EFICACIA DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS APROBADOS POR LEY 20.850, PARA PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE REFRACTARIA A TRATAMIENTO.

Efficacy of biological drugs approved by law N°20.850, for patients with rheumatoid arthritis refractory to treatment.

Victoria Sepúlveda Salazar[1]

1. Universidad Andrés Bello, Santiago, Sede República - Interna de medicina: Sexto año.

RESUMEN

Introducción: La artritis reumatoide es una enfermedad crónica, sistémica, de origen autoinmune, caracterizada por compromiso articular simétrico. Dentro de su tratamiento destacan fármacos antirreumáticos, modificadores de la enfermedad, glucocorticoides y agentes biológicos. Estos últimos, han llegado a revolucionar la progresión de la enfermedad, otorgando una mejor calidad de vida a los pacientes.

Cuerpo de la revisión: En Chile, los fármacos biológicos están asegurados para personas con artritis reumatoide refractaria a tratamiento por la ley 20.850 "Ley Ricarte Soto", que incluye los fármacos adalimumab, etanercept, abatacept y rituximab. Por lo tanto, el objetivo de esta investigación fue resumir los principales estudios que aseguran la eficacia de estos medicamentos.

Conclusión: Se ha demostrado la eficacia de los medicamentos biológicos, con clara superioridad en relación con la progresión radiológica, síntomas, alteración funcional y nivel de actividad de la enfermedad comparativamente con los placebos.

Keywords: Rheumatoid arthritis, adalimumab, etanercept, abatacept, rituximab.

ABSTRACT

Introduction: Rheumatoid arthritis is a chronic, systemic disease of autoimmune origin, characterized by symmetrical joint involvement. Its treatment includes antirheumatic drugs, disease modifiers, glucocorticoids and biological agents. The latter have come to revolutionize the progression of the disease, giving a better quality of life to patients.

Review Body: In Chile, biological drugs are insured for people with rheumatoid arthritis refractory to treatment by the 20.850 "Ricarte Soto Law", which includes the drugs adalimumab, etanercept, abatacept and rituximab. Therefore, the objective of this research was to summarize the main studies that ensure the efficacy of these medications.

Conclusion: The efficacy of biological drugs has been demonstrated, with clear superiority in relation to radiological progression, symptoms, functional alteration and level of disease activity compared to placebos.

Fecha de Recepción: 3 de Agosto 2018
Fecha de Aceptación: 28 de Agosto de 2018

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación a este artículo.

Citar como: Sepulveda V, Efficacy of biological drugs approved by law N°20.850, for patients with rheumatoid arthritis refractory to treatment. Rev. ANACEM 2019: 12(2) : 14-19

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) corresponde a una enfermedad crónica, sistémica, de origen autoinmune, caracterizada por sinovitis inflamatoria persistente, casi siempre con compromiso articular simétrico (1). Además, se asocia a discapacidad, pérdida de calidad de vida y aumento de la mortalidad (2). Por otro lado, se estima que en el mundo se presenta una prevalencia de 0.2% a 5% dependiendo de la población de estudio (3).

La finalidad del tratamiento de la AR es prevenir la alteración funcional, evitar el daño articular y controlar la actividad inflamatoria (4). Para este propósito se encuentran fármacos antirreumáticos, modificadores de la enfermedad sintéticos (FARME), glucocorticoides y agentes biológicos (5). Estos últimos, son definidos como aquellos cuyos principios activos se obtienen de fluidos, tejidos o microorganismos (6).

Por lo tanto, el presente trabajo pretende realizar una revisión acerca de la eficacia de los medicamentos biológicos, en los pacientes con AR refractaria a tratamiento. Esto es especialmente útil y relevante para el médico general, puesto que se estima que hasta 1 de cada 5 pacientes son candidatos para un tratamiento de este tipo (7) . Para la realización de esta revisión, se procedió fundamentalmente a buscar información científica en distintas fuentes bibliográficas como Pubmed, Up to date, Elsevier y artículos académicos de Google con las siguientes palabras claves "Adalimumab", "Etanercept", "Abatacept", "Rituximab", "Biológicos", "Artritis reumatoide" y "Eficacia" tanto en español como en inglés. Además, se realizó una revisión bibliográfica en textos de reconocida calidad e influencia en medicina interna.

En Chile, estos fármacos biológicos están asegurados para los pacientes con AR resistente a tratamiento convencional, por la ley 20.850, también conocida como "ley Ricarte Soto", la cual concede protección financiera para diagnósticos y tratamientos de alto costo (7). Sin embargo, estos medicamentos son indicados frente a la mala respuesta ante tres fármacos sintéticos, incluyendo metotrexato o leflunomida a dosis máxima por 6 meses (7). Lo anterior, provoca que los pacientes lleguen con una alta actividad de la enfermedad (8).

Dentro de los medicamentos biológicos incluidos para la AR refractaria, se encuentra etanercept, abatacept, adalimumab y rituximab (7).

FISIOPATOLOGÍA DE LA AR

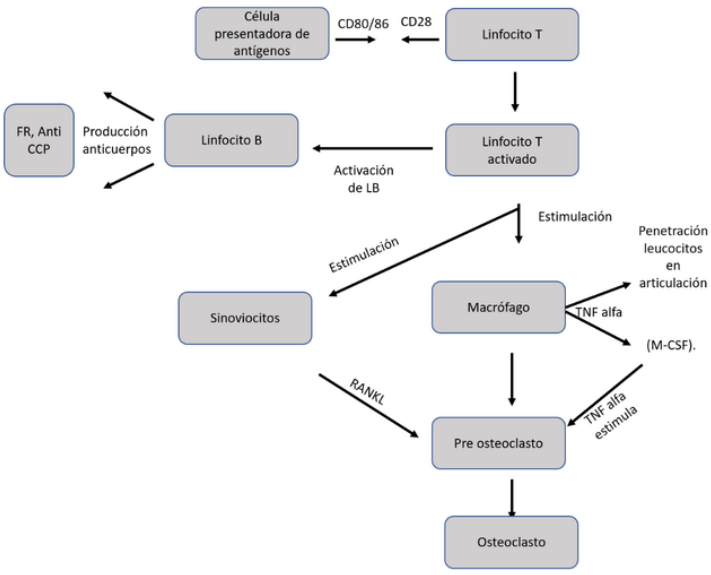
En la AR, se presenta un "ataque" contra tejidos y sustancias que pertenecen de forma normal al cuerpo (9), siendo la principal característica la inflamación de la membrana sinovial, producto de la activación del sistema inmune (10).

Se postula, que los mecanismos implicados en la fisiopatología de la artritis reumatoide se deban a una interrelación de factores ambientales, genéticos e inmunitarios que causa una desregulación y transgresión de la auto tolerancia (1).

Es probable, que el proceso fisiopatológico de la enfermedad, ocurra en una etapa preclínica (11), siendo la activación de la inmunidad innata el paso inicial de la cascada de eventos, que dará origen a la AR(12). La primera etapa consiste en la unión de los dominios CD80 de la célula presentadora de antígenos con el receptor CD28 del linfocito T, de forma que este último, estimula a linfocitos B a diferenciarse en plasmocitos productores de autoanticuerpos, como el factor reumatoide (FR) y anti-péptidos citrulinados (Anti CCP).

En este sentido, s cree que estos autoanticuerpos forman complejos autoinmunes en las cavidades sinoviales, los cuales son fagocitados por polimorfonucleares , liberando enzimas que inducen el daño articular (1).

Además, los linfocitos T anormalmente activados en la membrana sinovial, producto de la unión del receptor de los linfocitos T y del péptido del complejo mayor de histocompatibilidad II (MHC II), comienzan a estimular a macrófagos y a los sinoviocitos con actividad fibroblástica para que generen proteasas y mediadores proinflamatorios, que inducen la respuesta inflamatoria sinovial (Fase inflamatoria), además de promover la destrucción del cartílago y hueso (Fase destructiva) (1).



FR: Factor reumatoide, AntiCCP: Anti péptidos citrulinados; M-CSF: Factor estimulador de colonias de macrófagos

Dentro de los mediadores de inflamación liberados por macrófagos y sinoviocitos está el factor de necrosis tumoral (TNF α), el cual aumenta el número de moléculas de adhesión en las células endoteliales, favoreciendo la migración de leucocitos como polimorfonucleares, estimula la producción de otras interleuquinas como la IL1 e IL6, propicia la formación del factor estimulante de colonias de macrófagos, induce las vías de sensibilización de receptores del dolor e impulsa la osteoclastogénesis. (1)

Respecto al equilibrio entre la formación y resorción de hueso, el TNFα tiene un papel fundamental, ya que la inflamación crónica promueve la erosión y destrucción del hueso mediada por osteoclastos, los cuales para diferenciarse necesitan de citoquinas tales como el ligando del receptor activador del factor nuclear kappa beta (RANKL) y el factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF). Ambos son estimulados por TNFα de forma que se induce la diferenciación a osteoclastos y la posterior resorción ósea. Por otro lado, el TNFα suprimiría de forma activa la diferenciación de osteoblastos y en consecuencia desfavorecería la formación del hueso (11). En la Figura 1, se esquematiza los pasos fundamentales en la fisiopatología de la artritis reumatoide.

CUERPO DE LA REVISIÓN

MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Entre el 10 a 20% de los pacientes no presentan respuesta satisfactoria al tratamiento a dosis óptimas y en combinación de FARME tradicionales. En este porcentaje de personas, la artritis continúa avanzando, provocando síntomas y signos como dolor, inflamación y daño articular, además de deterioro de la calidad de vida. Por lo tanto, estos pacientes, son los principales beneficiarios de un tratamiento biológico, el cual está fundamentalmente dirigido contra la cascada inflamatoria en que se basa la fisiopatología de la enfermedad (13).

En caso de fracaso del primer fármaco biológico, el paciente será tratado con otro fármaco de este mismo tipo(14). No obstante, la elección de un fármaco sobre otro debe basarse en criterios que consideren los efectos adversos, costos, frecuencia y preferencia del paciente, debido que no existe evidencia de superioridad de un determinado medicamento biológico (13).

ETANERCEPT

Corresponde a un medicamento de uso subcutáneo, con dosis habitual de 50 mg una vez a la semana(7). Este fármaco puede unirse de forma reversible y competitiva a TNF alfa, evitando la unión de este factor a sus receptores en la célula (15). Su eficacia y seguridad ha sido demostrada en numerosos estudios, frente a metotrexato y placebo, a dosis de 25 mg subcutáneos dos veces por semana (16)

El estudio PRESERVE, en el que pacientes recibieron semanalmente 50 mg de Etanercept en combinación con metotrexato, demostró que un 83% de pacientes con AR de tipo moderada, alcanzan una baja actividad de la enfermedad después de 88 semanas de este tratamiento, comparativamente con un 43% que usó metotrexato como fármaco único (17)

En Estados unidos, se hizo seguimiento por 5 años de 1.442 pacientes con AR tratados con etanercept a dosis de 25 mg 2 veces a la semana, este estudio demostró que al final de este período, el 29% de los sujetos presentaba 0 articulaciones dolorosas, un 25% tenía 0 articulaciones inflamadas, y un 17% presentaba una puntuación de 0 en la escala de Health Assessment Questionnary (HAQ)[1](18).

Por último, el artículo ECHO, estudió el efecto de etanercept en pacientes con AR tras un año de tratamiento, en comparación a pacientes que no recibieron terapia. Los resultados demuestran que 145 pacientes tratados con etanercept, perdieron 24.1 días de trabajo comparativamente a 42.4 días de trabajo perdidos por 133 pacientes sin terapia (18). Los estudios anteriormente expuestos, se resumen en la Tabla 1.

Estudio	Población objetivo	Resultado
PRESERVE, 2011	Pacientes con AR moderada y activa	83% de los pacientes con AR moderada, tratados con etarnecept + metotrexato, alcanzan baja actividad de la enfermedad posterior a 88 semanas, comparativamente al 43% que solo usó metotrexato.
Estados unidos, 2003	Pacientes con AR	En pacientes tratados con etanercept, el 29% presentaba 0 articulaciones dolorosas y un 25% presentaba 0 articulaciones inflamadas al final de 5 años de seguimiento.
ECHO, 2003	Pacientes con AR	Pacientes tratados con etanercept demuestran una pérdida de 24.1 días de trabajo al año, comparativamente a 42.3 días de trabajo perdidos por pacientes sin tratamiento.

Fuente: Elaboración propia

Tabla 1: Resumen de estudios sobre uso de etanercept en poblaciones de pacientes con artritis reumatoide.

RITUXIMAB

Es un medicamento de infusión intravenosa, con dosis habitual de 1000 mg repetida a las dos semanas (7). Corresponde a un anticuerpo monoclonal de origen murino, que produce una depleción selectiva de linfocitos B a través de la inducción de

1 Escala que evalúa 5 dimensiones centradas en el paciente: Discapacidad, dolor, efecto de medicamentos, costos atención y mortalidad (32).

apoptosis, citotoxicidad y lisis mediada por el complemento (19), lo anterior se lleva a cabo, debido a que rituximab se une al antígeno CD20 de los linfocitos B, sin afectar a las células linfopoyéticas inmaduras (20). Este fármaco demostró ser eficaz en el tratamiento de pacientes con AR, que no responden a metotrexato, y en pacientes sin exposición previa a este último medicamento (21). También demostró ser eficaz en pacientes con respuesta inadecuada a otros anti TNF alfa, aunque esta va disminuyendo a medida que se administra de forma más tardía(2).

En el estudio pivotal[2] DANCER se incluyeron 465 pacientes bajo tratamiento con metotrexato con AR activa moderada o severa y se les administro por 6 meses rituximab con tres diferentes esquemas de glucocorticoides(22). El estudio demostró la superioridad de rituximab respecto al placebo, medida como la capacidad del fármaco en lograr una mejoría del 20% de la enfermedad. Lo anterior, se logró de forma independiente a la dosis de glucocorticoides administrada (23).

Por su parte, la investigación pivotal REFLEX, estudió a 517 pacientes con mala respuesta o tolerancia a inhibidores del TNF alfa, con el objetivo general de evaluar una mejoría del 20% a la semana 24 de tratamiento. En el estudio, un grupo fue tratado con rituximab a dosis de 1000 mg dos veces al mes y se contrastó con el grupo placebo. Los resultados demuestran que el grupo tratado con rituximab, presentó un 51% de mejoría, comparativamente al 18% del grupo no medicado(23).

ABATACEPT

Este fármaco es de uso subcutáneo, con dosis habitual de 125 mg cada 7 días (7). Corresponde a un inmunomodulador de la señal coestimuladora de la activación de los linfocitos T, que actúa uniéndose a los receptores CD80 y CD86 de la célula presentadora de antígenos, de manera tal que no pueda unirse al receptor CD28 del linfocito (24), provocando de esta forma una disminución en la activación y proliferación de linfocitos T, de citoquinas proinflamatorias y de autoanticuerpos (23).
En el estudio pivotal AIM, en el que participaron 656 pacientes con AR activa con una mala respuesta a FARME y que nunca habían sido tratados con un anti TNF alfa. Se demostró que los pacientes que siguieron tratamiento con Abatacept más metotrexato, presentaron una disminución de la progresión radiológica comparativamente al grupo que siguió un esquema de placebo más metotrexato(25).
Además, el estudio pivotal ATTAIN, donde participaron 391 pacientes que no presentaron buena respuesta frente Anti TNF alfa. A estos sujetos, se les administró Abatacept de forma adicional a los FARME que cada paciente ya se encontrara tomando. Los resultados arrojaron una reducción de los síntomas en un 50% de los pacientes con tratamiento, comparativamente al 20% de los pacientes tratados con placebo (26).
Por su parte, el estudio AGREE, en el que se evaluó por un año a 509 pacientes sin tratamiento previo con metotrexato, concluyó que la combinación de abatacept con metotrexato es más eficaz que metotrexato en monoterapia(27). Los estudios anteriormente expuestos, se resumen en la Tabla 2.

Estudio	Población objetivo	Resultados
AIM	Pacientes con AR con mala respuesta a FARME, que nunca han sido tratados con un anti TNF alfa.	Pacientes tratados con abatacept más metotrexato presentan una disminución de la progresión radiológica respecto al grupo placebo con metotrexato
ATTAIN	Pacientes con AR con una mala respuesta a anti TNF alfa	Se demostró que el 50% de los pacientes tratados con abatacept, presentaron una reducción de los síntomas comparativamente a 20% de los sujetos tratados con placebo.
AGREE	Pacientes con AR sin tratamiento con metotrexato	La combinación de abatacept con metotrexato es más eficaz que metotrexato en monoterapia.

Fuente: Elaboración propia

Tabla 2: Resumen de estudios sobre uso de abatacept en poblaciones de pacientes con artritis reumatoide.

ADALIMUMAB

Este medicamento es de uso subcutáneo, con dosis habitual de 40 mg cada 14 días. Corresponde a un anticuerpo monoclonal de origen humano que se une al TNF alfa neutralizando su función biológica (28).

Un estudio investigó acerca de la eficacia de Adalimumab para mejorar el rendimiento funcional de los pacientes, los síntomas de la enfermedad y el daño estructural. Este trabajo agrupó a 619 pacientes con AR activa con falla en la respuesta a metotrexato. Como resultado, a la semana 52 los pacientes que recibieron 40 mg de este fármaco tuvieron una progresión radiográfica menor que los que recibieron 20 mg o placebo. Adicionalmente, la respuesta funcional de los pacientes tratados con adalimumab tanto de 20mg como 40 mg, también fue superior en comparación al placebo (28).

El estudio ARMADA, realizado en 147 pacientes que completaron un tratamiento de 4 años con Adalimumab más metotrexato, demostró que un 78%, 57% y 31% alcanzaron una mejoría del

2 Estudios donde se obtiene información de seguridad y eficacia de fármacos para ser presentados frente a la autoridad regulatoria (33).

20%, 50% y 70% respectivamente, mientras que el 43% alcanzo la remisión clínica y el 22% no tenía alteraciones en la funcionalidad física (HAQ=0) (29).

Otro estudio, midió la supervivencia a largo plazo de tratamientos biológicos anti TNF alfa, administrados entre los años 2008 y 2012. Este tipo de estudios, son una medida indirecta para evaluar la efectividad y seguridad de un medicamento. La supervivencia de un determinado fármaco está influida por la discontinuación de la terapia por efectos adversos y la pérdida de eficacia. En este estudio, se siguieron a 49 pacientes, de los cuales 17 eran usuarios de adalimumab, y 32 de etanercept. Se concluyó, que la supervivencia de estos medicamentos fue alta, con una prevalencia de discontinuación a los cinco años de tan solo un 22,4% en oposición a estudios previos que arrojaban una prevalencia de discontinuación de 49,7% a los dos años. De forma adicional, este estudio demostró una mejor supervivencia del fármaco Etanercept que Adalimumab (30). Los estudios anteriormente expuestos, se resumen en la Tabla 3.

Estudio	Población objetivo	Resultados
Eficacia de Adalimumab	Pacientes con AR activa con falla en la respuesta a metotrexato	Pacientes tratados con adalimumab demuestran una menor progresión radiológica y una mayor respuesta funcional que el grupo placebo.
ARMADA	Pacientes con AR	Al cabo de 4 años de tratamiento los pacientes alcanzan una mejoría de hasta un 70%, 43% alcanza la remisión clínica y un 22% no tenía alteraciones en la funcionalidad.
Supervivencia de medicamentos anti TNF alfa	Pacientes con AR con tratamiento anti TNF alfa	Resultados demuestran un 22.4% de discontinuación de fármacos anti TNF alfa, además de una mejor supervivencia de etanercept sobre adalimumab.

Fuente: Elaboración propia

Tabla 3: Resumen de estudios sobre uso de adalimumab en poblaciones de pacientes con artritis reumatoide

CONCLUSIONES

Los medicamentos biológicos son adecuados para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide refractaria al tratamiento convencional. La eficacia de los cuatro fármacos aprobados por la ley N°20.850 “Ley Ricarte Soto” ha sido demostrada por múltiples estudios, con claras mejorías en relación con la progresión radiológica, síntomas, alteración funcional y nivel de actividad de la enfermedad comparativamente con los placebos. Al mismo tiempo se observa una mayor eficacia del tratamiento y mejoría de los pacientes, cuando es acompañado con metotrexato.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kasper D. Harrison principios de medicina interna. 19°. 2016. 2136 p.

2. Martín E, Hernández B, García-Arias M, Álvaro-Gracia JM, Balsa A, Reino JG, et al. Consenso de uso de rituximab en artritis reumatoide. Un documento con recomendaciones basadas en la evidencia. Reumatol Clin. 2011;7(1):30–44.

3. Muñetón G, Quintana G. La epidemiología de la artritis reumatoide Epidemiology of rheumatoid arthritis. Rev Colomb Reumatol. 2015;2(3):145–7.

4. Trigueros PDA. Recomendaciones de la sociedad Paraguaya de reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. 2015;1(1):2–9.

5. Camargo C, Eliécer J, Quintana - López G. Terapia biológica en la artritis reumatoide temprana: eficacia en la remisión de la enfermedad. Rev Colomb Reumatol. 2017;24(3):164–76.

6. Cumplido D, Asensio C. Atención Primaria Fármacos biológicos y biosimilares : aclarando conceptos Biological and biosimilar drugs : Clarifying concepts. Elsevier [Internet]. 2018;(xx):1–2. Available from: https://doi.org/10.1016/j.aprim.2018.01.002

7. Ministerio de salud. Tratamiento con Etanercept o Abatacept o Adalimumab o Rituximab en adultos con Artritis Reumatoide Activa Refractaria al Tratamiento Habitual . 2018;

8. Flores J, Durán J. Respuesta a medicamentos biológicos en pacientes con artritis reumatoide según nivel de actividad al inicio. Ars Medica. 2020;2020(1):14–8.

9. García G. Artritis reumatoide , epidemiología , fisiopatología , criterios diagnósticos y tratamiento. Rev Med e Investig. 2018;6:53–61.

10. Romero E, Muñoz A. Rotación del residente de Medicina Familiar y Comunitaria por Reumatología [Internet]. 2016 [cited 2020 Jun 7]. p. 214. Available from: https://www.ser.es/wp-content/uploads/2018/03/Manual-de-Rotación-del-residente-en-Reumatologia.pdf

11. Barbadillo Mateos C. Artritis reumatoide (I). Med [Internet]. 2013;11(30):1841–9. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0304-5412(13)70537-7

12. Turrión Nieves A, Martín Holguera R, Pérez Gómez A, Álvarez de

Mon-Soto M. Artritis reumatoide. Med [Internet]. 2017;12(28):1615–25. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2017.02.010

13. MINSAL. Manejo clínico para el tratamiento con medicamentos biológico en adultos con AR refractaria al tratamiento habitual [Internet]. 2016. Available from: https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/08/Orientacion-manejo-clinico-AR.pdf

14. Narváez J. Tratamiento de la artritis reumatoide. Med Clin (Barc) [Internet]. 2016;147(4):176–80. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.03.005

15. Daudén E. Introduction. Chemical structure of etanercept, pharmacokinetics and mechanism of action. Actas Dermosifiliogr [Internet]. 2010;101(SUPPL. 1):1–4. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0001-7310(10)70001-6

16. Molina JT. Etanercept. Rev española Reumatol. 2002;5(3):116–9.

17. Morales D, Pinedo J. Evolución clínica de pacientes con artritis reumatoide con actividad alta y moderada tratados con bDMARDS , medida con DAS 28 . Fundación Investigación Médica del Atlántico. Biociencias. 2015;11–9.

18. Tornero Molina J. Nuevos datos y enfoques en el tratamiento de la artritis reumatoide con etanercept. Rev esp Reum. 2004;31(4):194–8.

19. Carretero M. Rituximab. Elsevier. 2007;26:107–9.

20. Olmos-Alpiste F, Curto-Barredo L, Pujol RM. Experience with rituximab in the treatment of autoimmune blistering diseases. Piel [Internet]. 2020;35(1):16–21. Available from: https://doi.org/10.1016/j.piel.2019.04.005

21. Hernández-cruz B, García-arias M, Ariza R, Mola M. Rituximab en artritis reumatoide : una revisión sistemática de eficacia y seguridad. Reumatol Clin. 2011;7(January 2003):314–22.

22. 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.

23. Go T. Rituximab y abatacept en la artritis reumatoide. Reumatol clínica. 2009;5:77–81.

24. Tejera-Segura B, Ferraz-Amaro I. Terapias biológicas y manifestaciones neurológicas. ¿Qué sabemos? Reumatol Clin [Internet]. 2017;13(2):102–6. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2016.04.012

25. Escudero A, Castro-Villegas MC, Hernández M., Díaz F. Eficacia y seguridad de abatacept en pacientes con artritis reumatoide sin tratamiento biológico previo. Reumatol Clin [Internet]. 2011;7(6):392–6. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2011.06.007

26. Trénor P, Martínez C. Eficacia de abatacept en la artritis reumatoide. Actualización. Rev.sociedad Val Reuma. 2010;(Figura 3):25–30.

27. Martín E, Balsa A, Martínez V, Sanmartí R, Luis J, Navarro F, et al. El uso de abatacept en artritis reumatoide : revisión de la evidencia y recomendaciones. Reumatol Clínica [Internet]. 2013;9(1):5–17. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2012.05.001

28. Azevedo V, Dela Coletta Troiano Araujo L, Bassalobre Galli natalia, kleinfelder alais, marostica Catolino nathan, martins Urbano paulo cesar. Adalimumab: a review of the reference product and biosimilars. Biosimilars. 2016;Volume 6:29–44.

29. Weinblatt M, Keystone E, Furst D, Kavanaugh A, Chartash E, Segurado O. Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study. Ann Rheum Dis. 2006;65(6):753–9.

30. Alvarez N, Vazquez T, Miranda J, Garcia - Porrua C, Sanchez-Andrade A. Long-term survival of subcutaneous anti-tumor necrosis factor biological drugs administered between 2008 and 2012 in a cohort of rheumatoid arthritis patients. Reumatol Clin [Internet]. 2019;15(1):54–7. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2017.04.007

31. Morel J. Inmunopatología de la artritis reumatoide. EMC - Apar Locomot. 2014;47(4):1–10.

32. Bruce B, Fries JF. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). Clin Exp Rheumatol. 2005;23(5 SUPPL. 39).

33. Rendo P. Desarrollo de nuevos medicamentos, de la experiencia clínica al mercado: Una perspectiva desde la industria. Número XXII Congr Oct. 2015;19:177–82.