



# Tratamiento de la artritis reumatoide

A. Movasat Hajkhan\*, A. Turrión Nieves, C. Bohorquez Heras y A. Pérez Gómez

Departamento de enfermedades del Sistema Inmune-Reumatología. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid. España. Departamento de Medicina y Especialidades Médicas. Universidad de Alcalá de Henares. Alcalá de Henares. Madrid. España.

## Palabras Claves:

- Artritis reumatoide
- FAME sintéticos
- FAME biológicos
- Remisión

## Keywords:

- Rheumatoid arthritis
- Synthetic DMARDs
- Biologic DMARDs
- Remission

## Resumen

**Introducción.** La artritis reumatoide es una enfermedad sistémica caracterizada por inflamación poliarticular que conlleva un daño articular erosivo y su consecuente incapacidad funcional.

**Tratamiento.** Hoy en día, disponemos de un amplio arsenal terapéutico, constituido principalmente por fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos y biológicos, cuyo objetivo terapéutico es conseguir la remisión de la enfermedad o, en su defecto, un bajo estado inflamatorio o actividad de la enfermedad.

**Práctica clínica.** En la práctica clínica, es necesario seguir una serie de pautas de actuación, consensadas por expertos nacionales e internacionales, mediante las cuales se consigue controlar la enfermedad con mayor eficacia, y así evitar el daño estructural y la consecuente incapacidad.

## Abstract

### Treatment of rheumatoid arthritis

**Introduction.** Rheumatoid arthritis is a systemic disease characterised by polyarticular swelling that entails erosive joint damage and subsequent functional disability.

**Treatment.** Nowadays we have a vast therapeutic arsenal, consisting of mainly synthetic and biological disease-modifying drugs, whose therapeutic goal is to obtain disease remission or, failing that, a low inflammatory state or disease activity.

**Clinical practice.** In everyday clinical practice it is necessary to follow a series of guidelines agreed with national and international experts, in order to manage to control the disease with greater effectiveness and thus avoid structural damage and the subsequent disability.

## Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica y crónica, siendo la membrana sinovial su principal órgano blanco. Se caracteriza por inflamación poliarticular y simétrica de pequeñas y grandes articulaciones, con posible compromiso sistémico extraarticular en cualquier momento de su evolución. La inflamación de la membrana sinovial da lugar a la aparición de daño articular erosivo y dolor, donde están involucrados muchos elementos de la inmunidad innata y adaptativa. La inflamación produce una rápida pérdida del tejido muscular en torno a la articulación afectada, lo que

conjuntamente contribuye a la pérdida de la función articular<sup>1-3</sup>. También se debe considerar que otras estructuras tienen revestimientos sinoviales, como las vainas de los tendones, y la inflamación de estos pueden producir la rotura del tendón. Es imprescindible identificar y tratar a los pacientes de manera precoz, para el control de la inflamación, permitiendo prevenir la destrucción articular y la discapacidad. El manejo de la AR se basa en la educación del paciente, las terapias físicas y ocupacionales y el uso de medicamentos. El tratamiento farmacológico no es curativo, y debe dirigirse a controlar la actividad inflamatoria, evitar la progresión de la lesión estructural articular y prevenir la invalidez de los pacientes. Para ello, hoy en día se dispone de un amplio arsenal terapéutico, dentro del cual se encuentran los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los glucocorticoides (GC) intra-

\*Correspondencia

Correo electrónico: atusam@yahoo.es

articulares u orales en dosis bajas y los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) sintéticos y biológicos. La elección del tratamiento debe ser individualizada y depende de muchos factores como son: la duración de la enfermedad, la gravedad, la existencia de factores de mal pronóstico, la respuesta a tratamientos previos, las preferencias del paciente, etc.

El método general para el tratamiento de la AR ha cambiado mucho en los últimos años. El mensaje principal es conseguir la remisión de la enfermedad o al menos una actividad inflamatoria mínima. Además, existe un periodo ventana o tiempo oportuno durante el cual, si el paciente es tratado correcta y adecuadamente, puede mejorar la evolución de la enfermedad a largo plazo. La EULAR sostiene el concepto de una «ventana de oportunidad» para un tratamiento eficaz, que puede ser tan corto como 3-4 meses. Asimismo, el tratamiento temprano con FAME biológicos puede lograr mejores tasas de respuesta clínica y evitar daño estructural articular<sup>4</sup>.

Además, el creciente avance de conocimiento sobre la patogenia y nuevos tratamientos biológicos para la AR hacen necesaria la creación de guías o consensos nacionales e internacionales, sobre la práctica clínica, que sirven de referencia para todos los profesionales implicados en la atención de pacientes con AR, especialmente reumatólogos. Asimismo, existe la necesidad de actualizar dichas guías según se avanza en el conocimiento de la enfermedad y la aparición de nuevas dianas terapéuticas.

## Tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide

Antes de iniciar el tratamiento farmacológico, es necesario solicitar las siguientes pruebas complementarias:

1. Pruebas analíticas con determinación de hemograma completo, bioquímica con determinación de creatinina sérica y perfil hepático, velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva (PCR).

2. Serología de virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC): previo comienzo de terapia con metotrexato (MTX), leflunomida (LEF) y fármacos biológicos.

3. Estudio oftalmológico, incluyendo el examen de la retina y pruebas de campo visual, en caso de uso de hidroxiclo-roquina (HCQ) como terapia y posteriores revisiones anuales.

4. Pruebas para la detección de tuberculosis latente: se hará mediante la realización de una radiografía de tórax y pruebas de Mantoux/Booster y/o QuantiFERON, principalmente si existe intención de uso de terapia biológica.

## Fármacos modificadores de los síntomas

### Antiinflamatorios no esteroideos

Se trata de un complemento terapéutico de acción únicamente sintomática. Es importante señalar que los AINE no alteran el curso de la enfermedad, por lo que no deben usar-

se como tratamiento único y nunca sustituyen a los FAME<sup>5</sup>. Existe evidencia de superioridad de unos AINE sobre otros, por lo que se recomienda utilizar el que mejor se adapte a las características del paciente y, según su perfil de seguridad, valorar la necesidad de utilizar gastroprotección<sup>6</sup>.

### Glucocorticoides

Los GC tienen acciones analgésicas y antiinflamatorias comprobadas en la AR. De los GC orales, prednisona y prednisolona son los que más se utilizan en el tratamiento de la AR. En dosis bajas (menos de 10 mg/día de prednisona o equivalente), deben ser considerados como parte de la estrategia de tratamiento inicial, en combinación con uno o más FAME, pero se deben disminuir tan rápidamente como sea clínicamente posible. Siempre que sea posible, se recomienda una dosis única diaria a primera hora de la mañana. EULAR recomienda que deben ser considerados como parte de la estrategia terapéutica inicial y sugiere que se utilicen solo como terapia puente y limitar su uso a un máximo de 6 meses<sup>7</sup>.

En la AR de reciente comienzo, pueden retrasar la aparición de lesiones radiológicas y prevenir, con ello, la progresión del daño estructural. En cualquier estadio de la AR está justificado su uso como terapia antiinflamatoria potente hasta que los FAME ejerzan su acción<sup>8</sup>.

Existen muchos estudios clínicos que han llegado a demostrar los efectos beneficiosos de los GC en el daño articular en los pacientes con AR precoz, en los que se añadió una dosis baja de GC a otros FAME, logrando una disminución del 50% en la progresión radiológica<sup>9,10</sup>. Según estos estudios, la dosis de GC que se debe administrar es baja, es decir, no mayor de 7,5 mg/día.

No obstante, el tratamiento glucocorticoide, sobre todo en dosis altas y prolongadas en el tiempo, se asocia a efectos secundarios graves que se mencionan a continuación.

**Efectos secundarios agudos.** Una reacción importante es la estimulación del sistema nervioso central que conduce a cuadros psicóticos. Este fenómeno no está bien comprendido y presenta un fuerte componente idiosincrático. Otro efecto adverso relevante es la insuficiencia adrenal aguda por supresión brusca del tratamiento glucocorticoide, situación que puede ser mortal. Una forma atenuada del síndrome de privación produce astenia, anorexia, náuseas, mareos, cefaleas, mialgias, artralgias, fiebre, hipotensión ortostática, depresión, intensa, descamación dérmica y eritema nodoso.

**Efectos adversos crónicos.** Estos son debidos al hipercortisolismo iatrogénico que se desarrolla por la terapia crónica, lo cual se refleja por supresión del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal, el aspecto *cushingoide* con obesidad central, hiperglobulia, intolerancia a la glucosa o hiperglucemia e hipercolesterolemia, tendencia a infecciones oportunistas y víricas, osteoporosis u osteonecrosis, pérdida de masa muscular cuyo grado extremo es la miopatía esteroidea, depresión, disforia, insomnio, trastornos digestivos variados, edemas por retención de sodio y agua (con riesgo de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca en pacientes predispuestos) y alteraciones cutáneas (acné, estrías, hirsutismo, equimosis). Los GC pue-

den producir además hipocalcemia, trastornos reproductivos (amenorrea, infertilidad), cataratas, exoftalmos, aumento de presión intraocular e hipertensión endocraneana benigna. El consumo pediátrico prolongado puede producir retraso de crecimiento<sup>11</sup>.

Los GC son efectivos también por vía intraarticular o por vía intramuscular<sup>12</sup>. Los preparados más utilizados por esta vía son metilprednisolona, acetónido de triamcinolona y hexacetónido de triamcinolona. Por norma general, no deben realizarse más de tres o cuatro infiltraciones al año en la misma articulación, sobre todo si se trata de una articulación de apoyo en carga.

## Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos

Los FAME tienen por función aliviar los signos y síntomas de la AR, mejorar la función física y los marcadores de laboratorio de actividad de la enfermedad y prevenir o al menos reducir el daño articular producido por la enfermedad y, de esa manera, preservar al máximo la función articular. El tratamiento temprano y apropiado permite lograr la remisión o un grado de baja actividad de la enfermedad en un alto porcentaje de los pacientes y en menor tiempo posible.

Los FAME que se utilizan actualmente para la AR incluyen MTX, LEF, sulfasalazina (SSZ) e HCQ. Otros FAME como las sales de oro, D-penicilamina, azatioprina y ciclosporina están en desuso por un desfavorable índice riesgo/beneficio.

Una vez iniciado el tratamiento con FAME, es imprescindible realizar monitorizaciones o evaluaciones periódicas

cada 1-3 meses para la valoración de índices compuestos de actividad de la enfermedad, así como el ajuste de la dosis hasta conseguir la remisión de la enfermedad o, en su defecto, una baja actividad inflamatoria.

A continuación se enumeran los principales FAME y sus características más destacadas. En la tabla 1 se describen sus dosis y la monitorización que debe realizarse durante su uso.

### Metotrexato

MTX es el fármaco de elección en el tratamiento de la AR, tanto en monoterapia como en terapia combinada, y debe ser empleado en pacientes con riesgo de desarrollar enfermedad persistente. Induce mayor eficacia sostenida en el tiempo, presenta mayor adherencia a largo plazo, reduce la mortalidad, posee toxicidad aceptable y tiene un bajo coste y fácil dosificación. En resumen, presenta un excelente perfil de eficacia y seguridad.

Los mecanismos de acción de MTX son complejos. Penetra en las células a través del transporte activo de los derivados fisiológicos N5-metiltetrahidrofólico y L-N5-formil-tetrahidrofólico, inhibiendo de forma competitiva la enzima hidrofolatorreductasa y bloqueando la reducción de ácido fólico a ácido tetrahidrofólico y los derivados folatos. Estos son necesarios para la síntesis de purinas y pirimidinas y para la consecuente formación de ADN y ARN. Poseen un efecto inmunomodulador, con facultad para modificar la capacidad funcional de diferentes poblaciones celulares del sistema inmunitario<sup>13,14</sup>.

MTX puede administrarse por vía oral o parenteral. La vía oral es la más utilizada, pero la vía parenteral es más apropiada en pacientes con respuesta clínica inadecuada, o en aquellos que presentan intolerancia digestiva. Habitualmente

TABLA 1  
Fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos

Fármaco	Dosis recomendada	Efectos secundarios	Monitorización
Metotrexato	10-30 mg/semana, vo o subcutáneo	Mielosupresión Hepatotoxicidad Teratogenicidad Neumonitis Infecciones	Hemograma y bioquímica con función hepática y renal cada 2 semanas para ajuste de dosis, después cada 4-12 semanas  Radiografía de tórax y gasometría si existe sospecha de neumonitis
Leflunomida	10-20 mg al día, vo	Mielosupresión Hepatotoxicidad Infecciones Teratogenicidad	Hemograma y bioquímica con GPT cada 4 semanas los primeros 6 meses. Después cada 8 semanas
Sulfasalazina	2-3 g al día, vo	Mielosupresión Síndrome de DRESS	Hemograma y bioquímica cada 4 semanas durante 3 meses, después cada 12 semanas. Análisis de orina
Hidroxicloroquina	200-400 mg al día, vo	Retinopatía	Revisión oftalmológica cada 6-12 meses, más frecuente en pacientes en tratamiento más de 10 años o con insuficiencia renal
Azatioprina	2-3 mg/kg/día, vo	Mielosupresión Infecciones	Hemograma cada 1-2 semanas, mientras se ajusta la dosis; posteriormente, cada 1-3 meses Perfil hepático cada 6-8 semanas
Aurotiomato sódico	10 mg primera semana, 25 mg segunda semana, 50 mg semanales hasta conseguir una dosis acumulada de 1 g. Luego, ajustar dosis para mantener entre 25-50 mg/2-4 semanas. Vía intramuscular	Mielosupresión Toxicidad renal Rash. Fotosensibilidad	Hemograma, creatinina y proteinuria mensual, los seis primeros meses y posteriormente cada 3 meses
Ciclosporina A	2,5 mg/kg/día, vo, incrementándose en 0,5 mg/kg/día cada dos semanas hasta alcanzar los 5 mg/kg/día	Toxicidad renal Hipertensión arterial Hiperticosis	Tensión arterial, perfil renal y electrolitos cada 2 semanas durante 3 meses, posteriormente cada mes Si se alteran, cada semana hasta estabilización

vo: vía oral.

te, el tratamiento con MTX empieza con una dosis de 10-15 mg, única dosis semanal, que se aumenta en 5 mg cada mes hasta llegar a una dosis de 20-25 mg a la semana (en raras ocasiones 30 mg por semana), según la tolerabilidad y la eficacia. El inicio de acción de MTX suele producirse a las 6-8 semanas, aproximadamente.

Los principales efectos adversos de MTX incluyen manifestaciones gastrointestinales, mucocutáneas o neurológicas, toxicidad pulmonar, hepática y hematológica. Algunos de estos efectos (estomatitis, náuseas, mielosupresión) son dosis dependientes y pueden prevenirse mediante tratamiento con ácido fólico (5-10 mg/semana). El ácido fólico y MTX deben tomarse en diferentes días. Habitualmente, el ácido fólico se administra al día siguiente de la toma de MTX. Sin embargo, los folatos no previenen la toxicidad pulmonar y hepática. Se consideran contraindicaciones absolutas el embarazo, el alcoholismo, la hepatitis B o C y la cirrosis de cualquier origen. Son contraindicaciones relativas la insuficiencia renal, la enfermedad pulmonar crónica y la infección activa no asociada a síndrome de Felty.

En mujeres en edad fértil, el tratamiento con MTX debe ir acompañado de empleo de medidas o tratamiento anticonceptivo, por ser este teratogénico. Asimismo, debe suspenderse varios meses antes del embarazo.

### Leflunomida

Es un derivado de isoxazol, cuyo metabolito activo es la malononitrilamida A77 1726, que interfiere en la síntesis de pirimidinas, con diversos efectos antiproliferativos y antiinflamatorios. Anteriormente, se recomendaba una dosis de carga de 100 mg al día durante tres días, seguida de 20 mg al día, pero diversos estudios han demostrado que la dosis de carga no aumenta la eficacia a los tres meses en comparación con una dosis fija de 20 mg al día; sin embargo, se asocia a una tasa más alta de efectos secundarios<sup>15</sup>.

Diversos estudios han demostrado que la eficacia de la monoterapia con LEF no es inferior a MTX, tanto en fases iniciales como en las avanzadas, en el control de los síntomas de la enfermedad e inhibiendo el daño radiológico, por lo que se puede considerar a LEF como el tratamiento de elección en pacientes con AR, alternativo a MTX o cuando este no se tolera o su uso está contraindicado por alguna razón<sup>16,17</sup>.

Asimismo, aunque no existe ningún estudio comparativo aleatorizado, existen varios estudios de cohortes que demuestran que la terapia combinada de LEF con un antifactor de necrosis tumoral (anti-TNF) es igual de eficaz que la combinación de LEF y MTX.

Al igual que MTX, antes de iniciar el tratamiento con LEF debe realizarse un hemograma y bioquímica con creatinina y enzimas hepáticas, y descartar la infección por el VHB y VHC. También hay que realizar una monitorización de la función hepática, ya que se han descrito casos de daño hepático grave en pacientes en tratamiento con LEF, sobre todo durante los primeros seis meses de tratamiento. Se recomiendan determinaciones periódicas, sobre todo de GPT (transaminasa glutámico pirúvica) inicialmente mensuales durante los seis primeros meses y, posteriormente, cada dos o tres meses. En caso de detectarse una elevación de los ni-

veles de GPT de 2 a 3 veces el límite superior normal (LSN), debe reducirse la dosis diaria a 10 mg y se deben determinar los niveles de transaminasas semanalmente. Si a pesar de estas medidas, la elevación de GPT dos veces por encima del LSN persiste o aumenta, hay que interrumpir el tratamiento con LEF<sup>13</sup>.

### Sulfasalazina

Es un derivado del ácido 5-aminosalicílico metabolizado por la flora intestinal a sulfapiridina. Su uso en la AR está indicado en pacientes que presentan contraindicaciones o efectos secundarios con el uso de MTX y LEF, ya que varios ensayos clínicos han demostrado que, aunque SSZ no es tan eficaz como los dos fármacos anteriores en la prevención del daño radiológico, en al menos un estudio aleatorizado la combinación de SSZ e HCQ demostró una eficacia que era similar a la de MTX en monoterapia, lo que sugiere que esta combinación también puede ser una combinación terapéutica alternativa razonable en pacientes que no pueden tomar MTX<sup>18</sup>. Asimismo, SSZ es un fármaco seguro durante la gestación, aunque no se aconseja durante la lactancia.

SSZ se administra por vía oral en una dosis de 2-3 g/día, repartidos en dos o tres tomas. Se inicia con bajas dosis (500 mg al día) con un aumento gradual de forma semanal, para disminuir los posibles efectos secundarios. Por regla general, es un fármaco seguro y con buena tolerancia, aunque cerca del 20-25% de los pacientes presenta efectos secundarios que obligan a suspender el tratamiento. Dichos efectos secundarios suelen ser síntomas digestivos, cefalea, mareo y exantema; apareciendo, por regla general, en los primeros meses de tratamiento. Otro efecto secundario menos frecuente, pero más grave, es la mielod depresión, que puede ocurrir en cualquier momento, motivo por el cual se aconseja la realización de controles analíticos de forma periódica. También es un efecto secundario grave de SSZ un síndrome específico llamado síndrome de DRESS, caracterizado por una hipersensibilidad al fármaco, que se manifiesta en forma de fiebre, exantema, eosinofilia y alteración de enzimas hepáticas, lo que obliga a la rápida interrupción del fármaco.

### Antipalúdicos: cloroquina e hidroxicloroquina

Son derivados de 4-aminoquinolona. Su mecanismo de acción es desconocido al igual que otros FAME. Su uso está restringido a aquellos casos de AR con poca actividad inflamatoria y sin factores de mal pronóstico, ya que su efecto modificador de la enfermedad es débil. También se pueden usar en combinación con MTX y/o SSZ o cuando exista alguna contraindicación para el uso de otros FAME. Su inicio de acción es lento, apareciendo los efectos terapéuticos tras 2-4 meses de tratamiento. Los antipalúdicos son bien tolerados y presentan pocos efectos adversos, siendo el más grave la retinopatía, menos frecuente con HCQ. El riesgo de retinopatía aumenta con el uso a largo plazo de estos fármacos, generalmente tras 10 años de tratamiento, aunque existen factores que incrementan su incidencia como son la insuficiencia renal o hepática, la obesidad, la edad avanzada y la degeneración macular. Por regla general, se recomienda una evaluación oftalmológica al inicio del tratamiento para descartar retinopatía preexistente y, posteriormente, revisiones

cada 6-12 meses. Otros efectos secundarios de los antipalúdicos son el exantema, la diarrea y la miopatía, siendo este último poco frecuente. Asimismo, existen varios estudios que demuestran los beneficios de HCQ en la prevención del desarrollo de diabetes mellitus en la AR<sup>19</sup>, así como sus efectos beneficiosos sobre los lípidos<sup>20</sup>.

### Otros fármacos modificadores de la enfermedad

**Sales de oro.** Son los FAME más antiguos para el tratamiento de la AR, siendo aurotiomalato sódico, durante muchos años, el FAME de elección, pero su uso se ha visto restringido por la aparición de nuevas opciones y por los frecuentes efectos secundarios. Se dispone de dos formatos: vía oral (auronofina) e intramuscular (aurotiomalato sódico), siendo el oro más eficaz por vía intramuscular que por vía oral. El formato intramuscular se empieza con una dosis de 10 mg/semana, con un aumento progresivo hasta llegar a 50 mg/semana. El inicio de acción es muy lento, apareciendo los efectos terapéuticos tras 4-6 meses de tratamiento. Si no existe respuesta tras una dosis acumulada de 1 gramo, se debe suspender el tratamiento y, al contrario, si existe buena respuesta, se recomienda una bajada progresiva de la dosis hasta llegar a una dosis de mantenimiento mensual.

El efecto adverso más frecuente es la toxicidad mucocutánea, que en ocasiones se asocia con la inducción de una remisión duradera de la enfermedad. Con dosis acumuladas mayores de 10 g puede aparecer una coloración gris-azulada en la piel expuesta al sol que se denomina crisisis<sup>6</sup>. Las complicaciones hematológicas son raras, pero muy graves, pudiendo provocar aplasia medular potencialmente mortal. También son frecuentes las alteraciones del sentido del gusto (disgeusia y sabor metálico) y las reacciones posinyección. Otro efecto adverso grave es la proteinuria, precisando análisis de orina de forma periódica.

**Ciclosporina A.** Es un péptido lipofílico, aislado a partir de un hongo, que inhibe selectivamente la transcripción de IL-2 y otras citoquinas en los linfocitos T. Es un FAME efectivo como tratamiento de la AR, sobre todo en combinación con MTX, aunque su inicio de acción es de 2 a 3 meses. Se administra en una dosis de 2,5 mg/kg/día por vía oral, incrementándose en 0,5 mg/kg/día cada dos semanas hasta alcanzar los 5 mg/kg/día. Sin embargo, no se suele usar por los efectos adversos graves y relativamente frecuentes como son la nefrotoxicidad y la hipertensión arterial, hipertricosis, hipertrofia gingival, parestesias y temblor. Suelen ser dosis dependientes y reversibles.

**Azatioprina.** Es un análogo de las purinas que inhibe la síntesis de ácidos nucleicos. Se utiliza en una dosis de 2-2,5 mg/kg al día, aconsejándose comenzar con 25-50 mg/día la primera semana y aumentar 0,5 mg/kg cada 4-6 semanas hasta obtener respuesta. Su metabolismo está determinado por los niveles de la tiopurina metiltransferasa, enzima que metaboliza al fármaco; la dosis debe reducirse en caso de insuficiencia renal.

Sus efectos secundarios más frecuentes son: la intolerancia gastrointestinal (anorexia, náuseas, vómitos), las

alteraciones hematológicas y la susceptibilidad a infecciones por neutropenia. Un 5% de los pacientes presenta elevación de enzimas hepáticas y se han reseñado casos de pancreatitis inducida por AZA. Se han descrito casos de aplasia medular que son más frecuentes en caso de déficit de la xantina oxidasa, por lo que el uso concomitante de allopurinol debe evitarse<sup>21</sup>.

### Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos

La terapia biológica ha representado una revolución en el tratamiento de la AR. Son moléculas dirigidas contra citoquinas específicas proinflamatorias y han mostrado una mayor eficacia que los FAME tradicionales, consiguiendo en un mayor número de pacientes la remisión de la enfermedad. En general, se trata de anticuerpos (humanos, humanizados o quiméricos) o proteínas de fusión con una acción determinada sobre una diana específica, promoviendo el bloqueo de una molécula, de su receptor o la lisis de un subgrupo celular<sup>21</sup>. Una de las características más destacadas de las terapias biológicas es su rapidez de acción en comparación con los FAME tradicionales.

En la actualidad, se dispone de nueve agentes biológicos comercializados (tabla 2). Todos ellos han mostrado ser eficaces frente a placebo, pero no existen comparaciones directas entre ellos y tampoco se dispone de suficiente información sobre su seguridad a largo plazo.

Podemos clasificar los fármacos biológicos para la AR en 5 grupos en función de su mecanismo de acción:

1. Anticuerpos anti-TNF alfa: infliximab (INF), etanercept (ETN), adalimumab, golimumab (GOL) y certolizumab (CTZ).
2. Antagonista de la IL-1: anakinra (ANK).
3. Anticuerpo monoclonal anti-CD20: rituximab (RTX).
4. Proteína de fusión moduladora de la actividad de las células T: abatacept (ABT).
5. Antagonista de IL-6: tocilizumab (TCZ).

A continuación se describen las características específicas de cada uno de los fármacos mencionados.

#### Anticuerpos antifactor de necrosis tumoral alfa

El TNF interviene en diversas actividades en la AR, como la activación local de los leucocitos sinoviales, de las células endoteliales, de las plaquetas, de los fibroblastos sinoviales, de los condrocitos y de los osteoclastos. También interviene en efectos sistémicos en parte mediante regulación de la IL-6 y, por tanto, de las respuestas de fase aguda. El TNF actúa como citoquina clave en la cascada inflamatoria y, por tanto, los fármacos que bloquean su actividad suelen producir una mejoría clínica notable previniendo la destrucción de las articulaciones<sup>22</sup>.

**Infliximab.** Anticuerpo monoclonal quimérico que inhibe la actividad funcional de TNF-alfa. Forma rápidamente complejos estables con el TNF-alfa humano, un proceso que es paralelo a la pérdida de bioactividad del TNF-alfa. Se admi-

TABLA 2

## Fármacos modificadores de la enfermedad biológicos

Fármaco	Dosis recomendada	Efectos secundarios	Monitorización
Anti-TNF	Infliximab: 3-5 mg/kg iv en semana 0, 2, 6 y luego cada 8 semanas Adalimumab: 40 mg cada 15 días, sc Etanercept: 50 mg cada semana, sc Golimumab: 50 mg al mes, sc Certolizumab: 400 mg en las semanas 0, 2 y 4, seguido de una dosis de mantenimiento de 200 mg cada 2 semanas, sc	Infecciones Mielosupresión Enfermedad desmielinizante	Hemograma y bioquímica general cada 4 semanas los 3 primeros meses, luego cada 3-4 meses Si se está recibiendo profilaxis anti-TBC: hemograma y perfil hepático cada 2 semanas durante 2 meses y posteriormente cada mes Vigilar aparición de infecciones, TBC, enfermedad desmielinizante, neuritis óptica, neoplasias
Rituximab	Dos infusiones de 1.000 mg iv con 15 días de intervalo, cada 6 meses	Infecciones	Hemograma y bioquímica mensual los 3 primeros meses, luego cada 3-4 meses Si se está recibiendo profilaxis anti-TBC: hemograma y perfil hepático cada 2 semanas durante 2 meses y posteriormente cada mes Vigilar aparición de infecciones, TBC, enfermedad desmielinizante, neuritis óptica, neoplasias
Abatacept	< 60 kg: 500 mg iv, 60-100 kg: 750 mg iv, > 100 kg peso: 1000 mg iv semanas 0,2 y 4, y después cada 4 semanas 125 mg semanales. Vía subcutánea	Infecciones	Hemograma y bioquímica mensual los 3 primeros meses, luego cada 3-4 meses Si se está recibiendo profilaxis anti-TBC: hemograma y perfil hepático cada 2 semanas durante 2 meses y posteriormente cada mes Vigilar aparición de infecciones, TBC, enfermedad desmielinizante, neuritis óptica, neoplasias
Tocilizumab	8 mg/kg/ mes, iv 162 mg/ semana	Infecciones Neutropenia	Hemograma y bioquímica mensual los 3 primeros meses, luego cada 3-4 meses Si se está recibiendo profilaxis anti-TBC: hemograma y perfil hepático cada 2 semanas durante 2 meses y posteriormente cada mes Vigilar aparición de infecciones, TBC, enfermedad desmielinizante, neuritis óptica, neoplasias
Anakinra	100 mg al día, sc	Infecciones Neutropenia	Hemograma y bioquímica mensual los 3 primeros meses, luego cada 3-4 meses Si se está recibiendo profilaxis anti-TBC: hemograma y perfil hepático cada 2 semanas durante 2 meses y posteriormente cada mes Vigilar aparición de infecciones, TBC, enfermedad desmielinizante, neuritis óptica, neoplasias

iv: intravenoso; sc: subcutáneo; TBC: tuberculosis; TNF: factor de necrosis tumoral.

nistra en perfusión intravenosa. Las dosis recomendadas están entre 3-5 mg/kg por vía intravenosa en las semanas 0, 2 y 6 y luego cada 8 semanas. La indicación terapéutica en la ficha técnica para la AR es para la forma de moderada a grave, en combinación con MTX, en pacientes con respuesta insuficiente a FAME, o bien en AR activa, grave y progresiva en adultos no tratados previamente con FAME y en monoterapia en caso de intolerancia a MTX. Existen varios estudios pivotaes que han demostrado la eficacia de INF frente a placebo:

1. El estudio ATTRACT<sup>23</sup> se realizó en 428 pacientes con AR activa, a pesar del tratamiento con MTX, aleatorizados en 5 grupos: placebo más MTX; MTX más INF 3 mg/kg cada 8 semanas; MTX más INF 3 mg/kg cada 4 semanas; MTX más INF 10 mg/kg cada 8 semanas; MTX más INF 10 mg/kg cada 4 semanas, con un seguimiento durante 54 semanas. Los pacientes tratados con INF más MTX presentaron una sostenida reducción de los síntomas y signos de AR que fue significativamente mayor que la reducción asociada con MTX más placebo (51,8% frente a 17%). HAQ fue significativamente mejor con INF más MTX que con MTX solo. Además no hubo aumento de daño articular radiológico en el grupo INF + MTX.

2. El estudio ASPIRE<sup>24</sup> se realizó en 1.004 pacientes con AR activa precoz sin tratamiento previo con MTX ni otros biológicos. Todos recibieron MTX y placebo o INF 3 mg/kg

o 6 mg/kg. Los resultados a las 54 semanas fueron los siguientes: mayor proporción de pacientes que alcanzaron respuestas ACR 20, 50 y 70 en el grupo de INF más MTX que MTX solo, mejoría clínica, radiológica y funcional en el grupo de tratamiento combinado.

**Etanercept.** Proteína humana dimérica construida genéticamente por fusión del dominio extracelular soluble del receptor-2 del TNF humano (TNFR2/p75), unido al dominio Fc de la IgG1 humana. La dosis de uso es de 50 mg por vía subcutánea semanal o 25 mg dos veces a la semana. Su indicación terapéutica es en AR activa de moderada a grave en combinación con MTX, cuando la respuesta a FAME ha sido inadecuada. Puede administrarse como monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento continuo con MTX no sea apropiado.

En un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo realizado en 234 paciente con AR activa<sup>25</sup> que habían fracasado con el tratamiento previo con FAME, se administró ETN o placebo durante 6 meses. La respuesta ACR20 y 50 a los 3 y 6 meses fue mayor en el grupo ETN que en el grupo placebo. Un 15% de los pacientes que recibieron ETN alcanzaron una respuesta ACR 70 en el mes 3 y 6, en comparación con menos del 5% del grupo placebo. ETN fue significativamente mejor que el placebo en todos los componentes de los criterios de la ACR, así como en otras medidas

de actividad como la rigidez matutina. También se observó mejoría en la puntuación del cuestionario HAQ en los pacientes con ETN a los 3 y 6 meses en comparación con los pacientes control.

En otro ensayo realizado en 632 pacientes adultos con AR activa precoz sin tratamiento con MTX, se administró ETN frente a placebo durante 24 meses en asociación con MTX. A los 12 meses, un 44% de los pacientes grupo ETN alcanzaron una puntuación normal de HAQ, y se observó una disminución del daño radiológico.

**Adalimumab.** Es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une específicamente al TNF y neutraliza su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 del TNF en la superficie celular. También modula la respuesta biológica inducida o regulada por el TNF, incluyendo cambios en los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria. La dosis de uso es de 40 mg subcutáneo cada 15 días y está indicado en AR activa con respuesta insuficiente a FAME, incluyendo MTX, o como monoterapia en caso de intolerancia o cuando el tratamiento con MTX no sea posible.

El estudio ARMADA<sup>26</sup>, doble ciego de 24 semanas, aleatorizado, controlado con placebo en 271 pacientes con AR activa que fueron asignados al azar para recibir ADA (20 mg, 40 mg u 80 mg por vía subcutánea) o placebo cada dos semanas en combinación con dosis estables de MTX. En la semana 24, un porcentaje alto de pacientes en tratamiento con ADA más MTX lograron la respuesta ACR 20 (47,8%, 67,2% y 65,8%, con la dosis de 20 mg, 40 mg, 80 mg, respectivamente) que el grupo placebo más MTX (14,5%). Las tasas de respuesta ACR50 con ADA 20 mg, 40 mg y 80 mg (31,9%, 55,2% y 42,5%, respectivamente) fueron significativamente mayores que con placebo (8,1%). Los 40 mg y 80 mg de dosis de ADA se asociaron con una respuesta ACR70 (26,9% y 19,2%, respectivamente) que fue estadísticamente y significativamente mayor que con placebo (4,8%).

El estudio PREMIER<sup>27</sup> se realizó en 799 pacientes con AR de reciente comienzo, activa y agresiva que no habían recibido tratamiento previo con MTX. Fueron asignados al azar en tres grupos: a) placebo más MTX; b) ADA 40 mg) y c) ADA 40 mg más MTX. La combinación ADA más MTX fue superior tanto a MTX como a ADA solos en todos los resultados medidos. En el primer año, el 62% de los pacientes que recibieron el tratamiento combinado alcanzó una respuesta ACR50, en comparación con el 46 y el 41 % de los que recibieron MTX o ADA en monoterapia y resultados similares en las tasas de respuesta ACR20, ACR70, ACR90 al año y a los dos años. Hubo menos progresión radiográfica entre los pacientes del grupo de tratamiento de combinación. Después de dos años de tratamiento, el 49% de los pacientes que recibieron el tratamiento combinado había alcanzado la remisión de la enfermedad, con un DAS28 inferior a 2,6.

**Golimumab.** Anticuerpo monoclonal humano que forma complejos estables de gran afinidad con las dos formas bioactivas del TNF-alfa humano, la soluble y la transmembranosa, impidiendo así la unión del TNF-alfa a sus receptores. La

dosis de uso es de 50 mg mensuales por vía subcutánea, y está indicado en AR activa, de moderada a grave, en combinación con MTX, en pacientes adultos cuando la respuesta a los FAME, incluido MTX, ha sido inadecuada. Existen tres ensayos pivotaes en AR donde GOL demuestra su eficacia frente al placebo.

El ensayo GO-BEFORE<sup>28</sup> se realizó en 637 pacientes con AR activa sin tratamiento previo con MTX. Los pacientes se aleatorizaron en cuatro grupos: PBO más MTX; GOL 100 mg más PBO; GOL 50 mg más MTX y GOL 100 mg más MTX. El grupo GOL 50 mg más MTX alcanzó una mejor respuesta ACR50 que MTX solo y GOL 100 en monoterapia. Se demuestra que GOL 100 mg solo no es más eficaz que MTX oral solo y que GOL 100 mg más MTX no parece tener más eficacia que GOL 50 mg más MTX.

En el ensayo GO-FORWARD aleatorizaron a 444 pacientes con AR activa a pesar del tratamiento con MTX, en los mismos cuatro grupos que en el ensayo anterior. El tratamiento combinado con GOL más MTX fue significativamente mejor que MTX solo para obtener respuesta ACR20 en la semana 14 (55,6% frente a 33,1%). Esta mejoría en la respuesta ACR20 en la semana 14 se mantenía entre el grupo GOL 50 mg más MTX frente al de MTX (55,1% frente al 33,1%). También fue superior significativamente en mejorar la función física al conseguir una mejoría en la puntuación basal de la escala HAD-QI en la semana 24.

En el ensayo GO-AFTER<sup>29</sup> participaron 461 pacientes con AR activa a pesar de haber recibido tratamiento con algún anti-TNF. Se aleatorizaron en tres grupos: PBO, GOL 50 mg y GOL 100 mg. Una mayor proporción de pacientes alcanzó respuesta ACR20 en la semana 14 con GOL 100 mg y GOL 50 mg que con PBO (38% frente a 35% frente a 18%) y esta mejoría se mantiene en la semana 24. En los grupos combinados de GOL frente a PBO, los pacientes que recibieron previamente uno o dos anti-TNF (pero no los de tres) alcanzaron una respuesta ACR20 significativamente superior en la semana 14 (un anti-TNF: 38 frente a 20%; dos anti-TNF: 38 frente a 16%; tres anti-TNF: 14 frente a 14%). En los pacientes que solo habían recibido un anti-TNF la respuesta ACR20 no se veía afectada por el tipo de fármaco.

**Certolizumab pegol.** Es un anticuerpo humanizado en el que el fragmento Fab recombinante que reconoce el TNF se conjuga con una cadena de polietilenglicol. La pegilación del fragmento Fab aumenta su semivida y también puede disminuir su capacidad inmunogénica, sin alterar la afinidad ni la especificidad del anticuerpo. La dosis inicial recomendada es de 400 mg (2 inyecciones de 200 mg en el mismo día) en las semanas 0, 2 y 4, seguido de una dosis de mantenimiento de 200 mg cada 2 semanas subcutánea. Está indicado en AR activa de moderada a grave en pacientes adultos, cuando la respuesta a FAME, incluyendo MTX, haya sido inadecuada. Puede administrarse en monoterapia cuando exista intolerancia a MTX o cuando el tratamiento continuado con MTX no sea adecuado y en el tratamiento de la AR grave, activa y progresiva en adultos no tratados previamente con MTX u otros FAME.

En los ensayos RAPID 1<sup>30</sup> y RAPID 2<sup>31</sup>, CTZ mostró superioridad frente a placebo en pacientes con AR activa, con

una respuesta incompleta a MTX. Los pacientes recibieron CTZ más MTX o placebo más MTX durante un total de 52 semanas en el estudio RAPID 1 y durante 24 semanas en RAPID 2. En ambos estudios, en la semana 24 un porcentaje significativo de pacientes consiguieron un ACR 20 en comparación con el brazo placebo. También se observó una inhibición más pronunciada de la progresión radiológica.

### Antagonista de la IL-1: anakinra

Es una forma recombinante no glicosilada del antagonista del receptor de IL-1 que ejerce su acción de la misma forma que el antagonista endógeno. Se administra por vía subcutánea en una dosis de 100 mg/día. ANK ha mostrado ser eficaz y bien tolerado tanto en monoterapia como en combinación con MTX en dos estudios realizados con pacientes con AR, mostrando un índice de respuesta ACR20 a los 6 meses del 43% en monoterapia (27% con placebo) y del 42% en combinación (23% con MTX)<sup>32,33</sup>. Sin embargo, no ha logrado una aceptación extensa en la práctica clínica, porque puede ser menos efectivo que los anti-TNF en la AR.

### Anticuerpo monoclonal anti-CD20: rituximab

Anticuerpo monoclonal quimérico que al unirse a las células que expresan CD20 ocasiona la muerte celular mediante diversos mecanismos como lisis mediada por complemento, destrucción celular dependiente de anticuerpo e inducción de la apoptosis. La pauta en la AR son dos infusiones de 1.000 mg (el día 1 y 15) cada 6 meses. Está indicado en AR activa grave en pacientes que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a FAME, incluyendo uno o más tratamientos con anti-TNF.

El estudio DANCER<sup>34</sup> demostró la superioridad de RTX frente a placebo en pacientes con AR activa resistente a MTX o podrían haber fracasado con otros FAME, incluso biológicos, en combinación con diferentes pautas de GC. La respuesta ACR 20 en la semana 24 fue del 54% en el grupo RTX frente al 28% del grupo placebo.

En el estudio REFLEX<sup>35</sup> participaron pacientes con AR activa con respuesta inadecuada o con intolerancia a algún anti-TNF. La respuesta ACR 20 en la semana 24 fue del 51% en el grupo RTX frente al 18% del grupo placebo.

### Proteína de fusión moduladora de la actividad de las células T: abatacept

ABT modula selectivamente una señal coestimuladora clave que es necesaria para la activación completa de los linfocitos T que expresan CD28. La activación completa de los linfocitos T requiere dos señales proporcionadas por las células presentadoras de antígeno: el reconocimiento de un antígeno específico por un receptor del linfocito T (señal 1) y una segunda señal coestimuladora. Una vía de coestimulación mayor implica la unión de moléculas CD80 y CD86 sobre la superficie del antígeno presentador de células al receptor de CD28 en los linfocitos T (señal 2). ABT inhibe selectivamente esta vía de coestimulación mediante su unión específica a CD80 y CD86. Se dispone de dos vías de administración: vía subcutánea en dosis de 125 mg semana y la vía intravenosa en dosis de 10 mg/kg/ mes, días 0, 15, 29 y posteriormente

cada 28 días. Está indicado en AR de moderada a grave, en combinación con MTX, en pacientes adultos con respuesta inadecuada a un tratamiento previo con uno o más FAME, incluyendo MTX o un inhibidor del TNF alfa.

En el estudio AIM<sup>36</sup> participaron pacientes con AR activa a pesar del tratamiento con MTX. La tasa de respuesta ACR 20 fue del 68% en el grupo ABT frente al 40% del grupo placebo a los 6 meses, que asciende al 73% frente al 40% en el primer año y se mantiene hasta los 5 años de tratamiento. Asimismo, se observa menor progresión radiológica a los 5 años.

El estudio ATTAIN<sup>37</sup> demuestra unas tasas de respuesta significativamente más altas en los pacientes tratados con ABT que en los tratados con placebo en pacientes con AR que habían fracasado al menos con un anti-TNF.

### Antagonista de IL-6: tocilizumab

Anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante humanizado antirreceptor de la IL-6 humana, producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante. También disponemos de dos formatos de administración: vía intravenosa en dosis de 8 mg/kg al mes, y la dosis subcutánea en dosis de 162 mg/semana. TCZ está indicado en AR grave, activa y progresiva en combinación con MTX en adultos no tratados previamente con MTX, AR activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a un tratamiento previo con uno o más FAME o con anti-TNF. Puede ser administrado como monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento continuado con MTX es inadecuado.

El estudio AMBITION<sup>38</sup> demuestra la superioridad de la monoterapia con TCZ frente a MTX (70 frente a 53%) en pacientes con AR activa, sin fracaso previo a MTX u otro biológico, mientras que el estudio OPTION<sup>39</sup> demuestra la eficacia de TCZ más MTX en comparación con placebo (59 frente a 26%), en pacientes con AR activa con respuesta inadecuada a MTX.

El estudio LITHE<sup>40</sup> demuestra la protección frente al daño estructural a las 52 semanas. Muestra una inhibición de la progresión radiológica en comparación con el grupo placebo.

## Estrategias en el tratamiento de la artritis reumatoide

### Estrategia *treat to target*

La estrategia *treat to target* o T2T, que podría traducirse como «tratamiento por objetivos», es una iniciativa promovida y consensuada por la comunidad reumatológica a nivel internacional propuesta en el año 2010<sup>41</sup> y se basa en tratar a los pacientes con AR para alcanzar un objetivo terapéutico concreto, que idealmente se considera la remisión clínica (DAS 28 menor de 2,6) o, en su defecto, el mantenimiento de la enfermedad con una actividad lo más baja posible (DAS 28 menor de 3,2). Para ello debe medirse en cada visita el grado de actividad de la enfermedad con índices compues-

tos que incluyan recuentos articulares, y el clínico debe actuar en consecuencia, ajustando la medicación, si la meta no se ha alcanzado. La propuesta presenta un algoritmo donde se enfatiza la importancia de alcanzar la meta y sugiere la periodicidad de las visitas (cada mes en casos con mucha actividad clínica y cada 3 meses una vez que se alcanza la meta). El algoritmo puntualiza la importancia de alcanzar y mantener la meta. Esta estrategia es flexible, pues en alguno de los puntos menciona la importancia de tomar en cuenta la comorbilidad que puede hacer que la meta estricta no se alcance en ciertos pacientes por el riesgo adicional que pudiera implicar la polifarmacia y los efectos secundarios. También enfatiza la importancia de medir funcionalidad y daño estructural<sup>42</sup>.

En la tabla 3 se resumen las recomendaciones en la estrategia T2T para el control, seguimiento y objetivo de tratamiento en la AR<sup>41</sup>.

### Crterios de remisión ACR/EULAR

La definición de remisión según los criterios ACR/EULAR publicados en el año 2011 sería la siguiente: 1 o menos, articulación dolorosa; 1 o menos, articulación tumefacta; PCR igual o menor a 1 mg/dl y evaluación global del paciente 1 o inferior (en una escala de 0-10). Se deben cumplir los cuatro criterios para considerar la remisión o si utilizamos el SDAI que este sea igual o inferior a 3,3. En la tabla 4 se resumen las recomendaciones EULAR para el manejo de la AR publicadas en el año 2013<sup>7</sup>.

### Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de las terapias biológicas

En el año 2014, se publicó la quinta actualización elaborada por la Sociedad Española de Reumatología sobre el manejo terapéutico de la AR, donde no solo recoge los principales aspectos del control y del tratamiento con fármacos biológicos, sino que también incide sobre aspectos importantes en el manejo de la AR, como el diagnóstico precoz, los objetivos terapéuticos, el uso de FAME sintéticos y las comorbilidades. Dichas recomendaciones vienen resumidas en la tabla 5. A partir de estas recomendaciones se ha elaborado un algoritmo terapéutico (fig. 1) que presenta de forma resumida la aproximación al tratamiento tras el diagnóstico de AR<sup>43</sup>.

### Terapia no farmacológica de la artritis reumatoide

Además del tratamiento farmacológico para conseguir un estado de remisión de la enfermedad, es imprescindible un programa de gestión integral que incluya medidas para prevenir y tratar la discapacidad como consecuencia de la enfermedad y para reducir otros riesgos de la enfermedad y las complicaciones de las terapias inmunosupresoras.

TABLA 3

#### Recomendaciones en la estrategia T2T para el control y seguimiento del tratamiento en la artritis reumatoide (AR)

1. El objetivo primario para el tratamiento de la AR debe ser un estado de «remisión» de la enfermedad
2. La «remisión clínica» se define como el estado de ausencia de signos y síntomas de actividad inflamatoria. Los estudios demuestran que al tratar la enfermedad precozmente se tienen mejores desenlaces clínicos, funcionales y radiológicos
3. Un nivel bajo de actividad de la enfermedad puede ser una alternativa aceptable como blanco terapéutico en la AR establecida, ya que en pacientes con AR de larga evolución la remisión como objetivo de tratamiento podría no ser real
4. Hasta que se logre el objetivo terapéutico deseado, es decir la remisión, la terapia debe ser ajustada al menos cada 3 meses
5. La medición de la actividad de la enfermedad debe ser obtenida y documentada regularmente: mensualmente en pacientes con alta o moderada actividad de la enfermedad y cada 3-4 meses en pacientes con baja actividad de la enfermedad
6. En la práctica clínica habitual es necesario el uso de los índices validados de actividad de la enfermedad, lo que incluye contajes articulares, para guiar las decisiones terapéuticas
7. Los cambios estructurales y el daño funcional y radiológico deberían ser tenidos en cuenta cuando se tomen decisiones clínicas, además del uso de los índices de actividad o estado de la enfermedad
8. Esta estrategia terapéutica debe mantenerse a lo largo del curso de la enfermedad. Únicamente una remisión persistente podría parar el daño radiológico
9. La elección del índice de actividad de la enfermedad a usar y el valor del objetivo terapéutico pueden ser influenciados por comorbilidades o enfermedades asociadas, otros factores del paciente y el riesgo de efectos adversos de los medicamentos. Por ejemplo, el contaje articular y la evaluación de la actividad de la AR del paciente pueden ser influenciados por enfermedades como, por ejemplo, la fibromialgia
10. El paciente tiene que ser apropiadamente informado acerca del objetivo específico de tratamiento y de la estrategia planeada para alcanzarlo bajo la supervisión del reumatólogo

Fuente: Smolen JS, et al<sup>41</sup>.

### Educación

Al tratarse de una enfermedad crónica, un aspecto importante es que el paciente acepte su enfermedad, aprenda a vivir con ella y se transforme en un colaborador activo en su tratamiento y en la toma de decisiones. Para ello, es primordial que el equipo de salud se involucre en la educación del paciente y su familia, informándoles de su enfermedad, así como dar apoyo psicológico durante el proceso de la enfermedad.

### Reposo y ejercicio físico

Es bien conocido que la AR produce fatiga y que el rendimiento de muchas tareas normales se ve afectado en los pacientes con AR. El reposo de una articulación inflamada, así como el descanso sistémico, como una siesta de dos horas, puede ser beneficioso, siempre que estos periodos de descanso se alternen con el ejercicio físico.

Asimismo, el dolor y la rigidez a menudo conllevan que los pacientes eviten el uso de las articulaciones afectadas. Esta falta de uso puede dar como resultado una pérdida de la movilidad de las articulaciones, contracturas y atrofia muscular. En la actualidad, el ejercicio físico, incluyendo ejercicios aeróbicos y/o de fortalecimiento muscular (ya sea isotónicos, isométricos o isocinéticos) realizados 1 o 2 veces por semana, constituye una importante intervención terapéutica en pacientes con AR, previniendo el deterioro muscular, manteniendo rangos articulares, aumentando la función y flexibili-

TABLA 4

**Actualización de las recomendaciones EULAR (2013)**

1. El tratamiento con FAME debe iniciarse tan pronto como se realice el diagnóstico de la AR
2. En todos los pacientes, el tratamiento debe estar dirigido para alcanzar el estado de remisión o de baja actividad de la enfermedad
3. La monitorización debe ser frecuente, cada 1-3 meses, en caso de enfermedad activa. La terapia debe ajustarse si no hay mejoría tras 3 meses desde el inicio del tratamiento o si el objetivo no se ha llegado a alcanzar antes de los 6 meses
4. Metotrexato debe ser la primera estrategia terapéutica en pacientes con AR activa
5. En casos de contraindicación al uso de metotrexato o intolerancia, sulfasalacina o leflunomida deben considerarse como parte de la estrategia de tratamiento
6. En pacientes sin FAME, independientemente del uso de glucocorticoides, deben usarse FAME en monoterapia o terapia combinada
7. Los glucocorticoides en dosis bajas deben considerarse como parte de la estrategia inicial de tratamiento, en los 6 primeros meses de tratamiento (en combinación con uno o más FAME sintéticos) pero, tan pronto como sea posible clínicamente, se debe bajar la dosis
8. Si el objetivo del tratamiento no se alcanza con la primera estrategia con un FAME sintético, en ausencia de factores de mal pronóstico, se debe considerar el cambio a otro FAME sintético, pero cuando existen factores de mal pronóstico, debe considerarse la adición de un FAME biológico
9. En los pacientes que responden insuficientemente a metotrexato y/o a otros FAME sintéticos, con o sin glucocorticoides, debe iniciarse tratamiento con FAME biológicos en combinación con metotrexato (inhibidores de TNF, abatacept o tocilizumab o rituximab, este último bajo ciertas circunstancias)
10. Si un primer FAME biológico falla, los pacientes deben ser tratados con otro FAME biológico; Si una primera terapia con inhibidores de TNF ha fracasado, los pacientes pueden recibir otro inhibidor de TNF o un agente biológico con otro mecanismo de acción diferente.
11. Tofacitinib puede ser considerado después de que el tratamiento biológico ha fallado
12. Si un paciente está en remisión persistente, después de bajar la dosis de glucocorticoides, se puede considerar disminuir la dosis del FAME biológico, especialmente si este tratamiento está en combinación con otro FAME sintético
13. En los casos de remisión sostenida a largo plazo, podría considerarse una reducción cautelosa de la dosis de los FAME sintéticos, tras una decisión conjunta entre el paciente y el médico
14. Cuando es necesario ajustar la terapia, deben tenerse en cuenta factores distintos de la actividad de la enfermedad, como la progresión del daño estructural, las comorbilidades y otros problemas de seguridad

AR: artritis reumatoide; FAME: fármacos modificadores de la enfermedad; TNF: factor de necrosis tumoral.  
Fuente: Smolen JS, et al<sup>7</sup>.

dad articular, disminuyendo el dolor, aumentando la capacidad aeróbica y el equilibrio y disminuyendo los riesgos de caída<sup>44</sup>. Este último se debe a la mejoría de la función neuromuscular, lo cual es de particular interés debido al importante riesgo de fracturas causadas por la osteoporosis presente en pacientes con AR<sup>45</sup>.

## Rehabilitación

La rehabilitación comprende la evaluación, prevención y tratamiento de la discapacidad, con el objetivo de facilitar, mantener o devolver el mayor grado de capacidad funcional e independencia posible. Su finalidad principal en la AR es tratar las consecuencias de la enfermedad (dolor, debilidad muscular, limitación en las actividades diarias) y prevenir el deterioro funcional. Debe iniciarse en la fase precoz de la enfermedad conjuntamente con el tratamiento farmacológico. Las medidas son encaminadas a mejorar la calidad de vida del paciente mediante técnicas terapéuticas y ejercicios, así como el suministro de ayudas técnicas y otros dispositivos complementarios como prótesis y ortosis.

TABLA 5

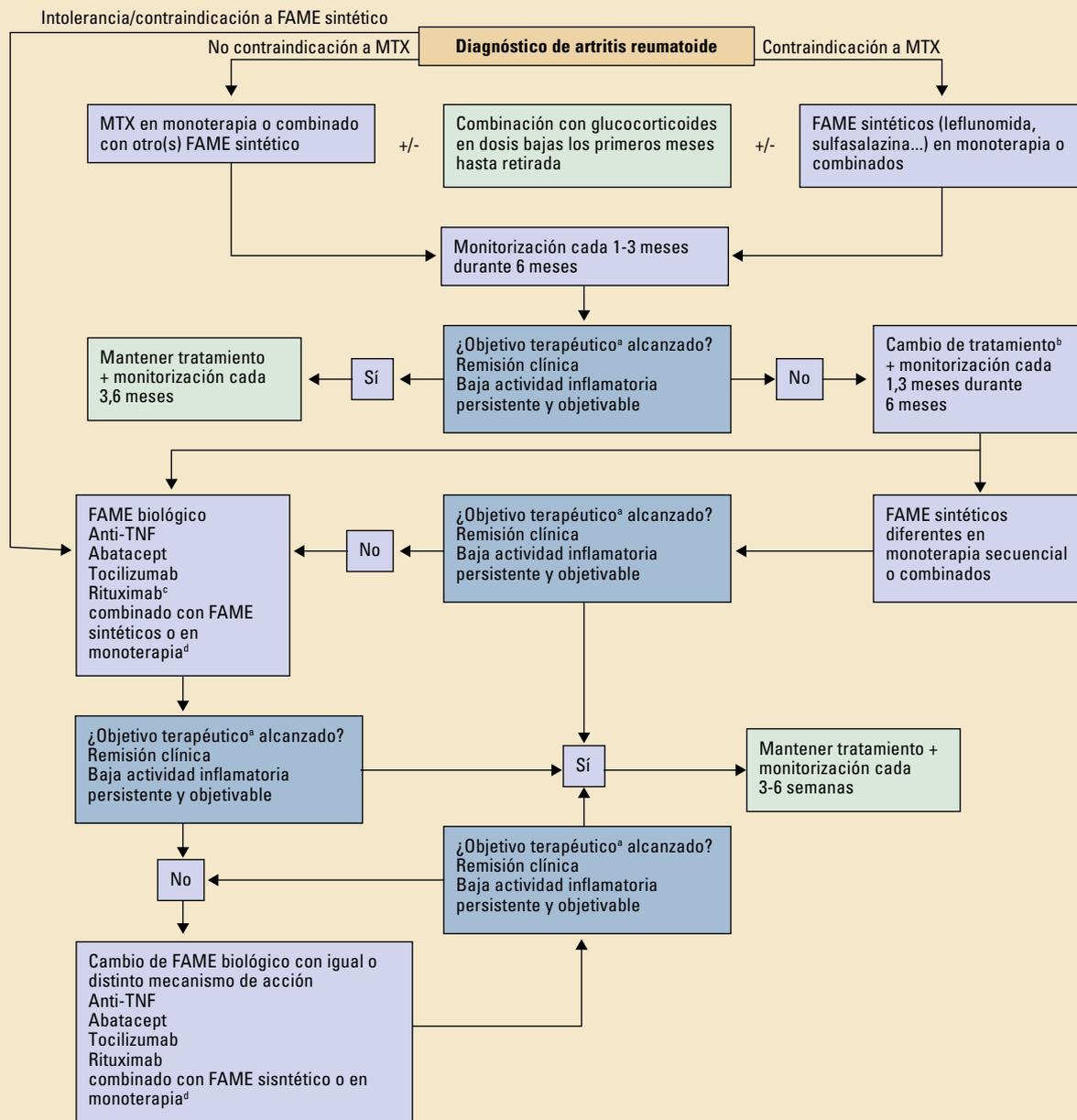
**Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre el manejo y uso de fármacos en la artritis reumatoide (2014)**

1. Se recomienda el inicio de tratamiento con FAME sintéticos en cuanto se realice el diagnóstico de AR
2. Se recomienda, como objetivo terapéutico, obtener un estado de remisión clínica o, en su defecto, un grado de baja actividad inflamatoria de forma persistente, evaluado por índices objetivos y validados
- 3a. Se recomienda la monitorización frecuente de la actividad de la enfermedad en pacientes con AR
- 3b. Dicha frecuencia será cada 1-3 meses si la enfermedad está activa, se ha iniciado un nuevo tratamiento o no se ha alcanzado el objetivo terapéutico
- 3c. Dicha frecuencia será cada 3-6 meses una vez alcanzado el objetivo terapéutico
- 3d. Se debe adecuar el tratamiento con FAME a los 3 meses del inicio de la última pauta de tratamiento si no hay mejoría, y a los 6 meses si no se ha alcanzado el objetivo terapéutico
4. Se recomienda incluir metotrexato en la estrategia terapéutica inicial de los pacientes con AR
- 5a. En los casos en que exista una contraindicación a metotrexato, se recomienda iniciar el tratamiento con otros FAME sintéticos, de los cuales el más utilizado en nuestro país es leflunomida
- 5b. Sulfasalazina es también una alternativa terapéutica eficaz
- 6a. Se recomienda el uso de FAME sintéticos, ya sea en monoterapia o en terapia combinada, en los pacientes con AR que no los hayan tomado previamente
- 6b. Esta recomendación es independiente del uso concomitante de glucocorticoides
7. Se recomienda el uso de bajas dosis de glucocorticoides en el tratamiento inicial de la AR (en combinación con uno o más FAME sintéticos) durante los primeros meses, y reducir la dosis progresivamente con el objetivo de su retirada definitiva
8. Cuando el objetivo terapéutico no se ha alcanzado con la primera estrategia de uso de un FAME sintético, se pueden utilizar otros FAME sintéticos en terapia secuencial o combinada o añadir un biológico en función de las características del paciente y la presencia de factores de mal pronóstico
9. En pacientes con AR activa en los que se considere indicado comenzar terapia con un biológico se pueden utilizar, en combinación con metotrexato, otros FAME sintéticos, fármacos anti-TNF, abatacept, tocilizumab o, en determinadas circunstancias, rituximab
10. En pacientes con intolerancia o contraindicación a FAME sintéticos se puede utilizar tratamiento biológico en monoterapia. En este caso se puede considerar como opción preferente tocilizumab
- 11a. Se recomienda que, después del fracaso con un primer FAME biológico, el paciente sea tratado con otro FAME biológico
- 11b. Si el primero ha sido un anti-TNF, el paciente puede recibir otro anti-TNF u otro FAME biológico con un mecanismo de acción diferente
- 12a. En pacientes con AR establecida en remisión o baja actividad persistente se puede considerar reducir progresivamente las dosis de biológico, sobre todo si están tratados en combinación con FAME sintéticos
- 12b. No se recomienda la suspensión del tratamiento biológico sin reducción previa por el alto riesgo de recaída
13. A la hora de definir el objetivo terapéutico y la estrategia de tratamiento, incluidos los ajustes de dosis, además de los parámetros de actividad de la enfermedad y de la progresión del daño estructural, se deben tener en cuenta la presencia de comorbilidades y la seguridad del fármaco

AR: artritis reumatoide; FAME: fármacos modificadores de la enfermedad; TNF: factor de necrosis tumoral.  
Fuente: Sanmartín R, et al<sup>43</sup>.

## Termoterapia

Entendida como el uso de calor o frío. El calor puede ser superficial como el que se obtiene con paquetes calientes, lámparas de rayos infrarrojos, hidroterapia y parafina. Este calor penetra unos pocos milímetros y permite elevar el umbral del dolor, produce sedación y analgesia, disminuye la rigidez articular y el espasmo muscular. La combinación de parafina y ejercicios activos son eficaces para limitar el dolor. El calor profundo puede ser útil en las articulaciones no inflamadas para disminuir las contracturas y mejorar los arcos de movimiento. Ambas modalidades de calor incrementan la temperatura intraarticular. El frío disminuye el dolor y es útil para reducir la inflamación en las articulaciones, es poco tolerado por los pacientes y no se debe utilizar en pacientes con



**Fig. 1. Algoritmo terapéutico de la artritis reumatoide.** FAME: fármacos modificadores de la enfermedad; MTX: metotrexato; TNF: factor de necrosis tumoral. <sup>a</sup>Definir el objetivo terapéutico y la estrategia de tratamiento considerando la actividad inflamatoria, la progresión del daño estructural, la presencia de comorbilidades y la seguridad del fármaco. <sup>b</sup>Valorar la presencia de factores de mal pronóstico para definir si el próximo paso debe ser un FAME sintético (secuencial o combinado) o un FAME biológico. <sup>c</sup>Rituximab solo en condiciones especiales, ya que no está aprobado como primera línea de biológico. <sup>d</sup>En pacientes con intolerancia o contraindicación a FAME sintéticos se puede considerar como opción preferente tocilizumab. <sup>e</sup>Se puede considerar la reducción progresiva de la dosis de FAME biológico. No se recomienda suspender la terapia biológica sin reducción previa por el alto riesgo de recaída.

fenómeno de Raynaud. Un metaanálisis evaluó el beneficio de diferentes opciones de termoterapia en pacientes adultos con AR<sup>46</sup>, incluyendo 7 ensayos clínicos, con un total de 328 pacientes. No se observaron efectos significativos de las aplicaciones de calor o frío en medidas de evaluación objetiva de la enfermedad, como inflamación articular, uso de medicamentos y rango de movilidad, y tampoco se observaron efectos perjudiciales de la terapia.

**Estimulación eléctrica transcutánea**

Se utiliza para disminuir el dolor localizado en una articulación o cuando esta alteración se acompaña de una neuropatía. Se ha demostrado una disminución del dolor en pacientes que utilizan la estimulación eléctrica transcutánea en el antebrazo y el muslo cuando realizan las actividades de la vida diaria, sin embargo es una mejoría transitoria.

## Ultrasonido, electroestimulación muscular y magnetoterapia

Los datos son aún insuficientes para recomendarlos de forma habitual, pero deberían considerarse en casos seleccionados que no han respondido a otras alternativas.

## Ortesis y férulas

En las fases de inflamación activa, con el objetivo principal de evitar el dolor y reducir la inflamación, se pueden utilizar ortesis estáticas, al principio todo el día y después solamente de noche. Si el paciente tiene problemas funcionales se pueden asociar durante el día, a tiempo parcial, ortesis funcionales adaptadas al problema específico y al área anatómica que interfiere con la función.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
  - ✓ Ensayo clínico controlado
  - ✓ Epidemiología
  - ✓ Artículo de revisión
  - ✓ Guía de práctica clínica
1. McInnes IB, O'Dell JR. State-of-the-art: rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1898.
  2. Rheumatoid arthritis. Klareskog L, Catrina AL, Paget S. *Lancet.* 2009;373:659.
  3. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2010;376:1094.
  4. Van Nies JA, Tsonaka Rh, Gaujoux-Viala C, Fautrel B4, van der Helm-van Mil AH. Evaluating relationships between symptom duration and persistence of rheumatoid arthritis: does a window of opportunity exist? Results on the Leiden early arthritis clinic and ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:806.
  5. Guía clínica Artritis Reumatoide. Minsal 2013-2014.
  6. Aguilar MD, Carmona L, Lázaro de Mercado P, et al. Actualización de la Guía de Práctica Clínica para el manejo de la Artritis Reumatoide en España. 2007. Disponible en: <http://www.guiasalud.es/newCatalogo.asp>
  7. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2013; 0:1-18.
  8. Tornero J. Fármacos en el tratamiento de la artritis reumatoide. *Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha (SESCAM).* 2008;IX(5):1-8. Disponible en: [http://sescam.jccm.es/web1/profesionales/farmacologia/uso-Racional/documentos/IX\\_05\\_ArtritisReumatoide.Pdf](http://sescam.jccm.es/web1/profesionales/farmacologia/uso-Racional/documentos/IX_05_ArtritisReumatoide.Pdf)
  9. Jain R, Lipsky PE. Treatment of rheumatoid arthritis. *Med Clin North Am.* 1997;81:57.

10. Kirwan JR, Bijlsma JW, Boers M, Shea BJ. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;CD006356.
11. Sierra HA, Roganovich JM, Rizzo LFL. Glucocorticoides: paradigma de medicina traslacional de lo molecular al uso clínico. *Medicina (Buenos Aires).* 2012;72:158-70.
12. Verstappen SM, McCoy MJ, Roberts C, Dale NE, Hassell AB, Symmons DP; STIVEA investigators. Beneficial effects of a 3-week course of intramuscular glucocorticoid injection in patients with very early inflammatory polyarthritis: results of the STIVEA trial. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:503.
13. Bohórquez A, Turrión A, Movasat A, Álvarez Mon M. Actualización en el tratamiento de la artritis reumatoide C. *Medicine.* 2014;11(69):4112-21.
14. Chara L, Sánchez-Atrio A, Pérez A, Cuende E, Albarrán F, Turrión A, et al. Monocyte populations as markers of response to adalimumab plus MTX in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(4):R175.
15. Cutolo M, Bolosiu H, Perdriset G; LEADER Study Group. Efficacy and safety of leflunomide in DMARD-naïve patients with early rheumatoid arthritis: comparison of a loading and a fixed-dose regimen. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(6):1132-40.
16. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, Kaltwasser JP, Dawes PT, Gómör B, et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39:655.
17. Osiri M, Shea B, Robinson V, Suarez-Almazor M, Strand V, Tugwell P, et al. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol.* 2003;30:1182.
18. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, Drymalski W, Palmer W, Eckhoff PJ, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med.* 1996;334:1287.
19. Wasko MC, Hubert HB, Lingala VB, Elliott JR, Luggen ME, Fries JF, et al. Hydroxychloroquine and risk of diabetes in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA.* 2007;298:187.
20. Tam LS, Gladman DD, Hallett DC, Rahman P, Urowitz MB. Effect of antimalarial agents on the fasting lipid profile in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2000;27:2142.
21. Hernández C, Martínez-Prada C. Uso de fármacos modificadores de la enfermedad en artritis reumatoide. *Inf Ter Nac Salud.* 2009;33(4):99-109. Disponible en: [http://www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/recursos\\_propios/infMedic/docs/vol33\\_4FarmacosArtritisReu.pdf](http://www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/vol33_4FarmacosArtritisReu.pdf)
22. Eular Textbook on Rheumatic Disease. Edición en español; vol 3. Inflammatory arthropathies. 2014. p. 50-75.
23. Lipsky PE, Van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group.* *N Engl J Med.* 2000;343(22):1594-602.
24. St Clair EW, Van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. Active controlled study of patients receiving infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis of early onset study group. *Arthritis Rheum.* 2004; 50(11):3432-43.
25. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1999;130(6):478-86.
26. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48(1):35-45.
27. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):26-37.
28. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, Hsia EC, Strusberg I, Durez P, et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(8):2272-83.
29. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewé R, Matteson EL, Wollenhaupt J, Gaylis N, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-ATHER study): a multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet.* 2009;374(9685):210-21.
30. Keystone E, Heijde D, Mason D Jr, Landewé R, Vollenhoven RV, Combe B, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum.* 2008;58(11):3319-29.

31. Smolen J, Landewé R, Mease P, Brzezicki J, Mason D, Luijckens K, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):797-804.
32. Bresnahan B, Alvaro-García JM, Cobby M, Doherty M, Domljan Z, Emery P, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum*. 1998;41:2196-204.
33. Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weinblatt ME, Moreland LW, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2002;46:614-24.
34. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54(5):1390-400.
35. Cohen SB, Emery P, Grewald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. REFLEX Trial Group. *Arthritis Rheum*. 2006;54(9):2793-806.
36. Kremer JM, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, Szechinski J, Westhovens R, et al. Long-term safety, efficacy and inhibition of radiographic progression with abatacept treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: 3-year results from the AIM trial. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(10):1826-30.
37. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med*. 2005;353(11):1114-23.
38. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gómez-Reino JJ, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):88-96.
39. Smolen J, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *OPTION Investigators. Lancet*. 2008;371(9617):987-97.
40. Fleischmann RM, Halland AM, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Mela C, Vernon E, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage and improves physical function in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to methotrexate: LITHE study 2-year results. *J Rheumatol*. 2013;40(2):113-26.
41. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:631-7.
42. Cardiel MH. Estrategia «treat to target» en la artritis reumatoide: beneficios reales. *Reumatol Clin*. 2013;9(2):101-5.
43. Sanmartín R, García-Rodríguez S, Alvaro-Gracia JM, Andreud JL, Balsa A, Cáliz R, et al. Actualización 2014 del documento de consenso de la sociedad española de Reumatología sobre el uso de las terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2015;11(5):279-94.
44. Woolf-May K. Prescripción de ejercicio: fundamentos fisiológicos: guía para profesionales de la salud, del deporte y del ejercicio físico. Madrid: Elsevier Masson; 2008. p. 284.
45. Baillet A, Vaillant M, Guinot M, Juvin R, Gaudin P. Efficacy of resistance exercises in rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatol Oxf Engl*. 2012;51(3):519-27.
46. Robinson V, Brosseau L, Casimiro L, Judd M, Shea B, Wells G, et al. Thermotherapy for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2):CD002826.