

Uso de fármacos modificadores de la enfermedad en artritis reumatoide

César Hernández García. Facultativo Especialista de Área. Servicio de Reumatología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. Profesor Asociado de Medicina, Universidad Complutense, Madrid.

Cristina Martínez-Prada. Facultativo Especialista de Área. Servicio de Reumatología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

RESUMEN

El tratamiento de la artritis reumatoide ha cambiado por el reconocimiento de que el daño articular comienza precozmente, que a mayor evolución menor es la probabilidad de respuesta y que es difícil definir patrones de riesgo individuales. Todo paciente con enfermedad activa debe ser tratado con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) precozmente. El objetivo es conseguir la remisión o un estado de mínima actividad inflamatoria. Los FAME son fármacos de acción lenta que evitan o previenen la progresión del daño estructural. No existen muchos ensayos clínicos que comparen la eficacia y seguridad de los FAME entre sí y los estudios de coste/efectividad son también escasos. Los FAME no biológicos se caracterizan por modular la respuesta del sistema inmunológico con un mecanismo de acción amplio y no del todo bien conocido. Los fármacos biológicos son anticuerpos o proteínas de fusión con una acción específica sobre una diana específica promoviendo el bloqueo de una molécula, de su receptor o la lisis de un subgrupo celular.

PALABRAS CLAVE: Artritis reumatoide. Fármacos. Revisión.

ABSTRACT

Treatment of rheumatoid arthritis has change because of recognition that joint damage occurs early in the course of disease, that long disease duration lessens the probability of response to treatment and difficulties to define individual patterns of risk. Therefore, any individual with active disease should be treated with disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) as soon as possible. The goal is to achieve remission of disease or a state of minimum inflammatory activity. DMARDs are slow acting drugs that prevent or slow progression of structural damage. There are not many clinical trials comparing safety and efficacy of DMARDs among them, and cost/effectiveness studies are also rare. Non-biologic DMARDs modulate immune response thorough a wide range of action mechanisms not always well documented. Biologic DMARDs are antibodies or fusion proteins with a specific action over a specific target promoting blockage of a molecule, its receptor, or lysis of a cellular subgroup.

KEY WORDS: Rheumatoid arthritis. Drugs. Review.

Inf Ter Nac Salud 2009; 33: 99-109.

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica, de etiología autoinmune y causa desconocida, caracterizada por la inflamación persistente de la membrana sinovial de las articulaciones. La inflamación mantenida puede causar destrucción del cartílago articular, erosiones óseas y pérdida de la integridad articular por lo que se trata de una enfermedad con un gran potencial discapacitante, estimándose que

entre el 15% y el 20% de los pacientes diagnosticados recientemente requerirán una artroplastia por destrucción articular en un plazo de 5 años⁽¹⁾. Afecta a aproximadamente a un 0,5% de la población general⁽²⁾, con una relación mujer/varón de 8:2. Desde el punto de vista del paciente, la AR tiene un gran impacto sobre su calidad de vida y origina un coste económico personal y familiar importante. Desde el punto de vista de la sociedad, los costes derivados de la AR en España –previos a la introducción de los nuevos fármacos

biológicos— superaban en 2001 los 2.250 millones de euros con un coste anual por paciente los 10.700 euros⁽³⁾. El coste de tratar a un paciente con AR es el triple del necesario para un individuo de la misma edad y sexo, y hasta un 5% de todas las incapacidades laborales permanentes en España se deben directamente a esta enfermedad⁽⁴⁾. De todo ello puede deducirse que la AR constituye un problema relevante para el paciente, sus familiares, el Sistema Nacional de Salud, y la sociedad en su conjunto.

Aspectos generales del tratamiento de la artritis reumatoide

La AR se ajusta muy bien al modelo biopsicosocial de enfermedad crónica y su tratamiento debe abordar desde un punto de vista multidisciplinario todas las necesidades de los pacientes. Sin embargo, a los efectos de esta revisión, nos centraremos en el tratamiento farmacológico de la enfermedad, y más concretamente en los llamados fármacos modificadores de la enfermedad (FAME).

El tratamiento de la AR se basó durante años en la célebre pirámide terapéutica en la que el paciente se ganaba con el tiempo, el dolor y la inflamación de sus articulaciones el acceso, generalmente tardío, a los FAME. La constatación del fracaso de este esquema de manejo, junto a otros factores, ha llevado en los últimos 20 años al abandono progresivo de esta pirámide con el objetivo de buscar desde las primeras fases de la enfermedad la remisión de la misma o, alternativamente, conseguir un estado de mínima actividad inflamatoria posible. Para ello, toda artritis de reciente comienzo debe ser considerada como una prioridad diagnóstica, la derivación de estos pacientes al especialista no debe demorarse más allá de dos semanas, y se debe acometer un tratamiento que incluya el uso de cualquiera de los FAME disponibles a la mayor brevedad posible, óptimamente en los tres meses del inicio de los síntomas⁽⁵⁾.

Modalidades de tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide

El abordaje farmacológico de una AR de inicio incluye el uso de fármacos dirigidos al control de los síntomas a corto plazo y el inicio simultáneo de una estrategia de FAME.

Los *fármacos modificadores de los síntomas* (analgésicos y AINEs) tienen un efecto rápido a corto plazo, pero no modifican el curso clínico de la enfermedad ni evitan la progresión del daño estructural. Los FAME van más allá del mero control sintomático, son fármacos de acción lenta aunque más o menos duradera, evitan la progresión del daño estructural y, eventualmente, inducen la remisión o curación de la enfermedad. Los corticosteroides se han clasificado durante años entre los modificadores de los síntomas por su rápido inicio de acción y su capacidad de modificar los síntomas a muy corto plazo, pero actualmente se ha demostrado que tienen también un notable efecto sobre la progresión del daño estructural por lo que, sin ser para muchos un FAME, sí que comparte con ellos muchas de sus características más importantes. Por este motivo, son una modalidad de tratamiento farmacológico que se encuentra a caballo entre modificadores de los síntomas y FAME cuyo uso bien controlado tiene un papel muy relevante en el tratamiento de la enfermedad.

Elección del tratamiento

El listado de FAME disponibles para el tratamiento de la AR es amplio (Tabla I) y se va a ampliar aun más en el futuro más próximo. En líneas generales, todos los FAME han demostrado ser más eficaces que el placebo en los ensayos clínicos y más o menos similares entre sí⁽⁶⁾. No existen muchos ensayos clínicos que hayan comparado la eficacia y seguridad de los FAME entre sí, y los estudios de coste/efectividad son también escasos. La realidad además del uso combinado de diferentes FAME, hace que las posibilidades de tratamiento sean muy numerosas. *¿Cómo elegir entonces un FAME o combinación de FAME en un determinado paciente?* La contestación está en la evaluación de factores como la gravedad de la enfermedad, los potenciales beneficios y efectos adversos de la medicación, el momento evolutivo de la enfermedad, la conveniencia y preferencias del paciente, la experiencia del médico, así como la respuesta previa a otros tratamientos. En general, no es tan importante la elección del fármaco inicial como asegurar un sistema de seguimiento y monitorización de la respuesta al mismo que garantice que, si no se obtienen los beneficios esperados en un periodo breve de tiempo, se tomen las medidas oportunas cambiando de FAME o añadiendo un nuevo FAME. Con esta estrategia de tratamiento denominada de “control estricto” es con la que se han obtenido los mejores resultados clínicos y las tasas de remisión de la enfermedad más altas, especialmente en AR de reciente comienzo (6).

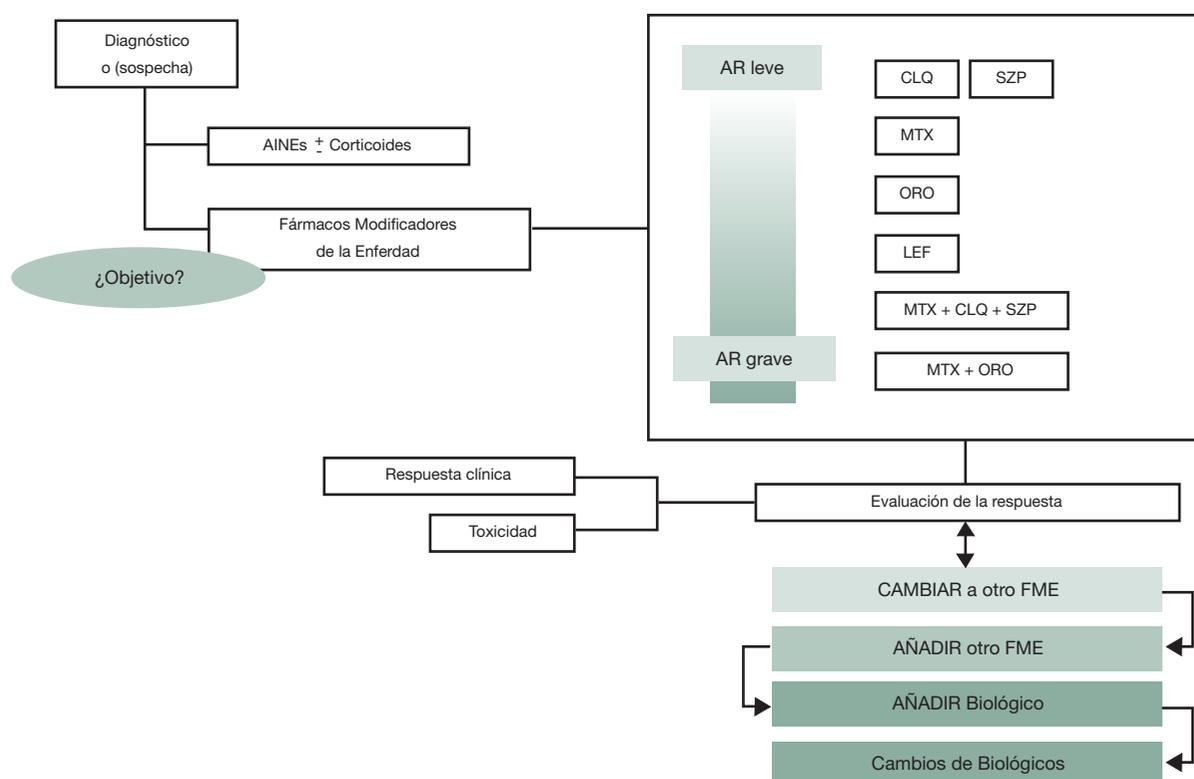
Tabla I
Fármacos Modificadores de la Enfermedad (FAME)

NO BIOLÓGICOS	BIOLÓGICOS
<ul style="list-style-type: none"> - Sales de Oro IM - D-penicilamina - Azatioprina - Ciclofosfamida - Salazopirina - Cloroquina - Hidroxicloroquina - Metotrexato - Auranofina - Ciclosporina A - Leflunomida 	<ul style="list-style-type: none"> - Anti-TNF: <ul style="list-style-type: none"> - Infliximab - Etanercept - Adalimumab - Rituximab - Abatacept - Tocilizumab - Anakinra

La figura 1 muestra un esquema general del manejo de la AR. De nuevo es necesario hacer hincapié en la necesidad de un diagnóstico o sospecha diagnóstica precoz, y en inicio del tratamiento con FAME desde el primer momento. En general, se considera que el metotrexato es el fármaco de elección en la AR de inicio, pero es igualmente aceptable iniciar el tratamiento con antipalúdicos o sulfasalazina en las formas más leves del espectro de la enfermedad, y directamente con tratamiento combinado en las formas más graves (p.e. triple terapia con metotrexato,

antipalúdicos y sulfasalazina o tratamiento combinado con metotrexato y sales de oro IM) ^(7,8). Para determinar la gravedad se utilizan una serie de parámetros como la existencia de factores de riesgo (factor reumatoide o anti-CCP a título alto, por ejemplo), el número de articulaciones dolorosas y tumefactas, el dolor evaluado por el paciente, la evaluación global de la actividad de la enfermedad por médico y paciente, la elevación de reactantes de fase aguda (VSG/PCR), la capacidad funcional, la existencia de daño estructural, o el impacto de la enfermedad sobre la calidad de vida. La evaluación de la respuesta al tratamiento, tanto en términos de eficacia como de acontecimientos adversos, debe ser frecuente durante las primeras fases de la enfermedad. En función de dicha evaluación y de la consecución de los objetivos marcados al inicio del tratamiento se toman las siguientes decisiones en cuanto al mismo. En líneas generales, cuando el tratamiento es ineficaz parcial o totalmente, la tendencia es añadir otro FAME. Cuando hay problemas de tolerancia o toxicidad, la tendencia es sustituir un FAME por otro. Hasta el momento no hay estudios que hayan demostrado la superioridad de iniciar el tratamiento con un FAME biológico en vez de con uno no biológico. Sin embargo, tampoco parece razonable retrasar el inicio de un biológico más allá de la prueba de dos o tres FAME tradicionales, dependiendo de la gravedad de la AR.

Figura 1



Fármacos Modificadores de la Enfermedad no Biológicos

La mayor parte de los FAME no biológicos no se han desarrollado para el tratamiento específico de la AR y su uso en esta enfermedad ha sido empírico. Se caracterizan por modular la respuesta del sistema inmunológico con un mecanismo de acción amplio y no del todo bien conocido. El inicio de su acción clínica es variable, pero en todo caso lenta.

• Metotrexato (MTX)

Es un análogo estructural del ácido fólico con un efecto antiproliferativo por su acción sobre el metabolismo de las purinas y las pirimidinas. Se han descrito múltiples mecanismos de acción que explican su efecto en la AR, y por su comodidad de administración y favorable perfil de seguridad se ha convertido en el patrón oro del tratamiento de la AR de inicio y la base de la mayor parte de tratamientos combinados. Se administra a una **dosis** de 5-10 mg/semana, vía oral durante 4 semanas, 15 mg/semana durante las 4 semanas siguientes y posteriormente aumentar hasta 20-25 mg/semana en función de la eficacia y toxicidad. Se administra junto con ácido fólico (5-10 mg/semanales) 24 horas después de la administración del MTX. La absorción por vía oral es muy variable por lo que en el caso de ineficacia, se recomienda utilizar la vía subcutánea.

Se trata de un fármaco bastante seguro cuya experiencia acumulada supera con mucho la de otros fármacos. Los **efectos secundarios** más frecuentes consisten en alteraciones gastrointestinales y estomatitis⁽⁹⁾, rash macular de predominio en extremidades, alopecia, fiebre, y síntomas del sistema nervioso central como cefalea, cansancio y dificultad de concentración, generalmente asociados al día de la toma, siendo la principal causa de suspensión; algunos de estos efectos adversos pueden mejorar administrando el fármaco por la noche o cambiando la vía de administración de oral a parenteral⁽¹⁰⁾. La administración de MTX se asocia a neumonitis intersticial aguda, fibrosis pulmonar, nodulosis, bronquitis con hiperreactividad bronquial, bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, edema pulmonar, pleuritis y derrame pleural⁽¹¹⁾, si bien es difícil separar el efecto del fármaco del de la propia AR. La neumonitis se caracteriza por aparición de disnea, de comienzo agudo ó subagudo, a menudo con tos y fiebre, crepitantes bibasales, hipoxia, eosinofilia e infiltrados pulmonares. El tratamiento consiste en la suspensión del MTX y la administración de corticosteroides.

Durante el tratamiento con MTX es frecuente la elevación de enzimas hepáticas y puede inducir fibrosis hepática pero es muy rara la evolución a cirrosis⁽¹²⁾. La toxicidad medular (leucopenia, trombopenia y anemia macrocítica) es generalmente dosis-dependiente y responde a la administración de folatos⁽¹³⁾, aunque está descrita la

aplasia medular. Es necesario tener especial precaución en pacientes ancianos y/o con insuficiencia renal. El riesgo de infecciones está aumentado con MTX siendo la mayoría infecciones del tracto respiratorio, herpes zoster, infecciones urinarias y celulitis⁽¹⁴⁾; también existe un riesgo menor de infecciones oportunistas⁽¹⁵⁾. Se recomienda vacunación antigripal y antineumocócica.

Se han publicado varios casos con linfomas de células B, a menudo asociados a virus Epstein-Barr que, en algunos pacientes, remiten al suspender el MTX⁽¹⁶⁾; sin embargo, la AR y, en general, la inflamación crónica se asocian a un mayor riesgo de linfoma⁽¹⁷⁾. También se ha descrito el desarrollo o aumento, en el número o tamaño, de nódulos reumatoides (nodulosis) en el contexto del tratamiento con MTX.

La **monitorización del tratamiento** incluye un hemograma completo, bioquímica, albúmina sérica y radiografía de tórax antes del inicio y, posteriormente, cada 2 semanas mientras se ajusta la dosis, y cada 4 a 12 semanas después. Se debe considerar la realización de biopsia hepática cuando exista una bioquímica hepática alterada persistentemente por encima de 2-3 veces el límite superior de la normalidad que no sea atribuible a otras causas. El MTX es teratógeno y está absolutamente **contraindicado** durante la concepción, debiendo suspenderse al menos 4 meses antes de la misma y suplementando con ácido fólico durante esos meses.

• Cloroquina e Hidroxicloroquina

Los fármacos antipalúdicos han demostrado su utilidad en el tratamiento de la AR tanto en monoterapia como formando parte de tratamientos combinados⁽¹⁸⁾. La cloroquina se utiliza a **dosis** de 250 mg/día, sin superar la dosis de 4 mg/kg/día y la hidroxicloroquina se utiliza a dosis de 200 a 400 mg/día, sin superar 6,5 mg/kg/día. Tanto uno como otro son fármacos seguros utilizados a las dosis recomendadas⁽¹⁹⁾.

La toxicidad gastrointestinal (náuseas, vómitos, dolor y distensión abdominal) y cutánea (rash, urticaria y prurito) son los **efectos adversos** más frecuentes, pero habitualmente no requieren la suspensión del fármaco. Existen descritos casos de agranulocitosis pero la supresión de la médula ósea es muy infrecuente, por lo que no se recomienda el control de ningún parámetro analítico durante el tratamiento lo que les convierte en unos fármacos cómodos de utilizar. Los antipalúdicos tienen sin embargo la tendencia a depositarse en tejidos pigmentados pudiendo producir daño en la retina. La retinopatía por antipalúdicos es poco frecuente si no se sobrepasan las dosis recomendadas, pero se recomienda llevar a cabo una exploración oftalmológica basal y revisiones periódicas cada 6-12 meses que incluyan campimetría y examen del fondo ocular. En caso de insuficiencia renal los controles oftalmológicos deben ser más frecuentes. En el es-

pectro de alteraciones oftalmológicas inducidas por estos fármacos hay algunas que no obligan a suspender la medicación como los déficits de acomodación, otros como los depósitos corneales que desaparecen al suspender el fármaco y, por último, el daño retiniano (retinopatía en ojo de buey) que puede producir una pérdida importante y persistente de agudeza visual y que obliga a suspender la medicación tan pronto como se detecte algún signo⁽²⁰⁾. Otros efectos adversos menos frecuentes son debilidad muscular, déficit neurológico e insuficiencia cardiaca congestiva que suelen ser reversibles en unos meses tras la suspensión del tratamiento. En pacientes con déficit de G-6PD, los antipalúdicos, y especialmente la cloroquina, pueden inducir anemia hemolítica⁽²¹⁾. Los antipalúdicos están clasificados como categoría C de la FDA con respecto a sus efectos durante la gestación, pero su uso en el embarazo no está contraindicado siendo uno de los FAME que se pueden utilizar en esta situación siempre que los beneficios esperados superen los riesgos.

• Sales de Oro Parenterales

El aurotiomalato sódico es una sal de oro que inhibe la actividad de diferentes subtipos de células del sistema inmune. Se administra por vía IM a **dosis** crecientes de 10, 25 y 50 mg semanales, manteniendo posteriormente la dosis de 50 mg (generalmente de 6 a 24 meses) o ajustándola en función de la respuesta clínica y/o efectos adversos. Durante muchos años fue el FAME de elección pero su uso se ha visto relegado por la aparición de nuevas opciones. Con todo, sigue siendo un fármaco muy eficaz para el tratamiento de la AR.

Los **efectos adversos** más frecuentes son la toxicidad muco-cutánea⁽²²⁾, 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. Las complicaciones hematológicas son raras, siendo la más frecuente la trombopenia (1-3%) y mucho menos la agranulocitosis y pancitopenia (<0,5%). Con el oro pueden aparecer: proteinuria transitoria, microhematuria y síndrome nefrótico por nefropatía membranosa, lo cual obliga a suspender la medicación. Habitualmente, la proteinuria persiste durante meses después de la suspensión pero es muy rara la insuficiencia renal⁽²³⁾. Son también frecuentes las alteraciones del sentido del gusto (disgeusia y sabor metálico) y reacciones post-inyección: una de tipo vasomotor y comienzo rápido (reacción nitritoide) con debilidad, náuseas, mareos, vómitos, sudoración y enrojecimiento facial⁽²⁴⁾. Mucho más rara es la toxicidad pulmonar (neumonitis por hipersensibilidad, bronquiolitis obliterante).

La **monitorización** incluye hemograma completo, creatinina y análisis de orina cada 4 semanas en los 6 primeros meses y trimestral posteriormente. Si se detecta

proteinuria, debe realizarse una cuantificación en orina de 24 horas.: si la proteinuria es mayor de 500 mg/24h, el tratamiento debe suspenderse hasta que desaparezca o sea inferior a 200 mg/24h, pudiéndose reiniciar posteriormente, pero si la proteinuria ha sido muy intensa (superior a 1g/24 h) se suspenderá definitivamente el tratamiento. Las sales de oro parenterales están clasificadas como clase D de la FDA a efectos de la gestación, pudiéndose usar con precaución si se necesita suprimir la actividad de la AR.

• Leflunomida

La leflunomida es un derivado isoxazol que interfiere con la síntesis de pirimidinas. Se inicia con una **dosis** de 100 mg/día durante 3 días y se continúa con 20 mg/día de forma continuada. También se puede obviar la dosis de carga e iniciar el tratamiento directamente a una dosis de 20 mg/día, obteniéndose la máxima eficacia más lentamente pero con mejor tolerancia. En caso de mala tolerancia y/o toxicidad, se puede reducir la dosis a 10 mg/día.

Los **efectos adversos** más frecuentes son la diarrea (hasta un 17%), náuseas (9%) y dolor abdominal (6%). También son frecuentes las infecciones respiratorias altas (hasta un 15%)⁽²⁵⁾. Es hepatotóxica y puede producir elevación de enzimas hepáticas en un 5% de los pacientes, existiendo la posibilidad de fracaso hepático en raras ocasiones y generalmente en las primeras fases del tratamiento. Otros efectos menos frecuentes son hipertensión, cefalea, vértigo y alopecia. En algunos pacientes, sobre todo ancianos, se desarrolla un cuadro de caquexia que simula un cuadro constitucional. Existe riesgo de citopenias en las tres series, y se han descrito casos de aplasia medular tanto en el contexto de monoterapia con leflunomida como, sobre todo, en tratamientos combinados con metotrexato⁽²⁶⁾.

Se **recomienda** controlar el hemograma y los enzimas hepáticos cada 2-4 semanas durante los primeros seis meses de tratamiento y posteriormente cada 8 semanas. Si se produce una elevación superior a dos veces el valor máximo de referencia, se debe disminuir la dosis a 10 mg/día. Si no se consigue una reducción a 1,2 veces el valor máximo de referencia, se debe suspender la LFN y administrar colestiramina. Si persisten las elevaciones de las transaminasas, se debe realizar biopsia hepática.

Es teratógena y se debe evitar el embarazo ya que en modelos animales la LEF tiene efectos teratógenos graves en modelos animales, está clasificada como clase X de la FDA y se recomienda instaurar medidas de anticoncepción antes de iniciar el tratamiento, no sólo en mujeres en edad fértil, sino también en varones, dada la posibilidad de teratogenia inducida por vía paterna. Si se produce un embarazo o un varón desea tener hijos se recomienda la suspensión inmediata de la medicación y el tratamiento con colestiramina 8 g tres veces al día durante 11 días o

hasta conseguir unos niveles plasmáticos inferiores a 0,02 mg/l en 2 determinaciones seriadas en el intervalo de 2 semanas. Se desaconseja la vacunación con agentes vivos durante el tratamiento con este fármaco.

• Sulfasalazina (SSZ)

La sulfasalazina es la combinación de ácido salicílico y sulfapiridina y, aunque fue sintetizado para su uso en AR en 1938, éste no se generalizó hasta mucho después de su utilización en la enfermedad inflamatoria intestinal. Se administra en una **dosis** de 2-3 g/día vía oral repartida en dos o tres tomas. Es un fármaco muy utilizado tanto en monoterapia como en tratamiento combinado en los países anglosajones, pero mucho menos popular en nuestro país por razones que pueden tener que ver con la dificultad para alcanzar las dosis más altas sin efectos adversos quizá debido a la ausencia de comprimidos recubiertos en nuestro medio.

La mayoría de los **efectos adversos** se presentan en los primeros meses de tratamiento y su incidencia desciende con la utilización continuada. Los más frecuentes son a nivel del SNC (cefalea, vértigo) y del gastrointestinal (anorexia, náuseas, vómitos, y dolor abdominal)⁽²⁷⁾. Puede aparecer macrocitosis (9%), leucopenia (3,7%), neutropenia (2%) y anemia megaloblástica (<1%) y se han comunicado casos aislados de anemia aplásica, agranulocitosis, trombocitopenia y leucocitosis. Muy raro, pero grave, es el denominado síndrome de DRESS caracterizado por la aparición aguda de fiebre con lesiones cutáneas pruriginosas, linfadenopatía, hepatomegalia, linfocitosis, eosinofilia y elevación de transaminasas⁽²⁸⁾. La SSZ puede inducir falta de fertilidad en varones, alteraciones del gusto, rash cutáneos, neumonía eosinofílica, alveolitis, neumonitis subaguda por hipersensibilidad, neuropatía sensitivo-motora, y miopatía.

La SSZ es un fármaco cómodo en su **monitorización**, siendo necesaria un hemograma y bioquímica basal, cada 4 semanas durante el primer trimestre y cada tres a seis meses posteriormente. Se considera un fármaco seguro durante el embarazo (clase B o C) y también puede utilizarse con precaución durante la lactancia.

• Ciclosporina A (CSA)

La ciclosporina A es un derivado de un hongo que inhibe selectivamente la transcripción de interleukina 2 (IL-2) y otras citocinas en los linfocitos T. Se administra a una **dosis** de entre 2,5 mg/kg/día, vía oral, incrementándose en 0,5mg/kg/día cada dos semanas hasta alcanzar los 5 mg/kg/día.

Sus principales **efectos adversos** son la nefropatía y la hipertensión arterial; la neurotoxicidad puede ser aguda, generalmente reversible, o crónica y progresiva⁽²⁹⁾. La CSA provoca una vasoconstricción en la vasculatura preglomerular, con disminución del flujo renal y del

filtrado glomerular. Esta vasoconstricción, junto con un aumento en la reabsorción tubular de sodio y un posible efecto sobre el sistema renina-angiotensina, provocan también la hipertensión arterial. Por ello, no son candidatos al tratamiento con CSA aquellos pacientes con disfunción renal previa, no debiéndose superar la dosis máxima siendo necesaria una monitorización frecuente de la función renal⁽³⁰⁾. Dado el número de alternativas de tratamiento, tampoco parece recomendable iniciar CSA en pacientes hipertensos.

Otros efectos adversos son la intolerancia gastrointestinal (dispepsia, náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea), hipertricosis, hipertrofia gingival, parestesias y temblor; suelen ser dosis-dependientes y reversibles al disminuir la dosis del fármaco. También puede causar alteraciones hepáticas (hiperbilirrubinemia e hipertransaminemia), hiperuricemia y alteraciones hidroelectrolíticas.

Antes del inicio del tratamiento hay que determinar la tensión arterial y realizar hemograma y bioquímica completa con especial énfasis en la función renal, iones y análisis de orina. Posteriormente, llevar a cabo una **monitorización** de la tensión arterial, la función renal y los electrolitos (sodio, potasio y magnesio) cada 2 semanas en el primer trimestre y posteriormente de forma mensual. Si se aumenta la dosis o existen alteraciones de la tensión arterial y/o la función renal, la monitorización deberá ser más intensiva hasta que los valores se normalicen. El tratamiento de elección de la HTA inducida por CSA son los bloqueantes de los canales de calcio.

La CSA está clasificada como categoría C de la FDA con respecto a sus efectos durante la gestación, por lo que su uso en el embarazo no está contraindicado siempre que los beneficios esperados superen los riesgos.

• Azatioprina (AZA)

Es un análogo de las purinas que inhibe la síntesis de ácidos nucleicos. Se utiliza a una **dosis** de entre 50 y 150 mg/día, aconsejándose iniciar con 25-50 mg/día la primera semana y aumentar 0,5 mg/kg cada 4-6 semanas hasta obtener respuesta ó hasta un máximo de 3 mg/kg/día; la dosis debe reducirse en caso de insuficiencia renal. La AZA se excreta en orina en un 45% y el resto se metaboliza a 6-mercaptopurina, que a su vez es metabolizada a ácido 6-tioúrico (por acción de la xantina-oxidasa) y a otros diferentes metabolitos.

Sus **efectos secundarios** más frecuentes son: la intolerancia gastrointestinal (20%), las alteraciones hematológicas y la susceptibilidad a infecciones⁽³¹⁾. Anorexia, náuseas y vómitos son las alteraciones gastrointestinales más frecuentes. Un 5% de lo pacientes presenta elevación de enzimas hepáticas y menos de un 1% desarrolla diarrea. Se han descrito casos de pancreatitis inducida por AZA. Las alteraciones hematológicas más frecuentes son la leucopenia (25%) y la plaquetopenia (5%) que habitual-

mente son leves y no requieren modificación de la dosis o solo un ligero ajuste de la misma. 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 alopurinol debe evitarse y, en todo caso, disminuir la dosis de AZA en un 50-75% si es necesaria su administración conjunta⁽³²⁾. Un 10% de los pacientes tratados con AZA desarrollan infecciones tanto bacterianas como virales (herpes zoster o reactivación de hepatitis B y C). Existe también un mayor riesgo de tuberculosis⁽³³⁾. Pueden existir reacciones de hipersensibilidad en las primeras semanas de administración. Existe un riesgo elevado de neoplasias, fundamentalmente carcinomas cutáneos y neoplasias hematológicas⁽³⁴⁾.

Se recomienda la realización de un hemograma completo, creatinina y pruebas de función hepática cada dos o tres meses, siendo dicha **monitorización** más frecuente (cada 4-6 semanas) hasta que se alcanza una dosis estable. La AZA está clasificada como categoría D de la FDA con respecto a sus efectos durante la gestación, es decir, están documentados efectos sobre el feto pero su uso puede estar justificado cuando el beneficio obtenido con su empleo puede superar el riesgo esperado.

• Ciclofosfamida (CFA)

Es un agente alquilante citotóxico que se utiliza casi exclusivamente en el tratamiento de manifestaciones graves de la AR (p. e. vasculitis reumatoide) tanto en forma de pulsos intravenosos como por vía oral. Para el tratamiento oral se comienza por 50 mg/día y se aumenta la **dosis** cada 4-6 semanas hasta obtener respuesta sin sobrepasar los 2,5 mg/kg/día; en caso de insuficiencia renal es necesario ajustar la dosis. Para el tratamiento en pulsos, se suele comenzar con una dosis de 500-750 mg/pulso ajustando la dosis al alza posteriormente para mantener un valle de 3.000 leucocitos totales y 1.000 neutrófilos totales. Los bolos se repiten mensualmente generalmente hasta un número de entre 3 y 6, pudiendo después espaciarse o suspenderse para mantener el control de la enfermedad con otro inmunosupresor.

En cuanto a los **efectos adversos**, la CFA produce una depresión medular reversible y dosis-dependiente que alcanza un valle en la cifra de leucocitos en torno a los 8-14 días de la administración del fármaco, por lo que la dosis debe ajustarse. Puede producirse anemia, trombopenia y aplasia medular que son reversibles tras la suspensión del fármaco. Se asocia también a un mayor riesgo de neoplasias hematológicas (linfoma y leucemia), cáncer cutáneo y cáncer de vejiga⁽³⁵⁾. Se asocia también a un mayor riesgo de infecciones habituales y oportunistas (incluyendo tuberculosis, hongos y herpes zoster) recomendándose quimioprofilaxis para la tuberculosis y para *Pneumocystis jiroveci* especialmente si se asocian dosis altas de esteroides.

La CFA produce oligo- y amenorrea en las mujeres y oligozoospermia y disminución del tamaño o atrofia testicular en los varones, consideraciones a tener en cuenta en pacientes en edad fértil. En este caso, deben considerarse estrategias de preservación ovárica en las mujeres o espermática en los varones dado que la recuperación de la función ovárica o de la espermatogénesis son imprevisibles, pudiendo producirse esterilidad irreversible⁽³⁶⁾. La eliminación en la orina de la CFA convierte a la vejiga urinaria en asiento frecuente de toxicidad, tanto cistitis hemorrágica como carcinoma de vejiga⁽³⁷⁾; para evitarlo se recomienda una hidratación adecuada así como una micción frecuente. El uso de 2-mercaptoetanol sulfonato de sodio (MESNA), también disminuye la toxicidad vesical; la sospecha de cistitis hemorrágica obliga a la suspensión del fármaco. Otros efectos adversos de la CFA son la toxicidad gastrointestinal (náuseas y vómitos), alopecia, cambios ungueales, reacciones de hipersensibilidad y, más raramente toxicidad pulmonar, cardíaca ó hepática y síndrome de secreción inadecuada de ADH⁽³⁸⁾.

Durante el tratamiento con CFA se recomienda la **monitorización** del hemograma completo, enzimas hepáticas, análisis de orina y sedimento urinario cada 1-2 semanas durante los primeros 2-3 meses y, posteriormente, cada 2-4 semanas una vez que se haya estabilizado la dosis. En pacientes con bolos intravenosos se realizara un hemograma antes de cada administración y 14 días después de la misma. En caso de microhematuria es necesario realizar cistoscopia y citología urinaria. La CFA esta absolutamente **contraindicada** durante la gestación (categoría X de la FDA), así como en hepatopatías graves y antecedentes de neoplasia.

• D-Penicilamina (DPE)

La D-Penicilamina fue durante muchos años el único FAME, junto a las sales de oro, disponible para el tratamiento de la AR, pero en la actualidad *su uso está muy restringido* debido a la existencia de más alternativas terapéuticas y a su perfil de efectos adversos poco predecible. El tratamiento se inicia con **dosis** de 125 mg/día y si no hay mejoría se puede ir aumentando la dosis en 125 mg/día cada 8 semanas hasta una dosis máxima de 500-750 mg/día.

Hasta un 50% de los pacientes desarrollan **efectos adversos** cutáneos como rash morbiliforme, pénfigo y mucositis⁽³⁹⁾. Son frecuentes también los síntomas gastrointestinales (náuseas, anorexia, dolor abdominal y diarrea) en un 25% y otro 25% de los pacientes presentan disgeusia. Un 30% presentan algún tipo de afectación renal como proteinuria acompañada de hematuria microscópica, síndrome nefrótico secundario a una glomerulonefritis membranosa y mucho más raramente una insuficiencia renal aguda secundaria a una glomeru-

lonefritis rápidamente progresiva⁽⁴⁰⁾. La aplasia medular o la aparición de citopenias aisladas en las tres series son también frecuentes. Puede producir lupus inducido por fármacos.

La **monitorización** del tratamiento incluye un hemograma completo, creatinina y análisis de orina (elemental y sedimento) basal, cada 2 semanas hasta alcanzar una dosis estable y cada 1-3 meses desde entonces. Se debe evitar su utilización durante la gestación.

Fármacos Modificadores de la Enfermedad Biológicos

El desarrollo en los últimos diez años de los llamados fármacos biológicos ha supuesto una revolución en el mundo de la farmacia. 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. Todos ellos están indicados en el tratamiento de la AR moderada a grave en la que hayan fracasado otros FAME no biológicos.

• Fármacos Anti-TNF

En la actualidad existen tres fármacos anti-TNF comercializados en España:

1. El *infliximab* es un anticuerpo quimérico que se administra en perfusión intravenosa. Se inicia a una dosis de 3 mg/kg de peso en la semana 0, 2 y 6, separando el intervalo de administración a partir de entonces a cada 8 semanas. La dosis puede aumentarse a 5 mg/kg en caso de ineficacia primaria o secundaria. Algunos pacientes requieren acortar el intervalo de infusión a 4-6 semanas. La dosis también puede distanciarse en caso de buena respuesta. Su administración con MTX u otro inmunosupresor parece que aumenta la permanencia en el tratamiento.
2. El *etanercept* es una proteína de fusión que consta de la fracción constante de una inmunoglobulina pegada a un receptor de TNF. Se administra por vía subcutánea a una dosis de 50 mg una vez por semana o a una dosis de 25 mg dos veces por semana.
3. El *adalimumab* es un anticuerpo monoclonal humano que se administra a una dosis de 40 mg una vez cada dos semanas. En algunos pacientes se puede disminuir el intervalo de administración a una vez cada 7-10 días. Existen un buen número de otros anti-TNF en desarrollo que serán comercializados en un futuro próximo.

El perfil de eficacia y seguridad, con mínimas particularidades, es muy similar en los tres anti-TNF disponibles, por lo que será discutido conjuntamente. Los principales **efectos adversos** de la medicación tienen que

ver con el riesgo de infección, el riesgo de tumores, y el desarrollo de autoinmunidad y fenómenos de desmielinización. Es necesaria una cierta cautela por cuanto aun existe insuficiente información sobre la seguridad a largo plazo.

Aunque existe cierta controversia sobre el riesgo de infección, parece claro que los anti-TNF se asocian un mayor riesgo de infección sobre todo de infecciones que requieren tratamiento u hospitalización y al inicio del tratamiento⁽⁴¹⁾. El registro español de BIOBADASER (<http://biobadaser.ser.es/>) muestra un mayor riesgo de infecciones (tuberculosis y herpes zoster) en pacientes tratados con anti-TNF. Existe un riesgo incrementado de reactivación de tuberculosis latentes y de nuevas infecciones^(42,43); el riesgo de reactivación parece ser menor con etanercept. El patrón clínico suele ser atípico con una mayor frecuencia de manifestaciones extrapulmonares y formas diseminadas⁽⁴⁴⁾. La realización de un despistaje previo de tuberculosis latente y la profilaxis con isoniazida disminuye considerablemente el riesgo aunque no lo anula por completo (ver monitorización)⁽⁴⁵⁾. También existe un mayor riesgo de infecciones oportunistas y por patógenos intracelulares (listeriosis, salmonelosis, candidiasis, aspergilosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis, e infecciones por citomegalovirus, Pneumocystis y criptococo) pero con una incidencia mucho más baja⁽⁴⁶⁾. Los anti-TNF parecen seguros en la hepatitis C pero no deben usarse en infección por virus B por el riesgo de reactivación⁽⁴⁷⁾. Se recomienda la vacunación contra el neumococo y la gripe, y se desaconsejan las vacunas que contengan gérmenes vivos.

No está claro si existe ó no un aumento del riesgo total de cáncer en pacientes con AR tratados con inhibidores del TNF; existen datos controvertidos sobre una mayor incidencia de neoplasias hematológicas (especialmente linfoma) y tumores cutáneos (especialmente melanoma)⁽⁴⁸⁾. Se han comunicado casos de linfoma T hepatoesplénico, de curso muy agresivo, en pacientes jóvenes con enfermedad de Crohn, tratados con infliximab junto con AZA ó 6 mercaptopurina. En tanto se arroje luz sobre este hecho, se debe tener una extrema precaución al indicar la utilización de estos fármacos cuando existe historia de tumores previos (o incluso no utilizarlos en estos casos), y advertir a los pacientes de que aún no se conoce el riesgo de cáncer asociado.

Se han comunicado casos aislados de neuritis óptica, escleritis múltiple y desmielinización inespecíficas más frecuentes con etanercept; el tratamiento en este caso debe suspenderse. En pacientes con historia de enfermedad desmielinizante en principio está contraindicado este tratamiento. Se han comunicado casos aislados de pancitopenia y anemia aplásica y se han descrito síndromes que recuerdan al lupus inducido por fármacos con los tres anti-TNF. En pacientes con AR e insuficiencia cardiaca,

clases 3-4 (NYHA), tratados con infliximab a dosis altas (10 mg/kg), se observó un aumento de morbi-mortalidad; por tanto, se recomienda no tratar con anti-TNF a los pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada (clases NYHA 3-4), ni con insuficiencia cardiaca leve-moderada (clases 1-2) con una fracción de eyección disminuida. Se han descrito casos de empeoramiento de una enfermedad pulmonar intersticial subyacente, con desenlace fatal en algún caso, por lo que se recomienda extremar la precaución o utilizar una alternativa más segura en pacientes con enfermedad pulmonar significativa.

Los efectos adversos más frecuentes son, sin embargo, las reacciones locales en el punto de la inyección con los anti-TNF subcutáneos y las reacciones infusionales con el infliximab, consistentes en fiebre, escalofríos, dolor torácico, hipertensión o hipotensión, prurito/urticaria, cefalea, sinusitis, rinitis y sintomatología cardiorrespiratoria.

La **monitorización** de los anti-TNF incluye la evaluación de infección activa, tumores y enfermedad desmielinizante. Esta evaluación debe indagar en la historia previa de antecedentes personales de tuberculosis y/o contacto con la enfermedad, placa de tórax y prueba de tuberculina, que se repite 7-10 días después si es negativa (booster). En caso de resultar positivo, se debe instaurar tratamiento profiláctico generalmente con isoniazida a dosis de 300 mg/día durante 9 meses, esperando a un mes de tratamiento para iniciar el anti-TNF. Hay que administrar vacunación anti-gripal y antineumocócica. Posteriormente se recomienda hemograma y bioquímica general cada 4 semanas durante los primeros 4 meses, después cada 3-4 meses. En caso de estar recibiendo profilaxis, este periodo debe acortarse. Los anti-TNF están catalogados como fármacos clase B de la FDA en cuanto a sus efectos sobre la gestación, aunque se han descrito casos raros de síndrome VACTER.

• Rituximab

Es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20, una molécula que se expresa en la superficie de las células B, pero no en células pre-B ni en células plasmáticas. Se **administra** en perfusión intravenosa lenta a razón de dos infusiones de 1.000 mg separadas por 2 semanas. Se administra junto a 100 mg IV de metilprednisolona antes de la infusión para reducir las reacciones infusionales. La infusión se puede repetir a partir de los seis meses del primer ciclo. El anticuerpo produce una depleción de células B y una disminución de autoanticuerpos (factor reumatoide y anticuerpos anti-CCP).

Dada su utilización como fármaco de elección en el tratamiento del linfoma de células B, existe una amplia experiencia acumulada en su uso^(49,50). Los principales **efectos adversos** son las reacciones infusionales, sobre todo con la primera infusión. Se ha observado un ligero

aumento en el riesgo de desarrollar infecciones, aunque no se ha observado un incremento en el riesgo de infecciones oportunistas ni de tuberculosis, por lo que parece más seguro que otros fármacos biológicos en estas circunstancias. Sí se han descrito casos de reactivación del virus B de la hepatitis⁽⁵¹⁾. En pacientes tratados por lupus, se ha descrito la aparición de una leucoencefalopatía. Dadas las peculiaridades de su administración, no requiere análisis de control, más allá de los realizados cuando se va a administrar. Es conveniente vigilar los niveles de inmunoglobulinas periódicamente ya que la disminución de IgM sí que parece asociarse a una mayor susceptibilidad a infecciones. No se recomienda la monitorización de los niveles de células B. Se debe evitar su uso durante el embarazo.

• Abatacept (ABT)

Es una proteína de fusión formada por el dominio extracelular del CTLA-4 humano y el fragmento Fc de la IgG₁ humana. Se une de forma competitiva y con gran afinidad a CD80/86 evitando que estas moléculas se unan a CD28, y por tanto previene la activación de los linfocitos T. Se utiliza en una primera infusión IV a una **dosis** variable según el peso del paciente: 500 mg si el peso es <60 kg, 750 mg si el peso está entre 60 y 100 kg, y 1.000 mg si el peso es >100 kg. Posteriormente se administra la misma dosis a las 2 y 4 semanas, y mensualmente desde entonces. Se puede usar en monoterapia o terapia combinada con otro FAME no biológico⁽⁵²⁾; la asociación de ABT y anti-TNF no incrementa la eficacia y aumenta el riesgo de efectos adversos, por lo que no deben utilizarse simultáneamente.

Los datos sobre su seguridad provienen sobre todo de los ensayos clínicos, no existiendo todavía datos de seguridad post-comercialización. Existen **reacciones adversas** infusionales que generalmente son leves a moderadas. El riesgo de infección está también incrementado, pero no parece haber un aumento de infecciones oportunistas ni mortalidad. Sí que existe una mayor tasa de infecciones y en general acontecimiento grave en pacientes con AR y EPOC. Se ha detectado un pequeño incremento de casos de cáncer de pulmón en los ensayos clínicos con ABT.

La **monitorización** del tratamiento incluye un despistaje inicial de tuberculosis similar al empleado con los anti-TNF. Dada la administración mensual de ABT, parece recomendable seguir la monitorización habitual en pacientes con AR coincidiendo con su administración, pero no existe una pauta de monitorización establecida. Igualmente, se desconocen sus efectos sobre la gestación, por lo que se deben tomar medidas efectivas de contracepción en pacientes en edad fértil. No se recomienda la administración de vacunas con virus vivos en pacientes que reciben ABT.

• Tocilizumab (TCZ)

Es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor de la interleukina 6 (IL-6) tanto en su forma soluble como ligado a la membrana celular, que ha sido recientemente autorizado en nuestro país pudiendo utilizarse en monoterapia o en combinación con MTX. Se **administra** en una primera infusión IV a una dosis variable de 8 mg. Posteriormente se administra la misma dosis a las 2 y 4 semanas, y mensualmente desde entonces. La dosis puede reducirse a 4 mg en caso de efectos adversos.

Los datos disponibles en cuanto a su seguridad son los que han arrojado los ensayos clínicos^(52,53). Puede producir **reacciones adversas** infusionales y la tasa de infecciones es ligeramente superior a la que se produce con FAME tradicionales y muy similar a la que se produce con anti-TNF. No se han descrito casos de tuberculosis. Puede producir neutropenia probablemente como consecuencia del aumento del pool de neutrófilos marginales⁽⁵⁵⁾. Otros dos efectos adversos reconocibles de este fármaco son la elevación de enzimas hepáticas y de las cifras de colesterol. Tanto la neutropenia como la elevación de enzimas hepáticas pueden manejarse con la disminución de la dosis a 4 mg en los casos leves/moderados y la suspensión del fármaco en los casos graves.

• Anakinra (ANK)

Es una forma recombinante no glicosilada del antagonista del receptor de interleukina 1 (IL-1Ra) humano que ejerce su acción de la misma forma que el antagonista endógeno y ha demostrado una eficacia marginal en la AR clásica pero que constituye el fármaco biológico de elección en la enfermedad de Still y otros síndromes autoinflamatorios. Se **administra** por vía subcutánea a una dosis de 100 mg/día.

Con frecuencia produce **reacciones adversas** en el sitio de inyección, generalmente, leves o moderadas, y durante el primer mes de tratamiento, con lo que es poco frecuente que requieran la suspensión del tratamiento⁽⁵⁶⁾. Existe un incremento de infecciones graves, aunque no de tuberculosis o infecciones oportunistas. La asociación con anti-TNF incrementa aun más el riesgo de infección. Se han descrito casos de linfoma, pero de nuevo es difícil atribuirlos al tratamiento dado que el riesgo ya está aumentado per se en la AR. Puede haber neutropenia, así como disminución de otras series hematológicas.

Se recomienda la realización de un hemograma y bioquímica basales, cada mes durante los primeros tres meses de tratamiento y posteriormente cada cuatro meses. Su seguridad en el embarazo y lactancia no está establecida, como tampoco su uso en pacientes con linfoma, enfermedades linfoproliferativas y tumores sólidos.

Bibliografía

1. Eberhardt KB, Fex E. Functional impairment and disability in early rheumatoid arthritis--development over 5 years. *J Rheumatol* 1995; 22:1037-1042.
2. Carmona L, Villaverde V, Hernandez-Garcia C, Ballina J et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology* (Oxford) 2002; 41:88-95.
3. Lajas C, Abasolo L, Bellajdel B, Hernandez-Garcia C et al. Costs and predictors of costs in rheumatoid arthritis: a prevalence-based study. *Arthritis Rheum* 2003; 49:64-70.
4. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *An Rheum Dis* 2001;60:1040-1045.
5. Guía para el Manejo de la Artritis Reumatoide en España; disponible en http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/Proyectos/GUIPCAR_2007/GUIPCAR2007-Completa.pdf
6. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364:263-269.
7. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, Drymalski W et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996; 334:1287-1291.
8. Rau R, Herborn G, Menninger H, Sangha O. Progression in early erosive rheumatoid arthritis: 12 month results from a randomized controlled trial comparing methotrexate and gold sodium thiomalate. *Br J Rheumatol* 1998; 37:1220-1226.
9. McKendry RJ. The remarkable spectrum of methotrexate toxicities. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23:939-954.
10. O'Dell JR. Methotrexate use in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23:779-796.
11. Cannon GW. Methotrexate pulmonary toxicity. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23:917-937.
12. West SG. Methotrexate hepatotoxicity. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23:883-915.
13. Weinblatt ME, Fraser P. Elevated mean corpuscular volume as a predictor of hematologic toxicity due to methotrexate therapy. *Arthritis Rheum* 1989; 32:1592-1596.
14. Kanik KS, Cash JM. Does methotrexate increase the risk of infection or malignancy? *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23:955-967.
15. Weinblatt ME. Methotrexate in rheumatoid arthritis: toxicity issues. *Br J Rheumatol* 1996; 35(5):403-405.
16. Mariette X, Cazals-Hatem D, Warszawski J, Liote F et al. Lymphomas in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: a 3-year prospective study in France. *Blood* 2002; 99:3909-3915.
17. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, Ekblom A et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54:692-701.
18. Khraishi MM, Singh G. The role of anti-malarials in rheumatoid arthritis - the American experience. *Lupus* 1996;5:S41-S44.
19. Jiménez-Palop M. Antipalúdicos: actualización de su uso en enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin* 2006; 2(4):190-201.
20. Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, Farjo AA, Mieler WF. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2002; 109:1377-1382.

21. Furst DE. Pharmacokinetics of hydroxychloroquine and chloroquine during treatment of rheumatic diseases. *Lupus* 1996; 5 Suppl 1:S11-S15.
22. Klinkhoff AV, Teufel A. How low can you go? Use of very low dosage of gold in patients with mucocutaneous reactions. *J Rheumatol* 1995; 22:1657-1659.
23. Hall CL, Fothergill NJ, Blackwell MM, Harrison PR, MacKenzie JC, MacIver AG. The natural course of gold nephropathy: long term study of 21 patients. *Br Med J* 1987; 295:745-748.
24. Arthur AB, Klinkhoff A, Teufel A. Nitritoid reactions: case reports, review, and recommendations for management. *J Rheumatol* 2001; 28:2209-2212.
25. van Riel PL, Smolen JS, Emery P, Kalden JR et al. Leflunomide: a manageable safety profile. *J Rheumatol Suppl* 2004; 71:21-24.
26. McEwen J, Purcell PM, Hill RL, Calcino LJ, Riley CG. The incidence of pancytopenia in patients taking leflunomide alone or with methotrexate. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:65-73.
27. Williams HJ, Ward JR, Dahl SL, Clegg DO et al. A controlled trial comparing sulfasalazine, gold sodium thiomalate, and placebo in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:702-713.
28. Michel F, Navellou JC, Ferraud D, Toussirot E, Wendling D. DRESS syndrome in a patient on sulfasalazine for rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2005; 72:82-85.
29. Burdman EA, Andoh TF, Yu L, Bennett WM. Cyclosporine nephrotoxicity. *Semin Nephrol* 2003;23:465-476.
30. Panayi GS, Tugwell P. The use of cyclosporin A microemulsion in rheumatoid arthritis: conclusions of an international review. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 808-811.
31. Huskisson EC. Azathioprine. *Clin Rheum Dis* 1984; 10:325-332.
32. Black AJ, McLeod HL, Capell HA, Powrie RH et al. Thiopurine methyltransferase genotype predicts therapy-limiting severe toxicity from azathioprine. *Ann Intern Med* 1998; 129:716-718.
33. Vadillo Font C, Hernandez-Garcia C, Pato E, Morado IC et al. Incidence and characteristics of tuberculosis in patients with autoimmune rheumatic diseases. *Rev Clin Esp* 2003;203:178-182.
34. Silman AJ, Petrie J, Hazleman B, Evans SJ. Lymphoproliferative cancer and other malignancy in patients with rheumatoid arthritis treated with azathioprine: a 20 year follow up study. *Ann Rheum Dis* 1988; 47:988-992.
35. Radis CD, Kahl LE, Baker GL, Wasko MC et al. Effects of cyclophosphamide on the development of malignancy and on long-term survival of patients with rheumatoid arthritis. A 20-year followup study. *Arthritis Rheum* 1995; 38:1120-1127.
36. Fairley KF, Barrie JU, Johnson W. Sterility and testicular atrophy related to cyclophosphamide therapy. *Lancet* 1972; 1:568-569.
37. Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM, Linehan WM et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1996; 124:477-484.
38. Salido M, Macarron P, Hernandez-Garcia C, D'Cruz DP et al. Water intoxication induced by low-dose cyclophosphamide in two patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003; 12:636-639.
39. Munro R, Capell HA. Penicillamine. *Br J Rheumatol* 1997; 36(1):104-109.
40. Hall CL, Jawad S, Harrison PR, MacKenzie JC et al. Natural course of penicillamine nephropathy: a long term study of 33 patients. *Br Med J* 1988; 296: 1083-1086.
41. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295:2275- 2285.
42. Carmona L, Hernandez-Garcia C, Vadillo C, Pato E et al. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30:1436-1439.
43. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2122-2127.
44. Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL et al. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2368-2376.
45. Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V, Montero D et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005; 52:1766-1772.
46. Crum NF, Lederman ER, Wallace MR. Infections associated with tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 291-302.
47. Calabrese LH, Zein NN, Vassilopoulos D. Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:983-989.
48. Setoguchi S, Solomon DH, Weinblatt ME, Katz JN et al. Tumor necrosis factor alpha antagonist use and cancer in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2757-2764.
49. Kavanaugh AF. B cell targeted therapies: safety considerations. *J Rheumatol Suppl* 2006;77:18-23.
50. Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev* 2005;31:456-473.
51. Pham T, Fautrel B, Gottenberg JE, Goupille P et al. Rituximab (MabThera) therapy and safety management. Clinical tool guide. *Joint Bone Spin* 2008; 75 Suppl 1:S1-S99.
52. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R et al. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2807-2816.
53. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1516-1523.
54. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008;371:987-997.
55. Nakamura I, Omata Y, Naito M, Ito K. Blockade of interleukin 6 signaling induces marked neutropenia in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009;36:459-460.
56. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS et al. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor α (TNF α) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2005. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (Suppl 4):2-14.