



UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

FACULDADE DE MEDICINA E ODONTOLOXÍA

TRABALLO FIN DE GRAO DE MEDICINA

OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO BIOLÓGICO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

Autor: Apellidos e Nome: **Carmen San José Méndez**

Titor/a: **Dr. Antonio José Mera Varela**

Cotitor/a 1: **Dr. Francisco Javier Blanco García**

Cotitor/a 2: **Dr. Maite Silva Díaz**

Departamento: **Psiquiatría, Radiología, Salud Pública, Enfermería y Medicina**

Convocatoria: **1º convocatoria**

ÍNDICE

RESUMEN	3
1. INTRODUCCIÓN:.....	6
2.OBJETIVOS.....	25
3. MATERIAL Y MÉTODOS	26
4. RESULTADOS	29
5. DISCUSIÓN.....	35
6. CONCLUSIÓN	38
7. BIBLIOGRAFÍA.....	39

RESUMEN

1. INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica, autoinmune y crónica. Su diagnóstico se basa en criterios y parámetros clínicos - radiológicos. El tratamiento incluye fármacos que modifican la evolución de la enfermedad (FAME). Actualmente existen nuevos FAME biológicos contra dianas específicas como citocinas o células inmunitarias.

2. OBJETIVOS

Evaluar la proporción de pacientes con AR en fase de remisión con terapia biológica (DAS28<2.6 o SDAI<5 o criterios ACR/EULAR), que continúan estables tras una pauta de reducción de dosis durante 1 año. Se pretende comprobar si esta pauta de disminución de las dosis es no inferior al tratamiento estándar (en función de la ficha técnica).

3. MATERIAL Y METODOS

Análisis de no inferioridad entre dos terapias biológicas de mantenimiento para la AR. Ensayo clínico abierto, controlado y aleatorizado con dos grupos a estudio. Se ha empleado una base de datos del Hospital Universitario de A Coruña recogida por el estudio OPTIBIO entre los años 2010 y 2019.

4. RESULTADOS

66 pacientes fueron incluidos en el estudio (32 grupo control y 34 experimental). Se registraron 18 brotes en ambos grupos, siendo los valores medios de VSG, PCR, DAS28 y SDAI menores en el grupo experimental, aunque sin alcanzar significación estadística; excepto para la presencia de FR ($p=0'038$) y para la AR erosiva ($p=0'045$).

5. DISCUSIÓN

Diversas publicaciones analizan la reducción de dosis de terapias biológicas. Los resultados parecen demostrar que la reducción de dosis es no inferior a las terapias estándar en cuanto al mantenimiento de la remisión en la AR.

6. CONCLUSIÓN

No se ha podido demostrar la no inferioridad, pero parece que la reducción de dosis es bien tolerada y no aumenta el riesgo de brote. En pacientes con FR positivo o con enfermedad erosiva, se demuestra la no inferioridad del tratamiento experimental respecto al tratamiento estándar.

Palabras clave: Artritis Reumatoide, Anti-TNF, Abatacept, Tocilizumab, Remisión, Reducción de dosis, Retirada

RESUMO

1. INTRODUCCIÓN

A artrite reumatoide (AR) é unha enfermidade sistémica, autoinmune e crónica. O seu diagnóstico baséase en criterios e parámetros clínicos - radiolóxicos. O tratamento inclúe fármacos que modifican a evolución da enfermidade (FAME). Actualmente existen novos FAME biolóxicos contra dianas específicas como citocinas ou células inmunitarias.

2. OBXECTIVOS

Avaliar a proporción de pacientes con AR en fase de remisión con terapia biolóxica (DÁS28<2.6 ou SDAI<5 ou criterios ACR/ EULAR), que continúan estables tras unha pauta de redución de dose durante 1 ano. Preténdese comprobar se esta pauta de diminución das doses é non inferior ao tratamento estándar (en función da ficha técnica).

3. MATERIAL E METODOS

Análise de non inferioridade entre dúas terapias biolóxicas de mantemento para a AR. Ensaio clínico aberto, controlado e aleatorizado con dous grupos a estudo. Empregouse unha base de datos do Hospital Universitario da Coruña recollida polo estudo OPTIBIO entre os anos 2010 e 2019.

4. RESULTADOS

66 pacientes foron incluídos no estudo (32 grupo control e 34 experimental). Rexistráronse 18 brotes en ambos os grupos, sendo os valores medios de VSG, PCR, DÁS28 e SDAI menores no grupo experimental, aínda que sen alcanzar significación estatística; excepto para a presenza de FR ($p=0.038$) e para a AR erosiva ($p=0.045$).

5. DISCUSIÓN

Diversas publicacións analizan a redución de dose de terapias biolóxicas. Os resultados parecen demostrar que a redución de dose é non inferior ás terapias estándar en canto ao mantemento da remisión na AR.

6. CONCLUSIÓN

Non se puido demostrar a non inferioridade, pero parece que a redución de dose é ben tolerada e non aumenta o risco de brote. En pacientes con FR positivo ou con enfermidade erosiva, demóstrase a non inferioridade do tratamento experimental respecto ao tratamento estándar.

Palabras clave: Artrite Reumatoide, Anti- TNF, Abatacept, Tocilizumab, Remisión, Redución de dose, Retirada

SUMMARY

1. INTRODUCTION

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic, autoimmune and chronic disease. Its diagnosis is based on clinical criteria and parameters - radiological. The treatment includes drugs that modify the evolution of the disease (FAME). Currently there are new biological FAME against specific targets such as cytokines or immune cells.

2. OBJECTIVES

Evaluate the proportion of patients with RA in remission with biological therapy (DÁS28<2.6 or SDAI<5 or ACR/ EULAR criteria), who remain stable after a pattern of dose reduction for 1 year. Please check if this pattern of dose reduction is not inferior to the standard treatment (according to the technical data sheet).

3. MATERIAL AND METHODS

Analysis of non-inferiority between two biological therapies for RA. Open, controlled and randomized clinical trial with two study groups. I used a database from the University Hospital of A Coruña collected by the OPTIBIO study between 2010 and 2019.

4. RESULTS

66 patients were included but not studied (32 control group and 34 experimental). Eighteen outbreaks were recorded in both groups, with mean values of ESR, PCR, DAS28 and SDAI being lower in the experimental group, although they did not reach statistical significance, except for the presence of FR (p=0.038) and erosive AR (p=0.045).

5. DISCUSSION

Several publications analyse the dose reduction of biological therapies. The results seem to show that dose reduction is not inferior to standard therapies in terms of remission in RA.

6. CONCLUSION

It could not be demonstrated that this is not inferior, but it seems that the reduction of the dose is well tolerated and does not increase the risk of outbreak. In patients with positive FR or erosive disease, non-inferiority of the experimental treatment with respect to the standard treatment should be demonstrated.

Keywords: Rheumatoid Arthritis, Anti- TNF, Abatacept, Tocilizumab, Remission, Dose reduction, Withdrawal

1. INTRODUCCIÓN: ARTRITIS REUMATOIDE

1.1 DEFINICIÓN

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune, sistémica, inflamatoria y crónica de etiología desconocida. Es una poliartritis que afecta de forma simétrica a pequeñas articulaciones periféricas (sobre todo de manos y pies). Los principales síntomas son dolor, rigidez, deformidades y dificultad de movimiento^{1,2}.

1.2. EPIDEMIOLOGÍA

Esta enfermedad presenta una prevalencia mundial entre el 0'5 - 1%^{1,2,3}, siendo en España del 0'5%². Puede aparecer a cualquier edad, pero existe un pico entre los 40 y 60 años^{2,3}, afectando predominantemente al sexo femenino (en una proporción 3:1 aproximadamente)².

1.3. ETIOLOGÍA

Se desconoce la causa concreta de la Artritis Reumatoide, pero existe una predisposición genética que hace que, ante ciertos estímulos ambientales, se desarrolle la enfermedad^{2,4}. Se ha visto que tanto la genética como los factores ambientales ganan más peso en aquellos pacientes que presentan anticuerpos antipéptido citrulinado positivos⁵.

1.3.1. Genética

La influencia genética más importante es un epítipo compartido en los alelos DR41 y DR4 del locus HLA-DR β 1 del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (HLA-II), el cual está implicado en la presentación antigénica a los linfocitos T². Constituye hasta un 30% del riesgo de presentar Artritis Reumatoide⁵.

También se han encontrado otros genes relacionados con la respuesta inmune e inflamatoria, como el PTPN22 (prevalente en Europa) o STAT4 (Norteamérica)¹.

Por otra parte, se ha visto un aumento de incidencia, de hasta 2 o 3 veces, entre familiares^{1,2} y una concordancia del 20-30% en gemelos monocigotos^{1,2}, lo que evidencia un patrón de herencia poligénico.

1.3.2. Factores ambientales

El principal factor ambiental es el tabaco, que aumenta el riesgo de padecer artritis reumatoide entre 1'5-2 veces^{1,2,6}. Existen otros factores, como agentes infecciosos (el virus de Epstein-Barr, bacterias causantes de la enfermedad periodontal, micobacterias o parvovirus B19), exposición ocupacional a sílice, factores hormonales y el consumo de sal o alcohol^{1,2}.

1.4. FISIOPATOLOGÍA

La Artritis Reumatoide se desarrolla a lo largo de seis fases descritas por la EULAR en 2012 (Grupo de trabajo de los Factores de Riesgo de la AR)^{5,6,7}. Las tres primeras fases corresponderían a la fase preclínica de la enfermedad. En la cuarta, aparecen los síntomas, pero aún no hay inflamación. En la quinta se evidencia la inflamación, pero no podríamos diagnosticar la artritis reumatoide hasta la sexta fase⁵ (Figura 1).

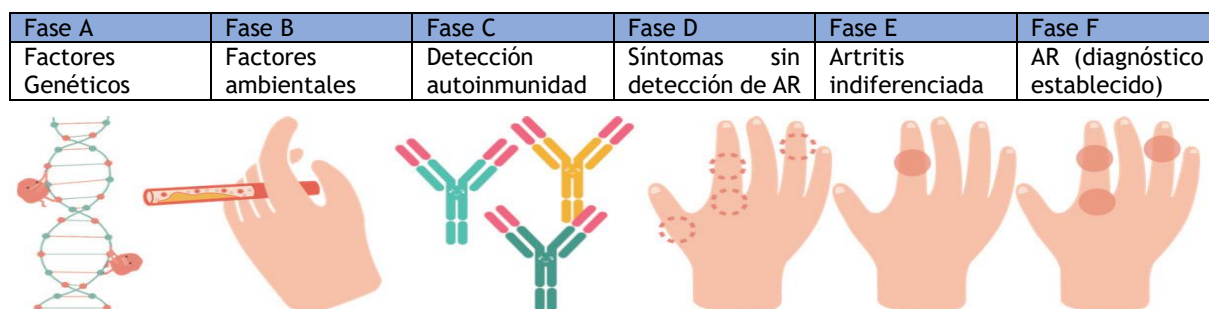


Figura 1. Fases del desarrollo de la AR (EULAR,2012). Tomado de ref.5, Guipcar (actualización 2018)

Cuando un factor ambiental relacionado con la AR incide sobre un individuo predispuesto genéticamente, se desencadena una activación anómala de la respuesta inmune e inflamatoria, que llevará a la infiltración de la membrana sinovial por macrófagos y linfocitos B y T, siendo los Th1 los mayoritarios^{2,8}. Por otro lado, los sinoviocitos fibroblásticos proliferan y se hiperplasian, por lo que la membrana sinovial se hace más gruesa y desarrolla pliegues vellosos². Este tejido sinovial hiperplásico se denomina pannus, y predomina en la zona donde termina el cartílago articular y se inserta la cápsula sinovial². Además, se producen efectos sistémicos, que derivarán en las manifestaciones extraarticulares de la artritis reumatoide².

El pannus invade y destruye el tejido óseo y cartilaginoso adyacente. En este medio se producen citocinas inflamatorias (principalmente IL-1, IL-6 y TNF- α), enzimas que degradan el cartílago y sustancias, como por ejemplo RANKL, que activan a los osteoclastos y propician la destrucción del hueso^{2,8}. También se produce la formación de nuevos vasos que perpetúan la inflamación, favoreciendo la llegada de nuevas células a la zona y contribuyendo al crecimiento y nutrición del tejido afectado^{2,8} (Figura 2).

1.4.1. Inmunopatología

Los autoanticuerpos aparecen en el 50-80% de los pacientes⁷. Los más importantes son el Factor Reumatoide (dirigido contra la región Fc de la IgG⁷) y los anticuerpos anti-péptido citrulinado (reconocen proteínas que han sufrido una transformación enzimática en sus residuos de arginina en citrulina), siendo más específicos de la AR estos últimos⁷. Estos autoanticuerpos pueden aparecer hasta 5 años antes del inicio de las manifestaciones clínicas⁶. Su presencia puede aumentar hasta en un 30% el riesgo de desarrollar AR en un año en aquellos pacientes con artralgias⁶.

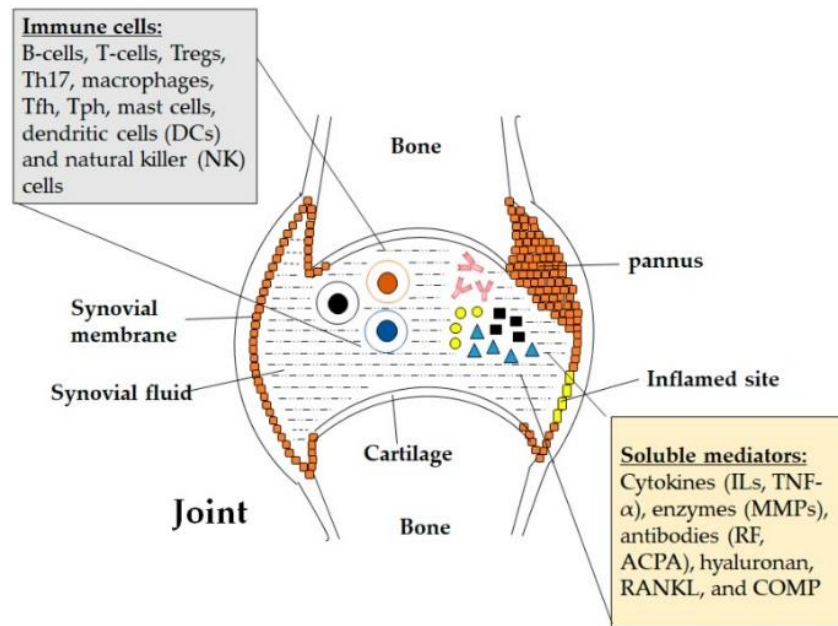


Figura 2. A la izquierda vemos la estructura normal de la articulación. En ella la membrana sinovial está formada por una única capa estromal, que delimita la cavidad articular y envuelve la articulación. En la sinovial encontramos vasos y una capa celular que limita la cavidad articular formada por sinoviocitos A (macrófagos) y B (fibroblastos). A la derecha, observamos las alteraciones patológicas propias de la artritis reumatoide anteriormente descritas. Tomado de ref.9, Yap HY. Cells.

1.5. CLÍNICA

La artritis reumatoide presenta un inicio insidioso con malestar general, debilidad, dolor, hinchazón y rigidez matutina que afecta a las articulaciones pequeñas de manos y pies¹⁰. Es característica la distribución simétrica y poliarticular (cinco o más articulaciones inflamadas). Las articulaciones del carpo, interfalángicas proximales y metacarpofalángicas son las más frecuentemente afectadas^{1,3}.

1.5.1. Clínica articular

Las manifestaciones articulares de la AR dependen de la inflamación tanto de las articulaciones, como de los tendones y sinoviales¹. Principalmente afecta a muñecas, metacarpofalángicas (MCP), interfalángicas proximales (IFP), metatarsfalángicas (MTF), hombros, codos, caderas, rodillas y tobillos^{1,4,10}.

Entre los principales síntomas encontramos tumefacción, dolor inflamatorio que empeora con el reposo, rigidez articular tras un período de inactividad (frecuente por la mañana) que dura más de una hora^{1,10,11}. Por otro lado, aparece debilidad muscular, atrofia y deformidad de las articulaciones en fases avanzadas por alteraciones de ligamentos, cápsula articular y óseas¹¹. En casos más graves puede llegar a la destrucción de la articulación y a deformidades de las articulaciones⁴.

En las manos se afectan las metacarpofalángicas e interfalángicas proximales, sobre todo en los tres primeros dedos¹¹, siendo muy raro afectación de las interfalángicas distales. Es característica la tenosinovitis de los tendones flexores^{1,11}, mientras que en los extensores es más frecuente la ruptura¹¹. También pueden aparecer nódulos en los tendones dando lugar a dedos

en resorte¹¹. Cuando la enfermedad avanza, se producen deformidades como desviación o ráfaga cubital, dedos en cuello de cisne, deformidad en botonero o pulgar en Z^{10,11}(Figuras 3 y 4).



Figura 3 (izquierda). *Dedos en cuello de cisne*. Tomado de ref.4, Science Photo Library

Figura 4 (derecha). *Desviación cubital en ambas manos en paciente con Artritis Reumatoide*. Tomado de ref.4, Science Photo Library

Las articulaciones radiocubital, radiocarpiana e intercarpiana son las más afectadas en la muñeca¹¹. La inflamación predomina en el lado dorsal y es frecuente la sinovitis de tendones extensores. Con la progresión de la enfermedad puede llegar a romper el ligamento triangular del carpo o producirse una subluxación del carpo hacia el lado volar y radial¹¹.

Los hombros se afectan en fases avanzadas, con dolor y limitación del movimiento. En ocasiones aparecen erosiones y destrucción de la articulación¹¹.

Es característica la inflamación de la bolsa oleocraniana del codo, de modo que es típico que en fases iniciales se aprecie limitación de la extensión del codo. En fases más avanzadas aparecen nódulos subcutáneos, compresión nerviosa y alteraciones en la flexión de la articulación¹¹.

En cuanto a los pies, se afectan predominantemente las metatarsofalángicas¹¹. Más adelante aparecen subluxaciones, deformidad en garra de los dedos, pie plano valgo y antepié triangular por desviación en valgo del primer dedo y en varo del quinto^{10,11}. También pueden darse síndromes compresivos o nódulos en tendones (más frecuentemente en el tendón de Aquiles)¹¹.

La afectación de la columna axial es rara y queda limitada a la articulación atloidoaxoidea. En ocasiones puede producir inestabilidad debido a una subluxación anterior de la misma, pero no es frecuente que se produzcan compresiones nerviosas^{10,11}.

En ocasiones también se ve inflamación en las rodillas y derrame articular que, si se encuentra a tensión, forma quistes de Baker (poplíteos), que pueden comprimir estructuras o romperse dando un cuadro similar a una flebitis^{10,11}.

Las caderas se afectan en las fases avanzadas de la artritis^{10,11} causando dolor en la zona, limitación funcional y acortamiento del miembro afecto. En casos graves requiere colocación de una prótesis que sustituya esta articulación¹¹.

1.5.2 Manifestaciones extraarticulares

Debido al carácter sistémico de la artritis reumatoide, los pacientes presentan signos y síntomas constitucionales (pérdida de peso, fiebre, malestar general, fatiga...) y alteraciones en diversos órganos³. Los pacientes varones, con anticuerpos positivos o fumadores son los que más riesgo tienen de presentar clínica extraarticular^{3,6} (Figura 5).

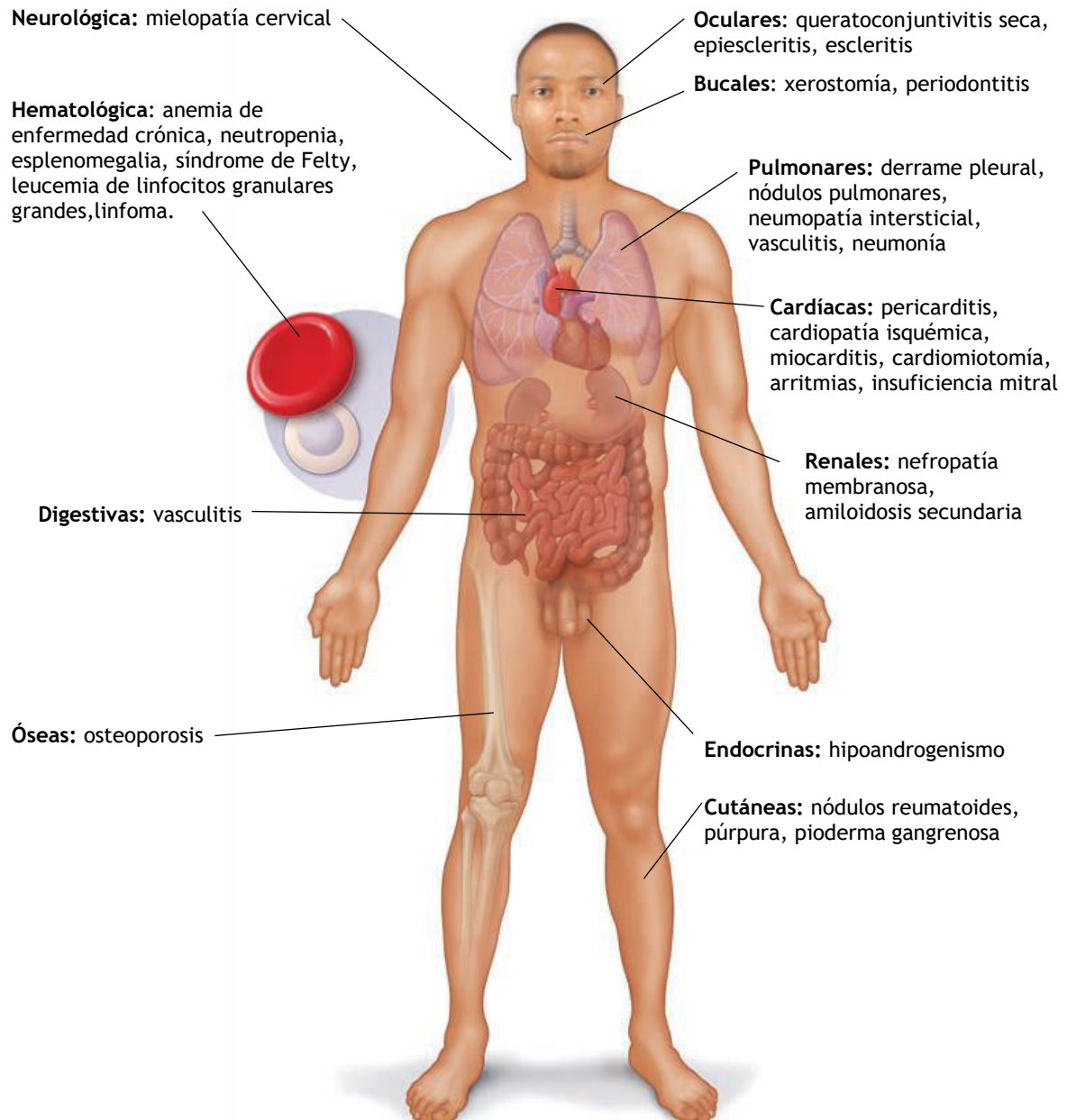


Figura 5. Manifestaciones sistémicas de la Artritis Reumatoide. Fuente: Dennis L. Harrison. Principios de Medicina Interna, 19e.

Los nódulos subcutáneos aparecen en el 30-40% de los pacientes en zonas de roce o traumatismo repetidos (prominencias óseas o tendones) y en vísceras (pulmón o pericardio)^{1,11}. No duelen, son de consistencia firme y se encuentran adheridos a planos profundos. Con el

tratamiento con metotrexato, leflunomida y etanercept pueden dar lugar a nodulosis reumatoidea (nódulos generalizados)^{1,10,11}(Figura 6).



Figura 6. Nódulo reumatoideo sobre articulación metacarpiana. Tomado de ref.4, Dr P.Marazzi/Science Photo Library

Hasta un 10% de pacientes presentan síndrome de Sjögren secundario, que cursa con sequedad de mucosas^{1,10}. Entre otras afectaciones oculares podemos encontrar epiescleritis o escleritis^{10,11}.

La pleuritis es la manifestación más frecuente en los pulmones^{1,10,11}. Produce dolor pleurítico, dificultad respiratoria y derrame pleural. Otras manifestaciones pulmonares son los nódulos parenquimatosos o necrobióticos, enfermedad pulmonar intersticial, bronquiolitis obliterante, bronquiectasias y síndrome de Caplan^{1,11}.

En el corazón lo más frecuente es la pericarditis^{1,10,11}. En la mayoría de los pacientes es asintomática, pero puede evolucionar a taponamiento cardíaco o pericarditis constrictiva. Además, también pueden presentar cardiomiopatía, nódulos reumatoides, infiltrado amiloide o reflujo mitral (valvulopatía más común en la AR)^{1,10}. Las enfermedades cardiovasculares son la causa más frecuente de mortalidad^{1,11}, siendo la principal la aterosclerosis acelerada³.

En Artritis Reumatoide de larga evolución con anticuerpos elevados, sobre todo factor reumatoide, nódulos y disminución del complemento en sangre, podemos encontrar vasculitis^{1,10}. Esto es más frecuente en varones y cursa con alteraciones cutáneas como úlceras o gangrenas, lívido reticular, infartos intestinales o en otros órganos y mononeuropatía múltiple entre otras¹¹.

La manifestación hematológica más frecuente es la anemia normocítica y normocrómica^{1,10}. Destaca el síndrome de Felty, caracterizado por neutropenia, esplenomegalia y artritis nodular, que aparece en fases avanzadas de la enfermedad y con FR positivo. Actualmente no es frecuente que aparezca^{1,10,11}. También puede aparecer leucemia de linfocitos granulares grandes, que tiene síntomas similares al síndrome descrito anteriormente, pero suele ocurrir en fases más iniciales¹.

Se observa un aumento de la incidencia de cáncer, principalmente linfomas y cáncer de pulmón¹¹. La aparición de linfomas, tanto Hodgkin, como no Hodgkin se relaciona con la intensidad de actividad de la enfermedad¹¹. Como tipo histopatológico, el linfoma difuso de linfocitos B grandes es el más frecuente¹.

Debido a la actividad de la artritis reumatoide y también por el uso de algunos tratamientos dirigidos a detener su evolución, el riesgo de infecciones está incrementado, como las oportunistas o la artritis séptica causada por *S. aureus*¹¹.

Es raro que se desarrolle una amiloidosis secundaria. Se asocia a mal pronóstico y con alta mortalidad¹¹. Las manifestaciones renales (nefropatía membranosa) y gastrointestinales se deben sobre todo a efectos secundarios de los tratamientos o amiloidosis secundaria en el caso de afectación renal^{10,11}.

Es típica la osteoporosis, que obedece a diversas causas, como la activación de osteoclastos en el contexto inflamatorio de la artritis reumatoide, al tratamiento con corticoides o, a la disminución del movimiento^{1,10}. Todo esto supone un aumento de riesgo de fracturas, con las complicaciones que conllevan¹.

1.6. DIAGNÓSTICO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

Se basa principalmente en la historia clínica y exploración física (artritis poliarticular y simétrica, que afecta pequeñas articulaciones debe hacernos sospechar) junto con la realización de algunas pruebas complementarias (analíticas e imagen) y apoyándose en una serie de criterios de clasificación^{1,12}.

1.6.1. Criterios clasificatorios

En 1987, el American College of Rheumatology (ACR) estableció unos criterios para diferenciar los pacientes con AR establecida de aquellos con patologías inflamatorias de otro tipo que también afectasen a las articulaciones¹². Estos presentan una sensibilidad del 77-95% y especificidad del 85-95%¹². Para diagnosticar una AR es necesario que se cumplan al menos cuatro de los siete criterios que se describen a continuación, además de estar presentes durante al menos seis semanas los cuatro primeros criterios¹². (Tabla I).

CRITERIOS DE LA ACR PARA EL DIANÓSTICO DE AR, 1987		
Criterio		Definición
1	Rigidez matutina	De al menos 1 hora
2	Artritis de tres o más áreas articulares	Deben presentar simultáneamente tumefacción de partes blandas o derrame observados por un médico
3	Artritis de articulaciones de las manos	Tumefacción en al menos una articulación de la muñeca, carpo o falanges
4	Artritis simétrica	Afectación simultánea de las mismas áreas articulares en los dos lados del cuerpo
5	Nódulos reumatoideos	Nódulos subcutáneos sobre prominencias óseas, superficies extensoras o regiones yuxtaarticulares (observados por un médico)
6	Factor reumatoide sérico	Demostración de aumento anormal del Factor reumatoide
7	Cambios radiológicos	Cambios típicos de la AR en radiografía de manos y muñecas, que deben incluir erosiones o descalcificación ósea en las articulaciones afectadas

Tabla I. Criterios ACR para el diagnóstico de la AR. Tomado de ref. 12, Alperi López M. Manual SER de enfermedades reumáticas.

Con el objetivo de reconocer a los pacientes con artritis precoz, nacen los criterios de la ACR/EULAR (asociación de expertos de Norteamérica y Europa) en el 2010^{12,13}. Para diagnosticar la Artritis Reumatoide deben obtenerse 6 o más puntos de un máximo de 10^{12,13}. (Tabla II).

CRITERIOS DE LA ACR/EULAR PARA LA CLASIFICACIÓN DE AR, 2010		
Criterio		Puntuación
Afectación de articulaciones (dolor o inflamación a la exploración o confirmada con pruebas de imagen) Quedan excluidas IFD, primeras metacarpianas y primeras MCF	Una articulación grande ¹	0
	2-10 articulaciones grandes	1
	1-3 articulaciones pequeñas ²	2
	4-10 articulaciones pequeñas	3
	>10 articulaciones (al menos una pequeña)	5
Análisis serológicos	Negatividad de FR y/o anti-CCP	0
	FR y/o anti-CCP positivos a títulos bajos (≤ 3 veces el límite superior de la normalidad)	2
	FR y/o anti-CCP positivos a títulos altos (> 3 veces el límite superior de la normalidad)	3
Reactantes de fase aguda	PCR y VSG normales	0
	PCR o VSG elevados	1
Duración de los síntomas	< 6 semanas	0
	≥ 6 semanas	1

Tabla II. Criterios ACR/EULAR para la clasificación de la AR. Tomada de ref. 12, Alperi López M. Manual SER de enfermedades reumáticas y ref.13, Aletaha D, Annals of the Rheumatic Diseases.

¹ articulaciones grandes: hombros, codos, caderas, rodillas y tobillos.

² articulaciones pequeñas: MCF, IFP, 2° a 5° MTF, IF pulgar y muñecas.

Anti-CCP: anticuerpos antipéptidos citrulinados, FR: factor reumatoide, PCR: proteína C reactiva, VSG: velocidad de sedimentación glomerular.

La ventaja de estos nuevos criterios clasificatorios es que permiten detectar fases precoces de la enfermedad, ya que dan menos importancia a datos que aparecen en fases avanzadas, como la presencia de nódulos o erosiones, permitiendo así el inicio de un tratamiento precoz^{12,13}.

1.6.2. Alteraciones analíticas

En los pacientes con Artritis Reumatoide se suele observar una anemia normocítica y normocrómica o hipocrómica, con valores de hemoglobina cercanos a 10mg/dl. Se debe a la incapacidad de los hematíes de incorporar el hierro a su interior¹¹.

Cuando la enfermedad se encuentra en fases activas, se aprecia elevación de los reactantes de fase aguda como la VSG (velocidad de sedimentación globular) y la PCR (proteína C reactiva). Entre estos también podemos encontrar aumentada la ferritina. Ninguno de estos datos es específico de la Artritis Reumatoide¹¹.

El factor reumatoide (FR) no es específico de la Artritis Reumatoide¹¹, pues aparece en otras enfermedades, pero nos permite establecer una diferenciación en función de su presencia¹¹. La artritis seropositiva (FR positivo) se asocia a mayor daño articular, con respecto a la seronegativa^{7,11}. Existe un 5% de la población sana con FR positivo sin ninguna implicación clínica^{1,11}.

Los anticuerpos anti-CCP (antipéptido citrulinado) aparecen en el 60-70% de los pacientes con Artritis Reumatoide y presentan una alta especificidad (95%)^{1,11}, ya que es infrecuente que aparezcan en otras enfermedades autoinmunes. Al igual que el factor reumatoide, el anti-CCP puede elevarse años antes de la aparición de la enfermedad y estos no fluctúan con la actividad de la enfermedad¹¹.

Al obtener muestras del líquido sinovial se observa un líquido de características inflamatorias, con recuento leucocitario entre 2.000-50.000 células/ μ l y predominio de polimorfonucleares^{1,11}. Este dato nos ayuda en el diagnóstico diferencial de otras causas de artritis (no inflamatorias, microcristalinas e infecciosas)^{1,11}.

1.6.3. Estudio de imagen

El estudio de imagen se emplea tanto para el diagnóstico como para el seguimiento evolutivo de la enfermedad¹. En la práctica clínica la más utilizada es la radiografía simple¹.

En las primeras fases, la radiografía simple muestra un aumento de las partes blandas y osteopenia alrededor de las articulaciones¹, sobre todo en pequeñas articulaciones del carpo y falanges¹¹. A medida que avanza la enfermedad se produce un estrechamiento simétrico y uniforme del espacio articular y aparecen erosiones en los márgenes del hueso de metacarpianos e interfalángicas proximales^{1,11}. Estas erosiones son uno de los signos radiológicos más característicos, pero no es patognomónico¹¹. También pueden verse geodas, que son lesiones líticas sin afectación cortical¹¹. Ya en fases muy avanzadas puede aparecer anquilosis de las articulaciones metacarpianas y metatarsianas¹¹. Se recomienda realizar una radiografía de manos y pies anualmente durante los tres primeros años del diagnóstico de la enfermedad⁵. (Figura 7).

La resonancia magnética parece ser útil en fases iniciales de la enfermedad y para detectar sinovitis, alteraciones en los tendones y edema óseo previo a la erosión. Además, es importante para diagnosticar complicaciones como fracturas o quistes^{1,10,11}.

La ecografía tiene mayor sensibilidad que la radiografía para observar las erosiones^{1,11}. Por otro lado, es útil para ver las sinovitis y derrames articulares, así como para guiar la aspiración del líquido sinovial o la infiltración de algún agente terapéutico¹¹. La ecografía permite el uso del Doppler para una valoración hemodinámica de la zona afectada^{10,11}.

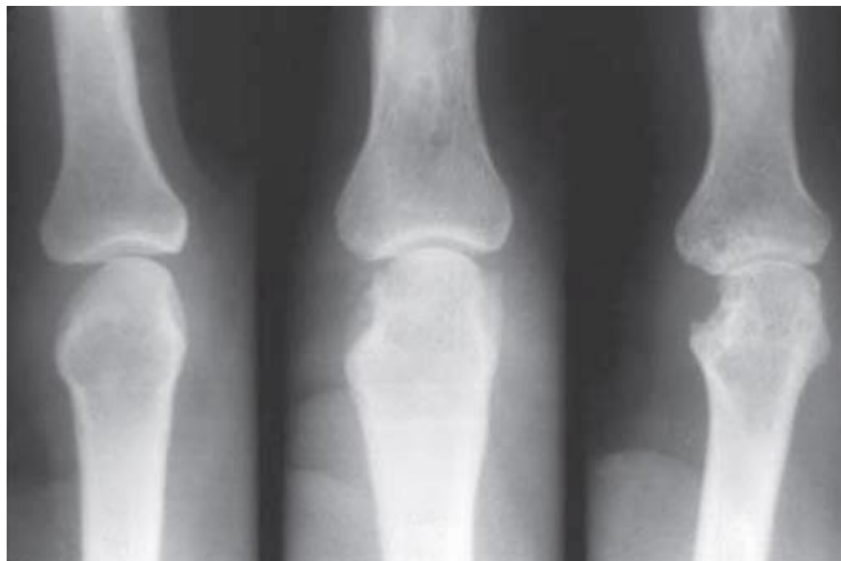


Figura 7. Radiografía en la que se puede apreciar la progresión de las erosiones en una articulación interfalángica proximal. Fuente: Dennis L. Harrison. Principios de Medicina Interna, 19e.

1.7. VALORACIÓN DEL PACIENTE

La Artritis Reumatoide presenta una evolución variable e impredecible. La mayoría de los pacientes tienen un curso progresivo con variaciones en la expresión de los síntomas. En otros casos, suele ser intermitente con exacerbaciones de actividad patológica seguidos de períodos de remisión. Es muy importante evaluar con regularidad a los pacientes, para lo que se emplean diversos cuestionarios y escalas¹¹.

1.7.1. Valoración de la actividad inflamatoria

Para valorar el grado de inflamación, se emplean varios parámetros que pueden combinarse en diversos índices.

- *Recuento de articulaciones dolorosas y tumefactas.* Se evalúan mediante la exploración física del paciente y se registran las articulaciones afectadas. Hay varias opciones según el número de articulaciones que contabilizan. El más empleado es el que tiene en cuenta 28 articulaciones (incluyendo las interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, carpos, codos, hombros y rodillas)^{10,11}.
- *Dolor.* El método más usado es la Escala visual analógica del dolor, en la cual el propio paciente valora la intensidad del dolor de 0 (ausencia de dolor) a 10 (máximo dolor)^{10,11}.
- *Evaluación global de la enfermedad.* Es realizada tanto como por el paciente como por el médico, ya que estos dan distinta importancia a diferentes aspectos de la enfermedad. Esta valoración es interesante por su sensibilidad ante variaciones en la clínica¹⁰. Para ello se utiliza la Escala visual analógica de evaluación global de la enfermedad que va de 0 (no hay actividad) a 10 (máxima actividad)^{10,11}.
- *Reactantes de fase aguda: VSG y PCR.* Estos valores varían en función del estado inflamatorio. La PCR es más específica y más difícilmente alterada por otras situaciones no relacionadas con la artritis. Cuando estos parámetros están aumentados durante mucho tiempo se asocian a un peor pronóstico¹⁰.

A partir de estos datos, se han elaborado diversos índices para facilitar la evaluación de los pacientes y la elección de tratamiento en función de la actividad inflamatoria que presenten. Los más usados son el DAS y el SDAI¹⁰. (Figura 8)

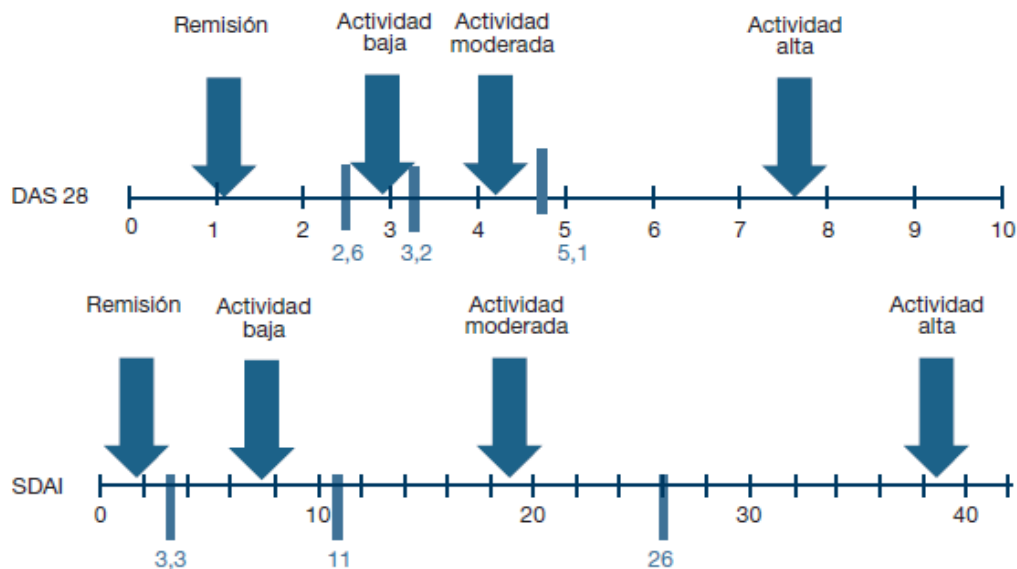


Figura 8. Clasificación de la actividad de la AR según diferentes índices: DAS28 y SDAI. Tomado de ref.14, Balsa Criado A, Manual SER de enfermedades reumáticas.

El DAS (Disease Activity Score) se calcula con una fórmula que incluye el número de articulaciones dolorosas y tumefactas, la VSG y la valoración del paciente. Posteriormente se simplificó pasándose a valorar 28 articulaciones (DAS28). Valores inferiores a 2,4 indican remisión de la enfermedad; entre 2,4 y 3,6, actividad baja; entre 3,6 y 5,5, actividad moderada y de más de 5,5, actividad elevada^{10,11}.

El SDAI (Simplified Disease Activity Index), tiene en cuenta 28 articulaciones dolorosas y tumefactas, las valoraciones globales del paciente y del médico y la PCR. Se considera remisión si se obtienen menos de 3,3 puntos; actividad baja si es inferior a 11; actividad moderada si está entre 11-26 y actividad alta si supera los 26 puntos^{10,11}.

En aquellos casos en los que no sea posible valorar la PCR, puede usarse la CDAI (Clinical Disease Activity Index), una variante de la SDAI. En este caso, valores inferiores de 2,8 indican remisión; entre 2,8 y 10, baja actividad; entre 10 y 22, moderada y superiores a 22 actividad alta^{10,11}.

1.7.2. Valoración funcional y de la calidad de vida

Para la evaluación funcional se tiene en cuenta la visión del paciente, desde una valoración objetiva, sobre sus capacidades para moverse o realizar distintas actividades. Existen algunos cuestionarios diseñados específicamente para enfermedades reumáticas como el HAQ (Health Assessment Questionnaire), o el MHAQ (Modified Health Assessment Questionnaire), que es una versión reducida del HAQ¹⁰.

El HAQ consta de 20 cuestiones divididas en 8 categorías que evalúan la discapacidad que percibe el propio paciente para realizar diversas actividades básicas de la vida diaria. Es autoaplicado^{10,11}. El MHAQ tiene solo 8 preguntas, por lo que es más fácil su aplicación en el seguimiento de pacientes^{10,11}.

En ensayos clínicos o epidemiológicos se emplean escalas de valoración que dan información sobre el estado físico, psicológico y social que percibe el paciente. Algunos ejemplos de estas son el EuroQol-5D o Short-Form 36^{10,11}.

1.7.3. Valoración del daño radiológico

Actualmente se emplean varias técnicas (radiografía convencional, resonancia magnética y ecografía), mediante las que se puede valorar el avance de la enfermedad y el grado de actividad que presenta en el momento, para así poder tomar decisiones para el manejo terapéutico¹⁰.

En la radiografía es importante valorar el estado de inflamación del hueso, que se manifiesta con erosiones, y del cartílago, que se estima por medio del pinzamiento articular. Se suelen utilizar el índice de Larsen y el de Sharp, basados en radiografías de las manos, o el de Van der Heijde, que incluye también los pies¹⁰.

La ecografía es útil para la valoración de sinovitis, extensión de la artritis y diagnóstico precoz de erosiones. También permite visualizar la vascularización de la sinovial por medio del Doppler, siendo este dato importante para predecir la erosión radiográfica. Además, tiene la ventaja de poder realizarse inmediatamente¹⁰.

La RM facilita la detección de cambios inflamatorios o destructivos en la articulación y presenta una buena correlación con los cambios histopatológicos. Aun así, no está indicado su uso rutinario¹⁰.

1.8. PRONÓSTICO

Es difícil predecir cómo evolucionará la Artritis Reumatoide en cada paciente, ya que esta depende de diversos factores¹⁴. Se han descrito diversas circunstancias que nos pueden orientar hacia un peor pronóstico tales como: sexo femenino, etnia blanca, afectación de múltiples articulaciones, presencia de nódulos subcutáneos, positividad del factor reumatoide y anticuerpos anti-CCP positivos. También se ha relacionado con una peor evolución la afectación precoz de grandes articulaciones, el inicio temprano de erosiones y cambios radiográficos destructivos, la elevación de PCR y VSG, el tabaquismo y el inicio tardío del tratamiento. También influyen el bajo nivel socioeconómico y educativo. Aquellos pacientes con manifestaciones extraarticulares presentan desde el comienzo una afectación articular más agresiva y por ello un peor pronóstico^{1,4,14}.

Por otro lado, la Artritis Reumatoide es causante de discapacidad física. Hasta el 80% de los pacientes abandonan el trabajo a los 20 años del diagnóstico de la enfermedad, debido a las repercusiones físicas y psicológicas de la enfermedad¹¹.

En conjunto, la AR también influye en la mortalidad, observándose una reducción entre 3 y 7 años de la esperanza de vida^{1,4}. La mayoría de las muertes se deben a las comorbilidades propias de la Artritis Reumatoide, siendo la principal la enfermedad cardiovascular, seguida de las infecciones^{1,4,11}.

1.9. TRATAMIENTO

El tratamiento de la Artritis Reumatoide es multidisciplinar, aunque es el reumatólogo el que se encarga de coordinarlo. Se basa en el uso de fármacos con el objetivo de disminuir el dolor y la inflamación articular, para así evitar la progresión y complicaciones de la enfermedad¹⁴.

Es un tratamiento complejo debido a la heterogeneidad de la Artritis Reumatoide, tanto entre distintos pacientes como en diferentes estados evolutivos en un mismo paciente, por eso no existe una única estrategia, ni un único fármaco con eficacia mantenida con el transcurso del tiempo¹⁴.

Actualmente, el tratamiento se enfoca en el control de los síntomas y las complicaciones de la enfermedad^{5, 14, 15, 16}. Los principales fármacos empleados son los fármacos modificadores de la enfermedad (FAMES) siendo de elección el metotrexato en monoterapia o combinado con otras opciones terapéuticas^{5,14,15}.

Existen diferentes estrategias para el manejo farmacológico de la Artritis Reumatoide, pudiendo emplearse fármacos en régimen de monoterapia, combinándolos entre ellos o ir añadiendo fármacos al tratamiento inicial cuando este deja de ser eficaz¹⁴.

Es importante el inicio precoz de la terapia con FAME para intentar llegar lo más pronto posible a la remisión de la enfermedad. Para ello se sigue una estrategia denominada “treat to target” (tratamiento hasta el objetivo), cuyo fin es controlar la inflamación^{2,5, 14, 16}.

Se han definido una serie de consejos o pilares para enfocar adecuadamente el tratamiento de la AR:

➤ **Recomendaciones generales**

El paciente debe conocer la enfermedad, las características del tratamiento y tomar decisiones con el apoyo del médico¹⁴. Por otro lado, se deben aconsejar el abandono del tabaco, la disminución de peso, el descanso y realización de ejercicio físico y en general, los consejos de prevención de los factores de riesgo cardiovascular^{5,14}. También es útil la fisioterapia, el uso de ortesis y dispositivos de autoayuda, así como la aplicación de frío para calmar el dolor y el edema o la terapia de calor para la rigidez⁴. Además, es beneficiosa la aplicación de las vacunas aconsejadas en inmunodeprimidos para evitar complicaciones derivadas del tratamiento inmunosupresor⁵.

➤ **Diagnóstico precoz**

La detección lo más temprano posible de la AR es un principio necesario para poder instaurar el tratamiento en las fases iniciales de la enfermedad^{14,17}.

➤ **Tratamiento precoz con fármacos modificadores de la enfermedad**

Existe un período al inicio de la enfermedad llamado “ventana terapéutica o ventana de oportunidad” que se establece que entre las 15-20 semanas desde el inicio de los síntomas. Esta podría ser una etapa en la que la respuesta al tratamiento es más favorable, aumentando las probabilidades de llegar antes a la remisión de la enfermedad o a revertir la misma^{5,14}.

➤ **Definición de un objetivo terapéutico.**

El principal objetivo es la remisión. En pacientes con AR de larga evolución con daño funcional y discapacidad importantes, se define como objetivo conseguir una baja actividad de la enfermedad^{5, 14,17}

La ACR/EULAR plantearon unos criterios de remisión en el 2011 y se emplean en forma de tabla (booleanos) o como índices que contengan o no la PCR^{14, 18,17,10}. (Tabla III)

Criterios de Remisión ACR/EULAR 2011	
Definición Booleana. Debe de cumplir todos	Definición basada en índices
Numero de articulaciones dolorosas ≤ 1	SDAI ≤ 3 , en ensayos clínicos
Numero de articulaciones inflamadas ≤ 1	CDAI ≤ 2.8 , en práctica clínica
PCR ≤ 1	
Valoración global del paciente ≤ 1 (escala 0-10)	

Tabla III. Criterios de remisión de ACR/EULAR para la Artritis Reumatoide. Para valorar las articulaciones es preferible el uso de un índice que abarque todas las articulaciones. PCR: proteína C reactiva. Tomada de ref.18, Felson DT, Annals of the Rheumatic Diseases.

➤ **Medida frecuente de la actividad inflamatoria.**

Debe conseguirse que la enfermedad remita entre los 3 y 6 meses desde el inicio del tratamiento^{14,17}. Para ello se evalúan a los pacientes mensual o trimestralmente^{14,17}. Si han pasado más de 6 meses desde el inicio del tratamiento y no se ha cumplido el objetivo, debe plantearse el cambio de terapia¹⁷.

➤ **Medidas validadas de la actividad.**

En el control evolutivo de la enfermedad es muy importante evaluar la inflamación y sus consecuencias¹⁴. La ACR/EULAR estableció unas variables mínimas indispensables para poder valorarlo, útiles en ensayos clínico, pero no empleados en práctica clínica^{14,18}. (Tabla IV)

Mínimo de variables recomendadas por ACR/EULAR para valorar la actividad inflamatoria de la AR		
Valoradas	Valoradas por el paciente	Objetivas
Número de articulaciones dolorosas	Valoración del dolor	VSG
Número de articulaciones inflamadas	Valoración de la actividad	PCR
Valoración de la actividad por el médico	Medida de la capacidad funcional	Radiología

Tabla IV. Variables recomendadas por ACR/EULAR para valoración de actividad inflamatoria de AR. VSG: velocidad de sedimentación globular, PCR: proteína C reactiva. Tomado de ref.14, Balsa Criado A, Manual SER de enfermedades reumáticas.

En la práctica clínica se usan índices compuestos como el DAS, DAS28, SDAI y CDAI (explicados anteriormente). Esto facilita la clasificación de los pacientes en función de su actividad clínica y el grado de mejoría (mala-moderada-buena)¹⁴.

1.9.1. Tratamiento farmacológico

1.9.1.1. AINEs

Se emplean para la analgesia e inflamación al inicio del tratamiento cuando los FAME aún no han empezado a hacer efecto o como medida de rescate y se desaconseja su uso a largo plazo ya que no tienen efectos sobre el daño articular^{5,16}.

La elección del tipo de AINE depende de las comorbilidades de los pacientes, ya que ninguno ha demostrado ser superior frente al resto⁵. Los principales efectos secundarios son gastrointestinales, renales y cardiovasculares, por eso en pacientes con enfermedades del sistema digestivo se recomienda tratamiento conjunto con un inhibidor de la bomba de protones, y en caso de enfermedades cardiovasculares asociadas se recomienda usar naproxeno^{5,16}.

1.9.1.2. Glucocorticoides

Los glucocorticoides tienen un efecto antiinflamatorio e inmunosupresor⁵. Se suelen emplear junto a los FAME debido a su rápido alivio de los síntomas y en presencia de manifestaciones extraarticulares o AR grave^{5,16}. Deben emplearse a corto plazo y suspenderse en cuanto la mejoría clínica lo permita¹⁷. Por otro lado, diversos estudios han demostrado que retrasan el avance de las lesiones radiográficas^{5,16}.

Es importante vigilar los efectos secundarios, entre ellos la osteoporosis y el aumento de la glucosa en ayunas.^{5,16}

En aquellos pacientes que solo presenten una articulación o muy pocas afectadas, se pueden emplear inyecciones intraarticulares de glucocorticoides (de acción media). Con este procedimiento se obtienen buenos resultados, al permitir un rápido control local de la inflamación^{1,5}.

1.9.1.3. Fármacos modificadores de la enfermedad (FAME)

Estos fármacos se caracterizan por enlentecer el inicio de la afectación estructural, ser antiinflamatorios y evitar complicaciones propias de la AR, por ello es importante su empleo desde el diagnóstico de la enfermedad¹⁶. Estos se dividen en sintéticos o biológicos.

1.9.1.3.1. FAME sintéticos convencionales

Estos fármacos interfieren en procesos intracelulares^{5, 15}. De ellos los más empleados son el metrotexato y la leflunomida.

El Metrotexato es el fármaco de elección para el tratamiento de la AR^{16,17}. Inhibe la enzima dihidrofolato reductasa, implicada en la síntesis del ADN^{15,16}. Debe administrarse una vez por semana (vía oral o subcutánea) junto con un suplemento de ácido fólico¹⁵. Puede emplearse tanto en monoterapia, como en combinación con otros fármacos y puede ser empleado a largo plazo^{13,15,16}.

Los principales efectos secundarios son molestias gastrointestinales, aunque también puede causar daño hepático, neumonitis intersticial, citopenias, infecciones oportunistas y es teratogénico¹⁶. En aquellos casos que el metrotexato estuviera contraindicado o no se tolerase, la leflunomida sería el tratamiento de elección^{15,17}.

1.9.1.3.2. FAME biológicos

Son moléculas dirigidas contra citoquinas o células inmunitarias implicadas en la patogenia de la Artritis Reumatoide⁵. (Figura 9). Estos fármacos disminuyen los síntomas proporcionando una mejoría funcional y de la calidad de vida. También tienen efecto sobre el daño radiológico, reduciendo su progresión¹⁶. Su principal inconveniente es el aumento del riesgo de infecciones^{1,15}.

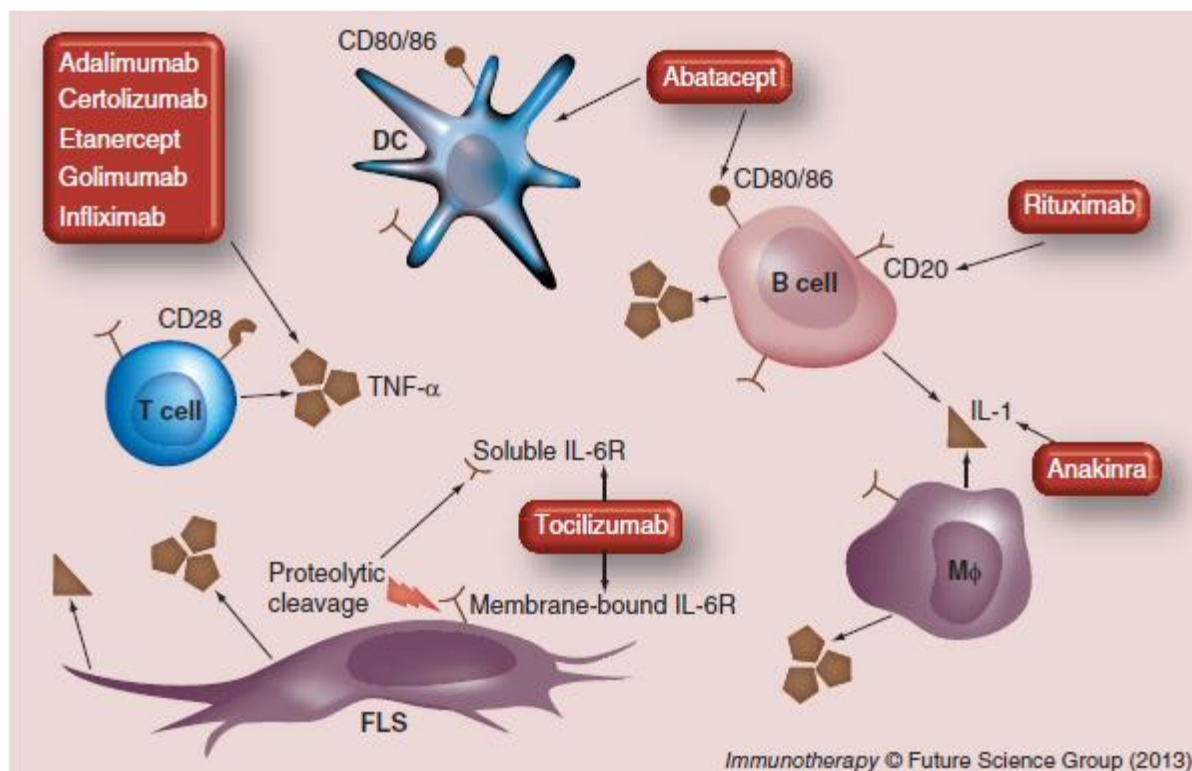


Figura 9. Mecanismos de acción de las terapias biológicas de la AR. DC: célula dendrítica; FLS: Sinoviocito B-fibroblasto; Mf: Macrófago; R: Receptor. Tomado de ref.15, Meier FMP, Immunotherapy.

- Anti-TNF (Factor de Necrosis Tumoral)

Fueron los primeros en comercializarse. Actualmente existen 5 clases que se emplean en la AR. Tres de ellos son anticuerpos monoclonales: Infliximab (quimérico, combina IgG humana y Fc murina), Adalimumab y Golimumab (humanizados)¹⁵. El Etanercept es una proteína resultado de la fusión del receptor del TNF y un fragmento Fc¹⁵. Certolizumab es un fragmento Fab de IgG recubierto de polietilenglicol¹⁵. Suelen emplearse en combinación con metotrexato o en segunda línea cuando este último fracasa¹⁵.

Entre los efectos secundarios está el aumento del riesgo de contraer infecciones o de reactivación de alguna latente. Por eso se recomienda cribado de tuberculosis y evitarse en aquellos pacientes con infecciones activas. Además, está contraindicado si existen reacciones de hipersensibilidad al fármaco, hepatitis B crónica o insuficiencia cardíaca de clase III/IV^{1,15,16}.

- Anakinra

Es un antagonista del receptor de IL-1^{1,15}. No se debe combinar con anti-TNF por el alto riesgo de infecciones¹.

- Abatacept

Es una proteína creada al fusionar CTLA-4 con un fragmento Fc de IgG humano¹⁵. Impide que se activen los linfocitos T^{1,15}. Presenta riesgo de infección y disminuye la eficacia de algunas vacunas¹⁵. Se emplea en combinación con otros FAME, siendo muy eficaz con metotrexato¹⁵.

- Rituximab

Es un anticuerpo monoclonal quimérico contra CD20¹⁵. Actúa sobre los linfocitos B, disminuyendo la formación de autoanticuerpos¹. Se suele emplear como fármaco de segunda línea y es eficaz en combinación con metotrexato¹⁵.

- Tocilizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado contra la IL-6 (citoquina que aumenta el riesgo cardiovascular de los pacientes con AR)¹⁵. Como efectos secundarios destacan las infecciones, neutropenia y trombopenia (reversibles al suspender el fármaco) y elevación de los niveles de LDL¹. Se emplea en monoterapia o en combinación con metotrexato u otro FAME^{1,15}.

1.9.1.4. Pequeñas moléculas o FAME dirigidos

Estos fármacos actúan inhibiendo vías de señalización intracelulares, activadas por citoquinas y otros mediadores, que regulan la expresión de genes. En estas vías se encuentran unas proteínas llamadas Janus quinasas (JAK) que fosforilan proteínas STAT que regulan la transcripción genética⁵.

- Tofacitinib

Inhibe la JAK1 y JAK 3. Sus efectos secundarios son infecciones, elevación de transaminasas, colesterol y creatinina sérica, neutropenia. Se emplea junto al metotrexato para la AR moderada-grave o en monoterapia si existe intolerancia o falta de respuesta al metotrexato⁵.

- Baricitinib

Es un inhibidor selectivo de la JAK1 y JAK 2, afectando a la expresión de IL-6, GM-CSF, IL-5 e IL-3. Se emplea combinado con metotrexato o en monoterapia para la AR moderada grave en adultos⁵.

1.9.1.5. Biosimilares

Son fármacos que imitan a productos biológicos existentes⁵. Actualmente están autorizados para el tratamiento de la AR biosimilares de Infliximab, de Rituximab y Etanercept⁵

Existen diferentes pautas y protocolos según diferentes sociedades y organismos internacionales. Uno de los de uso más extendido en nuestro medio son las recomendaciones de EULAR para tratamiento de la Artritis Reumatoide (figura 10)¹⁷.

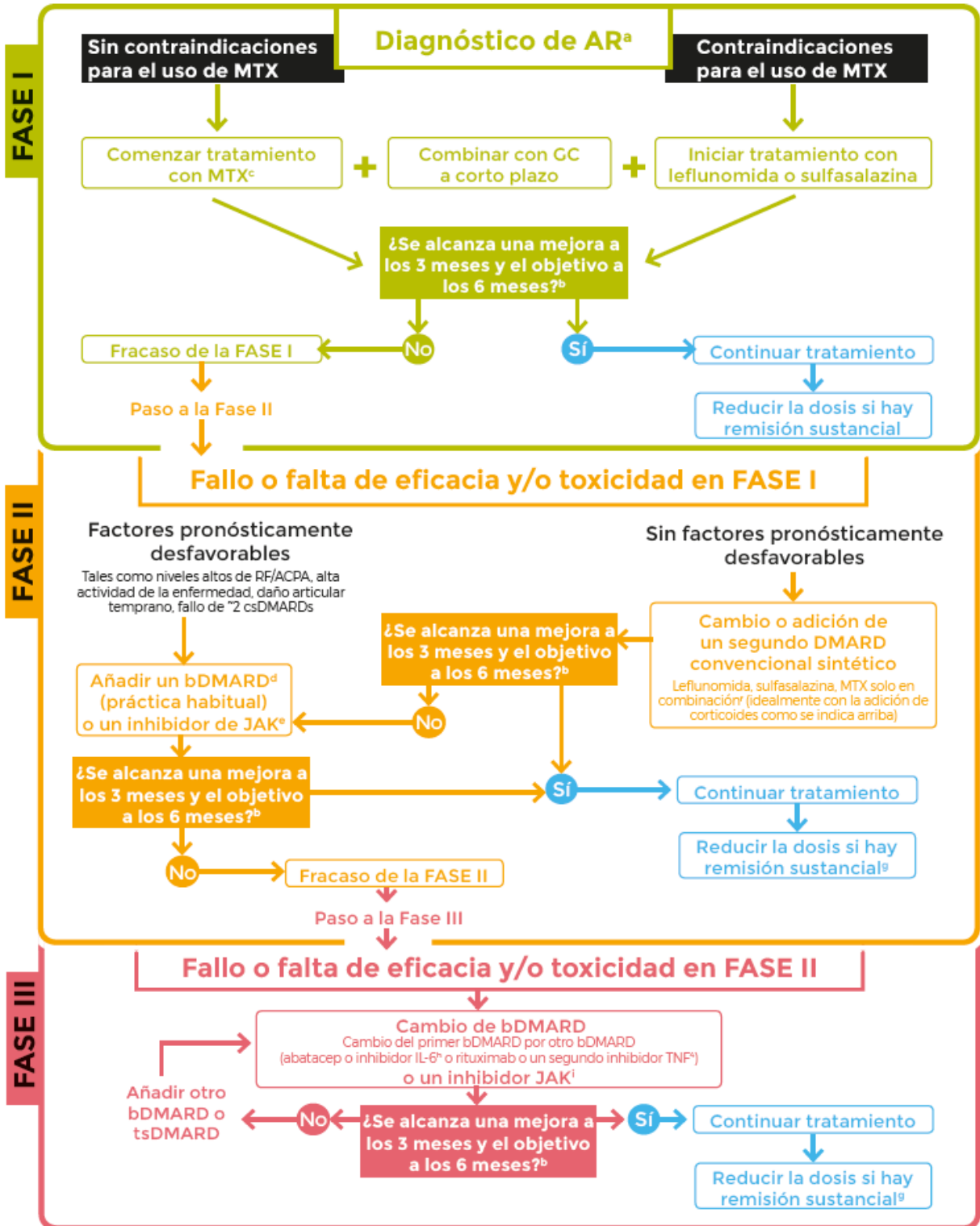


Figura 10. Recomendaciones de la EULAR para el tratamiento de la Artritis Reumatoide. Tomado de ref 17, Smolen JS, Annals of the Rheumatic Diseases.

1.9.2. Cirugía

La cirugía se plantea como última opción en aquellos casos en los que el tratamiento farmacológico no ha sido efectivo. Debe tenerse en cuenta el estado del paciente y el pronóstico funcional de la intervención. Es posible la realización de artroplastias cuando las articulaciones están gravemente dañadas o fijar la columna cervical a nivel de C1-C2 cuando ha sufrido una luxación para paliar el dolor y evitar compresiones medulares ⁴.

1.9.3. Tratamiento de las comorbilidades

Es importante identificar las comorbilidades que pueden aparecer en el curso de la Artritis Reumatoide debido a la alta mortalidad que conllevan. Se recomienda un manejo multidisciplinar de las mismas, sobre todo del control de factores de riesgo cardiovascular (mediante estatinas o antihipertensivos) la prevención de la osteoporosis, así como el manejo de patologías sobrevenidas (neoplasias, infecciones y depresión)^{5,14}.

2.OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO DEL ESTUDIO

El objetivo principal es evaluar la proporción de pacientes con Artritis Reumatoide que, encontrándose en fase de remisión clínica ($DAS28 < 2.6$ o $SDAI < 5$ o criterios ACR/EULAR) con terapia biológica, continúan estables tras una pauta de reducción de dosis de la terapia farmacológica durante 1 año.

Se pretende comprobar si esta pauta de disminución de las dosis es no inferior al tratamiento estándar (en función de la ficha técnica).

3. MATERIAL Y MÉTODOS

En este trabajo se comparan dos terapias de mantenimiento con fármacos biológicos para la Artritis Reumatoide en el Hospital Universitario de A Coruña a partir de los datos de un ensayo clínico en fase IV abierto, controlado y aleatorizado (Código Eudra-CT 2012-004482-40). En él, se han incluido dos grupos de pacientes. El primero de ellos es el Experimental, en el que se ha seguido un protocolo estandarizado en el que se ha ido reduciendo las dosis del tratamiento con fármacos biológicos en función del estado clínico del paciente. El segundo grupo sería el Control, aquel que ha mantenido el tratamiento con fármacos biológicos según la ficha técnica de los mismos. Ambos grupos se siguen durante 3 años, dos de ellos para la reducción de dosis y otro más de seguimiento (Figura 11).

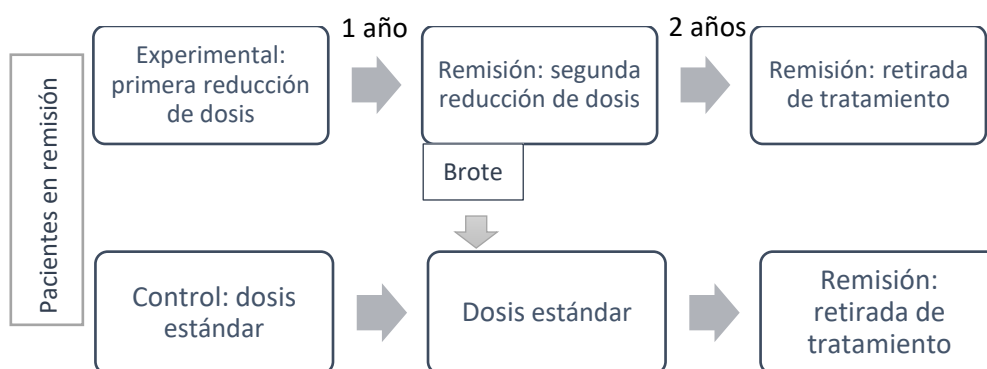


Figura 11. Esquema del diseño del estudio.

La población que participa en el estudio ha sido seleccionada según los siguientes criterios:

Criterios de inclusión

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

Criterios de exclusión

- Pacientes con AR y clínica predominantemente de manifestaciones sistémicas a los que se haya indicado la terapia biológica con motivo de dichas manifestaciones sistémicas.
- Pacientes con AR y cualquier patología asociada conocida 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 que se estudiarán en el grupo experimental, o pautas de dosis menores o más espaciadas que las del grupo experimental, previamente a la inclusión en el estudio.

Criterios de retirada del estudio

- Pacientes que retiren su consentimiento informado, o en caso de imposibilidad de opinión por su estado clínico, cuyos representantes legales o familiares cercanos hayan retirado su consentimiento informado para participar en el estudio.
- Pacientes que durante el transcurso del estudio presenten un incremento de los síntomas y signos de actividad de la artritis reumatoide que comporte necesidad de modificación de la terapia biológica.
- Pacientes en los que por cualquier motivo no relacionado con la artritis reumatoide y/o con el tratamiento con la terapia biológica indicada sea necesario interrumpir dicha terapia biológica, o sea imposible llevar a cabo las evaluaciones previstas en más de dos visitas de seguimiento.
- Pacientes en los que se considere que la participación en el estudio puede suponer un perjuicio clínico, en opinión del médico responsable del cuidado del paciente.

La variable principal del estudio es el porcentaje de pacientes que se mantienen en remisión clínica ($DAS28 < 2.6$ o $SDAI < 5$ o criterios ACR/EULAR) tras el primer año de seguimiento. La variable secundaria es la proporción de pacientes que se mantienen en remisión tras dos años de estudio.

Durante el estudio se hace un seguimiento de los pacientes con visitas cada 12 semanas, evaluando la variable principal en la quinta visita (semana 48). En algunas de las visitas se evalúan los parámetros necesarios para valorar la eficacia, y en otras se evalúan aspectos farmacocinéticos. En el resto de las visitas se realizan los procedimientos propios de la práctica clínica habitual.

La reducción de las dosis consiste en aumentar el tiempo de administración entre dosis. La primera intervención se realiza en la visita basal. Un año más tarde se evalúa al paciente, y si está en remisión, se vuelve a hacer una reducción de dosis. Nuevamente se valora al año siguiente, y aquellos que se mantengan en remisión se les retira el fármaco (Figura 11, Tabla V).

FÁRMACO	VÍA	POSOLOGÍA EN EL GRUPO CONTROL (SEGÚN FICHA TÉCNICA)	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	3 mg/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
Golimumab	SC	50 mg cada 4 semanas	50 mg cada 5 semanas	50 mg cada 6 semanas
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 >100 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

Tabla V. Posologías del grupo control y del experimental.

Para el análisis de los datos se ha empleado el programa SPSS 19.0 para Windows, siguiendo lo recomendado por la declaración CONSORT para ensayos de no inferioridad (Piaggio G, 2006). El análisis se realizó por intención de tratar (ITT). Los resultados de variables continuas son presentados como media \pm desviación típica o mediana. Las cualitativas, con sus frecuencias y porcentajes, junto con su IC del 95%.

Para el contraste de hipótesis de no inferioridad se empleó un intervalo de confianza (IC) de una cola, del 97'5%; estableciendo un margen de no inferioridad del 10% (valor Δ) y un valor de significación $\alpha=0'05$. De este modo que el tratamiento experimental (reducción de dosis) se considerará no inferior al tratamiento estándar solo si la tasa de pacientes en remisión al año (t_B) es menor a la obtenida con el tratamiento estándar (t_A), pero la diferencia no supera el valor Δ .

Los efectos adversos son aquellos sucesos perjudiciales para los pacientes que ocurren de manera no intencionada y se asocian a la investigación temporalmente. Es importante llevar un registro de todos los efectos adversos posteriores al tratamiento a estudio, así como de los previos que sean graves. Para ello se evaluarán en cada visita del paciente. Todos ellos deben ser comunicados al promotor del estudio y ser documentados y hacer un seguimiento del paciente hasta su resolución, así como retirar al paciente del estudio si se considera oportuno.

El proyecto ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica y por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, además de que el personal participante debe seguir las Normas de Buena Práctica Clínica, así como los principios éticos de investigación y legislación actual presente en España. Se debe informar al CEIC del avance del estudio y de cualquier modificación o contratiempo que pueda ocurrir. Por otra parte, se debe asegurar la confidencialidad de los datos almacenándose en una base en la que no se asocien directamente con información personal del paciente.

4. RESULTADOS

Entre los años 2014 y 2016, se obtuvo una muestra de 66 pacientes con Artritis Reumatoide del Hospital Universitario de A Coruña. Tras selección aleatoria y abierta, 32 sujetos se asignaron al grupo experimental y 34 al grupo control. En toda la población de estudio, la media de edad fue de $59,68 \pm 11,72$ años. Respecto al sexo, el 83,33% eran mujeres (n=55) y el 16,66% eran varones (n=11). El tiempo medio desde el diagnóstico de Artritis Reumatoide hasta la inclusión en el estudio fue de $165,73 \pm 104,27$ meses. El 80'30% de los pacientes tenían FR positivo (n=53) y el 71'21% presentaban AR erosiva (n=47). Ninguno de los pacientes presentaba articulaciones dolorosas o inflamadas en el momento del inicio del estudio. Los valores de VSG tenían una media de $16,65 \pm 10,48$ mm/1ª hora, y los de PCR de $0,22 \pm 0,23$ mg/dl. La media del DAS 28 con VSG era de $1,83 \pm 0,72$ y con PCR de $1,35 \pm 0,26$. Por último, presentaban un SDAI de $1,36 \pm 1,00$ de media. (Tabla VI)

Características de la población del estudio	
Pacientes	n = 66
Grupo experimental / control (n)	32/34
Edad (años)	Media: $59,68 \pm 11,72$ Mediana: 59,00 (32 - 85)
Sexo	55 ♀ (83,33%) 11 ♂ (16,66%)
Tiempo desde el diagnóstico de AR hasta inclusión en estudio	Media: $165,73 \pm 104,27$ Mediana: 150,50 (35 - 448)
FR positivo	80,30% (n=53)
AR erosiva	71,21 % (n=47)
Número de articulaciones dolorosas	0
Número de articulaciones inflamadas	0
VSG (mm/1ª hora)	Media: $16,65 \pm 10,48$ Mediana: 18,00 (1 - 39)
PCR (mg/dl)	Media: $0,22 \pm 0,23$ Mediana: 0,18 (0,01 - 1,14)
DAS 28 VSG	Media: $1,83 \pm 0,72$ Mediana: 2,12 (0,04 - 2,59)
DAS 28 PCR	Media: $1,35 \pm 0,26$ Mediana: 1,33 (0,96 - 2,04)
SDAI	Media: $1,36 \pm 1,00$ Mediana: 1,20 (0,02 - 4,36)

Tabla VI. Características de todos los pacientes al inicio del estudio. FR: Factor Reumatoide. AR: Artritis Reumatoide. DAS 28: Disease Activity Score para 28 articulaciones. SDAI: Simplified Disease Activity Index

En este estudio se emplearon siete fármacos biológicos distintos para el tratamiento de la Artritis Reumatoide. En esta muestra no hubo ningún paciente con Golimumab. Los otros seis aparecen distribuidos en la población a estudio de la siguiente forma: 20 pacientes estaban a tratamiento con Etanercept, 19 pacientes con Adalimumab, 17 pacientes con Tocilizumab, 7

pacientes con Infliximab, 2 pacientes con Certolizumab, y 1 paciente con Abatacept (Figura 12).

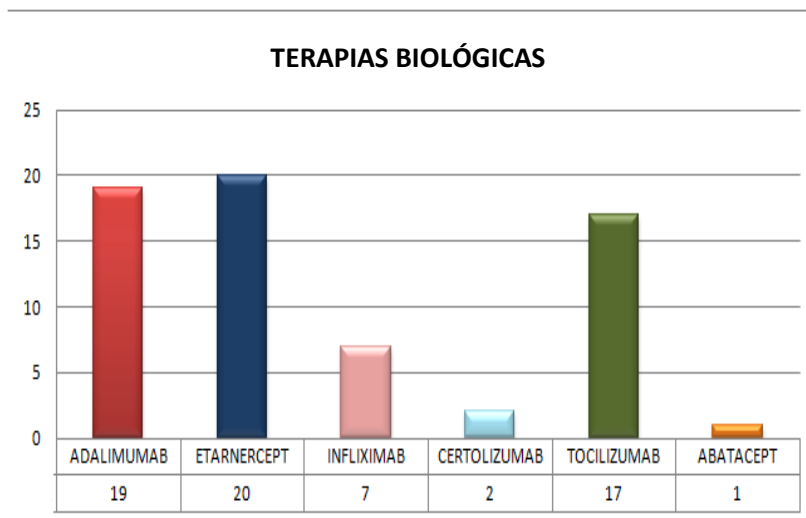


Figura 12. Terapias biológicas empleadas en el estudio.

Entre los pacientes que presentaron brotes, un 42'85% estaban a tratamiento con Infliximab, un 26'31% con Adalimumab, un 25% con Etanercept y un 23'52% con Tocilizumab. Los pacientes a tratamiento con Certolizumab y Abatacept se mantuvieron en remisión.

Entre los pacientes tratados con Infliximab uno pertenecía al grupo control y dos al experimental. En los que eran medicados con Adalimumab, tres estaban en el grupo control y dos en el grupo experimental. Entre aquellos tratados con Tocilizumab, uno pertenecía al grupo control y tres al experimental. Por último, de los que estuvieron con Etanercept se registraron dos brotes en el grupo control y tres en el experimental. (Figura 13).

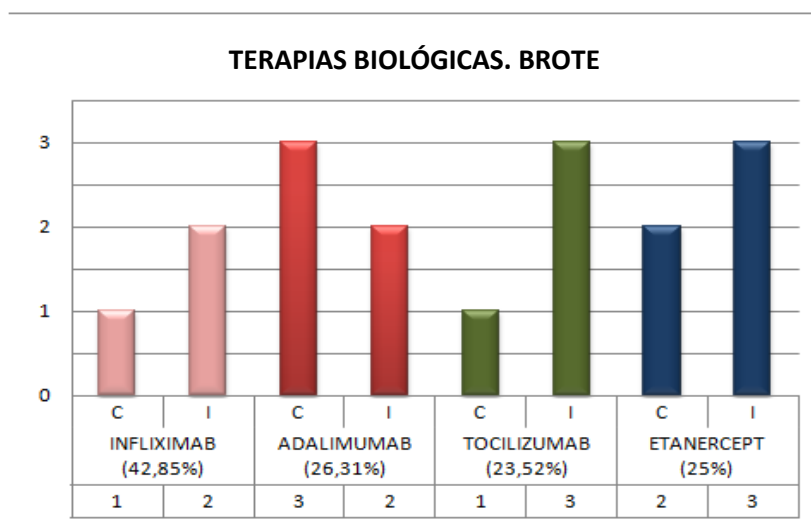


Figura 13. Número de brotes en función de la terapia biológica. C: grupo control. I: grupo experimental.

El número de pacientes que se mantuvo en remisión fue de 48. De estos, la media de edad fue de 60.21 ± 11.49 años; siendo 42 mujeres (87'50%) y 6 varones (12'50%). El tiempo medio desde el diagnóstico hasta su inclusión en el estudio fue de 170.40 ± 107.12 meses. El 85'4% de los pacientes tenían FR positivo (n=41) y el 70'83% de ellos presentaban una AR erosiva (n=34). Los valores de VSG fueron de 16.13 ± 9.87 mm/1ª hora de media y la PCR de 0.19 ± 0.19 mg/d. El DAS 28 con VSG presentaba un valor medio de 1.83 ± 0.69 y con PCR de 1.32 ± 0.25 . El SDAI tenía un valor medio de 1.28 ± 0.96 . (Tabla VII).

En total, 18 pacientes sufrieron un brote durante el estudio; con una media de edad de 58.28 ± 12.54 años. En este grupo, el 72'22% eran mujeres (n=13) y el 27'77% hombres (n=5). El tiempo medio desde el diagnóstico hasta su inclusión en el estudio fue de 153.28 ± 98.06 meses. El tiempo desde la remisión basal al brote fue de 12.33 ± 4.98 meses. Un 66'67% tenían FR positivo (n=12), y el 72'22% presentaban AR erosiva (n=13). Los valores medios de VSG eran de 18.06 ± 12.15 mm/1ª hora y los de PCR de 0.30 ± 0.32 mg/dl. Los valores de DAS 28-VSG fueron de 1.82 ± 0.84 de media y con PCR de 1.43 ± 0.27 . Por último, estos pacientes obtuvieron un SDAI de 1.59 ± 1.11 de media. (Tabla VII).

Características de los pacientes que se mantuvieron en remisión y de los que tuvieron brote		
	Remisión (48 Pacientes)	Brote (18 Pacientes)
Edad (años)	Media: 60.21 ± 11.49 Mediana: 59.00 (32 - 85)	Media: 58.28 ± 12.54 Mediana: 58.50 (34 - 80)
Sexo	42♀ (87.50%), 6♂ (12.50%)	13♀ (72.22%), 5♂ (27.77%)
Tiempo desde el diagnóstico de AR hasta inclusión en estudio (meses)	Media: 170.40 ± 107.12 Mediana: 157 (38 - 448)	Media: 153.28 ± 98.06 Mediana: 143.50 (35 - 435)
Tiempo desde remisión basal a brote (meses)	-----	Media: 12.33 ± 4.98 Mediana: 12.50 (5 - 21)
FR positivo	85.41% (n=41)	66.67% (n=12)
AR erosiva	70.83% (n=34)	72.22% (n=13)
VSG (mm/1ª hora)	Media: 16.13 ± 9.87 Mediana: 17.50 (1 - 35)	Media: 18.06 ± 12.15 Mediana: 19.00 (1 - 39)
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)
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)
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)
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)

Tabla VII. Características de los pacientes que se mantuvieron en remisión y de los que tuvieron brote. FR: Factor Reumatoide. AR: Artritis Reumatoide. DAS 28: Disease Activity Score para 28 articulaciones. SDAI: Simplified Disease Activity Index.

De los dieciocho pacientes que presentaron un brote, el 20.58% de ellos pertenecían al grupo control (n=7) y 34.37% al grupo de intervención (n=11). Comparando ambos grupos, en el brazo experimental, el 34% tuvieron un brote, mientras que el 66% restante se mantuvo en remisión; mientras que en el grupo control, presentaron brote el 21% de los pacientes, y el 79% se mantuvieron en remisión. Tras el análisis de los datos no se obtuvo ninguna significación estadística ($p = 0.209$) con un riesgo relativo (RR) de 1.66 [0.73 - 3.77]. (Figura 14).

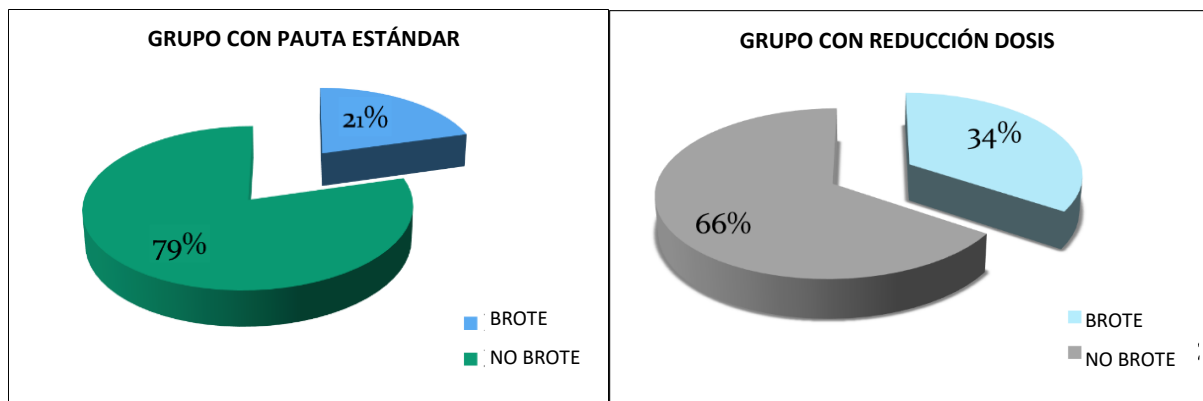


Figura 14. Comparación de la proporción de pacientes que se mantienen en remisión o presentan un brote según su pertenencia al grupo control o experimental.

Analizando de modo más detallado los datos relativos a los 18 pacientes que presentaron un brote a lo largo del estudio, se observó que en el grupo control, la media de edad fue de 59.57 ± 10.83 años. De estos, el 71.42% eran mujeres (n=5) y el 28.57% hombres (n=2). El tiempo medio desde el diagnóstico hasta su inclusión en el estudio fue de 106.43 ± 43.24 meses. El tiempo desde la remisión basal al brote fue de 12.43 ± 3.99 meses. Todos los pacientes con brote en este grupo control, tenían FR positivo. El 85.71% presentaban AR erosiva (n=6). Los valores medios de VSG eran de 19.00 ± 11.65 mm/1ª hora y los de PCR de 0.47 ± 0.47 mg/dl. Los valores de DAS 28-VSG fueron de 1.86 ± 0.93 de media y con PCR de 1.52 ± 0.39 . Por último, estos pacientes obtuvieron un SDAI de 1.78 ± 1.40 de media. (Tabla VIII).

Los pacientes con brote del grupo experimental se caracterizaban por una media de edad de 57.45 ± 13.97 años. De ellos, 8 eran mujeres (72.72%) y 3 varones (27.27%). El tiempo medio desde el diagnóstico hasta su inclusión en el estudio fue de 183.09 ± 112.75 meses. El tiempo desde la remisión basal al brote fue de 12.27 ± 5.71 meses. El 45.45% de los pacientes tenían FR positivo (n=5) y el 63.64% de ellos presentaban una AR erosiva (n=7). Los valores de VSG fueron de 17.45 ± 12.99 mm/1ª hora de media y la PCR de 0.20 ± 0.12 mg/d. El DAS 28 con VSG presentaba un valor medio de 1.80 ± 0.82 y con PCR de 1.37 ± 0.14 . El SDAI tenía un valor medio de 1.47 ± 0.93 . (Tabla VIII).

Por otro lado, el total de pacientes que se mantuvieron en remisión fue de 48. De ellos, 27 pertenecían al grupo control y 21 al grupo experimental. Las características de los pacientes en remisión del grupo control se describen a continuación. La media de edad fue de 58.59 ± 12.19 años. Respecto al sexo, el 92.60% eran mujeres (n=25) y el 7.40% eran varones (n=2). El tiempo medio desde el diagnóstico de Artritis Reumatoide hasta la inclusión en el estudio fue de 155.15 ± 110.89 meses. El 77.78% de los pacientes tenían FR positivo (n=21) y el 59.25% presentaban AR erosiva (n=16). Los valores de VSG tenían una media de 15.56 ± 10.27 mm/1ª hora, y los de PCR de 0.19 ± 0.21 mg/dl. La media del DAS 28 con VSG era de 1.79 ± 0.76 y con PCR de 1.32 ± 0.27 . Por último, presentaban un SDAI de 1.48 ± 1.06 de media. (Tabla VIII).

Los pacientes en remisión del grupo experimental se caracterizaban por una media de edad de 62.29 ± 10.44 años. 17 pacientes eran mujeres (80.95%) y 4 hombres (19.05%). El tiempo medio desde el diagnóstico hasta su inclusión en el estudio fue de 153.28 ± 98.06 meses. El tiempo desde el diagnóstico de Artritis Reumatoide hasta la inclusión en el estudio fue de 190.00 ± 101.31 meses. Un 95.23% tenían FR positivo (n=20), y el 85.71% presentaban AR

erosiva (n=18). Los valores medios de VSG eran de 16.86 ± 9.54 mm/1ª hora y los de PCR de 0.19 ± 0.16 mg/dl. Los valores de DAS 28-VSG fueron de 1.89 ± 0.59 de media y con PCR de 1.31 ± 0.23 . Por último, estos pacientes obtuvieron un SDAI de 1.01 ± 0.74 de media. (Tabla VIII).

Teniendo en cuenta las características del estudio previamente mencionadas (valor de significación $\alpha=0.05$), y tal como se muestra en la tabla VIII, hay que destacar que al comparar los grupos experimental y control con respecto a la presentación de brote, se obtuvo significación estadística para la presencia de FR ($p=0.038$). Y, en el grupo de pacientes en remisión, parece existir dicha significación en aquellos pacientes con Artritis Reumatoide erosiva ($p=0.045$).

	BROTE (18 pacientes)		REMISIÓN (48 pacientes)	
	GRUPO CONTROL (n=7)	GRUPO EXPERIMENTAL (n=11)	GRUPO CONTROL (n=27)	GRUPO EXPERIMENTAL (n=21)
Edad (años)	Media: 59.57 ± 10.83 Mediana: 58 (49 - 80)	Media: 57.45 ± 13.97 Mediana: 61 (34 - 76)	Media: 58.59 ± 12.19 Mediana: 57 (32 - 85)	Media: 62.29 ± 10.44 Mediana: 61 (37 - 79)
Sexo	5♀ (71.42%) 2♂ (28.57)	8♀ (72.72%) 3♂ (27.27%)	25♀ (92.60%) 2♂ (7.40%)	17♀ (80.95%) 4♂ (19.05%)
Diagnóstico AR - inclusión (meses)	Media: 106.43 ± 43.24 Mediana: 93 (50 - 163)	Media: 183.09 ± 112.75 Mediana: 163 (35 - 435)	Media: 155.15 ± 110.89 Mediana: 120 (38 - 421)	Media: 190.00 ± 101.31 Mediana: 167 (42 - 448)
Remisión-brote (meses)	Media: 12.43 ± 3.99 Mediana: 14 (8 - 19)	Media: 12.27 ± 5.71 Mediana: 11 (5 - 21)	-----	-----
FR positivo (*)	100% (n=7)	45.45% (n=5)	77.78% (n=21)	95.23% (n=20)
AR erosiva (**)	85.71% (n=6)	63.64% (n=7)	59.25% (n=16)	85.71% (n=18)
VSG mm/1ª hora	Media: 19.00 ± 11.65 Mediana: 25 (1 - 31)	Media: 17.45 ± 12.99 Mediana: 15 (1 - 39)	Media: 15.56 ± 10.27 Mediana: 18 (1 - 35)	Media: 16.86 ± 9.54 Mediana: 14 (1 - 33)
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)	Media: 0.19 ± 0.21 Mediana: 0.14 (0.01 - 0.75)	Media: 0.19 ± 0.16 Mediana: 0.17 (0.01 - 0.58)
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)	Media: 1.79 ± 0.76 Mediana: 2.15 (0.04 - 2.57)	Media: 1.89 ± 0.59 Mediana: 2.10 (0.13 - 2.53)
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)	Media: 1.32 ± 0.27 Mediana: 1.31 (0.96 - 1.94)	Media: 1.31 ± 0.23 Mediana: 1.27 (0.97 - 1.69)
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)	Media: 1.48 ± 1.06 Mediana: 1.42 (0.02 - 4.36)	Media: 1.01 ± 0.74 Mediana: 0.87 (0.13 - 2.87)

Tabla VIII. Comparación de brote y remisión entre grupo control y grupo experimental. FR: Factor Reumatoide. AR: Artritis Reumatoide. DAS 28: Disease Activity Score para 28 articulaciones. SDAI: Simplified Disease Activity Index.

(*) FR positivo - Pacientes con brote: $p=0.038$

(**) AR erosiva - Pacientes con remisión: $p=0.045$

Al considerar los pacientes con brote, se observó que los valores analíticos medios de todos los pacientes en esta situación fueron: una VSG de 26.27 ± 19.97 mm/1ª hora, PCR de 0.47 ± 0.77 mg/dl. En cuanto a los índices, se obtuvo un DAS28 con VSG de 4.06 ± 1.83 de media, un DAS28 con PCR de 3.32 ± 1.56 de media y un SDAI de 16.99 ± 14.94 . (Tabla IX).

En el grupo control, los pacientes con brote presentaron valores medios de VSG de $36,83 \pm 25,68$ mm/1ª hora; una PCR de $0,92 \pm 1,07$ mg/dl. El DAS28 con VSG obtuvo una media de $4,95 \pm 2,18$. El DAS28 con PCR fue de $4,24 \pm 1,75$. Por último, el SDAI fue de $24,00 \pm 18,97$. Los pacientes con brote del grupo experimental se caracterizaban por valores medios de VSG de $19,22 \pm 12,08$ mm/1ª hora y PCR de $0,20 \pm 0,39$. Siendo los valores de DAS28 con VSG de $3,47 \pm 1,37$ y de DAS28 con PCR de $2,76 \pm 1,21$. Por último, el SDAI fue de $12,78 \pm 10,93$. No se obtuvieron diferencias entre ambos grupos, significativamente estadísticas para ninguno de los datos analizados. (Tabla IX).

	Brote (n18)	GRUPO CONTROL (n=7)	GRUPO EXPERIMENTAL (n=11)	P
VSG (mm/1ª hora)	Media: $26,27 \pm 19,97$ Mediana: 24 (1 - 67)	Media: $36,83 \pm 25,68$ Mediana: 32 (1 - 67)	Media: $19,22 \pm 12,08$ Mediana: 17 (1 - 40)	0.181
PCR (mg/dl)	Media: $0,47 \pm 0,77$ Mediana: 0,09 (0,01 - 2,75)	Media: $0,92 \pm 1,07$ Mediana: 0,66 (0,02 - 2,75)	Media: $0,20 \pm 0,39$ Mediana: 0,07 (0,01 - 1,28)	0.181
DAS 28 VSG	Media: $4,06 \pm 1,83$ Mediana: 3,48 (2,14 - 7,83)	Media: $4,95 \pm 2,18$ Mediana: 5,13 (2,14 - 7,83)	Media: $3,47 \pm 1,37$ Mediana: 3,20 (2,19 - 6,49)	0.224
DAS 28 PCR	Media: $3,32 \pm 1,56$ Mediana: 3,01 (0,97 - 7,05)	Media: $4,24 \pm 1,75$ Mediana: 3,98 (2,16 - 7,05)	Media: $2,76 \pm 1,21$ Mediana: 2,56 (0,97 - 5,27)	0.118
SDAI	Media: $16,99 \pm 14,94$ Mediana: 11,22 (0,88 - 57,55)	Media: $24,00 \pm 18,97$ Mediana: 19,15 (3,62 - 57,55)	Media: $12,78 \pm 10,93$ Mediana: 9,24 (0,88 - 39,20)	0.181

Tabla IX. Comparación de los brotes entre el grupo control y el grupo experimental. DAS 28: Disease Activity Score para 28 articulaciones. SDAI: Simplified Disease Activity Index.

5. DISCUSIÓN

La AR es una enfermedad de curso crónico y progresivo, caracterizado por brotes con periodos de baja actividad de la enfermedad entre ellos. Diferentes terapias se han mostrado eficaces tanto para la inducción de la remisión de la enfermedad como para el mantenimiento de la misma.

Actualmente el fármaco de elección es el metrotexato, un modificador de la enfermedad clásico. Cuando la respuesta no es adecuada o aparecen efectos secundarios, en los últimos años han aparecido nuevas terapias biológicas y con ello diversas opciones en cuanto a duración y dosis que debe emplearse para obtener la remisión y en vistas a evitar brotes¹⁷. Estos nuevos fármacos biológicos han demostrado tener una buena eficacia al igual que el metrotexato, pero también poseen efectos secundarios además de suponer un elevado coste¹⁷. Debido a esto, muchos autores han propuesto que es posible una reducción paulatina y progresiva de las dosis con estas terapias sin que ello suponga un incremento del riesgo de recaída. El beneficio teórico de esta reducción de dosis implicaría no solo una disminución de efectos secundarios y un menor coste económico, sino también una mayor comodidad para los pacientes¹⁹.

En nuestro estudio, se ha realizado una comparación de no inferioridad entre dos modalidades de tratamiento con fármacos biológicos. Para ello se realizó una distribución aleatoria de los pacientes seleccionados en dos grupos. Uno de ellos mantenía las dosis y pautas estándar definidas por la ficha técnica, y en el otro se realizaba una reducción de las dosis de los fármacos biológicos, que se espaciaban en el tiempo siguiendo un protocolo definido. Como muestran los resultados anteriormente presentados, quizás por contar con una muestra no muy amplia (n=66), no se ha conseguido una suficiente potencia estadística como para poder demostrar la no inferioridad. Sin embargo, en el grupo experimental, la reducción de dosis de las terapias biológicas es bien tolerada y parece que dicha reducción con un protocolo estandarizado no parece aumentar el riesgo de reactivación de la actividad de la enfermedad. Además, se ha de mencionar que, en los casos de brote, los parámetros que valoran la actividad de la enfermedad fueron menores en el grupo experimental que en el control.

Por otra parte, nuestros datos si alcanzaron significación en los pacientes con FR positivo y con enfermedad erosiva. En estos el tratamiento experimental (reducción de dosis) es no inferior a las terapias estándar actuales.

En la búsqueda bibliográfica no se han encontrado publicaciones que contemplen el tratamiento con varios FAMEs biológicos como en nuestro estudio. Sin embargo, si hemos hallado varios artículos, con diferentes métodos de análisis y que valoran la reducción de dosis de terapias biológicas, pero de solo uno o dos fármacos.

Bouman CAM et al realizaron un ensayo clínico sobre los anti-TNF²⁰. Se trata de un ensayo clínico abierto, aleatorizado de no inferioridad que evalúa la reducción de dosis de anti-TNF en

función de la actividad de la Artritis Reumatoide. Llegaron a la conclusión de que la reducción de dosis es una terapia eficaz en el tratamiento de mantenimiento de la AR.

van Herwaarden N et al realizaron un estudio similar con Etanercept y Adalimumab²¹. Se trata de un ensayo clínico abierto, controlado y aleatorio de no inferioridad que estudia la reducción de dosis de dichos fármacos. Llegaron a la conclusión de que la reducción de dosis guiada por la actividad de la AR era no inferior a las terapias estándar, con una tasa de éxito en hasta dos tercios de los pacientes a estudio.

En el año 2015, van Vollenhoven et al realizaron un ensayo clínico aleatorio y doble ciego para estudiar la reducción de dosis de Etanercept²². Seleccionaron un grupo de pacientes en remisión a tratamiento con Metrotexato y Etanercept. Tras su estudio observaron que la reducción de la dosis a la mitad era más efectiva que la retirada del fármaco.

Yang, M et al en una cohorte retrospectiva demostraron que la reducción de dosis de Etanercept y Adalimumab mantenía la remisión de la enfermedad y concluyen que esta pauta se puede considerar como efectiva²³. El Adalimumab resulto ser más efectivo en situaciones reales y redundar en un mayor beneficio económico, en comparación con Etanercept.

van der Maas, A et al realizaron una cohorte observacional para valorar la reducción o interrupción de dosis de Infliximab en AR con baja actividad de la enfermedad²⁴. En su estudio demostraron que era posible plantear una reducción de la dosis de Infliximab en pacientes con remisión previa, ya que no se observaron cambios significativos en los valores del DAS28 o en la escala Qol. Por otra parte, observaron ventajas económicas debido al menor gasto que supone la reducción de dosis. Además, hablan de una posible disminución de efectos secundarios, aumentando así la seguridad del fármaco.

El grupo de Tanaka, Y et al, realizaron una revisión de diversos ensayos clínicos controlados y aleatorizados sobre la reducción de dosis de Etanercept en AR moderada-grave²⁵. En ellos observaron que se mantenía la remisión o la baja actividad de la enfermedad tras el tratamiento con disminución de dosis de Etanercept.

En el año 2019, Stamp, L. K. et al realizaron una revisión sistemática sobre la reducción de la terapia biológica en la artritis reumatoide¹⁹. Concluyeron que actualmente no hay evidencia suficiente al respecto y que era necesario realizar más estudios sobre la reducción de los tratamientos biológicos de la Artritis Reumatoide. Por otro lado, remarcan la importancia de incluir la perspectiva de los pacientes en la valoración de la enfermedad. Este último punto se cumple en nuestro estudio, ya que en varias de las visitas que realizan los pacientes a lo largo de su seguimiento se les plantean cuestionarios autoaplicados como el HAQ (Health Assessment Questionnaire) o el EQ-5D (EuroQol-5D) donde se valora como percibe el paciente su enfermedad y evolución de esta.

Otra revisión sistemática con metaanálisis es la realizada por Henaux, S et al, en la que se valora el riesgo de perder la remisión o la baja actividad de la enfermedad, así como el riesgo

de que la enfermedad progrese radiológicamente²⁶. Su revisión llevó a la conclusión de que la reducción de dosis de terapias biológicas (tanto bajar las dosis como espaciar las mismas) no aumentaba el riesgo de recaídas o progresión radiográfica en pacientes con Artritis Reumatoide con remisión establecida. Por otro lado, planteaban el posible beneficio de la disminución de los efectos secundarios de los biológicos y un menor coste económico.

Por último, una revisión de Verhoef LM, et al en la que se valoran la reducción de la dosis de diferentes maneras: disminución fija, disminución guiada por la actividad de la enfermedad o la interrupción del tratamiento²⁷. La mayoría de la literatura revisada es sobre Etanercept y Adalimumab. Al final concluyeron que la disminución fija de las dosis de biológicos es similar a las terapias estándar en cuanto a remisión, efectos adversos y no deterioro del paciente. Por otra parte, la reducción guiada también demostró ser parecida a los tratamientos estándar en cuando a las puntuaciones medias de valoración de la enfermedad y en remisión, así como un menor coste económico. Finalmente recomiendan la realización de ensayos de no inferioridad y la valoración de diversos fármacos biológicos para el estudio de este tema.

Los fármacos biológicos se emplean en diversas patologías, pero a diferencia de otras enfermedades en las que solo se administran por cortos períodos; en la Artritis Reumatoide pueden mantenerse a lo largo del tiempo en aquellos casos que el paciente responda y no presente efectos secundarios. Por ello en los últimos años varios artículos, con diferentes pautas y fármacos, valoran la reducción de dosis como alternativa. En todos ellos se presentan resultados que permiten plantear la reducción de dosis como terapia de mantenimiento de la remisión en la AR. Estos son datos esperanzadores para nuestro estudio, ya que, a pesar de no haberse demostrado la no inferioridad de la pauta reductora de dosis, como se ha citado, parece ser que en nuestra muestra de pacientes esta pauta no aumenta drásticamente los marcadores de reactivación de la enfermedad que fueron valorados.

En algunas de las publicaciones antes mencionadas se hablaba de la importancia de seleccionar que fármacos son elegibles para esta pauta de reducción de dosis, así como de valorar que pacientes son susceptibles de beneficiarse de ellas y evitar así que sufran nuevos brotes al disminuir la dosis habitual de tratamiento estando previamente controlada la enfermedad^{21,25}.

6. CONCLUSIÓN

1. En nuestro estudio, la terapia experimental (reducción de dosis) es bien tolerada y, aunque no hemos encontrado significación estadística que demuestre la no inferioridad, parece que la reducción de la dosis de las terapias biológicas con un protocolo estandarizado no aumenta el riesgo de la aparición de brotes.
2. En aquellos pacientes con FR positivo o con enfermedad erosiva, se demuestra la no inferioridad del tratamiento experimental respecto al tratamiento estándar.
3. Posiblemente, con un tamaño muestral mayor se alcance la potencia estadística necesaria para demostrar la no inferioridad de la reducción de la terapia biológica respecto a la estándar.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Shah A, St. Clair E. W. Artritis Reumatoide. En: Kasper D L, Fauci A S, Hauser S L, Longo D L, Jameson J L, Loscalzo J. Harrison, Principios de Medicina Interna. 19 edición. México DF. McGraw Hill, 2016. 2136 a 2149.
2. Pablos Álvarez J L. Fisiopatología de la Artritis Reumatoide. En: Alperi López M et al. Manual SER de Enfermedades Reumáticas. 6 edición. Barcelona: Elsevier; 2014. 217-222.
3. Wasserman A. Rheumatoid Arthritis: Common Questions about Diagnosis and Management. Am Fam Physician [Internet]. 2018[Consultado en Diciembre 2019];97(7):455-462. Disponible en: <https://www.aafp.org/afp/2018/0401/p455.html>
4. Kontzias A. Artritis Reumatoide [monografía en Internet]. Revisión Febrero 2017. Manual MSD versión para profesionales. [Consultado en Noviembre 2019]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-cr/professional/trastornos-de-los-tejidos-musculares-y-conectivo/enfermedades-articulares/artritis-reumatoide-ar>
5. Grupo de trabajo de la GUIPCAR. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide. Madrid. Sociedad Española de Reumatología. 2019. [Consultado en Diciembre 2019]. Disponible en: <https://www.ser.es/guipcar/> .
6. Gerlag DM, Raza K, van Baarsen LGM, et al. EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: report from the Study Group for Risk Factors for Rheumatoid Arthritis. Ann Rheum Dis [Internet]. 2012[Consultado en Noviembre 2019];71:638-641. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/71/5/638>
7. Derksen VFAM, Huizinga TWJ, van der Woude D. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. Semin Immunopathol [Internet]. 2017[Consultado en Diciembre 2019]; 39 (4): 437–446. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00281-017-0627-z>
8. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. Immunity [Internet]. 2017[Consultado en Noviembre 2019]; 46(2):183–196. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.02.006>
9. Yap HY, Tee SZ et al. Pathogenic Role of Immune Cells in Rheumatoid Arthritis: Implications in Clinical Treatment and Biomarker Development. Cells [Internet]. 2018[Consultado en Enero 2020];7(10):161. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cells7100161>
10. Batlle Gualda E, Mínguez Vega M, Bernabeu González P, Panadero Tendero G. Artritis Reumatoide. En: Belmonte Serrano MA, Castellano Cuesta, Andrés Román Ivorra JA, Rosas Gómez de Salazar JC. Enfermedades reumáticas: Actualización SVR. Edición 2013. Madrid: Ibáñez&Plaza asociados S.L.;2013. 13-43.

11. Ballina García FJ. Manifestaciones Clínicas y Complicaciones de la Artritis Reumatoide. En: Alperi López M et al. Manual SER de Enfermedades Reumáticas. 6 edición. Barcelona: Elsevier; 2014. 231-238
12. Alperi López M. Artritis Reumatoide Precoz y Artritis Indiferenciada En: Alperi López M et al. Manual SER de Enfermedades Reumáticas. 6 edición. Barcelona: Elsevier; 2014. 223-230.
13. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2010 [Consultado en Enero 2020];69:1580-1588. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/69/9/1580.long>
14. Balsa Criado A. Tratamiento de la Artritis Reumatoide. En: Alperi López M et al. Manual SER de Enfermedades Reumáticas. 6 edición. Barcelona. Elsevier, 2014. 239-247.
15. Meier FMP, Frerix M et al. Current immunotherapy in rheumatoid arthritis. *Immunotherapy* [Internet]. 2013[Consultado en Noviembre 2019] 5(9):955-974. Disponible en: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/imt.13.94>
16. Negrei C, Bojinca V, Balanescu A, et al. Management of rheumatoid arthritis: Impact and risks of various therapeutic approaches. *Exp Ther Med* [Internet]. 2016 [Consultado en Diciembre 2019];11(4):1177–1183. Disponible en: <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3045>
17. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological Disease modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2017 [Consultado en Enero 2020];76:960-977. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/76/6/960.info>
18. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Provisional Definition of Remission in Rheumatoid Arthritis for Clinical Trials. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2011 [Consultado en Enero 2020];70:404-413. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/70/3/404.long>
19. Stamp LK, Chan SJ, Marra C, Helme C, Treharne GJ. Tapering biologic therapy for people with rheumatoid arthritis in remission: A review of patient perspectives and associated clinical evidence. *Musculoskeletal Care* [Internet]. 2019 [Consultado en Abril 2019];17:161–169. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/msc.1404>
20. Bouman CAM, van Herwaarden N, van den Hoogen FHJ, et al. Long-term outcomes after disease activity-guided dose reduction of TNF inhibition in rheumatoid arthritis: 3-year data of the DRESS study – a randomised controlled pragmatic non-inferiority strategy trial *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2017[Consultado en Abril 2020];76:1716–1722.
21. Van Herwaarden N, van der Maas A, Minten MJM, van den Hoogen FHJ, Wietske K, van Vollenhoven RF et al. Disease activity guided dose reduction and withdrawal of adalimumab or etanercept compared with usual care in rheumatoid arthritis: open label, randomised controlled, non-inferiority trial. *BMJ* [Internet]. 2015 [Consultado en Abril 2020]; 350:h1389. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.h1389>

22. Van Vollenhoven RF, et al. Full dose, reduced dose or discontinuation of etanercept in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2016[Consultado en Abril 2020];75:52–58. Disponible en:10.1136/annrheumdis-2014-205726
23. Yang M, Galebach P.J, Signorovitch J.E, Garg V. Effectiveness and healthcare costs among stabilised rheumatoid arthritis patients with dose reduction of adalimumab or etanercept in real world. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2017 [Consultado en Abril 2020];35(5):791-798. Disponible en: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=11083>
24. Van der Maas A, Kievit W, van den Bemt B.J.F, et al. Down-titration and discontinuation of infliximab in rheumatoid arthritis patients with stable low disease activity and stable treatment: an observational cohort study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2012 [Consultado en Abril 2020];71:1849-1854. Disponible en: 10.1136/annrheumdis-2011-200945
25. Tanaka, Y, Smolen, J.S, Jones, H. et al. The effect of deep or sustained remission on maintenance of remission after dose reduction or withdrawal of etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2019 [Consultado en Abril 2020];21:164. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1937-4>
26. Henaux S, et al. Risk of losing remission, low disease activity or radiographic progression in case of bDMARD discontinuation or tapering in rheumatoid arthritis: systematic analysis of the literature and metaanalysis. *Ann Rheum Dis* [Internet] 2018[Consultado en Abril 2020];77:515–522. Disponible en:10.1136/annrheumdis-2017-212423
27. Verhoef LM, van den Bemt B.J.F, van der Maas A et al. Down-titration and discontinuation strategies of tumour necrosis factor–blocking agents for rheumatoid arthritis in patients with low disease activity. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019[Consultado en Abril 2020]; 24;5:CD010455. Disponible en: 10.1002 / 14651858.CD010455.pub3.