B : tasa de pacientes a los que se les disminuye la dosis de terapia biológica que permanecen en remisión al año.

Se ha de establecer un margen de no inferioridad Δ de modo que el tratamiento experimental se considerará inferior al tratamiento estándar sólo si la tasa de pacientes en remisión al año t_B , es inferior a la obtenida con el tratamiento estándar, t_A , en una cantidad Δ . Si la tasa de remisión t_B es inferior a t_A en una cantidad inferior a Δ . Digamos, por ejemplo, que la tasa de remisión en el grupo experimental es inferior a la del tratamiento estándar, pero esta diferencia no supera el 10% = Δ o es incluso superior se concluirá que el tratamiento experimental no es inferior y podrá sustituir la terapia habitual. De modo más formal se quiere contrastar que:

- Hipótesis nula: $t_B - t_A < -\Delta$
- Hipótesis alternativa: $t_B - t_A \geq -\Delta$

La interpretación de resultados se hará calculando un intervalo de confianza para la diferencia en las tasas de remisión entre el grupo control y el grupo experimental. Si el límite inferior de dicho intervalo está por encima del valor $-\Delta$ se concluirá que la reducción de dosis es tan efectiva como el tratamiento habitual.

La justificación del tamaño muestral depende de varios parámetros:

- La tasa de pacientes que permanecen en remisión que se espera obtener con el tratamiento estándar t_A .
- El margen de no inferioridad Δ .
- La seguridad y potencia estadística.

Tabla 10: Parámetros estadísticos

% pacientes en remisión al año	Margen de no inferioridad	Seguridad	Potencia	Tamaño muestral por grupo
95%	5%	95%	80%	234
95%	10%	95%	80%	58
90%	5%	95%	80%	445
90%	10%	95%	80%	111
85%	5%	95%	80%	630
85%	10%	95%	80%	157
80%	5%	95%	80%	791
80%	10%	95%	80%	197

Dicho tamaño muestral será el necesario para lograr una seguridad del 95%, una potencia estadística del 80%. Se incluirán 111 pacientes por grupo. Este tamaño muestral permitirá evaluar la hipótesis de no inferioridad con una potencia del 80% y un valor α del 0,05 con el supuesto de una tasa de remisión al año en el grupo de tratamiento estándar el 90% y un margen de no inferioridad del 10%. El nivel de significación usado será de $\alpha = 0,05$. La comprobación de la no-inferioridad se realizará mediante el intervalo de confianza al 97,5% unilateral.

10.9 Presentación de resultados

En las siguientes tablas que se presentan podemos observar los resultados obtenidos durante estos años de ensayo clínico. En la primera las características basales de la población a la hora de su inclusión en el estudio, en la segunda la comparación de diferentes parámetros entre el grupo de remisión y brote y en las dos últimas tablas las características particulares de estos dos últimos grupos citados.

Tabla 11: Características basales de la población

Nº de pacientes	n = 66
Grupo intervención/grupo control	32/34
Edad (años)	Media: 59,68 ±11,72 Mediana: 59,00 (32 - 85)
Sexo	55 ♀ (83,33%) 11 ♂ (16,66%)
Tiempo desde el diagnóstico de AR hasta el estudio (meses)	Media: 165,73 ± 104,27 Mediana: 150,50 (35 - 448)
Factor Reumatoide +	80,30% (n=53)

Artritis Erosiva	71,21 % (n=47)
Numero de articulaciones dolorosas	0
Numero de articulaciones inflamadas	0
VSG (mm/1ªhora)	Media: 16,65 ± 10,48 Mediana: 18,00 (1 - 39)
PCR (mg/dl)	Media: 0,22 ± 0,23 Mediana: 0,18 (0,01 - 1,14)
DAS 28 VSG	Media: 1,83 ± 0,72 Mediana: 2,12 (0,04 - 2,59)
DAS 28 PCR	Media: 1,35 ± 0,26 Mediana: 1,33 (0,96 - 2,04)
SDAI	Media: 1,36 ± 1,00 Mediana: 1,20 (0,02 - 4,36)

En la siguiente tabla se muestran las características basales de la población a la hora de su inclusión en el estudio. Un total de 66 pacientes, 32 pertenecientes al grupo de intervención y 34 al grupo control. De ellos la distribución por sexos fue de 55 mujeres y 11 hombres, correspondientes a un 83,33% y un 16,66% respectivamente.

El tiempo transcurrido en meses desde la fecha del diagnóstico de Artritis Reumatoide de dichos pacientes hasta su inclusión en el estudio fue de $165,73 \pm 104,27$ de media y 150,50 de mediana, equivalente a $13,81 \pm 8,68$ años. Los pacientes con factor reumatoide positivo fueron un 80,30% y un 71,21% con artritis erosiva.

El número de articulaciones inflamadas y dolorosas era de 0, es decir, cumpliendo con los criterios de remisión de la ACR/EULAR. La VSG (mm/1ªhora) registró una media de $16,65 \pm 10,48$ y una mediana de 18,00. La proteína C reactiva contaba con una media de $0,22 \pm 0,23$ y una mediana de 0,18.

Como habíamos comentado, los pacientes incluidos en el estudio debían de estar 6 meses en remisión antes de la inclusión en el estudio según criterios DAS 28 y SDAI. El análisis de estos datos arrojó un DAS 28 VSG con una media de $1,83 \pm 0,72$ y una mediana de 2,12 y un DAS 28 PCR con una media de $1,35 \pm 0,26$ con una mediana de 1,33. En cuanto al SDAI una media de $1,36 \pm 1,00$ y una mediana de 1,20. Como podemos observar en los datos los pacientes efectivamente se encontraban en fase de remisión.

Tabla 12: Características comparativas entre el grupo de remisión y el de brote

CARACTERISTICAS BASALES	REMISION (n=48)	BROTE (n=18)	p
Edad (años)	Media: 60,21 ± 11,49 Mediana: 59,00 (32 – 85)	Media: 58,28 ± 12,54 Mediana: 58,50 (34 – 80)	0,0665
SEXO	42♀ (87,50%) 6♂ (12,50%)	13♀ (72,22%) 5♂ (27,77)	0,155
Tiempo desde el diagnostico de AR hasta el estudio (meses)	Media: 170,40 ± 107,12 Mediana: 157 (38 – 448)	Media: 153,28 ± 98,06 Mediana: 143,50 (35 – 435)	0,499
FACTOR REUMATOIDE +	85,41% (n=41)	66,67% (n=12)	0,912
VSG (mm/1ªhour)	Media: 16,13 ± 9,87 Mediana: 17, 50 (1 - 35)	Media: 18,06 ± 12,15 Mediana: 19,00 (1 - 39)	0,493
PCR (mg/dl)	Media: 0,19 ± 0,19 Mediana: 0,17 (0,01 - 0,75)	Media: 0,30 ± 0,32 Mediana: 0,21 (0,01 - 1,14)	0,182
DAS 28 VSG	Media: 1,83 ± 0,69 Mediana: 2,12 (0,04 - 2,57)	Media: 1,82 ± 0,84 Mediana: 2,18 (0,08 - 2,59)	0,609
DAS 28 PCR	Media: 1,32 ± 0,25 Mediana: 1,31 (0,96 - 1,94)	Media: 1,43 ± 0,27 Mediana: 1,41 (0,96 - 2,04)	0,165
SDAI	Media: 1,28 ± 0,96 Mediana: 1,14 (0,02 - 4,36)	Media: 1,59 ± 1,11 Mediana: 1,35 (0,06 - 3,81)	0,290

En esta segunda tabla se disponen los datos comparativos de diferentes parámetros de los pacientes que continuaron en remisión, que fueron 48, y aquellos que tuvieron un brote, que fueron 18. El porcentaje por tanto fue de 72,78% y 27,3% respectivamente.

Como podemos observar tanto en el grupo de remisión como en el de brote el porcentaje de mujeres es superior en ambos. Con un p valor no estadísticamente significativo concluimos que, a pesar de ser el sexo femenino el más prevalente, ello deriva de la mayor frecuencia de enfermedad en condiciones basales en la mujer que ya observamos cuando estudiamos la epidemiología de la enfermedad y no supone una diferencia entre ambos grupos.

El factor reumatoide en el grupo que continuó en remisión era positivo en un 85,5% de los casos, siendo un 66,67% en el grupo que tuvo un brote con una p que indica que estos datos no son estadísticamente significativos, por lo que no existe diferencia en cuanto a este parámetro en ambos grupos.

El DAS 28 VSG y el DAS 28 PCR arrojan medias y medianas similares en ambos grupos, siendo la PCR ligeramente superior en el grupo del brote, pero con un p valor sin diferencias estadísticamente significativas, siendo en el grupo de remisión y en el grupo del brote en torno a un 1,32-1,43 de media.

Sucede lo mismo con el SDAI, la media es ligeramente superior en el grupo que entró en brote de la enfermedad, siendo $1,59 \pm 1,11$ en este grupo y $1,28 \pm 0,96$ en el grupo que continuó en remisión, sin embargo, observamos como con el valor de la p ambos grupos tienen de nuevo características similares.

Tabla 13: Características comparativas dentro del grupo de brote

CARACTERISTICAS BASALES BROTE (n=18)	Control (n=7)	Intervención (n=11)	p
Edad (años)	Media: $59,57 \pm 10,83$ Mediana: 58 (49 - 80)	Media: $57,45 \pm 13,97$ Mediana: 61 (34 - 76)	0.930
SEXO	5♀ (71,42%) 2♂ (28,57)	8♀ (72,72%) 3♂ (27,27%)	0.999
Tiempo desde el diagnostico de AR hasta el estudio (meses)	Media: $106,43 \pm 43,24$ Mediana: 93 (50 - 163)	Media: $183,09 \pm 112,75$ Mediana: 163 (35 - 435)	0.104

Tiempo desde el inicio del estudio hasta el brote (meses)	Media: 12,43 ± 3,99 Mediana: 14 (8 - 19)	Media: 12,27 ± 5,71 Mediana: 11 (5 - 21)	0.999
FACTOR REUMATOIDE +	100% (n=7)	45,45% (n=5)	0.038
ARTRITIS EROSIVA	85,71% (n=6)	63,64% (n=7)	0.596
VSG (mm/1ªhour)	Media: 19,00 ± 11,65 Mediana: 25(1 - 31)	Media: 17,45 ± 12,99 Mediana: 15 (1 - 39)	0.930
PCR (mg/dl)	Media: 0,47 ± 0,47 Mediana: 0,21 (0,06 - 1,14)	Media: 0,20 ± 0,12 Mediana: 0,21 (0,01 - 0,38)	0.479
DAS 28 VSG	Media: 1,86 ± 0,93 Mediana: 2,34 (0,08 - 2,59)	Media: 1,80 ± 0,82 Mediana: 1,98 (0,11 - 2,58)	0.596
DAS 28 PCR	Media: 1,52 ± 0,39 Mediana: 1,54 (0,96 - 2,04)	Media: 1,37 ± 0,14 Mediana: 1,40 (1,07 - 1,56)	0.479
SDAI	Media: 1,78 ± 1,40 Mediana: 1,44 (0,06 - 3,81)	Media: 1,47 ± 0,93 Mediana: 1,28 (0,38 - 3,76)	0.724

En esta tercera tabla tenemos las características comparativas pertenecientes a los pacientes con brote divididas en el grupo control y el grupo de intervención. Al primero de ellos pertenecen 7 pacientes, un 20,58% del total de controles y al segundo 11 pacientes, un 34,37% del total del grupo intervención. El valor es ligeramente superior en el grupo de intervención, pero concluimos que los pacientes que no lograron continuar en remisión, a pesar de dividirse de manera diferencial entre el grupo control y el de intervención no arrojan diferencias estadísticamente significativas y por tanto el protocolo de reducción de dosis no parece incrementar el riesgo de reactivación de la enfermedad.

Lo mismo sucede con el porcentaje de artritis erosiva, las cifras de PCR, el DAS28 PCR y el SDAI que son ligeramente menores en el grupo de intervención, pero sin ser diferencias estadísticamente significativas.

Si nos centramos en el factor reumatoide encontramos que en el grupo control en un 100% de ellos era positivo, siendo un porcentaje de 45,45% en el grupo de intervención. Con un p valor de 0,038 disponemos de un dato estadísticamente significativo que indica en el grupo en el que se ha aplicado una pauta de reducción de dosis se ha reducido el porcentaje de pacientes con factor reumatoide positivo a más de la mitad.

Tabla 14: Características comparativas dentro del grupo de remisión:

CARACTERISTICAS BASALES GRUPO REMISION (N=48)	Control (n=27)	Intervención (n=21)	P
Edad (años)	Mean: 58,59 ± 12,19 Median: 57 (32 - 85)	Mean: 62,29 ± 10,44 Median: 61 (37 - 79)	0.223
SEXO	25♀(92,60%) 2♂ (7,40%)	17♀ (80,95%) 4♂ (19,05%)	0.383
Tiempo desde el diagnostico de AR hasta el estudio (meses)	Media: 155,15 ± 110,89 Mediana :120 (38 - 421)	Media: 190,00 ± 101,31 Mediana: 167 (42 - 448)	0.183
FACTOR REUMATOIDE +	77,78% (n=21)	95,23% (n=20)	0.118
ARTRITIS EROSIVA	59,25% (n=16)	85,71% (n=18)	0.045
VSG (mm/1^ahour)	Media: 15,56 ± 10,27 Mediana: 18 (1 - 35)	Media: 16,86 ± 9,54 Mediana: 14 (1 - 33)	0.588
PCR (mg/dl)	Media: 0,19± 0,21 Mediana: 0,14 (0,01 - 0,75)	Media: 0,19 ± 0,16 Mediana: 0,17 (0,01 - 0,58)	0.739
DAS 28 VSG	Media: 1,79 ± 0,76 Mediana: 2,15 (0,04 - 2,57)	Media: 1,89 ± 0,59 Mediana: 2,10 (0,13 - 2,53)	0.959

DAS 28 PCR	Media: 1,32 ± 0,27 Mediana: 1,31 (0,96 - 1,94)	Media: 1,31 ± 0,23 Mediana: 1,27 (0,97 - 1,69)	0.959
SDAI	Media: 1,48 ± 1,06 Mediana: 1,42 (0,02 - 4,36)	Media: 1,01 ± 0,74 Median: 0,87 (0,13 - 2,87)	0.101

En esta última tabla disponemos de las características que definen al grupo de remisión. Dentro de dicho grupo nos encontramos con 27 controles y 21 pacientes pertenecientes al grupo de intervención. Por tanto, un 79,41% de los controles y un 65,62% de los del grupo de intervención continuaron en remisión.

El factor reumatoide era positivo en un 77,78% del grupo control y un 95,23% del grupo de intervención, sin embargo, en este caso no se pueden considerar diferentes en ambos grupos por el valor estadístico de la p, que es superior a 0,05.

En el grupo control hallamos un porcentaje de artritis erosiva del 59,25% y en el grupo intervención un 85,71%, por tanto, en el grupo de intervención hay un porcentaje mayor de erosión con una p que muestra que existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. En el grupo intervención se produce más erosión que en el grupo control en aquellos que se mantienen en remisión con la pauta de disminución de dosis.

11. Discusión

De acuerdo con la bibliografía acerca de la optimización de terapia biológica en pacientes con Artritis Reumatoide disponemos de un artículo del año 2017 del Hospital Reina Sofía de Córdoba, el cuál trata sobre la estrategia de optimización de dosis tras dos años de seguimiento.

También incluye pacientes con un tiempo de remisión de al menos 6 meses considerando ésta como tal con un $DAS28 \leq 2,6$. La media inicial del DAS28 era de $2,2 \pm 0,7$. Después de dos años de seguimiento, la media de DAS28 fue de $2,4 \pm 0,7$, una diferencia no estadísticamente significativa. Sin embargo, el DAS28 medio después del primer año fue significativamente más alto que el valor inicial.¹⁵

La optimización de dosis fue del 20% al 50% de la dosis estándar. Dos años después de comenzar la optimización el 40% de los pacientes con AR establecida que habían estado en remisión clínica sostenida lograron continuar en remisión dos años después de recibir dosis optimizadas. ¹⁵

Aquellos pacientes que no lograron seguir en fase de remisión y tuvieron una reactivación de la enfermedad, una vez instaurado de nuevo el tratamiento a dosis estándar lograban en un 90% de los casos de nuevo remisión y el resto una baja actividad de la enfermedad. Los resultados de la regresión logística muestran que el DAS28 fue el único factor predictivo de la recaída. ¹⁵

Este estudio también hacía una comparativa en términos de efectividad, estableciendo que los ahorros logrados fueron aproximadamente el 21% de los costes de salud directos. El ahorro medio por paciente a los 2 años fue de 5.576 ± 5.099 euros. ¹⁵

Los datos de estudios publicados indican que la suspensión del tratamiento biológico conduce a recaídas en un 50-90% de los pacientes, y, por tanto, la opción de reducir la dosis o alargar el intervalo entre ellas puede ser más efectiva y eficiente. ¹⁵

11. Conclusiones

Después del análisis de los datos que encontramos en las tablas superiores concluimos lo siguiente. En primer lugar, entre el grupo que continuó con las dosis estándar de tratamiento biológico y en el que se intervino con la pauta de disminución de dosis no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al número de pacientes que continuaron en remisión y los que tuvieron un brote. Lo mismo sucedió con otros parámetros como el sexo, la edad, el tiempo desde el diagnóstico hasta la inclusión en el estudio, el valor de factor reumatoide, PCR o los índices compuestos DAS28 y SDAI.

Sólo se encontraron dos datos que fueron estadísticamente significativos y que arrojaron diferencias entre ambos grupos. Dentro del grupo que tuvo un brote el porcentaje de pacientes con factor reumatoide positivo se redujo a la mitad en el grupo de intervención. Por otra parte, destacamos que, de nuevo con una p menor a 0,05 y por tanto existiendo diferencias entre ambos grupos, el porcentaje de artritis erosiva es mayor en el grupo de intervención en aquellos pacientes que continuaron en remisión con la pauta de disminución de dosis. Concluimos por todo lo anteriormente expuesto y a la vista de estos resultados que la pauta de disminución de dosis de terapia biológica en pacientes con Artritis Reumatoide que se encuentran en remisión no parece incrementar el riesgo de reactivación de la enfermedad.

12. Bibliografía

1. Sociedad Española de Reumatología. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide. 2018;1-237.
2. Sociedad Española de Reumatología. Sociedad Española de Reumatología Prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población adulta española (estudio EPISER). Prevalencia e impacto las enfermedades reumáticas en la población adulta española. 2001;144.
3. Carbonell J, Cobo T, Balsa A, Descalzo MÁ, Carmona L. The incidence of rheumatoid arthritis in Spain: Results from a nationwide primary care registry. *SERAP*. 2008;47(7):1088-92.
4. Batlle Gualda E, Mínguez Vega M, Bernabeu González P, Panadero Tendero G. Artritis Reumatoide. *Unidad Reumatol Hosp Clínico St Joan d'Alacant*. 1996;6(1):475-94.
5. Villareal G, Norteamericano C. Nuevos criterios para el diagnóstico temprano de la artritis reumatoide New diagnostic classification for rheumatoid arthritis. 2012;2010-1.
6. Ramiro S, Machado P, Singh JA, Landewé RB, da Silva JAP. Applying science in practice: The optimization of biological therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(6):1-8.
7. Voulgari P V., Drosos AA. Adalimumab for rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2006;6(12):1349-60.
8. Tornero Molina J, Sanmartí Sala R, Rodríguez Valverde V, Martín Mola E, Marengo de la Fuente JL, González Álvaro I, et al. Update of the Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the management of biologic therapies in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin*. 2010;6(1):23-36.
9. Abbasi M, Mousavi MJ, Jamalzahi S, Alimohammadi R, Bezvan MH, Mohammadi H, et al. Strategies toward rheumatoid arthritis therapy; the old and the new. *J Cell Physiol*. 2019;234(7):10018-31.
10. Hyon K Choi, Miguel A Hernán, John D Seeger, James M Robins FW. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet*. 2002;359:1-5.
11. Kremer JM, Lee JK. The safety and efficacy of the use of methotrexate in long-term therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1986;29(7):822-31.
12. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL. Anti-TNF Antibody Therapy in Rheumatoid Arthritis and the Risk. 2006;295(19).
13. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ, Sandberg G, Crayton H, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor α therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum*. 2001;44(12):2862-9.
14. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewé R, Matteson EL, Wollenhaupt J, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor α inhibitors. *Lancet*. 2009;374(9685):210-21.
15. Cárdenas MJ, de la Fuente S, Castro-Villegas MC, Romero-Gómez M, Ruiz-Vílchez D, Calvo-Gutiérrez J, et al. Optimization of biological therapy in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int*. 2017;37(10):1701-8.