

Universidad Católica de Santa María
Facultad de Ciencias farmacéuticas, bioquímicas Y
biotecnológicas
Escuela Profesional de Farmacia y bioquímica



**Revisión bibliográfica: Comparación de Metotrexato monoterapia
frente a terapia combinada con Etanercept o Adalimumab en el
tratamiento de la Artritis Reumatoide**

Tesis presentada por el Bachiller:

López Quispe, Ángela Traycy

ORCID: 0009-0007-5379-4245

Para optar el título profesional de:

Químico Farmacéutico

Asesor(a):

Dra. Vera López Karin Jannet

ORCID: 0000-0002-7908-8230

Arequipa – Perú

2024

UCSM-ERP

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

FARMACIA Y BIOQUIMICA

TITULACIÓN CON TESIS

DICTAMEN APROBACIÓN DE BORRADOR

Arequipa, 09 de Abril del 2024

Dictamen: 005804-C-EPFyB-2024

Visto el borrador del expediente 005804, presentado por:

2016101002 - LOPEZ QUISPE ANGELA TRAYCY

Titulado:

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA: COMPARACIÓN DE METOTREXATO MONOTERAPIA FRENTE A
TERAPIA COMBINADA CON ETANERCEPT O ADALIMUMAB EN EL TRATAMIENTO DE LA
ARTRITIS REUMATOIDE**

Nuestro dictamen es:

APROBADO

**00476696 - BERNABE ORTIZ JULIO CESAR
DICTAMINADOR**



**43668681 - PAREDES FUENTES JULITZA LINDSEY
DICTAMINADOR**



**42671615 - CARPIO CARPIO JOSE MIGUEL
DICTAMINADOR**



Revisión bibliográfica: Comparación de Metotrexato monoterapia frente a terapia combinada con Etanercept o Adalimumab en el tratamiento de la Artritis Reumatoide

ORIGINALITY REPORT

4%

SIMILARITY INDEX

5%

INTERNET SOURCES

3%

PUBLICATIONS

4%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	academic.oup.com Internet Source	1%
2	www.minsalud.gov.co Internet Source	1%
3	clonerresources.com Internet Source	1%
4	doku.pub Internet Source	1%
5	www.prolekare.cz Internet Source	1%
6	ricardoruizdeadana.blogspot.com.ar Internet Source	1%
7	Submitted to University of Auckland Student Paper	1%

DEDICATORIA

Dedicada a mis padres que con mucho esfuerzo me han apoyado en mi carrera profesional, el aliento que me dieron y todo lo que hacen por mí, gracias a ustedes he logrado llegar hasta aquí. Ha sido un orgullo y el privilegio el ser su hija, son los mejores padres.

A mis queridos hermanos, por estar siempre presentes, acompañándome y por el apoyo moral que me brindaron, siempre exigiendo que siga avanzando con este largo proceso.

A todas las personas que me han apoyado y han hecho que el trabajo se realice con éxito en especial a quienes me abrieron las puertas y compartieron sus conocimientos.



AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi familia, a mis docentes, a mis amigas y a todos aquellos que me dieron su apoyo para poder realizar esta tesis.

Un profundo agradecimiento a mis padres por haberme dado la oportunidad de formarme en esta prestigiosa universidad y haber sido mi apoyo durante todo este tiempo.

INDICE

INDICE DE FIGURAS.....	vii
INDICE DE TABLAS.....	viii
LISTA DE ABREVIATURAS	ix
RESUMEN	x
ABSTRACT.....	xi
1. INTRODUCCION.....	1
2. METODOLOGIA	3
2.1. Objetivo general.....	3
2.2. Objetivo específico.....	3
2.3. Lugar de la investigación	3
2.4. Materiales	3
2.5. Métodos.....	3
3. CUERPO DE LA REVISION	6
3.1. Resultados de la estrategia de búsqueda	6
3.2. Artritis reumatoide (AR)	7
3.2.1. Diagnóstico de la artritis reumatoide	9
3.2.2. Tratamiento de la artritis reumatoide	11
3.2.3. Pronostico	17
3.3. Metotrexato	17
3.3.1. Absorción, distribución, metabolismo y excreción	19
3.3.2. Dosis.....	20
3.3.3. Toxicidad	21
3.4. Anticuerpo monoclonal:.....	22
3.4.1 Adalimumab	25
3.4.1.1 Mecanismo de acción.....	26
3.4.1.2 Posología	27
3.4.1.3 Absorción, distribución y eliminación.....	27
3.4.1.4 Reacciones adversas.....	28
3.5 Etanercept.....	29
3.5.1 Mecanismo de acción:.....	30
3.6 Criterios de efectividad ACR	32
3.7 Búsqueda de la información	32
Se realizo en las tres plataformas seleccionadas:	32
3.7.1 Web of science (Wos).....	32
3.7.2 Science direct	35

3.8.3 Pubmed	37
3.8 Investigaciones seleccionadas	43
4. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	62
5. CONCLUSIONES.....	64
6. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	66



INDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Diagrama de flujo revisión sistemática	6
Figura 2.	Patogenia de la artritis reumatoide.....	8
Figura 3.	Estructura química del metotrexato	17
Figura 4.	Mecanismo de acción del metotrexato	19
Figura 5.	Clasificación de los anticuerpos monoclonales	24
Figura 6.	Estructura del adalimumab	26
Figura 7.	Estructura del etanercept	30
Figura 8.	Búsqueda Vos: metotrexato.....	33
Figura 9.	Búsqueda Vos: metotrexato con adalimumab.....	34
Figura 10.	Búsqueda Vos: metotrexato con etanercept.....	34
Figura 11.	Búsqueda en Science direct: metotrexato	35
Figura 12.	Búsqueda en Science direct: metotrexato con adalimumab	36
Figura 13.	Búsqueda en Science direct: metotrexato con etanercept.....	36
Figura 14.	Búsqueda en Pubmed; metotrexato	38
Figura 15.	Búsqueda en pubmed; metotrexato con adalimumab.....	38
Figura 16.	Búsqueda en Pubmed; metotrexato con etanercept	39
Figura 17.	Artículos elegidos por año.....	40
Figura 18.	Artículos elegidos por plataforma	41
Figura 19.	Artículos elegidos por medicamento	42
Figura 20.	Resultado para Amgevita en el SNIPPF	49
Figura 21.	Precio de Amgevita en Arequipa-Perú.....	50
Figura 22.	Resultados de Enbrel en el SNIPPF	51
Figura 23.	Precio de Enbrel en Arequipa-Perú	51

INDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Criterios diagnósticos de la Artritis Reumatoide	10
Tabla 2.	Fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos.....	15
Tabla 3.	Fármacos modificadores de la enfermedad biológico	16
Tabla 4.	Artículos elegidos por año.....	39
Tabla 5.	Artículos elegidos por plataforma	40
Tabla 6.	Artículos elegidos por medicamento	41
Tabla 7.	Características de las investigaciones incluidas.....	43
Tabla 8.	Efectividad de las investigaciones incluidas.....	48
Tabla 9.	Resumen de reacciones adversas del metotrexato.....	53
Tabla 10.	Resumen de reacciones adversas de la combinación metotrexato con adalimumab	56
Tabla 11.	Resumen de reacciones adversas de la combinación de metotrexato con etanercept	59

LISTA DE ABREVIATURAS

MTX:	Metotrexato
ACR:	American College of Rheumatology
MACE:	Evento cardiovascular adverso mayor
AR:	Artritis reumatoide
FAME:	Fármacos modificadores de la enfermedad
VSG:	Velocidad de sedimentación globular
PCR:	Proteína c reactiva
ETN:	Etanercept
ADA:	Adalimumab
ANTI- TBC:	Anti- tuberculosis
TBC:	Tuberculosis
CDR:	Regiones determinantes de complementariedad
TNF:	Factor de necrosis tumoral
RA:	Reacción Adversa
PAD:	Peptidil arginina deiminasas
FR:	Factor reumatoide
RMN:	Resonancia magnética nuclear
AINE:	Antiinflamatorios no esteroideo
AICART:	Aminoimidazol caboxamida ribonucleótido
	Transformilasa
AMP:	Adenosina monofosfato
pkA:	Proteína quinasa A

RESUMEN

La artritis reumatoide es una compleja enfermedad autoinmune, que afecta principalmente a las articulaciones periféricas del cuerpo, causando inflamación y dolor articular intenso. La progresión de esta enfermedad se asocia con la disminución de la esperanza de vida. Un aproximado de 0.24 y 1.0% de la población mundial padece artritis reumatoide. El objetivo del presente estudio fue comparar la eficacia del metotrexato en monoterapia y la terapia combinada con etanercept o adalimumab, en artículos publicados en las bases de datos electrónicas.

Se realizó la búsqueda utilizando los términos relacionados a “methotrexate”, “rheumatoid arthritis”, “adalimumab”, “efficacy” “etanercept”, en artículos publicados desde enero de 2017 a diciembre de 2022. Se excluyó artículos publicados por duplicidad, libros y capítulos de libros, revisiones, metaanálisis, así como artículos publicados en idioma diferente del inglés o español y aquellos sin datos ACR20, ACR50 o ACR70.

Se identificaron 1645 artículos en Web of Science, Science Direct y Pubmed. Luego de la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 16 artículos para el análisis final de este estudio.

Al obtener los datos de los artículos seleccionados, se llegó a la conclusión de que el tratamiento que tuvo mejor efectividad entre las tres opciones fue el metotrexato con etanercept tanto en ACR20, ACR50 y ACR70 con los siguientes valores 85%, 63% y 40% respectivamente; en comparación el tratamiento de metotrexato monoterapia el ACR20, 50 y 70 fueron 60%, 41% y 26% respectivamente y para el tratamiento metotrexato con adalimumab fue de ACR20 72%, ACR50 52% y ACR70 32%.

Palabras clave: Etanercept, Adalimumab, Metotrexato, Artritis reumatoide, efectividad, criterios ACR, reacciones adversas, eficacia

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is a complex autoimmune disease, which mainly affects the peripheral joints of the body, causing inflammation and severe joint pain. The progression of this disease is associated with decreased life expectancy. Approximately 0.24 and 1.0% of the world's population suffers from rheumatoid arthritis. The objective of the present study was to compare the efficacy of Methotrexate monotherapy and combined therapy with etanercept or adalimumab, in articles published in electronic databases.

The search was carried out using the terms related to “methotrexate”, “rheumatoid arthritis”, “adalimumab”, “efficacy” “etanercept”, in articles published from January 2017 to December 2022. Articles published due to duplicity, books and articles were excluded. book chapters, reviews, meta-analyses, as well as articles published in a language other than English or Spanish and those without ACR20, ACR50 or ACR70 data.

1645 articles were identified in Web of Science, Science Direct and Pubmed. After applying the inclusion and exclusion criteria, 16 articles were selected for the final analysis of this study.

By obtaining the data from the selected articles, it was concluded that the treatment that had the best effectiveness among the three options was methotrexate with etanercept in both ACR20, ACR50 and ACR70 with the following values 85%, 63% and 40% . respectively; In comparison to the monotherapy methotrexate treatment, the ACR20, 50 and 70 were 60%, 41% and 26% respectively and for the methotrexate treatment with adalimumab it was ACR20 72%, ACR50 52% and ACR70 32%.

Keywords: Etanercept, Adalimumab, Methotrexate, Rheumatoid arthritis, effectiveness, ACR criteria, adverse reactions, efficacy

1. INTRODUCCION

Artritis reumatoide (AR), es una enfermedad degenerativa que afecta a las articulaciones, esta consiste en el desgaste del cartílago que envuelve los huesos (1–3). Es la primera causa de discapacidad, asintomática en un 50% de los casos, que estrechamente se relacionan con la edad y obesidad. Es la enfermedad articular crónica más prevalente en diferentes partes del mundo (4–7), siendo las rodillas las zonas más afectadas, provocando a largo plazo discapacidad (8,9,10).

En la actualidad no existen tratamientos que hayan demostrado capacidad para reparar el cartílago o para detener la enfermedad. Las mujeres tienen mayor probabilidad de contraerla, en cuanto a la edad en su mayoría aparecen después de los 40 a 60 años, los síntomas de la AR difieren significativamente entre la etapa temprana y las etapas posteriores (11).

La AR en etapa temprana es caracterizada por síntomas generalizados de la enfermedad, como lo es la fatiga, articulaciones inflamadas con sensibilidad y rigidez matutina; va acompañado de niveles elevados de proteína C reactiva (PCR) y un aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG) (12). En cuanto a la etapa posterior (tratamiento tardío) se produce la aparición de manifestaciones sistémicas graves como el derrame pleural, nódulos y enfermedad pulmonares intersticial, linfomas, vasculitis en arterias de pequeño o mediano calibre, queratoconjuntivitis, aterosclerosis, anomalías hematológicas, mala alineación de las articulaciones, pérdida de rango de movimiento, erosión ósea, destrucción del cartílago y nódulos reumáticos; produciendo un aumento de la mortalidad (13).

La destrucción del tejido es presentada como sinovitis, una inflamación de la cápsula articular que consta de la membrana sinovial, el líquido sinovial y los huesos respectivos. Dado que los autoantígenos específicos de la AR no pueden eliminarse por completo, esta activación continua de las células inmunitarias da como respuesta un estado inflamatorio crónico, que permanece en la articulación y una inflamación de la membrana sinovial, los pacientes afectados lo sienten como dolor e inflamación de las articulaciones (14).

El tratamiento más usado es el metotrexato, sulfasalazina y leflunamida, tanto en monoterapia o terapia combinada; también se ha ingresado al grupo los bloqueadores de factor de necrosis tumoral (TNF), como una opción de tratamiento, los cuales producen una inhibición profunda y duradera de la erosión a nivel óseo y previenen el daño estructural (15).

Los Anticuerpos Monoclonales (mAbs) son una proteína del sistema inmunológico creada en un laboratorio; se han utilizado de manera extensa en la investigación biomédica, diagnóstico de diferentes patologías y en el tratamiento de enfermedades (16). El desarrollo de nuevas tecnologías de producción de anticuerpos monoclonales a gran escala y la generación de grandes colecciones de anticuerpos han consolidado a estas moléculas como productos farmacéuticos biotecnológicos (17).

Las posibilidades terapéuticas que brindan los anticuerpos monoclonales son enormes, y ofrecen nuevas oportunidades para el tratamiento de enfermedades de creciente incidencia en la población; como, por ejemplo, las enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide), las enfermedades infecciosas, degenerativas e inflamatorias (17).

Debido a su alta especificidad y a su versatilidad como vehículos transportadores de fármacos, toxinas o radioisótopos, los anticuerpos monoclonales ejercen su acción terapéutica de forma altamente selectiva (17, 18).

Este trabajo se llevó a cabo para recopilar la información al comparar la efectividad del metotrexato y la terapia combinada con etanercept o adalimumab, así indicar que tratamiento resulta más efectivo para tratar la artritis reumatoide.

2. METODOLOGIA

2.1. Objetivo general

Comparar la eficacia del Metotrexato en monoterapia y la terapia combinada con etanercept o adalimumab en la artritis reumatoide, en artículos publicados en bases de datos electrónicas.

2.2. Objetivo específico

- 2.2.1. Indicar la efectividad del metotrexato y su combinación con el etanercept o adalimumab.
- 2.2.2. Revisar el mecanismo de acción del adalimumab, etanercept y el metotrexato en el tratamiento de la artritis reumatoide.
- 2.2.3. Identificar las reacciones adversas asociadas al uso de metotrexato y su combinación con el etanercept o adalimumab.

2.3. Lugar de la investigación

Se realizó la investigación en las instalaciones de la Universidad Católica de Santa María, ubicada en la Urb. San José, pasaje San José s/n, Yanahuara, Provincia y departamento de Arequipa.

2.4. Materiales

Se utilizó el material bibliográfico electrónico publicado en las bases de datos de artículos científicos como Web of Science, Science Direct y Pubmed entre los años 2017 y 2022.

2.5. Métodos

Se realizó la búsqueda bibliográfica con palabras claves como “methotrexate” and “rheumatoid arthritis” and “efficacy” and “monotherapy”; “methotrexate” and “adalimumab” and “rheumatoid arthritis” and “efficacy” y “methotrexate” and “etenarcept” and “rheumatoid arthritis” and “efficacy”, usando el conector necesario (AND), las palabras clave fueron utilizadas en inglés y español: el estudio se realizó en plataformas de alta confianza científica Web of Science, Science Direct y Pubmed. Se utilizó la herramienta Excel

para recolectar toda la información acerca de las revisiones bibliográficas encontradas en las diferentes plataformas.

Las etapas fueron las siguientes:

- a. Identificación:** Se procedió a colocar las palabras clave en las bases de datos elegidas, indicando los años (2017 - 2022); en cada una de las paginas se brindó un número de artículos, el cual se guardó para después realizar la suma total de artículos encontrados.
- b. Revisión:** Se empezó a aplicar más filtros, como lo es el idioma, solo los artículos en inglés o español fueron aceptados, también se comenzó a revisar que no hubieran duplicados, artículos de revisión, metaanálisis y los libros o capítulos de libros. Tras hacer aplicar esto, nos dio otro conjunto de artículos.
- c. Elegibilidad:** Con los artículos obtenidos en el anterior paso se procedió a examinar los títulos y resúmenes de cada uno, dándonos una cantidad menor de artículos.
- d. Inclusión:** Se recuperaron los artículos completos de relevancia, separando aquellos que no tenían suficientes datos, solo se escogieron aquellos artículos que presentaran valores de ACR.

Al tener el grupo que entrara a la revisión se extrajeron los datos relacionados con la efectividad medida por el ACR.

Criterios de inclusión y exclusión:

Los criterios de inclusión de los artículos fueron los siguientes:

- Artículos de bases científicas confiables.
- Tipo de publicación - artículos originales de revistas.
- Solo artículos en inglés y español.
- Se tomó en cuenta las publicaciones de artículos del año 2017 al 2022.
- Evaluar la eficacia del tratamiento mediante los criterios de respuesta del American College of Rheumatology (ACR).

Como criterios de exclusión se utilizaron los siguientes:

- Artículos en idiomas distintos al inglés y español.
- Artículos de revisión, metaanálisis, libros y capítulos de libros.
- Artículos de texto completo no encontrados en las bases de datos.
- Artículos que no tengan las palabras clave.
- Artículos que no se encuentren en el rango de años especificado.

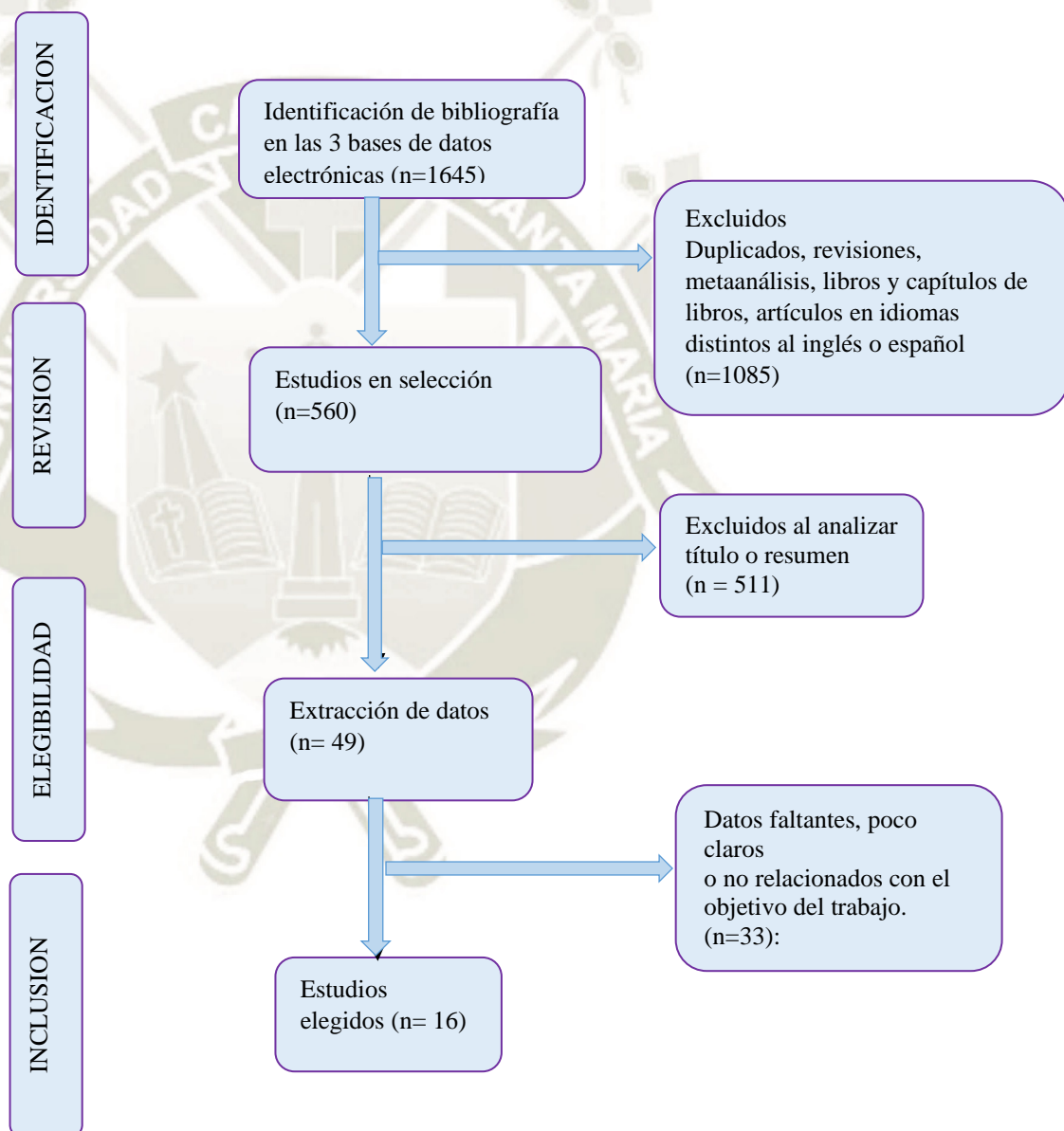


3. CUERPO DE LA REVISION

3.1. Resultados de la estrategia de búsqueda

En la figura 1. se muestra el diagrama de flujo de la revisión sistemática realizada para el presente estudio en cada una de sus cuatro etapas Identificación, Revisión, Elegibilidad e Inclusión.

Figura 1. Diagrama de flujo revisión sistemática



Las bases de datos son definidas ampliamente como colecciones digitales, referencia a fuentes publicadas, ahí se encuentran artículos, revistas, actas de congreso, los que son buscados por título, nombre del autor, resúmenes e identificaciones.

Se realizó esta revisión bibliográfica en 3 bases de datos altamente utilizadas, las cuales son science direct, web of science y pubmed. Para lo cual se usaron varios pasos para hacer cumplir con los criterios de inclusión y exclusión planteados.

Primero nos encontraríamos en la fase de identificación, donde se obtuvieron un total de 1645 artículos en las 3 bases de datos electrónicas consultadas.

Continuando con la fase de revisión, quedaron 560 artículos como resultado del retiro de 1085 registros por tratarse de estudios duplicados, revisiones, metaanálisis, libros y capítulos de libros, artículos en idiomas distintos al inglés o español.

En la fase de elegibilidad restaron 49 artículos, los demás fueron retirados al analizar el título y resumen.

Luego, en la fase de inclusión, dio como resultado 16 artículos, los cuales fueron seleccionados por tener la eficacia del tratamiento mediante los criterios de respuesta del American College of Rheumatology (ACR).

De los 16 artículos se extraerá principalmente el ACR, ya sea que tenga ACR20, ACR50 o ACR70, para poder analizarlo después. Se recopilará las reacciones adversas que se mencionen en los artículos, de no tener expresadas las reacciones se tomara el porcentaje o cantidad de pacientes que las presentaron.

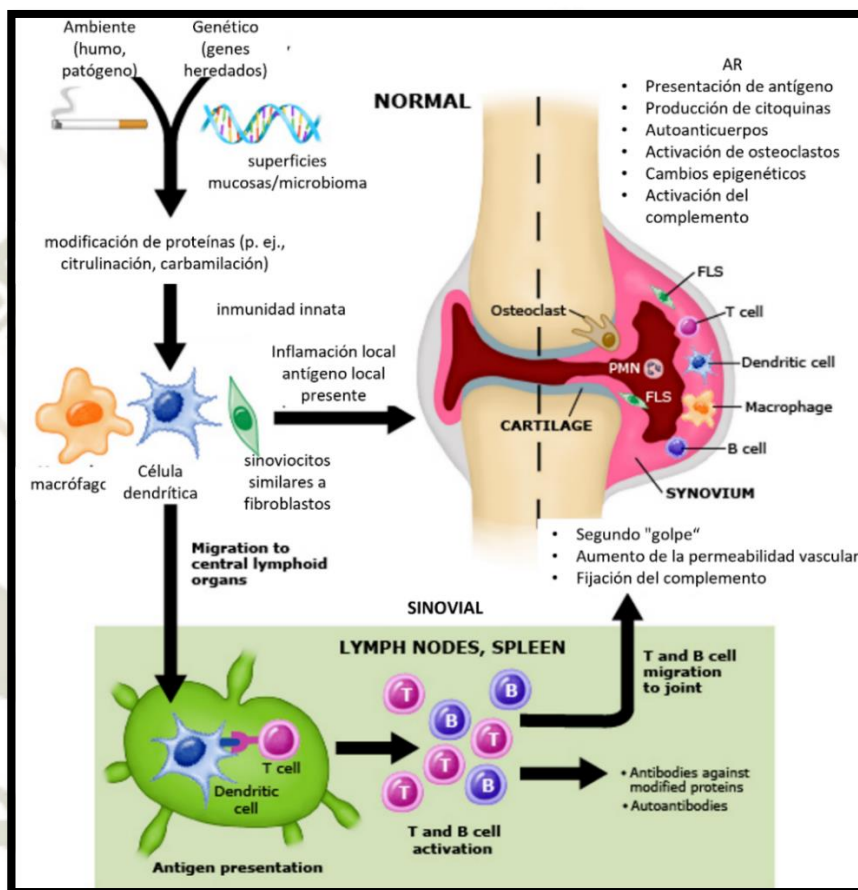
3.2. Artritis reumatoide (AR)

Esta es una enfermedad autoinmune muy compleja, la cual afecta principalmente a las articulaciones periféricas, provocando dolor e inflamación en la articulación (19). Lo más importante es considerar la calidad de vida del paciente, esto suele derivar también en costo económicos y sociales; llega a producir daño en la articulación a nivel estructural, disminuyendo la calidad de vida y dando así un aumento a la mortalidad y morbilidad del paciente, es mejor estar

atento a posibles síntomas, ya que estos pueden ser considerados sin importancia hasta que ya no se puede soportar el dolor (20).

Existen múltiples factores genéticos, ambientales, inmunológicos y de otros tipos que contribuyen al desarrollo de esta enfermedad (Fig. 2).

Figura 2. Patogenia de la artritis reumatoide



Fuente: Firestein (20)

La etiología es incierta, es probable que inicialmente se implican desencadenantes ambientales en la superficie mucosa (humo del cigarro) o factores genéticos, los cuales interactúan y desencadenan respuestas adaptativas, las cuales se asocian a la autoinmunidad (antes de la aparición de los síntomas clínicos) (20).

La AR inicia por la combinación de eventos genéticos y aleatorios, dándole bastante importancia a los factores ambientales. Para el componente ambiente, el mecanismo probable es la activación repetida de la inmunidad innata, esto sucede por bastante tiempo

(años) llegando a un punto donde la enfermedad se inicia (como en el caso del tabaquismo) (21).

Si hablamos un poco más del tabaquismo, se puede indicar que es asociado a la AR, por la inducción del peptidil arginina deiminasa (PAD) en los macrófagos alveolares, esta enzima convierte la arginina en citrulina, creando neo-antígenos, los cuales son reconocidos por el sistema inmune adaptativo (la producción elevada de la citrulinación ocurre usualmente por estrés ambiental) (20).

En el caso de la AR preclínica, se detectan anomalías inmunitarias mas no se han desarrollado manifestaciones clínicas (niveles aumentados del factor reumatoide (FR) y de múltiples citocinas) (22).

La AR clínica, la fuga vascular da a los complejos inmunitarios mayor acceso a la articulación, donde se adherir, reclutar células inmunitarias e inducir la inflamación, lo más probable es que esto produzca el mantenimiento de la inflamación articular (23).

3.2.1. Diagnóstico de la artritis reumatoide

En un inicio se puede presentar una aparición reciente de articulaciones sensibles e inflamadas y rigidez articular matutina, así como pruebas de laboratorio anormales, pero comenzamos a sospechar cuando los pacientes presentan poliartritis inflamatorias (24).

Se diagnostica por una combinación de los síntomas del paciente, los resultados del examen médico, la evaluación de los factores de riesgo, los antecedentes familiares, la evaluación conjunta mediante ecografía y la evaluación de marcadores de laboratorio como niveles elevados de PCR y VSG en suero y detección de autoanticuerpos específicos de AR (13,18).

Se ha recomendado el uso de ecografía y la resonancia magnética nuclear (RMN) para el diagnóstico; el análisis ultrasónico de las articulaciones inflamadas nos brinda imágenes de la proliferación sinovial en escala de grises, así como de la inflamación activa y la neoangiogénesis mediante

Doppler potente (25), la ecografía también es más sensible que la radiografía convencional para detectar erosión ósea (24,26). La RMN se encuentra limitado por factores de costo y la limitada capacidad para obtener imágenes de múltiples articulaciones en una sola medición (27). Se suele sugerir cuando la sinovitis no se puede determinar por un examen físico y la ecografía no se encuentra disponible (24).

Los médicos suelen utilizar los criterios de clasificación de la AR del Colegio Americano de Reumatología/Liga Europea Contra la Reumatología (ACR/EULAR), como una guía para el diagnóstico (24).

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la Artritis Reumatoide

PARÁMETRO	PUNTUACIÓN
AFECTACIÓN ARTICULAR	
1 articulación grande	0
De 2 a 10 articulaciones grandes	1
De 1 a 3 articulaciones pequeñas	2
De 4 a 10 articulaciones pequeñas	3
> 10 articulaciones (al menos 1 pequeña)	5
SEROLOGIA	
RF y ACPA negativo	0
RF y ACPA positivo bajo	2
RF y ACPA positivo alto	3
REACTANTES DE FASE AGUDA	
PCR y VSG normal	0
PCR y/o VSG anormal	1
DURACION DE LOS SÍNTOMAS	
< 6 semanas	0
> 6 semanas	1

RF= Factor reumatoide ACPA = Anticuerpo contra la proteína citrulina

PCR = proteína c reactiva VSG = velocidad de sedimentación globular

Fuente: *Colegio Americano de Reumatología*

La afectación articular es calificada de 0 a 5 como se muestra en la tabla 1, se diagnostica como AR si la puntuación supera 6.

3.2.2. Tratamiento de la artritis reumatoide

El objetivo principal del tratamiento es alcanzar la remisión completa o parcial de la enfermedad, en un lapso de 6 meses, así prevenir el daño articular, la discapacidad y las manifestaciones a nivel sistémico que produce la AR (13).

Actualmente, existen dos tipos de tratamiento, el tratamiento no farmacológico y el tratamiento farmacológico (28).

El tratamiento no farmacológico suele ser complementaria a la terapia farmacológica, esta incluye:

- Educación del paciente:

Se debe de brindar información al paciente, un ejemplo seria: dar información general, enseñar habilidades para manejar la AR e indicar como preservar la función articular (29).

También se podría indicar la función de la fisioterapia y la medicación que va a tomar; en caso de la terapia medicamentosa se debe indicar que la terapia que va a llevar es eficaz y le ayudara a disminuir el dolor, inflamación y a retardar (o prevenir) la destrucción de la articulación, para que así cumpla el tratamiento (30).

- Intervenciones psicosociales:

Es un campo aplicado de la psicología social que busca perseguir la felicidad individual a través del cambio social (31). Se ha documentado que esta puede reducir los síntomas de fatiga, puede mejorar la autoeficacia y la calidad de vida (29).

- Actividad física y ejercicio:

Lo más recomendado es realizar actividad física, ya que reduce la actividad de la enfermedad, fatiga y el dolor (29).

El dolor y la rigidez suelen llevar al paciente a reducir el uso de esta articulación, provocando la pérdida de la

movilidad articular, contracturas y atrofia muscular, esto produce mayor fatiga y debilidad muscular, por ello se debe realizar ejercicio para mejorar la función articular (32).

- Terapia física y ocupacional:

En el caso de la fisioterapia, tiene como objetivos aliviar el dolor, disminuir la inflamación y preservar la integridad, la fuerza y la función física de las articulaciones. Además de los ejercicios activos y pasivos también se usa: calor o frío para aliviar el dolor o la rigidez, ultrasonido (alivia tenosinovitis), en el reposo se suele entablillar para disminuir el dolor y mejorar la función (también se suele entablillar dedos para prevenir deformidades) y técnicas de relajación para aligerar el espasmo muscular (29)

La terapia ocupacional maneja los mismos objetivos que la fisioterapia, solo que se centra en las extremidades superiores (manos) (33).

- Nutrición y dieta adecuadas:

Se suele recomendar las dietas ricas en aceite de pescado (o añadir ácido eicosapentaenoico o ácido docosahexaenoico) ya que dan lugar a la reducción de los metabolitos de ácido araquidónico y de las citoquinas, así disminuyendo los síntomas (29).

En el tratamiento farmacológico, los medicamentos disponibles son AINE (antiinflamatorios no esteroideos), glucocorticoides inmunosupresores y FAME (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad) (33).

Los AINES (diclofenaco, ibuprofeno, etc.) suelen ayudar con la inflamación y el dolor, ayudando así al funcionamiento de la articulación, pero a su vez no modifican la enfermedad (no previenen el daño a la articulación). Su uso mejora mucho el malestar que siente el paciente, pero se debe tomar en cuenta

también que tienen efectos secundarios renales, hepáticos, gastrointestinales y cardiovasculares (34).

Los glucocorticoides (prednisona), poseen desinflamación potente, la cual retrasa la progresión de la enfermedad, mas también es un tratamiento sintomático, provocando a largo plazo hemorragia gastrointestinal, osteoporosis y formación de úlceras (28).

Por último, estarían los FAME, que atacan la inflamación y previenen el daño articular, estos interfieren con los signos y síntomas de la AR, mejorando la función física y evitando la progresión del daño estructural de la articulación (13,14)

Se subdivide en:

- FAME sintéticos; aquí se encuentran el metotrexato, hidroxicloroquina y sulfazalasina (tabla 2).
- FAME biológicos: Tienen 4 formas de actuar (35):
 - ❖ La neutralización del TNF- α o del receptor de TNF, se subdividen en anticuerpos monoclonales neutralizantes (afelimomab, infliximab, certolizumab, adalimumab, golimumab), en fragmentos de anticuerpos (certolizumab pegol) y construcciones de receptores de TNF solubles (etanercept, onercept) (36).
 - ❖ La neutralización de la IL-6 directamente o el bloqueo del IL-6R y la señalización inflamatoria asociada: se subdividen en anticuerpos que neutralizan directamente la IL-6 (elsilimomab, siltuximab, sirukumab) y anticuerpos que se unen al IL-6R y bloquean la señalización proinflamatoria inducida por unión a IL-6 (tocilizumab, satralizumab, sarilumab) (36).
 - ❖ La inhibición de la co-estimulación de las células T por las APC. Es una nueva clase de agentes biológicos, aquí se encuentra el Abatacept (37).

- ❖ El agotamiento de las células B. Se encontraría el rituximab. Está indicado para pacientes con AR con enfermedad de moderada a grave que no responden adecuadamente al tratamiento con otros FAME o al menos un inhibidor del TNF (38).

En la tabla 3 se puede mostrar algunos FAME biológicos con su dosis recomendada, sus efectos secundarios y la monitorización.



Tabla 2. Fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos

Fármaco	Dosis recomendada	Efectos secundarios	Monitorización
Metotrexato	10-30 mg/semana, VO o subcutánea	Mielosupresión Hepatotoxicidad Teratogenicidad Neumonitis Infecciones	Hemograma y bioquímica con función hepática y renal cada 2 semanas para ajustes de dosis, después cada 4-12 semanas Radiografía de tórax y gasometría si existió sospechosa de neumonitis
Leflunomida	10-20 mg al día VO	Mielosupresión Hepatotoxicidad Teratogenicidad Infecciones	Hemograma y bioquímica con GPT cada 4 semanas los primeros 6 meses. Después cada 8 semanas
Sulfazalazina	2-3g 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 semanas, 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 a dos semanas coma mientras se ajusta la dosis; Posteriormente cada 1 guion 13 meses pasa sí porque estoy todavía Perfil hepático cada 6 a 8 semanas
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 Hipertricosis	Tensión arterial como perfil renal y electrolitos cada dos semanas durante 3 meses, posteriormente cada mes Si se alteran coma cada semana hasta estabilización

Fuente: *Movasat* (38)

Tabla 3. Fármacos modificadores de la enfermedad biológico

Fármaco	Dosis recomendada	Efectos secundarios	Monitorización
Anti- tnf	Infliximab: 3 a 5 mg/kg intravenoso en semanas 0,2,6 y luego cada 8 semanas Adalimumab 40 mg cada 15 días, subcutánea Etanercept: 50 mg cada semana, subcutáneo	Infecciones Mielosupresión Enfermedades desmielinizante	Hemograma y bioquímica general cada cuatro semanas los 3 primeros meses, luego cada 3 a 4 meses Si se está recibiendo profilaxis anti-tuberculosis (anti-tbc), hemograma y perfil hepático cada 2 semanas durante 2 meses y luego cada mes Vigilar apariciones de infecciones, tbs, enfermedades desmielinizantes, neuritis óptica, neoplasias
Rituximab	Dos infusiones de 1000 mg intravenoso con 15 días de intervalo, cada 6 meses	Infecciones	Hemograma y bioquímica mensual los 3 primeros meses, luego cada 3 a 4 meses Si se está recibiendo profilaxis anti-tbc, hemograma y perfil hepático cada 2 semanas durante 2 meses y luego cada mes Vigilar apariciones de infecciones, tbs, enfermedades desmielinizantes, neuritis óptica, neoplasias
Abatacept	Peso mayor edad 60 kg = 500 miligramos intravenoso, 60 a 100 kilogramos: 750 miligramos intravenoso Hace 100 kg de peso es 1000 miligramos intravenosos semana 0,2 y 4; y después cada cuatro semanas 125 miligramos semanales vías cutánea	Infecciones	Hemograma y bioquímica mensual los 3 primeros meses, luego cada 3 a 4 meses Si se está recibiendo profilaxis anti-tbc, hemograma y perfil hepático cada 2 semanas durante 2 meses y luego cada mes Vigilar apariciones de infecciones, tbs, enfermedades desmielinizantes, neuritis óptica, neoplasias
Tocilizumab	8 mg/kg/mes, intravenoso 162 miligramos por semana	Infecciones Neutropenia	Hemograma y bioquímica mensual los 3 primeros meses, luego cada 3 a 4 meses Si se está recibiendo profilaxis anti-tbc, hemograma y perfil hepático cada 2 semanas durante 2 meses y posteriormente cada mes Vigilar apariciones de infecciones, tbc, enfermedades desmielinizantes, neuritis óptica, neoplasias
Anakinra	100 mg al día, subcutáneo	Infecciones Neutropenia	Hemograma y bioquímica mensual los 3 primeros meses, luego cada 3 a 4 meses Si se está recibiendo profilaxis anti-tbc, hemograma y perfil hepático cada 2 semanas durante 2 meses y luego cada mes Vigilar apariciones de infecciones, tbc, enfermedades desmielinizantes, neuritis óptica, neoplasias

3.2.3. Pronostico

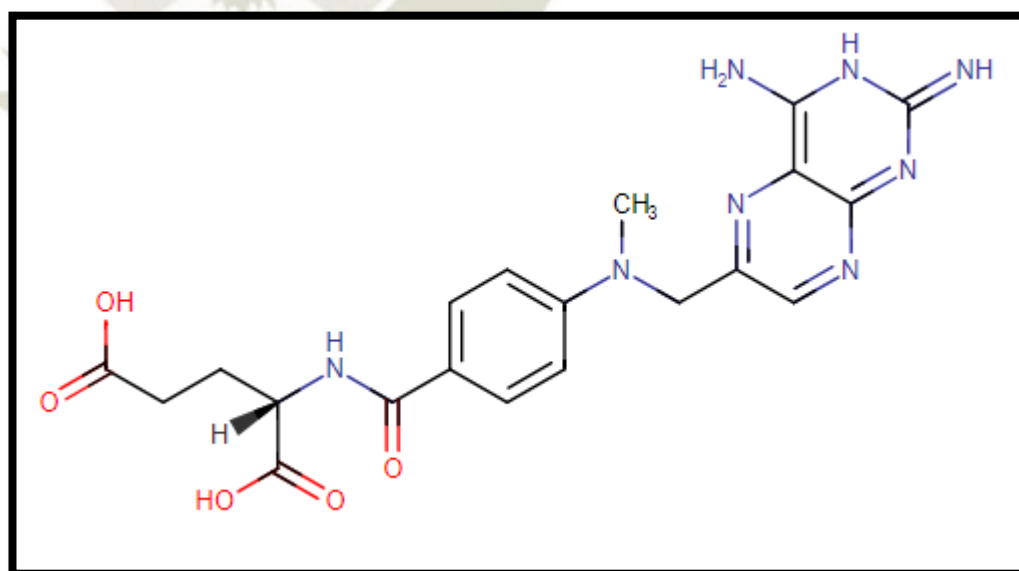
Los pacientes con artritis reumatoide usualmente viven entre tres y 12 años menos que la población general (39). Se aumenta la mortalidad en estos pacientes debido a la enfermedad cardiovascular acelerada, especialmente en aquellos con alta actividad de la enfermedad e inflamación crónica. Las terapias biológicas pueden revertir la progresión de la aterosclerosis y prolongar la vida de las personas con AR (40).

3.3. Metotrexato

Este fue sintetizado en el siglo XX, es un derivado del folato que inhibe diversas enzimas responsables de la síntesis de nucleótidos (41), al inhibir se produce la supresión de la inflamación y la prevención de la división celular (42,43).

El metotrexato es un medicamento de primera elección en pacientes que tienen AR (46). En la figura 3 podemos observar su estructura química.

Figura 3. Estructura química del metotrexato



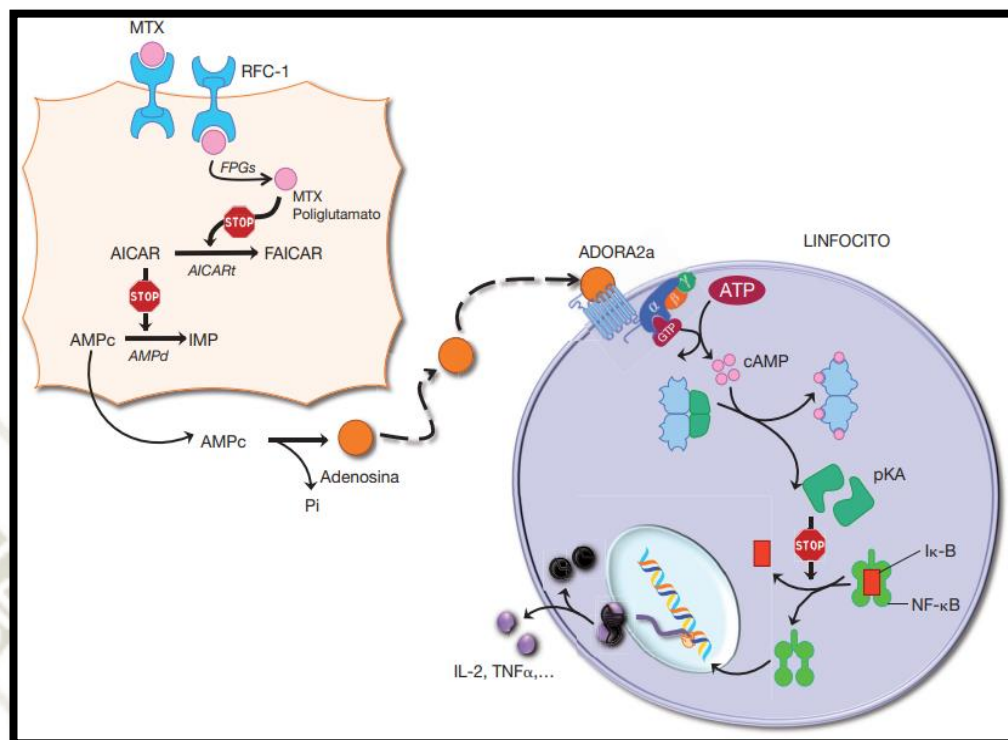
Fuente: *DrugBank* (N°: DB00563)

En cuanto a su peso, en promedio sería 454.4393 Da y su fórmula es $C_{20}H_{22}N_8O_5$ (44)

En cuanto a su mecanismo de acción, en la artritis reumatoide, es muy controvertido, se ha propuesto que los poliglutamatos de metotrexato inhiben la aminoimidazol caboxamida ribonucleótido transformilasa (AICART). Esta inhibición conduce a la acumulación del ribonucleótido AICAR, que inhibe la adenosina desaminasa, provocando una acumulación de adenosina en el espacio extracelular, estimulando los receptores de adenosina, lo que lleva a una acción antiinflamatoria (41, 43, 45).

En la figura 4 podemos encontrar la propuesta a el mecanismo de acción, una descripción más completa a la antes mencionada seria: El metotrexato ingresa a la célula y se convierte en poliglutamato de MTX, e inhibe la acción del AICART, esto produce un aumento del AICAR, este por inhibición competitiva con la adenosina monofosfato (AMP) desaminasa, provocan una acumulación de AMPc. Por exceso de AMPc la célula lo expulsa, transformándose en adenosina, este si une a un receptor A2a del linfocito (ADORA2A), favoreciendo la síntesis de proteína quinasa A (pkA). Esta enzima bloquea la formación de NF-kB (grupo de proteínas, en concentraciones elevadas pueden producir inflamación (47)) y con este la síntesis de citocinas inflamatorias (43, 48, 49).

Figura 4. Mecanismo de acción del metotrexato



Fuente: Goicoechea, 2016 (43)

3.3.1. Absorción, distribución, metabolismo y excreción

Absorción

Este medicamento tiene diferentes formas de administración, la oral y parenteral (IM). Por vía oral, su absorción es variable al pasar por el sistema digestivo, se absorbe por el yeyuno proximal, usando el transporte activo, es saturable ya que se necesita proteínas transportadoras (a mayor concentración menos absorción). (50, 51).

Distribución

El volumen de distribución en vía intravenosa es de 0.18 L/kg en un inicio, pero con el tiempo se mantiene en 0.4 a 0.8 L/kg (50, 51).

Metabolismo

El MTX es metaboliza en el hígado en un 10%, siendo el 7-hidroximetotrexato el principal metabolito. Además, este metabolito principal es metabolizado a ácido 4-amino-desoxi-N10-metilptérico en el intestino por la flora intestinal hasta un 5% de la dosis administrada de MTX (52).

Excreción

Depende de la dosis suele ser excretada un 80% a 90% en orina y 10% o más por heces (52, 53).

3.3.2. Dosis

De acuerdo con la concentración de este medicamento en sangre se puede determinar su toxicidad, su monitoreo se realiza para saber si hay pacientes en riesgo, si es necesaria la corrección de la dosis o alguna otra medida correctiva (44).

En el caso de la artritis reumatoide (la administración tiene que ser con supervisión médica especializada) da un inicio de 7.5 a 15 mg una vez por semana, aumentando de ser necesario de 2.5 a 5 mg cada 4 a 12 semanas, sin superar los 25mg, al lograr la remisión de la enfermedad, se baja la dosis en 2.5 mg cada 1 o 2 semanas, hasta llegar a 15mg y así limitar los efectos adversos producidos (44, 46, 51).

Se han descrito casos de intoxicación con este fármaco, algunas medidas que se tomaron; fueron la administración de ácido fólico, aumento de la ingestión de agua y alcalinizar la orina, siempre tratando de eliminar la mayor cantidad del medicamento (46).

3.3.3. Toxicidad

Toxicidad pulmonar

Suele presentarse después de semanas o meses del tratamiento (dosis bajas) pero también se ha visto que ocurre por vías de administración intravenosa, las cuales se dieron en dosis altas, pero en un corto periodo. Se tiene también en literatura sobre neumonitis en un 50% de los casos que trataron artritis reumatoide con una concentración de 2.5 mg a 15 mg semanales, un 20% tuvieron Leucemia, pero esto fue en una concentración de 20 a 80mg. Su incidencia exacta no se puede precisar, pero hay factores de riesgo como el previamente mencionado (dosis alta), también suelen estar: edad (mayores de 60), pacientes con enfermedad renal crónica, diabetes, hipoalbuminemia, que presenten enfermedades pulmonares preexistentes y el uso previo de medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (52).

Toxicidad hepática

Como este medicamento produce la inhibición del dihidrofolato reductasa, se produce la interfiere de la conversión de homocisteína en metionina, produciendo así un exceso de homocisteína, lo cual ocasionaría un posible daño hepático. Cuando se produce estrés oxidativo y hay una mala acumulación de proteínas en el retículo endoplasmático, esto produce hígado graso, se agota las reservas de ácido fólico en el hígado, y se produce el daño a los hepatocitos y se forma la fibrosis, aquí también se ven factores de riesgo como: consumo de alcohol, el uso continuo de fármacos hepatotóxicos, en adulto mayor, pacientes con síndrome metabólico, enfermedad renal o hepática preexistente y una acumulación de >1,5 g en un tratamiento dado durante más de 2 años (53).

Toxicidad hematológica

Este medicamento inhibe la hematopoyesis, llegando a producir anemia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia; para casos de artritis reumatoide lo que se suele encontrar más es neutropenia, se ha visto que al dar este medicamento junto a un AINE se puede producir anemia aplásica. Esta toxicidad es independiente a la dosis administrada, como en los anteriores también posee factores de riesgo como son: edad (mayores de 65 años), pacientes con infecciones concurrentes y en uso frecuente de: AINE, ciprofloxacino, penicilina, sulfametoxazol/trimetoprima o inhibidores de la bomba de protones (54).

3.3.4. Reacciones adversas:

Las principales reacciones adversas que se producen son gastrointestinales (diarrea, náuseas, ulcera mucosa y vómitos), hepáticas (cirrosis hepática), en el sistema nervioso (mareos, fatiga y dolor de cabeza) y en el sistema respiratorio (tos) (51).

3.4. Anticuerpo monoclonal:

Los anticuerpos monoclonales son un tipo de proteína que ha sido elaborada en laboratorio, su función principal es reconocer moléculas extrañas denominadas antígenos, sobre las cuales ejercen mecanismos efectores. En cuanto a su estructura, son heterodímeros compuestos por cuatro cadenas: dos cadenas pesadas (CH) y dos cadenas ligeras (CL) conectadas por enlaces disulfuro. Derivan de un único clon celular y pueden reconocer una única región específica del antígeno (epítipo) (55).

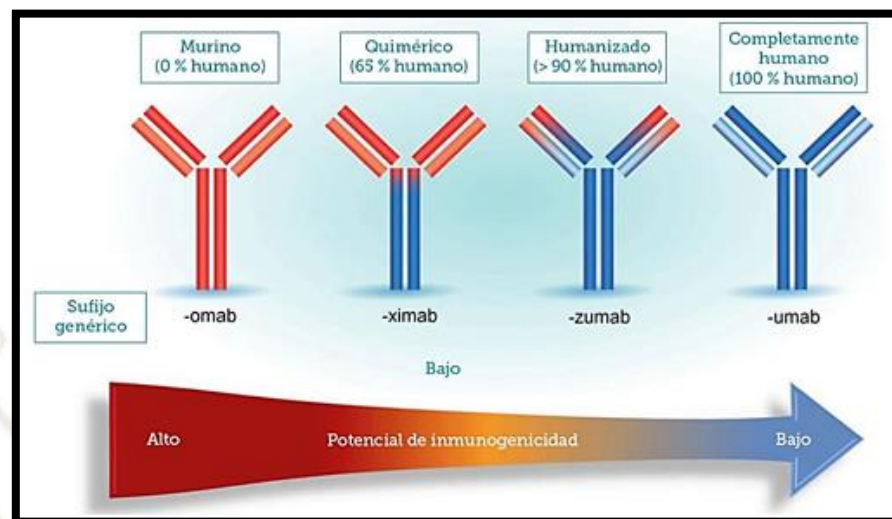
Los anticuerpos monoclonales terapéuticos se pueden clasificar en cuatro grandes grupos según su origen y composición:

- A. Murinos:** Inmunoglobulinas producidas a partir de hibridomas, es originado por la fusión de células tumorales de ratón, deficientes de enzimas clave y células B del bazo de un ratón inmunizado con el antígeno deseado (56).

- B. Quiméricos:** Anticuerpos producidos con la región variable de origen murino con el resto de las cadenas pesadas y ligeras de origen humano (57).
- C. Humanizados:** Inmunoglobulinas con las regiones determinantes de complementariedad (CDR) de origen murino y el resto del anticuerpo de origen humano. Las regiones CDR de origen murino, le confieren la especificidad del anticuerpo murino (58).
- D. Completamente humanos:** Con el desarrollo de nuevas tecnologías, ahora es posible producir anticuerpos monoclonales totalmente humanos. Estos anticuerpos se crean inactivando los genes endógenos de un animal para la producción de anticuerpos y reemplazándolos con genes humanos. Estos transgenes incluyen la región variable y permiten la producción de anticuerpos humanos recombinantes. De esta manera, se pueden obtener anticuerpos monoclonales humanos de alta afinidad a partir de roedores transgénicos. Además, se pueden obtener grandes cantidades de estos anticuerpos a partir del suero de animales grandes, como el ganado transcromosómico (59).

En la figura 5 podemos observar la clasificación de anticuerpos monoclonales, los anticuerpos monoclonales murinos tienen un mayor potencial de inmunogenicidad debido a su origen animal y tienen el sufijo -omab. Aunque los mAb quiméricos (-ximab) con sólo la región variable de origen murino confieren un potencial inmunogénico menor, la eficacia de estos sigue siendo un problema. En respuesta a los problemas causados por la inmunogenicidad, se crearon anticuerpos monoclonales humanizados (-zumab), más del 90% de los cuales eran de origen humano, lo que redujo significativamente la respuesta inmune del paciente. Actualmente, los anticuerpos monoclonales totalmente humanos (umab) se obtienen gracias a la tecnología del ADN recombinante (59).

Figura 5. Clasificación de los anticuerpos monoclonales



Fuente: Foltz, I. 2013; Saeed et al., 2017; Bermúdez, et al., 2019

En cuanto a la producción de anticuerpos monoclonales se dividiría en:

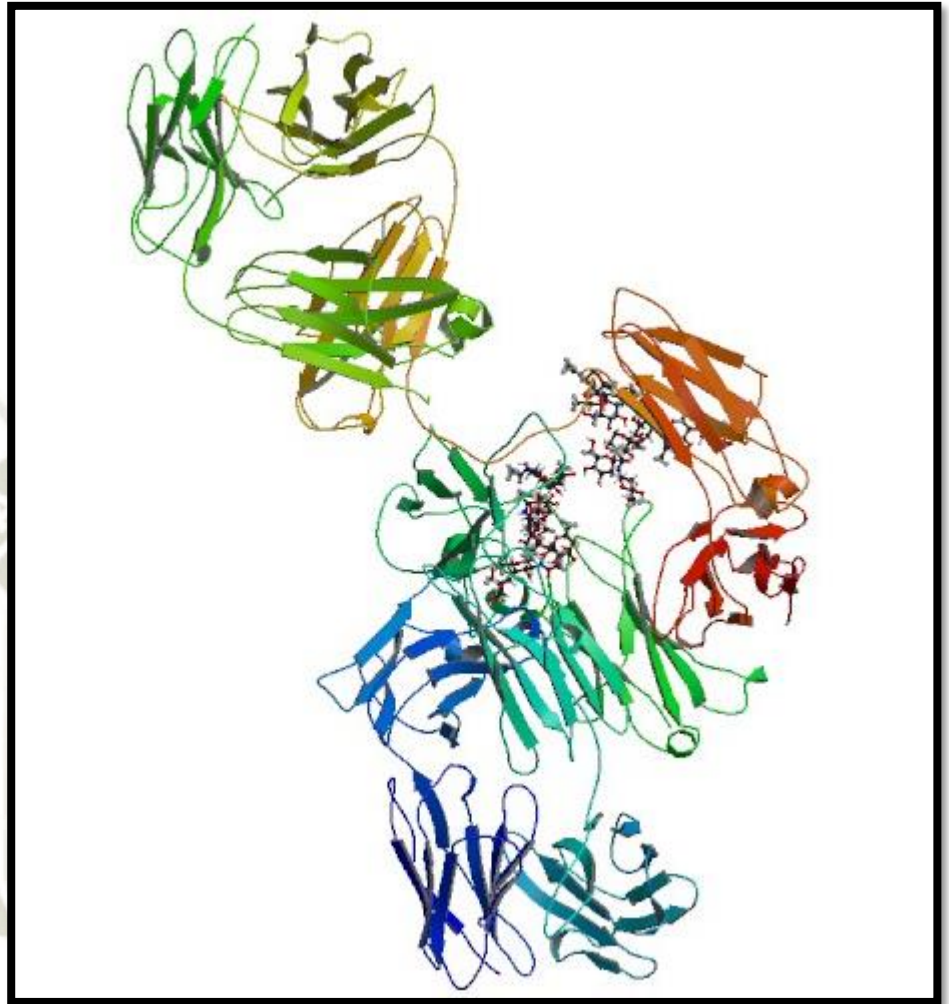
- **Generación de hibridomas:** La base de este proceso es la combinación de un linfocito B de un animal previamente inmunizado con una célula tumoral mieloide. Las hibridomas positivas se cultivan y se clonan (56, 59, 60).
- **Animales transgénicos:** Los híbridos son el resultado de cruzar un progenitor con los genes requeridos para la producción de inmunoglobulinas desactivadas y otro progenitor con células que producen inmunoglobulinas parcialmente humanas. El cruce entre los padres se lleva a cabo y, a través de una selección previa, se eligen los animales que son productores de Inmunoglobulinas humanas (56, 59, 60).
- **Tecnología ADN recombinante:**
 - El phage-display consiste en la utilización de bacteriófagos para infectar bacterias e introducir su material genético en su genoma. Una vez dentro, aprovechan las funciones vitales de la bacteria para multiplicarse y producir más unidades virales (59, 60).

- La tecnología ribosomal display es utilizada para producir fragmentos de anticuerpos monoclonales de manera in vitro (59, 60).

- **Plantas transgénicas:** El proceso comienza clonando el ADN complementario (cADN) de las cadenas pesadas y ligeras de la IgG, utilizando una hibridoma como fuente. Después, se introduce en la planta a través de vectores en el gen de la planta. (59, 60).
- **Proteínas de fusión:** Los polipéptidos se forman a partir de la traducción de dos o más genes que están unidos previamente en un marco de lectura. Esto da lugar a una proteína única que se genera a través de ADN recombinante (59, 60).
- **Células de ovario de hámster (CHO):** La línea celular desempeña un papel crucial en la producción de anticuerpos monoclonales mediante el uso de biorreactores. La línea celular CHO es responsable de la generación de aproximadamente el 60% de los mAbs (59, 60).

3.4.1 Adalimumab

El adalimumab (Humira) es un anticuerpo monoclonal recombinante, de origen completamente humano (autorizado el 2003) (61).

Figura 6. Estructura del adalimumab

Fuente: Drugbank: DB00051 (62)

En la figura 6 podemos ver la estructura del adalimumab, con una fórmula: C 6428 H 9912 N 1694 O 1987 S 46 y con un peso promedio de 144190.3 Da (62).

3.4.1.1 Mecanismo de acción

El adalimumab se une al factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), interfiriendo así con la unión a los sitios del receptor de TNF α y los procesos inflamatorios posteriores impulsados por citoquinas. Los niveles elevados de TNF en el líquido sinovial están implicados

en el dolor patológico y la destrucción de las articulaciones en la artritis mediada por sistemas inmunitarios (61).

El factor de necrosis tumoral (TNF) es una citocina que se produce principalmente en monocitos, macrófagos y linfocitos T. Esta citocina realiza su función al unirse a dos receptores (p55 y p75) que se encuentran en la membrana de neutrófilos, células endoteliales y fibroblastos. La unión de estas células diana promueve la liberación de otros mediadores, lo que amplifica la señal y contribuye a la generación de fenómenos inflamatorios y daño en los tejidos (63).

El adalimumab es el primer anticuerpo monoclonal anti-TNF completamente humano. Su estructura y función son indistinguibles de la IgG1 humana, y tiene una vida media similar (61, 62).

3.4.1.2 Posología

Inicial: 40 mg cada dos semanas; para pacientes seleccionados que presentan una respuesta inadecuada, se puede aumentar la dosis a 40 mg cada semana o a 80 mg cada dos semanas (61).

3.4.1.3 Absorción, distribución y eliminación

Absorción:

Después de la dosis subcutánea de 40mg su biodisponibilidad fue del 64%, en cuanto a la media del tiempo fue de 5.5 días y la máxima concentración sérica fue de 4.7 +/- 1.6 mcg/mL (61).

Distribución:

Es de 4,7 a 6 L; Concentraciones de líquido sinovial: 31% a 96% del suero (61).

Eliminación

Se elimina 12mL/h, aproximadamente en 2 semanas (rango: 10 a 20 días) se elimina el adalimumab.

Debe usarse con precaución en pacientes que tengan asma, ya que aumenta el riesgo de infección. Puede causar alergia el capuchón de la aguja, el cual contiene caucho (61).

3.4.1.4 Reacciones adversas

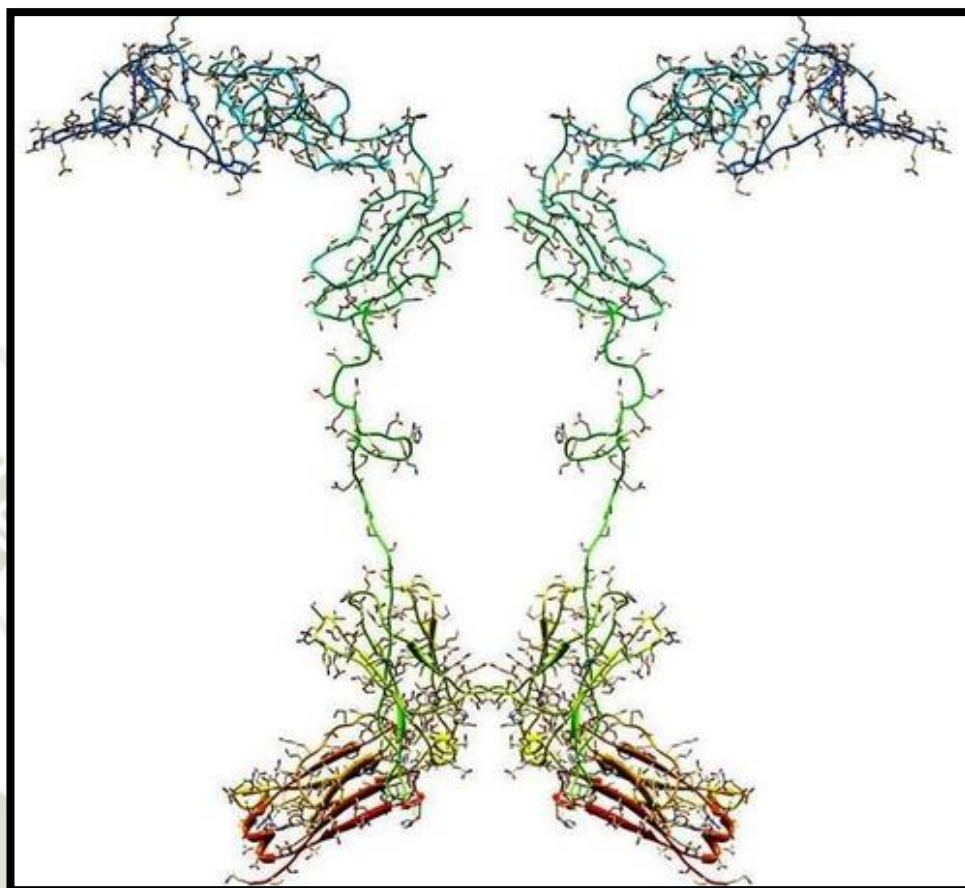
- La aparición o empeoramiento de enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central y periférico, como la esclerosis múltiple, la neuritis óptica, la mielitis transversa aguda, el síndrome de Guillain-Barré y la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, pueden ocurrir con el uso de inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNFai). Aunque no se ha demostrado causalidad, existe esta posibilidad. La desmielinización sintomática del sistema nervioso central asociada con TNFai puede presentarse de forma monofásica y/o clínicamente aislada. Después de la interrupción de TNFai, es posible que se produzca una resolución parcial o completa. No obstante, alrededor de un tercio de los episodios desmielinizantes asociados con TNFai avanzan hacia la esclerosis múltiple clínicamente definida (61, 63).
- Se ha observado que Adalimumab puede causar un incremento en los niveles de transaminasas en el suero y daño hepático. Se han reportado casos de hepatitis colestásica, reactivación del virus de la

hepatitis B y hepatitis autoinmune. Los niveles de aminotransferasas pueden elevarse hasta 2 o 3 veces por encima del límite superior normal, pero generalmente son temporales y no presentan síntomas (61, 63).

- Se asocian reacciones en el lugar de la inyección y también reacciones retardadas (inflamación) (61).

3.5 Etanercept

Etanercept, una proteína de fusión dimérica, está compuesta por dos copias del ligando extracelular del receptor p75 del factor de necrosis tumoral (TNF-R) enlazado a la fracción constante de la inmunoglobulina G1. Las particularidades diferenciales de este anti-TNF se derivan de su característica estructura, principalmente enfocadas en su baja inmunogenicidad, en comparación con otros. Adicionalmente, el medicamento es el único antagonista del TNF que tiene la capacidad de unirse y neutralizar un ligando distinto al TNF, conocido como la linfotoxina (64,65).

Figura 7. Estructura del etanercept

Fuente: DrugBank DB00005 (66)

En la figura 7 podemos ver la estructura del etanercept, su fórmula es $C_{2224}H_{3475}N_{621}O_{698}S_{36}$ y tiene un peso promedio 51234,9 Da (Monómero) (66).

3.5.1 Mecanismo de acción:

Al unirse al factor de necrosis tumoral (TNF), inhibe su interacción con los receptores de la superficie celular. El TNF juega un papel crucial en los procesos inflamatorios y el desarrollo de la patología articular asociada a enfermedades como la artritis reumatoide (AR), la artritis idiopática juvenil (AIJ) de tipo poliarticular, la espondilitis anquilosante (EA) y la psoriasis en placas (67,68).

3.5.2 Absorción, distribución y eliminación

Absorción:

Se absorbe lentamente después de la administración subcutánea (67). La biodisponibilidad es 76% (68).

Distribución

Aproximadamente el volumen de distribución es de 5.49L, con un compartimento periférico de 1.24L en adultos (66).

Se han llevado a cabo investigaciones en voluntarios sanos y pacientes con AR que sugieren que ETN se distribuye ampliamente por el cuerpo, incluyendo el hueso, el hígado, el bazo y los riñones, y alcanza la sinovial. De este modo, a pesar de que el volumen de distribución de ETN indica principalmente una distribución dentro de los vasos sanguíneos, al analizar la concentración de ETN en el líquido sinovial se encontraron concentraciones similares a las del suero, lo que sugiere una buena distribución hasta el líquido sinovial. (65,69).

Eliminación:

La estructura de Ig confiere al ETN una semivida que oscila entre 3 y 4.8 días. Tras llevar a cabo la proteólisis, los subproductos resultantes son eliminados o reciclados a través de la bilis y/u orina (69, 70).

3.5.3 Reacciones adversas

Se suele presentar: erupciones cutáneas, diarrea, infecciones (bacterianas, por hongos o virales), infecciones respiratorias y reacción en el lugar de inyección (71,72).

3.6 Criterios de efectividad ACR

Es el patrón de oro para evaluar cualquier fármaco en reumatología son los criterios del Colegio Americano de Reumatología: ACR20, ACR 50, ACR 70 (73).

Los ACR 20, 50 y 70 corresponden a mejoría en 20%, 50% y 70% en el número de articulaciones dolorosas e inflamadas, más tres de los siguientes criterios: evaluación de la actividad de la enfermedad por el paciente, por el médico, VSG, escala de dolor y cuestionario funcional, por lo que en la práctica corresponden a modificaciones de Paulus, quien integró en persona el comité que desarrolló estos criterios. El que mejor refleja respuesta a tratamiento es el ACR 70, porque significa que mejoran siete entre diez articulaciones; pero a nivel poblacional una mejoría de 20% tiene bastante fuerza (mejoran 2 entre 10 articulaciones). (73, 74)

En términos generales, un medicamento que se está probando no se considera efectivo a menos que los pacientes que lo usan demuestren que han mejorado al menos un 20 por ciento.

Cuando alguien mejora al menos un 20 por ciento de acuerdo con estos criterios, se dice que ha logrado la respuesta del ACR20.

El ACR50 se refiere a una mejora de más del 50 por ciento y ACR70 se refiere a una mejora de más del 70 por ciento. Por razones obvias, ACR50 y ACR70 son más difíciles de lograr que ACR20. Curiosamente, cuando los pacientes alcanzan el ACR70, su percepción de su enfermedad tiende a estar más alineada con la percepción de su médico (74).

3.7 Búsqueda de la información

Se realizo en las tres plataformas seleccionadas:

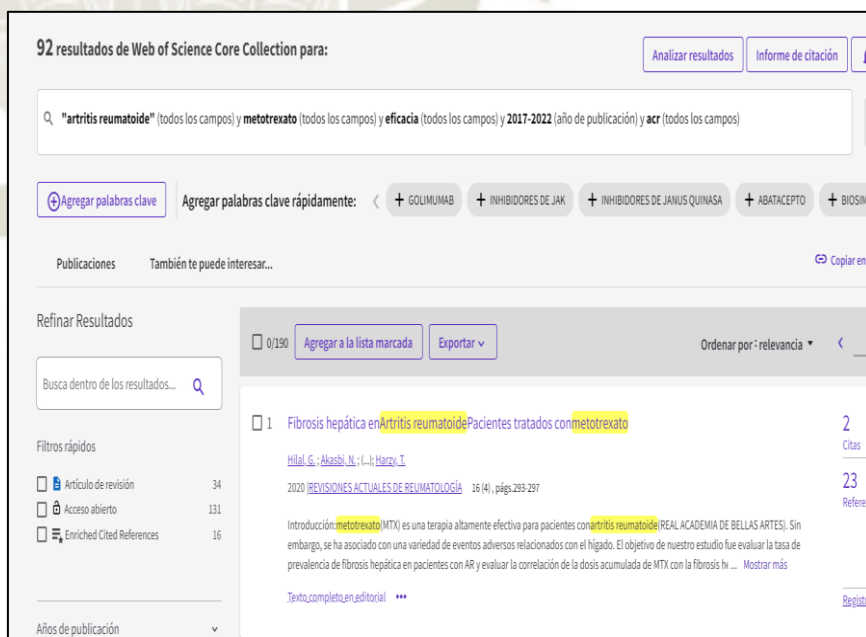
3.7.1 Web of science (Wos)

La búsqueda usada para metotrexato, metotrexato + adalimumab y metotrexato + etanercept fueron:
ALL=("rheumatoid arthritis") AND ALL=(methotrexate)
AND ALL=(efficacy) AND ALL=(acr) AND PY=(2017-

2022) (figura 8); (ALL=("rheumatoid arthritis") AND ALL=(adalimumab) AND ALL=(methotrexate) AND ALL=(efficacy) AND ALL=(acr) AND PY=(2017-2022)(figura 9) y ALL=("rheumatoid arthritis") AND ALL=(etanercept) AND ALL=(methotrexate) AND ALL=(efficacy) AND ALL=(acr) AND PY=(2017-2022) (figura 10)

Con esta se empezó a buscar, dando un total de 136 artículos en total para esta plataforma (para metotrexato 92, metrotexato con adalimumab 27 y metotrexato con etanercept 17), en la siguiente etapa se sacaron los que son metaanálisis, duplicados, revisiones, libros o capítulos de libros y a los que estén en un idioma diferente a inglés o español, dándonos 76 artículos. De estos se examinó los títulos y resúmenes quedaron 31 artículos, los cuales se leyeron por completo escogiendo 8 para este estudio.

Figura 8. Búsqueda Wos: metotrexato



The screenshot shows a search results page from Web of Science Core Collection. The search query is: "arthritis reumatoide" (todos los campos) y metotrexato (todos los campos) y eficacia (todos los campos) y 2017-2022 (año de publicación) y acr (todos los campos). The results are sorted by relevance, showing 92 results. The first result is titled "Fibrosis hepática en artritis reumatoide de Pacientes tratados con metotrexato" by Hilal G., Akasbi N., (-); Hany T. (2020) in the journal REVISIONES ACTUALES DE REUMATOLOGÍA, 16 (4), págs.293-297. The abstract mentions that metotrexate (MTX) is an effective therapy for rheumatoid arthritis patients but is associated with various adverse events related to the liver. The study's objective was to evaluate the prevalence of liver fibrosis in patients with RA and to evaluate the correlation of the accumulated dose of MTX with liver fibrosis.

Figura 9. Búsqueda Wos: metotrexato con adalimumab

The screenshot shows a search results page for 'adalimumab' and 'metotrexato'. The search criteria include 'adalimumab (todos los campos) y metotrexato (todos los campos) y "artritis reumatoide" (todos los campos) y eficacia (todos los campos) y 2017-2022 (año de publicación) y acr (todos los cam...'. The results are sorted by relevance, showing 27 results. The first result is a clinical study comparing PF-06410293, an adalimumab biosimilar, to the reference product (Humira) in the treatment of active rheumatoid arthritis. The study was published in August 2018. The abstract mentions that the study was a double-blind, randomized, 78-week duration trial evaluating efficacy, safety, immunogenicity, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of PF-06410293, an adalimumab biosimilar, versus adalimumab (Humira) in patients without prior treatment with active RA despite metotrexate.

Figura 10. Búsqueda Wos: metotrexato con etanercept

The screenshot shows a search results page for 'etanercept' and 'metotrexato'. The search criteria include 'etanercept (todos los campos) y metotrexato (todos los campos) y "artritis reumatoide" (todos los campos) y eficacia (todos los campos) y 2017-2022 (año de publicación) y acr (todos los cam...'. The results are sorted by relevance, showing 17 results. The first result is a study on long-term efficacy, safety, and immunogenicity in patients with rheumatoid arthritis continuing on an etanercept biosimilar (LBEC0101) or switching to the reference product (etanercept) LBEC0101. The study was published in May 2019. The abstract mentions that the study evaluated the long-term efficacy, safety, and immunogenicity of continuing with LBEC0101, etanercept (ETN) biosimilar, or switching to the reference product (RP) ETN to LBEC0101 in patients with rheumatoid arthritis (REAL ACADEMIA DE BELLAS ARTES). The study was a phase III multicenter, randomized, double-blind, and parallel groups study.

3.7.2 Science direct

Para esta plataforma se usó la estrategia de búsqueda: “methotrexate and rheumatoid arthritis and efficacy and acr Year: 2017-2022” (figura 11), “methotrexate and adalimumab and rheumatoid arthritis and efficacy and acr Year: 2017-2022” (figura 12) y “methotrexate and etanercept and rheumatoid arthritis and efficacy and acr Year: 2017-2022” (figura 13).

Al realizar la búsqueda se encontraron 1348 artículos en total (para metotrexato 694, metotrexato con adalimumab 329 y metotrexato con etanercept 325), en la siguiente etapa se sacaron los que son metaanálisis, duplicados, revisiones, libros o capítulos de libros y a los que estén en un idioma diferente a inglés o español, dándonos 404 artículos. De estos se examinó los títulos y resúmenes quedaron 8 artículos, los cuales se leyeron por completo escogiendo 2 para este estudio.

Figura 11. Búsqueda en Science direct: metotrexato

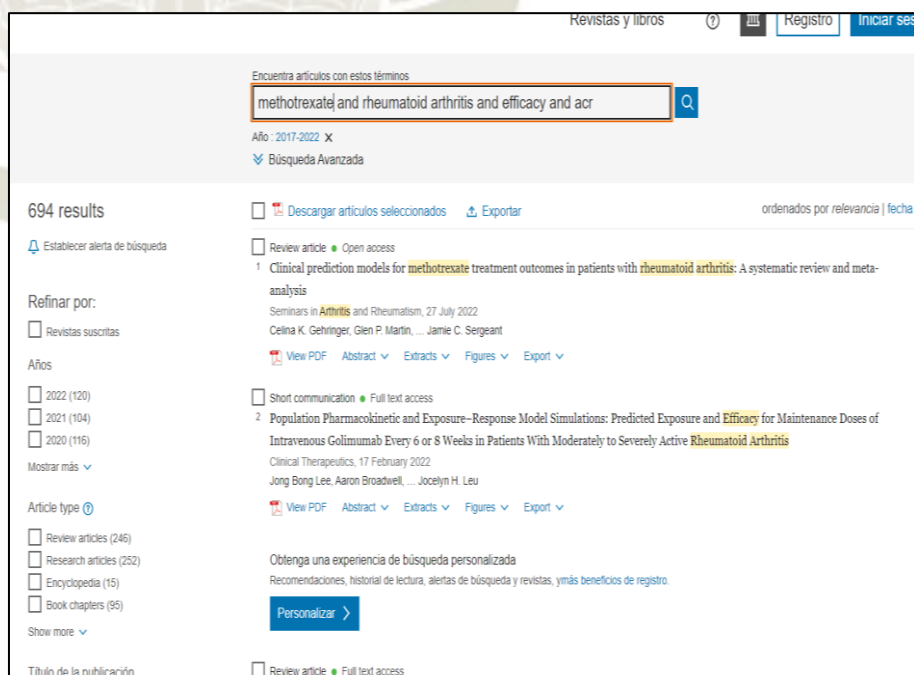


Figura 12. Búsqueda en Science direct: metotrexato con adalimumab

Encuentra artículos con estos términos
methotrexate and adalimumab and rheumatoid arthritis and efficacy an

Año : 2017-2022 x
Búsqueda Avanzada

329 results

Establecer alerta de búsqueda

Refinar por:

Revistas suscritas

Años

2022 (51)
2021 (49)
2020 (54)
Mostrar más

Article type

Review articles (130)
Research articles (56)
Encyclopedia (8)
Book chapters (51)
Show more

Título de la publicación

Descargar artículos seleccionados Exportar ordenados por relevancia | fecha

Artículo de investigación Acceso a texto completo

1 Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial
La Lanceta, 29 de julio a 4 de agosto de 2017
Roy Fleischman, Eduardo Mysler, ... Josef Smolen
Ver PDF Abstracto Extractos Citas Exportar

Artículo de investigación Acceso abierto

2 Comparison between adalimumab introduction and methotrexate dose escalation in patients with inadequately controlled psoriatic arthritis (CONTROL): a randomised, open-label, two-part, phase 4 study
Lancet Reumatología, 25 febrero 2022
Laura Coates, William Tillet, ... Philip Mease
Ver PDF Abstracto Extractos Citas Exportar

Oblenga una experiencia de búsqueda personalizada
Recomendaciones, historial de lectura, alertas de búsqueda y revistas, y más beneficios de registro.
Personalizar

Review article Open access

3 Safety and efficacy of newer biologics DMARDs in the management of rheumatoid arthritis: A systematic review

Figura 13. Búsqueda en Science direct: metotrexato con etanercept

Find articles with these terms
methotrexate and etanercept and rheumatoid arthritis and efficacy and

Year: 2017-2022 x
Advanced search

325 results

Establecer alerta de búsqueda

Refinar por:

Revistas suscritas

Años

2022 (51)
2021 (43)
2020 (50)
Mostrar más

Article type

Review articles (129)
Research articles (91)
Encyclopedia (7)
Book chapters (57)
Show more

Título de la publicación

Download selected articles Export sorted by relevance | date

Research article Open access

1 Efficacy and safety of original and biosimilar etanercept (SB4) in active rheumatoid arthritis - A comparison in a real-world national cohort
Biologics, 24 October 2019
Cătălin Codreanu, Claudiu C. Popescu, ... Daniela Opris-Belinski
View PDF Abstracto Extracts Figures Export

Review article Full text access

2 Methotrexate in early rheumatoid arthritis: Is the anchor drug still holding?
Autoimmunity Reviews, 4 January 2022
Alessandro Giollo, Enrico Fuzzi, Andrea Doria
View PDF Abstracto Extracts Figures Export

Get a personalized search experience
Recommendations, reading history, search & journals alerts, and more registration benefits.
Personalize

Research article Full text access

3 Efficacy of triple association methotrexate, sulfasalazine and hydroxychloroquine in early treatment of rheumatoid arthritis with insufficient response to methotrexate: Meta-analysis of randomized controlled trials
Joint Bone Spine, October 2017
Arnaud Mazouzi, Marine Clay, Athan Baillet

3.8.3 Pubmed

Para esta plataforma se usó la estrategia de búsqueda: “(((rheumatoid arthritis) AND (methotrexate)) AND (efficacy)) AND (acr) Filters: from 2017 – 2022” (figura 14), “(((rheumatoid arthritis) AND (adalimumab)) AND (methotrexate)) AND (efficacy)) AND (acr) Filters: from 2017 – 2022” (figura 15)” y “(((rheumatoid arthritis) AND (etanercept)) AND (methotrexate)) AND (efficacy)) AND (acr) Filters: from 2017 – 2022” (figura 16).

Al realizar la búsqueda se encontraron 161 artículos en total (para metotrexato 122, metotrexato con adalimumab 24 y metotrexato con etanercept 15), en la siguiente etapa se sacaron los que son metaanálisis, duplicados, revisiones, libros o capítulos de libros y a los que estén en un idioma diferente a inglés o español, dándonos 81 artículos. De estos se examinó los títulos y resúmenes quedaron 13 artículos, los cuales se leyeron por completo escogiendo 6 para este estudio.

Figura 14. Búsqueda en Pubmed; metotrexato

The screenshot shows a PubMed search interface. The search query is: (((rheumatoid arthritis) AND (methotrexate)) AND (efficacy)) AND (acr). The results are filtered for the years 2017-2022, showing 122 results. The first result is a systematic review titled "Revisión sistemática y metanálisis de la eficacia y seguridad de leflunomida y metotrexato en el tratamiento de la artritis reumatoide".

Figura 15. Búsqueda en pubmed; metotrexato con adalimumab

The screenshot shows a PubMed search interface. The search query is: (((rheumatoid arthritis) AND (adalimumab)) AND (methotrexate)) AND (effic). The results are filtered for the years 2017-2022, showing 24 results. The first result is a review titled "Inhibidores de JAK en la artritis reumatoide : una revisión basada en evidencia sobre los datos clínicos emergentes".

Figura 16. Búsqueda en Pubmed; metotrexato con etanercept

The screenshot shows the PubMed interface with the search query: `(((rheumatoid arthritis) AND (methotrexate)) AND (etanercept)) AND (eficacia)`. The results are filtered for the years 2017-2022. Two articles are selected:

1. Un ensayo de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con activo y de grupos paralelos que compara la seguridad y **eficacia** de HD203 con el innovador **etanercept**, en combinación con **metotrexato**, en pacientes con **artritis reumatoide**: el estudio HERA. Bae SC, Kim J, Choe JY, Park W, Lee SH, Park YB, Shim SC, Lee SS, Sung YK, Choi CB, Lee SR, Park H, Ahn Y; Investigadores del estudio HERA. Ann RheumDis. Enero de 2017; 76 (1): 65-71. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207613. Publicación electrónica del 23 de febrero de 2016. PMID: 26905864. Ensayo clínico. OBJETIVOS: Evaluar la equivalencia en **eficacia** para la **artritis reumatoide** (AR) y comparar la seguridad del biosimilar HD203 con el innovador **etanercept** (ETN) más **metotrexato** (MTX) (ClinicalTrials.gov NCT01270997). ...CONCLUSIÓN: El estudio cumplió con...
2. "Una comparación bayesiana de tratamientos mixtos de la **eficacia** de productos biológicos y moléculas pequeñas en la **artritis reumatoide** temprana". Venerito V, Lopalco G, Cacciapaglia F, Fornaro M, Iannone F. Clin Rheumatol. Mayo de 2019;38(5):1309-1317. doi: 10.1007/s10067-018-04406-z. Publicación

Los artículos escogidos fueron 16 en total (tabla 4), de los cuales se sacó la siguiente información:

Tabla 4. Artículos elegidos por año

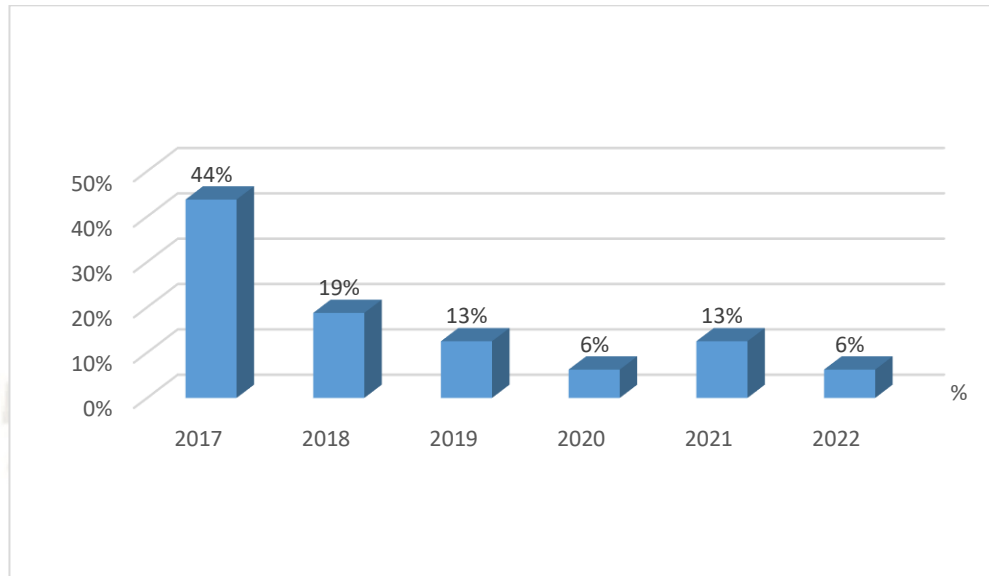
Año	artículos	%
2017	7	44%
2018	3	19%
2019	2	13%
2020	1	6%
2021	2	13%
2022	1	6%
Total	16	100%

Fuente: *Elaboración propia*

En la tabla 4 podemos encontrar los artículos distribuidos por año, siendo mayor cantidad los de 2017 (7) seguido del 2018 con 3 artículos, en 2019 y 2021 habría 2 artículos, en 2020 y 2022 solo 1 artículo.

En la figura 17 podemos ver representado los datos de la tabla 5 en un diagrama de barras.

Figura 17. Artículos elegidos por año



Fuente: *Elaboración propia*

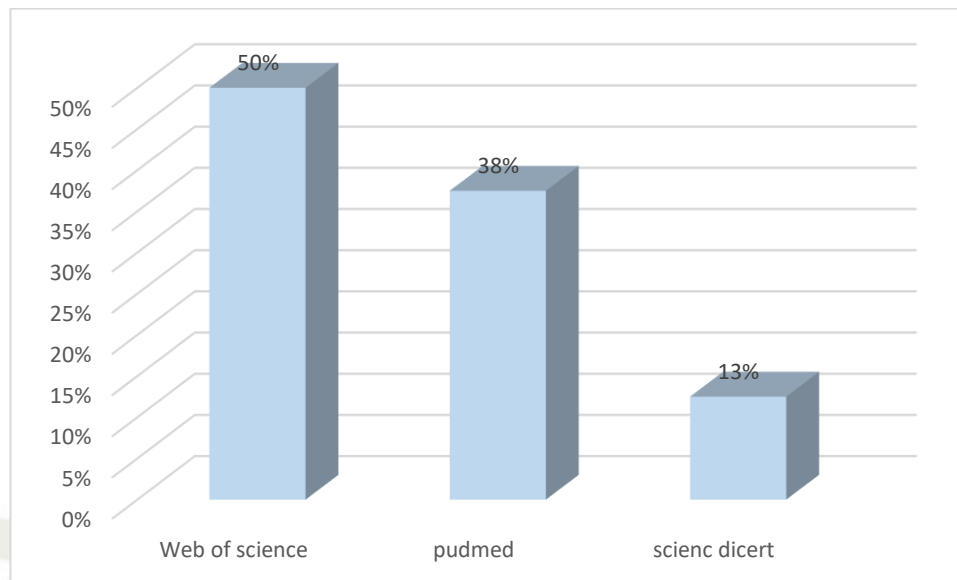
En el caso de la tabla 5, se divide entre las 3 plataformas usadas, en web of science con 8 artículos, pudmed con 6 artículos y 2 artículos en science direct. Mientras en la figura 18 se muestra en un diagrama de barras los resultados de la tabla 5.

Tabla 5. Artículos elegidos por plataforma

plataforma	f	%
Web of science	8	50%
Pudmed	6	38%
Science direct	2	13%
total	16	100%

Fuente: *Elaboración propia*

Figura 18. Artículos elegidos por plataforma



Fuente: *Elaboración propia*

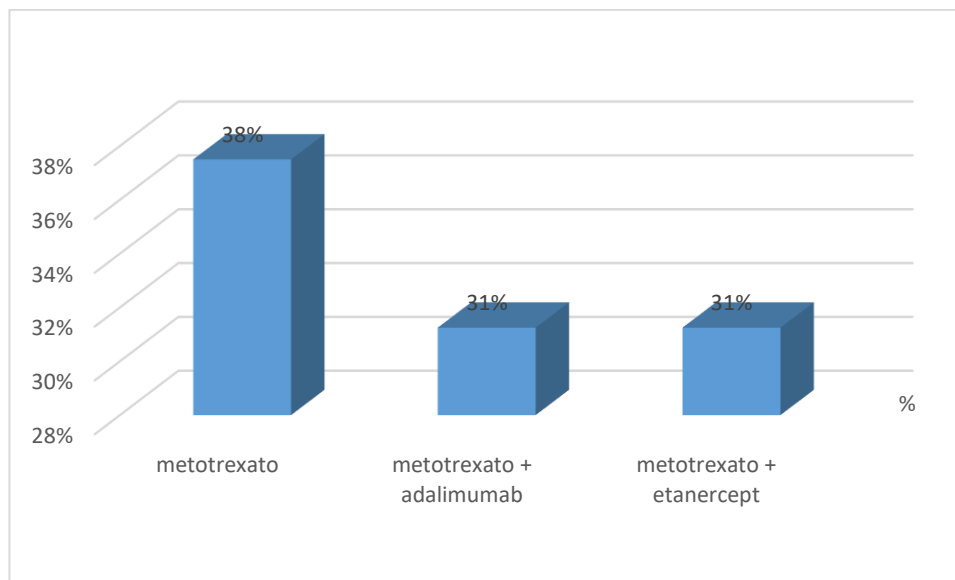
En la tabla 6 se divide entre los tres términos de búsqueda usados, metotrexato en monoterapia 6 artículos, metotrexato con adalimumab 5 artículos y metotrexato con etanercept 5 artículos. Siendo representado en un diagrama de barras en la figura 19.

Tabla 6. Artículos elegidos por medicamento

Medicamento	f	%
Metotrexato	6	38%
Metotrexato + adalimumab	5	31%
Metotrexato + etanercept	5	31%
Total	16	100%

Fuente: *Elaboración propia*

Figura 19. Artículos elegidos por medicamento



Fuente: *Elaboración propia*



3.8 Investigaciones seleccionadas

Tabla 7. Características de las investigaciones incluidas

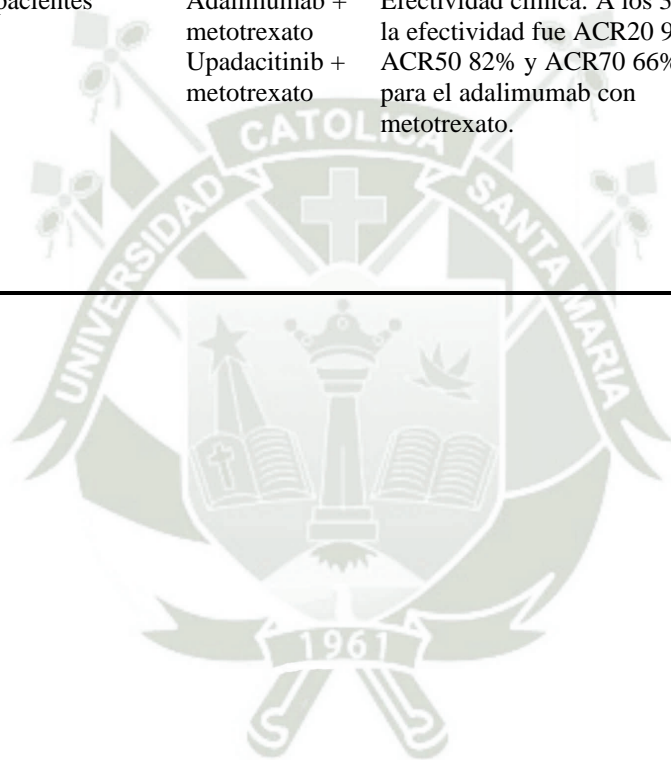
Autor	Métodos	Participantes	Intervención	Desenlace	Conclusiones
Roy Fleischmann et al, 2017	Se aleatorizaron 4:3:4.	n=588 pacientes	Metotrexato Metotrexato + baritracina Baritracina	Efectividad clínica: En general, en la semana 52 se dio ACR20 56%, ACR50 38% y ACR70 25% en la monoterapia de metotrexato.	Conclusión del estudio: Baricitinib solo o en combinación con MTX demostró una eficacia superior con una seguridad aceptable en comparación con la monoterapia con MTX como tratamiento inicial para pacientes con AR.
Gerd Burmester et al 2017	R Estudio controlado aleatorio, de 104 semanas.	n = 287 pacientes	Metotrexato Tocilizunab + metotrexato Tocilizumab	Las respuestas ACR a las 104 semanas, fueron ACR20 82.6% ACR50 72.1% ACR70 58.1% para la monoterapia de metotrexato.	Los pacientes con AR temprana tratados con TCZ en monoterapia o TCZ + MTX mantuvieron los beneficios clínicos durante el segundo año de tratamiento sin nuevas señales de seguridad.
Hiroaki Matsuno et al, 2017	Estudio multicéntrico.	n= 374 pacientes	LBEC0101 Etanercept + metotrexato	Efectividad clínica: a las 52 semanas la efectividad fue ACR20 88.4% ACR50 65.8% ACR70 50% en la terapia combinada metotrexato con etanercept.	Conclusión del estudio: La eficacia clínica de LBEC0101 fue equivalente a la de ETN. LBEC0101 fue bien tolerado y tenía un perfil de seguridad comparable al de ETN.
Roy Fleischmann et al, 2017	Un estudio controlado aleatorio, doble ciego, comparativo.	n=1152 pacientes aleatorizados.	Tofacitinib Tofacitinib + metotrexato Adalimumab + metotrexato	Efectividad clínica: Para ACR20 68%, ACR 50 46% y ACR 70 26% a los 12 meses con adalimumab y metotrexato.	Conclusión del estudio: La terapia combinada de Tofacitinib y metotrexato no fue inferior a la terapia combinada de adalimumab y metotrexato en el tratamiento de la artritis reumatoide en pacientes con una respuesta inadecuada al metotrexato.

Michael E. Weinblatt MD et al, 2017	Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y de grupos paralelos.	N=544 pacientes	SB5 Adalimumab + metotrexato	Efectividad clínica: En la semana 24 la efectividad fue: ACR20 72.2%, ACR50 39.7% y ACR70 20.3% en adalimumab con metotrexato.	Conclusión del estudio: La tasa de respuesta ACR20 en la semana 24 fue equivalente entre los pacientes tratados con el agente biosimilar SB5 y los tratados con ADA de referencia.
Pablo Emery et al, 2017	Estudio aleatorizado, doble ciego y multicéntrico.	n=596 pacientes.	SB4 Etanercept + metotrexato	Efectividad clínica: a las 52 semanas la efectividad fue: ACR20 79.3%, ACR50 50.8% y ACR70 29.7% en el etanercept con metotrexato.	Conclusión del estudio: La eficacia, incluida la progresión radiológica, fue comparable entre SB4 y ETN hasta la semana 52. SB4 fue bien tolerado y tuvo un perfil de seguridad similar al de ETN.
Pavol Polák et, 2018	Estudio global, multicéntrico, abierto.	N=188 pacientes	Etanercept + metotrexato	Efectividad clínica: a las 24 semanas ACR20 80.5%, ACR50 55% ACR 70 23% para el tratamiento de etanercept con metotrexato.	La inmunogenicidad, seguridad y eficacia de la ETN fabricada mediante el proceso SFHCM fueron similares a las de la formulación de ETN actualmente aprobada.
Zerbini et al, 2018	Este estudio doble ciego, global.	n= 64 pacientes	Etanercept + metotrexato	Efectividad clínica: A las 52 semanas la eficacia fue ACR20 85.3%, ACR50 73.5% y ACR70 52.9% para etanercept con metotrexato.	Conclusión de estudio: En pacientes con AR de, continuar el tratamiento con ETN50 después de alcanzar LDA parece dar como resultado que una mayor proporción de pacientes mantengan LDA y remisión.
Roy Fleischmann et al, 2018	Estudio controlado aleatorizado, 24 semanas, tamaño muestral.	n= 597 pacientes	PF-06410293 Adalimumab + metotrexato	Efectividad clínica: semana 12 ACR20 72.7% ACR50 52% y ACR70 25% en adalimumab con metotrexato.	Conclusión de estudio Los resultados del estudio demuestran que la eficacia, seguridad e inmunogenicidad de PF-06410293 y adalimumab-EU fueron similares durante las primeras 26 semanas de tratamiento en pacientes con AR activa con MTX de base.

Marco Matucci-Cerinic et al, 2019	Estudio aleatorizado 1:1.	n=376 pacientes.	GP2015 Etanercept+ metotrexato	Efectividad clínica: La efectividad a las 24 semanas fue: ACR20 92.9%. ACR50 71% y ACR70 42.6% en etanercept y metotrexato.	Conclusión del estudio: En pacientes con AR que tuvieron una respuesta inadecuada a los FAME, GP2015 demostró una eficacia similar y un perfil de seguridad e inmunogenicidad comparable con ETN.
Roy Fleischmann et al, 2019	Estudio aleatorizado doble ciego.	n=1629 pacientes	Upadacitinib + metotrexato Adalimumab + metotrexato	Efectividad clínica: La eficacia a las 48 semanas fue ACR20 54%, ACR50 40% y ACR70 23% en adalimumab con metotrexato.	Conclusión del estudio: Upadacitinib+MTX demostró respuestas clínicas y funcionales superiores frente a adalimumab+MTX.
Shengli Wang et al, 2019	Estudio clínico, en pacientes chinos en Henan, China.	n=296 pacientes	metotrexato	Efectividad clínica: ACR 20 59.5% para el metotrexato	Conclusión del estudio: En pacientes chinos Han con AR, el SNP MTHFR C667T puede correlacionarse con la toxicidad del MTX, mientras que el SNP RFC-1 A80G puede correlacionarse con la eficacia del MTX en lugar de la toxicidad.
Qingjun Wu et al, 2020	Un estudio controlado, aleatorizado, abierto y multicéntrico en 7 instituciones.	n= 110 pacientes	Metotrexato rhTNFR: Fc	Efectividad clínica: ACR50 30.77% y ACR70 12% para el metotrexato	Conclusión de estudio: las tasas de respuesta de ACR50 y ACR70 fueron mayores en el grupo combinado de rhTNFR: Fc que en la monoterapia con MTX.
René Westhovens et al, 2021	Estudio clínico, aleatorizado, doble ciego y controlado con activo, de 52 semanas de duración.	n = 1252 pacientes	Filgotinib + metotrexato Filgotinib Metotrexato	Efectividad clínica: En la semana 52 la efectividad fue ACR20 61.8%, ACR50 48.3% y ACR70 29.8% en metotrexato.	Conclusión del estudio: La monoterapia con FIL200 no tuvo una tasa de respuesta ACR20 superior en comparación con MTX.

Tsutomu Takeuchi et al, 2021	Estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.	n=104 pacientes	Metotrexato ASP1707	Efectividad clínica: A la semana 12 la efectividad fue ACR20 32.4%, ACR50 13.5% y ACR70 10.8% para el metotrexato.	Conclusión del estudio: En el estudio actual, ASP1707 no demostró ningún beneficio clínico.
Roy Fleischmann et al, 2022	Estudio aleatorizado 2:2:1	n= 1629 pacientes	Adalimumab + metotrexato Upadacitinib + metotrexato	Efectividad clínica: A los 3 años la efectividad fue ACR20 94%, ACR50 82% y ACR70 66% para el adalimumab con metotrexato.	Conclusión de estudio: El perfil de seguridad de UPA 15 mg fue consistente con informes de seguridad integrados y específicos de estudios anteriores. Se siguieron observando niveles más altos de respuesta clínica con upadacitinib versus adalimumab durante 3 años de tratamiento.

Fuente: *Elaboración propia*



La búsqueda halló 49 investigaciones potencialmente importantes, 16 fueron seleccionadas para el análisis final para evaluar efectividad (tabla 7), en 6 artículos se tuvo datos de metotrexato en monoterapia, en 5 artículos se tuvo información de adalimumab con metotrexato y los últimos 5 artículos fueron de etanercept con metotrexato, todos ellos evaluaron la efectividad mediante el ACR.

Resultados de efectividad

El metotrexato es un medicamento de primera elección para tratar la artritis reumatoide, en los artículos el ACR20 dio como promedio 58%, en los artículos escogidos, en el ACR50 obtuvo 41% y en el ACR70 un 27%.

En cambio, en el metotrexato con etanercept el ACR20, ACR50 y ACR70 tuvieron los siguientes promedios respectivamente: 85%, 63% y 40%.

Por último, en la combinación metotrexato con adalimumab el ACR20 resultó con 72%, el ACR50 con 52% y el ACR70 obtuvo 32%.

Cada uno de los datos mencionados son sacados del promedio de los resultados encontrados en los diferentes artículos, cada artículo tuvo su tiempo de evaluación, no siendo el mismo en todos; tomando el dato que se mencionó en la semana final de evaluación, en la tabla 7 también se puede observar las semanas que se hizo el estudio.

En el caso de los artículos con metotrexato en monoterapia, se dieron los resultados 12, 24, 26, 52 y 104 semanas, en 2 estudios se evaluaron en 52 semanas. El artículo dado a las 104 semanas fue el que tuvo mejor ACR20, ACR50 y ACR70 entre los otros; dando un buen indicador, para la disminución de la inflamación y dolor de la articulación, en caso del ACR20 en el 83% de los pacientes tratados con metotrexato, mientras que en el ACR50 y ACR70 también poseen buenos valores los cuales son 72% y 58%, comparando a los otros artículos, este tuvo el mejor resultado, y por otro lado el artículo que dio resultados en 12 semanas, es el que tiene menos porcentaje ACR, teniendo ACR70 11%.

Al ver los diferentes artículos podemos notar que la mayoría de las pacientes son mujeres y la edad de evaluación es de mayores de 18 años. Solo uno en el tratamiento con metotrexato monoterapia se indicó que se realizó el estudio en mujeres

menopáusicas, siendo el estudio con menor porcentaje de ACR20, 50 y 70 y con el menor tiempo de estudio.

En el caso de la búsqueda de metotrexato con etanercept, este tuvo buenos resultados en todos los artículos, solo en el ACR70 del segundo artículo tuvo un 23%, dando en los demás artículos por encima del 30%. Siendo su mayor valor 93% en el ACR20, en el estudio que se realizó en 24 semanas.

Para el metotrexato combinado con el adalimumab también posee en buen porcentaje, aunque no supero a los encontrados para el tratamiento de etanercept con metotrexato, siendo su mejor resultado, el último artículo seleccionado, este estudio tiene un tiempo 156 semanas de duración, teniendo el mejor porcentaje de pacientes en recuperación, en el ACR20 fue de 94% en el ACR50 de 82% y en el ACR70 de 66%, siendo las tres cifras más altas en la table 8; este artículo posee el mayor tiempo de duración entre todos, siendo también el que tiene mejores resultados.

Tabla 8. Efectividad de las investigaciones incluidas

Medicamento	ACR20	ACR50	ACR70	Tiempo
metotrexato	56%	38%	25%	52 semanas
	83%	72%	58%	104 semanas
	60%			26 semanas
	62%	48%	30%	52 semanas
	32%	14%	11%	12 semanas
		31%	12%	24 semanas
promedio	58%	41%	27%	
metotrexato + etanercept	88%	66%	50%	52 semanas
	81%	55%	23%	24 semanas
	79%	51%	30%	52 semanas
	85%	74%	53%	52 semanas
	93%	71%	43%	24 semanas
promedio	85%	63%	40%	
metotrexato + adalimumab	68%	46%	26%	52 semanas
	72%	40%	20%	24 semanas
	73%	52%	25%	26 semanas
	54%	40%	23%	48 semanas
	94%	82%	66%	156 semanas
promedio	72%	52%	32%	

Fuente: *Elaboración propia*

Sin embargo, para hallar el tratamiento con la mejor efectividad se vio el conjunto de datos presentado, sacando un promedio del total como referencia. Al ver la tabla 8 se puede notar que el mejor resultado promedio, fue en la combinación de metotrexato con etanercept, en el ACR20, 50 y 70, siendo el que tiene la mejor efectividad entre las tres opciones de tratamiento, esto es debido no solo al dato promedio sino a todos los datos obtenidos de los artículos, siendo el metotrexato con etanercept el que tiene mejores valores en la tabla.

Los medicamentos mencionados se tienen en Perú, el más conocido es el metotrexato, ya que se encuentra en las diferentes boticas y farmacias, aunque suele ser de una concentración de 2.5mg, en el caso del etanercept o el adalimumab, solo se encuentran en ciertas boticas, ya que sus precios son mayor y variable.

En el Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos / Sistema Nacional De Información De Precios De Productos Farmacéuticos (SNIPPF) nos dan un precio aproximado del producto y en donde se podría encontrar, en caso del etanercept o el adalimumab suelen venderse bajo su nombre comercial, en el caso del etanercept sería el Enbrel y en el caso del adalimumab Amgevita.

Figura 20. Resultado para Amgevita en el SNIPPF

Tipo Estab.	Fecha de Actualizac.	Producto	Laboratorio	Farmacia/Botica	Precio Unit. S/.	Ver detalle
Privado	27/12/2023 05:53:09 PM	AMGEVITA 40 mg/0.8 ml. Solución inyectable x 2 unid.	AMGEN MANUFACTURING	BOTICA TECNOFARMA	2,293.58	
Privado	17/01/2024 05:00:26 PM	AMGEVITA 40 mg/0.8 ml. Solución inyectable x 2 unid.	AMGEN MANUFACTURING	BOTICAS Y SALUD	2,294.83	
Privado	17/01/2024 05:00:26 PM	AMGEVITA 40 mg/0.8 ml. Solución inyectable x 2 unid.	AMGEN MANUFACTURING	BOTICA BOTICAS Y SALUD	2,371.75	
Privado	17/01/2024 05:00:26 PM	AMGEVITA 40 mg/0.8 ml. Solución inyectable x 2 unid.	AMGEN MANUFACTURING	BOTICA BOTICAS Y SALUD	2,371.75	
Privado	17/01/2024 05:00:26 PM	AMGEVITA 40 mg/0.8 ml. Solución inyectable x 2 unid.	AMGEN MANUFACTURING	BOTICA BOTICAS Y SALUD	2,371.75	
Privado	17/01/2024 05:00:26 PM	AMGEVITA 40 mg/0.8 ml. Solución inyectable x 2 unid.	AMGEN MANUFACTURING	BOTICA BOTICAS Y SALUD	2,371.75	
Privado	17/01/2024 05:00:26 PM	AMGEVITA 40 mg/0.8 ml. Solución inyectable x 2 unid.	AMGEN MANUFACTURING	BOTICAS Y SALUD	2,371.75	
Privado	17/01/2024 05:00:26 PM	AMGEVITA 40 mg/0.8 ml. Solución inyectable x 2 unid.	AMGEN MANUFACTURING	BOTICAS Y SALUD	2,371.75	
Privado	17/01/2024 05:00:26 PM	AMGEVITA 40 mg/0.8 ml. Solución inyectable x 2 unid.	AMGEN MANUFACTURING	BOTICAS Y SALUD	2,371.75	
Privado	17/01/2024 05:00:26 PM	AMGEVITA 40 mg/0.8 ml. Solución inyectable x 2 unid.	AMGEN MANUFACTURING	BOTICAS Y SALUD	2,371.75	
Privado	17/01/2024 05:00:26 PM	AMGEVITA 40 mg/0.8 ml. Solución inyectable x 2 unid.	AMGEN MANUFACTURING	BOTICAS Y SALUD	2,371.75	
Privado	17/01/2024 05:00:26 PM	AMGEVITA 40 mg/0.8 ml. Solución inyectable x 2 unid.	AMGEN MANUFACTURING	BOTICAS Y SALUD	2,371.75	
Privado	17/01/2024 05:00:26 PM	AMGEVITA 40 mg/0.8 ml. Solución inyectable x 2 unid.	AMGEN MANUFACTURING	BOTICAS Y SALUD	2,371.75	

Fuente: *Sistema Nacional De Información De Precios De Productos Farmacéuticos (75)*

Al realizar la búsqueda para el Adalimumab nos sale la lista, si nos ponemos a revisar nos sale la lista de la figura 20, la diferencia de precios es diferente según el

departamento y naturalmente es un precio aproximado, antes de obtener el producto se recomienda hablar con el establecimiento para saber si su precio fue modificado, en la figura 21 se puede ver el precio aproximado en Arequipa-Perú. Siendo el valor unitario S/ 2371.75.

Figura 21. Precio de Amgevita en Arequipa-Perú

Datos del Establecimiento		
Nombre Comercial:		RUC:
BOTICAS Y SALUD		20384891943
Departamento:	Provincia:	Distrito:
AREQUIPA	AREQUIPA	JOSE LUIS BUSTAMANTE Y RIVERO
Dirección:		Teléfono:
AV ESTADOS UNIDOS GENERAL PEDRO DIEZ CANSECO MZ. Z LOTE 15		01-8550000
Horario de atención:	Correo electrónico:	
LUN A VIE: 08:00 A 20:00; SAB: 08:00 A 20:00	regulatorios@boticasysalud.com	
Director Técnico - Químico Farmacéutico:		
QUIROZ COLQUE ALEJANDRO JAIME		
Ficha del Producto		
Nombre:		Precio unitario S/:
AMGEVITA 40 mg/0.8 mL Solución Inyectable		2,371.75
Presentación:		Precio empaque S/:
Caja Jeringa Prellenada (autoinyector) x 0.8 mL x 2 unid.		4,743.49
Registro Sanitario:	Condición de venta:	Tipo producto:
BE01175	Con receta medica	Marca
Nombre del Titular:	Nombre del Fabricante:	Pais de fabricación:
TECNOFARMA S.A.	AMGEN MANUFACTURING	Puerto Rico
Cerrar		

Fuente: *Sistema Nacional De Información De Precios De Productos Farmacéuticos (75)*

En el caso del Enbrel solo se encontraron 3 registros (figura 22) y en la figura 23 podemos ver su precio aproximado S/ 1356.95 por unidad.

Figura 22. Resultados de Enbrel en el SNIPPF

Tipo Estab.	Fecha de Actualizac. ↕	Producto ↕	Laboratorio	Farmacia/Botica	Precio Unit. S/ ↕	Ver detalle
Privado	17/01/2024 05:00:29 PM	ENBREL 50 mg/ ml. Solución Inyectable x 4 unid.	PFIZER	BOTICAS Y SALUD	1,356.95	
Privado	29/12/2023 11:23:19 AM	ENBREL 50 mg/ ml. Solución Inyectable x 4 unid.	PFIZER	BOTICAS Y SALUD	1,356.95	
Privado	20/12/2023 04:14:46 PM	ENBREL 50 mg/ ml. Solución Inyectable x 4 unid.	PFIZER	BOTICAS Y SALUD	1,356.95	

Fuente: Sistema Nacional De Información De Precios De Productos Farmacéuticos (75)

Figura 23. Precio de Enbrel en Arequipa-Perú

Datos del Establecimiento

Nombre Comercial:		RUC:	
BOTICAS Y SALUD		20384891943	
Departamento:	Provincia:	Distrito:	
AREQUIPA	AREQUIPA	YANAHUARA	
Dirección:		Teléfono:	
URB MAGISTERIAL II, MZ E LOTE 10		01-6550000	
Horario de atención:	Correo electrónico:		
LUN A VIE: 08:00 A 20:00; SAB: 08:00 A 20:00	regulatorios@boticasysalud.com		
Director Técnico - Químico Farmacéutico:			
LAZO MOSCOSO CARMEN JULIA			

Ficha del Producto

Nombre:		Precio unitario S/:	
ENBREL 50 mg/ ml Solución Inyectable		1,356.95	
Presentación:		Precio empaque S/:	
Caja Jeringa Prellenada + 4 autoaplicadores MYCLIC + accesor x 4 unid.		5,427.80	
Registro Sanitario:	Condición de venta:	Tipo producto:	
BE01125	Con receta medica	Marca	
Nombre del Titular:	Nombre del Fabricante:	País de fabricación:	
PFIZER S.A.	PFIZER	Bélgica	

[Cerrar](#)

Fuente: Sistema Nacional De Información De Precios De Productos Farmacéuticos (75)

Viendo estos resultados de manera rápida se podría indicar que entre el adalimumab y el etanercept, este último es más económico (sin tomar en cuenta otras variables) y al observar sus valores de efectividad, sería también efectivo, pero se requeriría un estudio fármaco-económico para indicarlo con más certeza.

Reacciones adversas

No en todos los artículos seleccionados poseen una sección sobre la seguridad del tratamiento. Se logró identificar las reacciones adversas que se encuentran en los siguientes cuadros y las que se mencionaron en los artículos, se tomaron en cuenta las reacciones más representativas que aparecieron.

Para cada uno de los tratamientos se le realizó una tabla resumen, mostrando lo que indica cada artículo.

En el caso del metotrexato se dieron los siguientes efectos adversos (tabla 9):

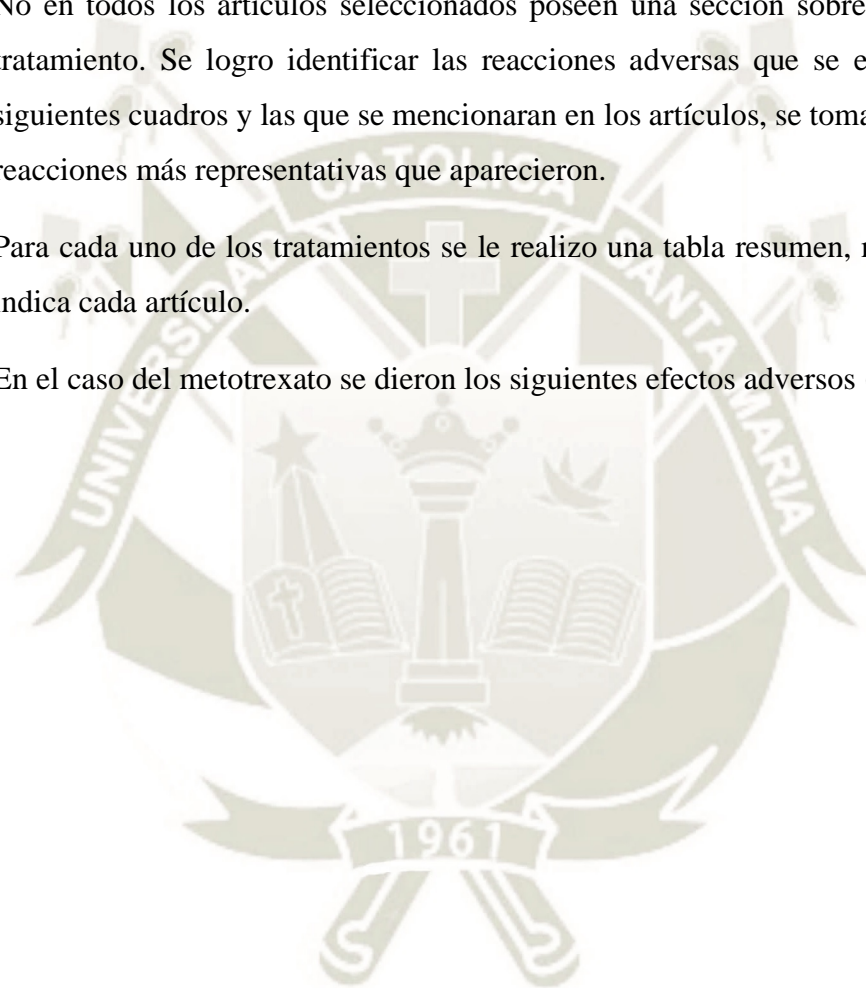


Tabla 9. Resumen de reacciones adversas del metotrexato

Reacciones adversas	Artículo 1	Artículo 2	Artículo 3	Artículo 4	Artículo 5	Artículo 6	Promedio
Infección del tracto respiratorio superior	7.0%	-	-	4.0%	-	-	5.5%
Herpes zóster	1.4%	-	-	1.0%	-	-	1.2%
Malignidad	1.0%	-	-	1.0%	-	-	1.0%
Tumor carcinoide del tracto gastrointestinal	0.5%	-	-	-	-	-	0.5%
Elevaciones de ALT (alanina aminotransferasa)	2.0%	16.3%	-	-	-	-	9.2%
Elevaciones de AST (aspartato aminotransferasa)	1.0%	11.7%	-	-	-	-	6.3%
Nasofaringitis	8.0%	-	-	4.0%	8.6%	-	6.9%
Náuseas	6.0%	-	-	11.0%	-	-	8.5%
Alopecia	2.0%	-	-	4.0%	-	-	3.0%
Diarrea	6.0%	-	-	5.0%	-	-	5.5%
Infección oportunista	-	-	-	1.0%	-	-	1.0%
NMSC (cáncer de piel no melanoma)	-	-	-	1.0%	-	-	1.0%
MACE adjudicado (evento cardiovascular adverso mayor)	-	-	-	1.0%	-	-	1.0%
Palpitación	-	-	-	-	-	3.8%	3.8%
Función hepática anormal	-	-	-	-	-	7.7%	7.7%
Anemia	1.0%	-	-	-	-	3.8%	2.4%
Artritis reumatoide	3%	-	-	-	17.10%	-	10.1%
Infección del tracto urinario	4.0%	-	-	-	-	-	4.0%
Bronquitis	2.0%	-	-	-	-	-	2.0%
Tos	6.0%	-	-	-	-	-	6.0%
Gastroenteritis	2.0%	-	-	-	-	-	2.0%
rinitis	3.0%	-	-	-	-	-	3.0%
Dolor abdominal superior	3.0%	-	-	-	-	-	3.0%

Fuente: *Elaboración propia*

Se puede observar en las reacciones adversas que no en todos los estudios se mencionaron con mucho detalle, el porcentaje se refiere a la cantidad de pacientes que han presentado esta reacción, no en todos tienen los mismos resultados, sacando un promedio con los resultados obtenidos, se puede ver mayor porcentaje en la elevación de la alanina aminotransferasa, la cual es importante junto a la aspartato aminotransferasa, que tiene un % alto también, dando a conocer que a varios pacientes se les puede indicar que se estaría produciendo daño hepático, dependiendo de cuanto se ha elevado estas enzimas; en el cuadro también se colocó función hepática anormal esto es debido a que en el artículo 6 no hicieron distinción de estas enzimas, solo colocaron su valor por ese término. Otro indicador que afectó a más pacientes fue las náuseas, y también estaría el no haber detenido la enfermedad sino haber aumentado los síntomas, por ello se colocó como reacción adversa a la artritis reumatoide.

Para tomar en cuenta, en dos artículos se mencionó el fallecimiento de pacientes, eso fue tanto en el primer artículo y en el segundo; siendo el número de casos 3 y 2 respectivamente.

En el primer artículo, se puede encontrar un archivo complementario (en otros artículos también se han presentado, pero no en todos había bastantes detalles), se menciona la muerte de estos tres pacientes es causada a enfermedad pulmonar intersticial, ahogamiento y tromboembolismo pulmonar. En cuanto a malignidad se detectó tumor carcinoide gastrointestinal en el día 283. En este también se menciona infecciones oportunistas pero los porcentajes de pacientes afectados no se dio por esa denominación, se han descrito por ejemplo la candidiasis vulvovaginal (<1%) y gastroenteritis (2%), también se puede ver la posibilidad que la infección del tracto urinario (4%) sean de este tipo, pero al no indicarlo expresamente el artículo, se indicaron por separado, si podemos ver de forma general el cuadro, en este artículo, hay varias reacciones relacionadas con el sistema respiratorio, ya sea las infecciones de tracto respiratorio superior 7%, bronquitis (2%), rinitis (3%) o tos (6%).

En el segundo artículo, se dieron 2 muertes, la de un hombre de 64 años a los 157 días de estudio, falleció por neumonía (influenza tipo A) y el segundo fue una mujer de 64 años, en el día 363 por sepsis. Lo que afectó a más porcentaje de pacientes fue el aumento de ALT.

En el tercer artículo solo se indicó la cantidad de pacientes que presentaron reacciones adversas, el cual fue de 140, también se menciona que si se presentara alguna reacción adversa grave se retiraría el medicamento o se proporcionaría tratamiento para reducir las reacciones.

En el cuarto artículo, la infección oportunista que se presentó fue neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, en cuanto a la malignidad fue por cáncer de mama, melanoma maligno, cáncer de próstata y cáncer de pulmón de células pequeñas (4 fueron los casos que se produjeron) y en 2 pacientes se dio el cáncer de piel no melanoma.

En el quinto solo se mencionaron 2 reacciones adversas, la nasofaringitis y el aumento de los síntomas de la artritis reumatoide.

Por último, en el sexto artículo solo se mencionaron 3 reacciones adversas: 1 caso de palpitations, 2 de función hepática anormal y 1 que presentó anemia.

Como se puede ver en el cuadro, las reacciones no se suelen presentar en todos los artículos, en el caso de la nasofaringitis se indicó en 3 artículos. Sin embargo, también se consideraría la función hepática anormal, la cual se reporta en un artículo, así como la elevación de AST y la ALT, las cuales tienen valores en 2 artículos, estas enzimas pueden indicar daño hepático.

**Tabla 10. Resumen de reacciones adversas de la combinación
metotrexato con adalimumab**

Reacción adversa	Artículo 1	Artículo 2	Artículo 3	Artículo 4	Artículo 5	Promedio
Herpes zóster (grave y no grave)	2.0%	-	1.0%	0.2%	-	1.1%
Infecciones oportunistas (excluida la tuberculosis) (más común candidiasis oral)	1.0%	-	1.7%	0.1%	-	0.9%
MACE no fatal (evento cardiovascular adverso mayor)	1.0%	-	-	0.1%	1.2%	0.8%
Cáncer de piel no melanoma	1.0%	-	-	-	-	1.0%
nasofaringitis	5.0%	9.2%	-	-	6.4%	6.9%
Dolor de cabeza	-	2.6%	2.7%	-	-	2.7%
Bronquitis	-	2.6%	2.0%	-	6.6%	3.7%
Náuseas	4.0%	2.2%	-	-	-	3.1%
Reacciones en el lugar de la inyección	-	2.9%	2.0%	-	-	2.5%
malignidad	-	0.7%	1.7%	0.1%	2.4%	1.2%
Infección del tracto urinario	4.0%	-	-	-	7.8%	5.9%
Artritis reumatoide	-	-	-	-	6.8%	6.8%
Función hepática anormal	7.0%	2.9%	4.7%	2.4%	3.3%	4.1%
Infección del tracto respiratorio superior	8.0%	-	4.0%	-	5.6%	5.9%

Fuente: *Elaboración propia*

Para la combinación de metotrexato con adalimumab (tabla 10), se encontraron 5 artículos, de los cuales los síntomas que más se presentaron en pacientes (de acuerdo con el promedio del porcentaje de pacientes que tuvieron esta reacción adversa) fueron la nasofaringitis, infección al tracto urinario y aumento de los síntomas de la AR.

En el artículo 1 podemos obtener bastante información, aquí más sobresale la infección al tracto respiratorio superior, el 8% de pacientes tuvo esta reacción adversa, también se menciona en este artículo que el 8% (36) dejaron el tratamiento por las reacciones que tenían, no se presentó malignidad y tampoco fallecidos.

En el segundo artículo, la nasofaringitis fue lo que se presentó con más frecuencia, en cuanto a infecciones graves aquí se dieron 2 casos, bronconeumonía y sepsis estafilocócica; para la malignidad también se presentaron 2 casos, linfoma y metástasis en la columna para uno de los pacientes y en cuanto al otro se presentó cáncer papilar de tiroides.

En el tercer artículo, el 9.7% abandono debido a las reacciones adversas, la función hepática anormal es lo que tiene mayor porcentaje en aparición a pacientes, la mayoría se basaron en elevaciones asintomáticas de alanina aminotransferasa/aspartato aminotransferasa. En caso de la malignidad se encontraría adenocarcinoma de colon y cáncer papilar de tiroides, no se mencionó fallecimiento.

En el cuarto artículo, también se encontraron en gran cantidad de pacientes la función hepática anormal y hay también varios pacientes que presentaron infecciones graves; en cuanto a malignidad se mencionó un melanoma maligno, un cáncer de colon metastásico y una neoplasia maligna de pulmón. Si se mencionó fallecimientos (4) por insuficiencia ventricular izquierda (factor de riesgo cardiovascular conocido), lesión craneoencefálica, cáncer de colon y enfermedad mixta de tejido conectivo.

En el quinto artículo, un 7.8% tuvo infección en el tracto urinario seguido de 6.8% que en lugar de mejorar los síntomas de la AR aumentaron; en cuanto a la malignidad había 3 pacientes con cáncer de colon y 2 con cáncer al pulmón, se indicó que los pacientes con estas malignidades fueron mayores de 53 años. En cuanto a las muertes informadas, fueron 9, 2 muertes cardiovasculares (CV) y 7 no CV las cuales serían:

neumonía, cánceres, lesión craneoencefálica y también se encontraría la muerte indeterminada/desconocida.

Como podemos ver en toda la tabla, no en todos los artículos se muestran las mismas reacciones adversas, pero se puede ver una reacción, que a pesar de no tener la mayor cantidad de pacientes que lo presente, en todos los artículos presenta un valor, este sería la función hepática anormal. En cuanto a la malignidad, aunque no en todos los artículos se presentó, si en la mayoría, sacando un promedio de 1.2%, entre los 4 artículos.



Tabla 11. Resumen de reacciones adversas de la combinación de metotrexato con etanercept

Reacciones adversas	Artículo 1	Artículo 2	Artículo 3	Artículo 4	Artículo 5	Promedio
Infección del tracto respiratorio superior	11.8%	-	5.4%	-	3.7%	7.0%
Alanina aminotransferasa aumentada	-	-	5.7%	-	2.1%	3.9%
nasofaringitis	23.5%	-	5.4%	-	2.1%	10.3%
Dolor de cabeza	3.2%	-	2.7%	-	-	3.0%
Hipertensión	-	-	3.7%	-	-	3.7%
Aspartato aminotransferasa aumentada	-	-	3.0%	-	-	3.0%
Infección viral	-	-	1.7%	-	18.4%	10.1%
Eritema en el lugar de la inyección	25.1%	-	11.1%	-	-	18.1%
Bronquitis	-	-	2.0%	-	2.1%	2.1%
Diarrea	-	-	2.4%	-	2.1%	2.3%
Faringitis	-	-	2.7%	-	-	2.7%
Infección del tracto urinario	-	-	2.4%	-	4.2%	3.3%
Disminución del recuento de linfocitos	-	-	2.0%	-	-	2.0%
Tos	7.5%	-	3.4%	-	-	5.5%
Mareo	-	-	2.4%	-	-	2.4%
Erupción en el lugar de la inyección	7.0%	-	2.0%	-	-	4.5%
Reacción en el lugar de la inyección	20.3%	14.4%	2.7%	-	18.4%	14.0%
Artritis reumatoide	-	-	3.4%	-	-	3.4%

Fuente: *Elaboración propia*

Y por último estaría el metotrexato con el etanercept (tabla 11) se puede observar que la reacción que más se produjo fue en la zona de inyección, también en uno de los artículos solo menciona el porcentaje de eventos adversos que se produjeron (1%) mas no dio detalles.

En el primer artículo, se puede notar el alto porcentaje de pacientes que presentaron eritema en la zona de inyección con un 25.1%, seguida de la nasofaringitis con 23.5%, en este artículo menciona 3 casos de enfermedad pulmonar intersticial, la mayoría de los efectos adversos se presentaron antes de la 12 semana.

En cuanto al segundo artículo se presentó el dato de reacción en el lugar de la inyección, y dieron información general del porcentaje de pacientes que presentaron las reacciones adversas, como los eventos adversos graves, aquí se encontraría insuficiencia cardíaca aguda, osteoartritis, metatarsalgia, trombosis venosa profunda, neumonía e infección de herida; también se indicó que el 7.5% de pacientes abandono el tratamiento por los eventos adversos, solo hubo un deceso debido a insuficiencia cardíaca aguda

En el tercer artículo, se presentó en más porcentaje de pacientes el eritema en el lugar de la inyección, las demás reacciones adversas se produjeron en menos de 5.4% de los pacientes, siendo de este porcentaje la infección al tracto respiratorio superior. Se reportaron al inicio pacientes con tuberculosis latente, y al finalizar el estudio no se reportó tuberculosis activa durante el estudio, las infecciones graves fueron neumonía, celulitis, apendicitis y erisipela; se informó una neoplasia maligna (carcinoma de mama ductal invasivo)

En el cuarto artículo, se indicó un porcentaje general de la presencia de eventos adversos graves en el estudio, el cual fue el 1%, en este caso presento un infarto de miocardio, pero se determinó que no surgió por el tratamiento.

En el quinto artículo, en este artículo dos reacciones adversas se presentaron en porcentaje alto de pacientes (18.4%), fueron la infección viral y la reacción en el lugar de la inyección, este último, aunque afecto a varios pacientes no fue grave; mientras que las demás reacciones adversas que se presentaron afectaban a menos del 4.2% de los pacientes. En cuanto a las reacciones adversas graves, se presentaron en 5 pacientes

las cuales fueron fibrilación auricular, colestiasis, aumento de enzimas hepáticas, empeoramiento de la AR y neoplasia pulmonar. En el caso de la neoplasia pulmonar el paciente tenía antecedentes de cáncer, en el estudio produjo su muerte mas no se sospecha una relación causal con el fármaco de estudio, debido a sus antecedentes.

Viendo el cuadro general podemos notar que no en todos se produjeron las mismas reacciones adversas y que la más se produjo en pacientes fueron la reacción en el lugar de la inyección, la cual presenta datos en 4 de los 5 artículos mencionados.



4. PERSPECTIVAS FUTURAS

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune que en la mayoría de los casos se detecta tardíamente, debido a que sus síntomas iniciales son confundidos con otras enfermedades, y también hay muchas personas que tienden a automedicarse (al pasarse el dolor ya no se vuelven a revisar) pero la enfermedad aún continúa avanzando. Lo que quedaría es tomar medicamentos o inyectarlos para evitar el progreso de la enfermedad e incluso que baje la inflamación producida, es una enfermedad que no se puede curar, por ello se desarrollaron varios medicamentos con el objetivo de evitar el progreso de la enfermedad.

Podemos encontrar diversa información sobre la farmacocinética y el mecanismo de acción del Metotrexato, y ahora contamos con una nueva forma de administrarlo, inyectable- vía subcutánea, la cual va mejorando la eficacia, la biodisponibilidad y la conveniencia de este medicamento.

Los estudios que se encontraron han sido realizados en diversas locaciones del mundo, pero deja la oportunidad de realizar estudios similares centrándose solo en América latina – Perú por las diferencias genéticas que hay en la población y la variabilidad de respuesta que pueda tener al realizar el estudio, y también ahí diferenciarlos por grupos ya sea por edades o por severidad de la enfermedad, para así saber que medicamento es mejor indicarlo en cada una de las etapas.

También se podría realizar un estudio fármaco-económico, un estudio sobre costo – efectividad, ya que el costo es elevado, en el caso del etanercept o el adalimumab.

Se podría evaluar más anticuerpos monoclonales en la población, no solo los mencionados, para poder saber cuál es la mejor opción para el tratamiento y así brindar mejor calidad de vida a los pacientes, ya que al avanzar esta enfermedad su movilidad se verá limitada, y eso le generaría depresión a largo plazo.

Estos estudios les ayudarían a los especialistas a tener mayores opciones para recetar a sus pacientes, naturalmente haciéndoles previamente una revisión completa. Para evaluar si el medicamento le va a causar algún problema, en el caso de etanercept por ejemplo se ha mencionado varias reacciones al lugar de la inyección, en su mayoría ha sido baja y no ha causado daño, pero en otros fue grave, lo que llevo a retirar el

medicamento. Se podría agregar al estudio la seguridad del medicamento indicando con más detalle, para que con mayor confianza se pueda recetar.

También se puede realizar estudios evaluando la psicología del paciente, ya que el paciente al tener esta enfermedad, no se siente bien a nivel emocional, debido a la incapacidad que puedan llegar a tener, provocando el aislamiento de la persona, esto le podría provocar estrés o decaimiento al paciente, pero al llevar un medicamento que le resulte efectivo junto con los tratamientos complementarios debería de mejorar no solo físicamente sino a nivel psicológico.



5. CONCLUSIONES

El objetivo principal que se tuvo fue comparar la eficacia del Metotrexato en monoterapia y la terapia combinada con etanercept o adalimumab en la artritis reumatoide, en artículos publicados en las bases de datos electrónicas; para realizar este objetivo se agrupo los resultados de efectividad dados en los artículos seleccionados evaluados mediante los criterios de respuesta ACR, dándonos como el tratamiento que tuvo mejor efectividad entre las tres opciones al metotrexato con etanercept tanto en ACR20, ACR50 y ACR70 con los siguientes valores 85%, 63% y 40% respectivamente.

En cuanto a los otros tratamientos, la efectividad promedio que tuvo el tratamiento de metotrexato en monoterapia fue en el ACR20 el 60%, ACR50 el 41% y en el ACR70 26% y en cuanto al metotrexato con adalimumab dio en ACR20, ACR50 y ACR70 el 72%, 52% y 32% respectivamente.

Al revisar el mecanismo de acción, en cuanto al metotrexato se ha propuesto que los poliglutamatos de metotrexato inhiben la aminoimidazol caboxamida ribonucleótido transformilasa, esta inhibición lleva al efecto antiinflamatorio del fármaco, en cuanto al adalimumab y el etanercept, ambos actúan inhibiendo el TNF.

Las reacciones adversas identificadas en los artículos fueron: en el caso del metotrexato en monoterapia se presentó, infección del tracto respiratorio superior, infección de herpes, malignidad, tumor carcinoide del tracto gastrointestinal, elevaciones de ALT (alanina aminotransferasa), elevaciones de AST (aspartato aminotransferasa), nasofaringitis, náuseas, alopecia, diarrea, infección oportunista, NMSC (cáncer de piel no melanoma), MACE adjudicado (evento cardiovascular adverso mayor), palpitación, función hepática anormal, anemia, artritis reumatoide, infección del tracto urinario, bronquitis, tos, gastroenteritis, rinitis y dolor abdominal superior; se indicó con mayor frecuencia la nasofaringitis y la función hepática anormal. En cuanto al metotrexato con adalimumab fueron herpes zóster (grave y no grave), infecciones oportunistas (excluida la tuberculosis), MACE no fatal (evento cardiovascular adverso mayor), cáncer de piel no melanoma, nasofaringitis, dolor de cabeza, bronquitis, náuseas, reacciones en el lugar de la inyección, malignidad, infección del tracto urinario, artritis reumatoide, función hepática anormal e infección del tracto respiratorio superior; en todos los artículos se presentó un porcentaje de pacientes con función hepática anormal. Por último, sería el

etanercept con el metotrexato y sus reacciones adversas fueron: infección del tracto respiratorio superior, alanina aminotransferasa aumentada, nasofaringitis, dolor de cabeza, hipertensión, aspartato aminotransferasa aumentada, infección viral, eritema en el lugar de la inyección, bronquitis, diarrea, faringitis, infección del tracto urinario, disminución del recuento de linfocitos, tos, mareo, erupción en el lugar de la inyección, reacción en el lugar de la inyección y artritis reumatoide; en este ultimo la RA que más se presento fue la reacción en el lugar de la inyección.



6. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Hawley DJ, Wolfe F. Pain, disability, and pain/disability relationships in seven rheumatic disorders: a study of 1,522 patients. *J Rheumatol.* octubre de 1991;18(10):1552-7.
2. El Ayoubi N, Chaaya M, Mahfoud Z, Habib RR, Uthman I, Slim ZN. Risk factors for incident symptomatic knee osteoarthritis: a population-based case control study in Lebanon. *Int J Rheum Dis.* abril de 2013;16(2):211-8.
3. State-of-the-Art management of knee osteoarthritis [Internet]. [citado 11 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4317618/?tool=pmcentrez&report=abstract>
4. Sun Y, Stürmer T, Günther KP, Brenner H. [Incidence and prevalence of cox- and gonarthrosis in the general population]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb.* junio de 1997;135(3):184-92.
5. Fernandez-Lopez JC, Laffon A, Blanco FJ, Carmona L, EPISER Study Group. Prevalence, risk factors, and impact of knee pain suggesting osteoarthritis in Spain. *Clin Exp Rheumatol.* abril de 2008;26(2):324-32.
6. Hunter DJ, Schofield D, Callander E. The individual and socioeconomic impact of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* julio de 2014;10(7):437-41.
7. Pereira D, Peleteiro B, Araújo J, Branco J, Santos RA, Ramos E. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage.* noviembre de 2011;19(11):1270-85.
8. El Ayoubi N, Chaaya M, Mahfoud Z, Habib RR, Uthman I, Slim ZN. Risk factors for incident symptomatic knee osteoarthritis: a population-based case control study in Lebanon. *Int J Rheum Dis.* abril de 2013;16(2):211-8.
9. Jonsson H, Helgadóttir GP, Aspelund T, Eiriksdóttir G, Sigurdsson S, Ingvarsson T, et al. Hand osteoarthritis in older women is associated with carotid and coronary atherosclerosis: the AGES Reykjavik study. *Ann Rheum Dis.* noviembre de 2009;68(11):1696-700.

10. Østerås N, Risberg MA, Kvien TK, Engebretsen L, Nordsletten L, Bruusgaard D, et al. Hand, hip and knee osteoarthritis in a Norwegian population-based study - The MUST protocol. *BMC Musculoskelet Disord*. 5 de julio de 2013; 14:201.
11. Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells*. 2020;9(4):880. Published 2020 Apr 3. doi:10.3390/cells9040880
12. Brzustewicz E., Henc I., Daca A., Szarecka M., Sochocka-Bykowska M., Witkowski J., Bryl E. Autoanticuerpos, proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular y perfil de citoquinas séricas en el seguimiento del tratamiento temprano. *Centavo. EUR. J. Immunol*. 2017; 42: 259–268. doi: 10.5114/ceji.2017.70968
13. Aletaha D., Ramiro S. Diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide. *JAMA*. 2018; 320: 1360-1372. doi: 10.1001/jama.2018.13103
14. Smolen JS, Aletaha D., McInnes IB Artritis reumatoide. *Lanceta Londres. ingles*. 2016; 388: 2023-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.
15. Noa Puig M, Más Ferreiro R, Mendoza Castaño S, Valle Clara M. Fisiopatología, tratamiento y modelos experimentales de artritis reumatoide. *Rev Cuba Farm*. junio de 2011;45(2):297-308.
16. Armas Rodríguez WE, Alarcón Medina GA, Ocampo Dávila FD, Arteaga CM, Arteaga Paredes PA, Armas Rodríguez WE, et al. Artritis reumatoide, diagnóstico, evolución y tratamiento. *Rev Cuba Reumatol [Internet]*. diciembre de 2019 [citado 14 de octubre de 2022];21(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1817-59962019000300013&lng=es&nrm=iso&tlng=es
17. Anticuerpos monoclonales terapéuticos: informe de vigilancia tecnológica. *Genoma España*; 2007. 120 p.
18. García Merino A. Anticuerpos monoclonales. Aspectos básicos. *Neurología*. 1 de junio de 2011;26(5):301-6.
19. Lee DM, Weinblatt ME. Artritis reumatoide. *Lanceta* 2001; 358:903.
20. Gary S Firestein, MD Monica Guma, MD, PhD. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: *UpToDate* (consultado el 10 enero 2024)

21. Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgren AK, et al. Fumar aumenta la expresión de la enzima peptidilarginina deiminasa 2 en los pulmones humanos y aumenta la citrulinación en las células del BAL. *Ann RheumDis* 2008; 67:1488.
22. Wegner N, Lundberg K, Kinloch A, et al. La autoinmunidad frente a proteínas citrulinadas específicas proporciona las primeras pistas sobre la etiología de la artritis reumatoide. *Inmunol Rev* 2010; 233:34.
23. Ai R, Hammaker D, Boyle DL, et al. La metilación del ADN específica de las articulaciones y las firmas del transcriptoma en la artritis reumatoide identifican distintos procesos patogénicos. *Común Nacional* 2016; 7:11849.
24. Joshua F Baker, MD, MSCE. Diagnosis and differential diagnosis of rheumatoid arth. In: UpToDate (consultado el 10 enero 2024).
25. Prado ADD, Staub HL, Bisi MC, Da Silveira IG, Mendonça JA, Pereira JP, Fonseca JE Ultrasonido y su uso clínico en la artritis reumatoide: ¿dónde nos encontramos? *Adv. Reumatol.* 2018; 58:19. doi: 10.1186/s42358-018-0023-y
26. Burmester G., Pope JE Nuevas estrategias de tratamiento en la artritis reumatoide. *Lanceta.* 2017; 389: 2338–2348. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31491-5
27. Cohen S., Potter H., Deodhar A., Emery P., Conaghan PG, Østergaard M. Imágenes por resonancia magnética de las extremidades en la artritis reumatoide: revisión de la literatura actualizada. *Artritis Reumatica.* 2011; 63: 660–665. doi: 10.1002/acr.20413
28. Stanley Cohen, MDTed R Mikuls, MD, MSPH. Initial treatment of rheumatoid arthritis in adults. In: UpToDate (consultado el 10 enero 2024).
29. Peter H Schur, MDAllan Gibofsky, MD, JD, FACP, FCLM. Nonpharmacologic therapies for patients with rheumatoid arthritis. In: UpToDate (consultado el 10 enero 2024).
30. Welsing PM, Fransen J, van Riel PL. ¿Se está volviendo más leve el curso de la enfermedad de la artritis reumatoide? Tendencias temporales desde 1985 en una cohorte inicial de artritis reumatoide temprana. *Artritis Reumática* 2005; 52:2616.
31. Blanco, A. y Valera, S. Los fundamentos de la intervención psicosocial. 2007. En Amalio Blanco y Jesús Rodríguez-Marín (Eds.), *Intervención Psicosocial* (pp. 3-44). Madrid: Pearson Educación
32. Häkkinen A, Sokka T, Kotaniemi A, Hannonen P. Un estudio aleatorio de dos años de duración sobre los efectos del entrenamiento de fuerza dinámico sobre la fuerza

- muscular, la actividad de la enfermedad, la capacidad funcional y la densidad mineral ósea en la artritis reumatoide temprana. *Artritis Reumática* 2001; 44:515.
33. Helewa A, Goldsmith CH, Lee P, et al. Efectos del servicio domiciliario de terapia ocupacional en pacientes con artritis reumatoide. *Lanceta* 1991; 337:1453.
 34. Crofford LJ Uso de AINE en el tratamiento de pacientes con artritis. *Res. artritis. El r.* 2013; 15: S2. doi: 10.1186/ar4174
 35. Rein P., Mueller RB Tratamiento con productos biológicos en la artritis reumatoide: descripción general. *Reumatol. El r.* 2017; 4: 247–261. doi: 10.1007/s40744-017-0073-3
 36. Smolen JS, Aletaha D., McInnes IB Artritis reumatoide. *Lanceta Londres. ingles.* 2016; 388: 2023-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
 37. Bozec A., Luo Y., Engdahl C., Figueiredo CP, Bang H., Schett G. Abatacept bloquea la producción de citoquinas mediada por anticuerpos anti-proteína citrulinada y factor reumatoide en macrófagos humanos de manera dependiente deIDO. *Res. artritis.* 2018; 20:24. doi: 10.1186/s13075-018-1527-x
 38. Terapias de células B de Scher JU para la artritis reumatoide. *Toro. Hospital Nyu. Jt. Dis.* 2012; 70: 200–203
 39. Friedewald VE, Ganz P, Kremer JM, et al. Consenso del editor del AJC: artritis reumatoide y enfermedad cardiovascular aterosclerótica. *Soy J Cardiol.* 2010;106(3):442-447
 40. Atzeni F, Turiel M, Caporali R, et al. El efecto de la terapia farmacológica sobre el sistema cardiovascular de pacientes con enfermedades reumáticas sistémicas. *Autoimmune Rev.* 2010;9(12):835-83
 41. Inoue K, Yuasa H: Base molecular de la farmacocinética y farmacodinamia del metotrexato en el tratamiento de la artritis reumatoide. *Farmacocineta del Metab del fármaco.* 2014;29(1):12-9. Publicación electrónica del 26 de noviembre de 2013. (ID de PubMed 24284432)
 42. Goodman S. Measuring methotrexate polyglutamates. *Farmacocineta del Metab del fármaco.* 2014;29(1):12-9. Publicación electrónica del 26 de noviembre de 2013. (ID de PubMed 24284432) *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28 Suppl 61: S24-6
 43. Goicoechea García C. Farmacología del metotrexato. *Reum Clin Supl Barc.* 2016;3-7.

44. Methotrexate [Internet]. [citado 11 de enero de 2024]. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00563>
45. Restrepo LF, Giraldo R, Londoño J, Pinzón C, Cortes A, Ballesteros G, et al. Farmacogenética del metotrexato en artritis reumatoide. Revisión sistemática. Rev Colomb Reumatol. 1 de abril de 2016;23(2):102-14.
46. FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO [Internet]. Ministerio de Sanidad, Política Social e igualdad; 2014. Disponible en: <chrome-extension://efaidnbnmnibpcajpcglclefindmkaj/https://botplusweb.farmaceuticos.com/documentos/2015/6/10/86263.pdf>
47. Definición de NF-kB - Diccionario de cáncer del NCI - NCI [Internet]. 2011 [citado 12 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/nf-kb>
48. Montesinos MC, Takedachi M, Thompson LF, Wilder TF, Fernández P, Cronstein BN. The antiinflammatory mechanism of methotrexate depends on extracellular conversion of adenine nucleotides to adenosine by ecto-5'-nucleotidase: findings in a study of ecto-5'-nucleotidase gene-deficient mice. Arthritis Rheum. 2007; 56:1440-5
49. Sauer AV, Brigida I, Carriglio N, Aiuti A. Autoimmune dysregulation and purine metabolism in adenosine deaminase deficiency. Front Immunol. 2012; 3:265.
50. González Álvarez R, Zamora Rodríguez Z, Alonso Y. Citocinas inflamatorias, sus acciones y efectos en la sepsis y el choque séptico. Rev Cuba Investig Bioméd. diciembre de 2007;26(4):0-0.
51. Metotrexato. Lexicomp Online [base de datos en Internet]. Hudson (OH): Lexicomp Inc.: año de publicación [28/10/2023]. Disponible en: http://ezproxy.ucsm.edu.pe:2282/lco/action/doc/retrieve/docid/multinat_f/4668977?cesid=9h8gx9jceL4&hitReason=international-brand-name&searchUrl=%2Flco%2Faction%2Fsearch%3Fq%3Dmetotrexato%26t%3Dname%26acs%3Dfalse%26acq%3Dmetotrexato
52. Lane NE, Brandt K, Hawker G, Peeva E, Schreyer E, Tsuji W, et al. OARSI-FDA initiative: defining the disease state of osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. mayo de 2011;19(5):478-82.

53. Chiu ML, Goulet DR, Teplyakov A, Gilliland GL. Estructura y función de los anticuerpos: la base de la ingeniería terapéutica. *Anticuerpos (Basilea)*. 2019; 8:5
54. Castelli MS, McGonigle P, Hornby PJ. La farmacología y aplicaciones terapéuticas de los anticuerpos monoclonales. *Perspectiva de Res. Farmacéutica*. 2019;7: e00535
55. Pottier J, Chastang R, Dumet C, Watier H. Repensar el sistema INN para anticuerpos terapéuticos. *MAB*. 2016; 9:5-11
56. Kuramochi T, Igawa T, Tsunoda H, Hattori K. Humanización y optimización simultánea de anticuerpos monoclonales. *Métodos Mol Biol*. 2014; 1060:123-37
57. Satofuka H, Abe S, Moriwaki T, Okada A, Kazuki K, Tanaka H, et al. Producción eficiente de hibridomas y repertorio de anticuerpos similares a los humanos en ratones transcromosómicos que portan loci de inmunoglobulina humana de tamaño megabase. *Comuna Nacional*. 2022; 13:1841
58. Sanz L, Álvarez-Vallina L. Anticuerpos monoclonales. *Biotecnología y Biofármacos*. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2009
59. Posner J, Barrington T, Datta.Mannan B. (2019). Anticuerpos monoclonales: Pasado, Presentes y Futuro. *JPC PharMed Ltd*.
60. Murali, K., Scott, R., Arezoo, M., Ardekani., Michael, R., Ladisch., Mohit, S. Verma. (2020). Process Analytical Technologies and Data Analytics for the Manufacture of Monoclonal Antibodies. *Trends in Biotechnology*, 38(10), 1169-1184
61. Adalimumab. Lexicomp Online [base de datos en Internet]. Hudson (OH): Lexicomp Inc.: año de publicación [28/10/23]. Disponible en:
http://ezproxy.ucsm.edu.pe:2282/lco/action/doc/retrieve/docid/multinat_f/4669705?ce sid=5mhmMMsK23y&searchUrl=%2Flco%2Faction%2Fsearch%3Fq%3Dadalimumab%26t%3Dname%26acs%3Dtrue%26acq%3Dadali#rfs
62. Adalimumab [Internet]. [citado 13 de enero de 2024]. Disponible en:
<https://go.drugbank.com/drugs/DB00051>
63. J.J. O'Shea, M. Averil, P. Lypsky. Cytokines and autoimmunity. *Nat Immunol*, 2 (2002), pp. 37-45, <http://dx.doi.org/10.1038/83144>
64. Van Vollenhoven R, Gudbrandsdottir S, Jonsdottir T. Correlation between free serum etanercept levels and clinical response to treatment in RA. *Arthritis Rheum*. 2005;52 Suppl 9: S134 [abstract n.º 272]

65. Enbrel® (etanercept). Prescribing information. Disponible en: http://wwwext.amgen.com/medpro/products_enbrel.html
66. Etanercept [Internet]. [citado 13 de enero de 2024]. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00005>
67. Etanercept. Lexicomp Online [base de datos en Internet]. Hudson (OH): Lexicomp Inc.: año de publicación [28/10/23]. Disponible en: http://ezproxy.ucsm.edu.pe:2282/lco/action/doc/retrieve/docid/multinat_f/4668955?cesid=9SRDQEHPDe4&searchUrl=%2Flco%2Faction%2Fsearch%3Fq%3Detanercept-szszs%26t%3Dname%26acs%3Dtrue%26acq%3Detaner#
68. Espinoza, L. Parte I: tratamiento de la artritis reumatoidea precoz. MedWave. Revista Médica por pares. 2005. Disponible en: <https://www.medwave.cl/puestadia/congresos/1192.html>
69. Brody, B. Evaluación de la respuesta al tratamiento de la artritis reumatoide: ¿Qué tiene que ver la percepción de tu médico sobre tu salud? Creaky joints. 2022. Disponible en: <https://creakyjoints.org.es/viviendo-con-artritis/evaluacion-de-la-respuesta-al-tratamiento-de-la-artritis-reumatoide-que-tiene-que-ver-la-percepcion-de-tu-medico-sobre-tu-salud/>
70. Wojciechowski J, Wiese MD, Proudman SM, Foster DJR, Upton RN. A population model of early rheumatoid arthritis disease activity during treatment with methotrexate, sulfasalazine and hydroxychloroquine: Population modelling of rheumatoid arthritis during triple therapy. Br J Clin Pharmacol. mayo de 2015;79(5):777-88.
71. Korth-Bradley JM, Rubin AS, Hanna RK, Simcoe DK, Lebsack ME. The pharmacokinetics of etanercept in healthy volunteers. Ann Pharmacother. 2000; 34:161-4.
72. José Alfredo Gómez-Puerta y María Victoria Hernández. Farmacocinética y mecanismo de acción de etanercept. 2011
73. Batlle-Gualda E. Artritis reumatoide. Rev Esp Reumatol. 1 de junio de 2000;27(6):250-5.
74. FDA. New Drug Therapy Approvals 2020. FDA [Internet]. 1 de agosto de 2021 [citado 25 de octubre de 2022]; Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/new-drug-therapy-approvals-2020>

75. Sistema Nacional De Información De Precios De Productos Farmacéuticos [Internet]. [citado 17 de enero de 2024]. Disponible en: <https://opm-digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto>
76. Matsuno H, Tomomitsu M, Hagino A, Shin S, Lee J, Song YW. Phase III, multicentre, double-blind, randomised, parallel-group study to evaluate the similarities between LBEC0101 and etanercept reference product in terms of efficacy and safety in patients with active rheumatoid arthritis inadequately responding to methotrexate. *Ann Rheum Dis.* abril de 2018;77(4):488-94.
77. Emery P, Vencovský J, Sylwestrzak A, Leszczyński P, Porawska W, Baranauskaite A, et al. 52-week results of the phase 3 randomized study comparing SB4 with reference etanercept in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 1 de diciembre de 2017;56(12):2093-101.
78. Zerbini CAF, Abud-Mendoza C, Mendez-Patarroyo P, De Angelo Andrade M, Pedersen R, Vlahos B, et al. Maintenance of low disease activity and remission with etanercept–disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) combination therapy compared with treatment with DMARDs alone in Latin American patients with active rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore).* 7 de septiembre de 2018;97(36): e11989.
79. Matucci-Cerinic M, Allanore Y, Kavanaugh A, Buch MH, Schulze-Koops H, Kucharz EJ, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, an etanercept biosimilar, compared with the reference etanercept in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis: 24-week results from the comparative phase III, randomised, double-blind EQUIRA study. *RMD Open.* 1 de noviembre de 2018;4(2): e000757.
80. Wu Q, Zhao Y, Xu D, Zhang Z, Li Z. Efficacy of methotrexate and etanercept biosimilar rhTNFR: Fc in Chinese patients with active rheumatoid arthritis: A controlled, randomized and multicenter study. *Sci Rep.* 31 de agosto de 2020;10(1):14270.
81. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *The Lancet.* 29 de julio de 2017;390(10093):457-68.
82. Weinblatt ME, Baranauskaite A, Niebrzydowski J, Dokoupilova E, Zielinska A, Jaworski J, et al. Phase III Randomized Study of SB5, an Adalimumab Biosimilar,

- Versus Reference Adalimumab in Patients With Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*. 2018;70(1):40-8.
83. Fleischmann RM, Alten R, Pilecky M, Lobello K, Hua SY, Cronenberger C, et al. A comparative clinical study of PF-06410293, a candidate adalimumab biosimilar, and adalimumab reference product (Humira®) in the treatment of active rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. diciembre de 2018;20(1):1-12.
84. Fleischmann RM, Genovese MC, Enejosa JV, Mysler E, Bessette L, Peterfy C, et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. *Ann Rheum Dis*. noviembre de 2019;78(11):1454-62.
85. Fleischmann RM, Alvarez DF, Bock AE, Cronenberger C, Vranic I, Zhang W, et al. Long-term efficacy, safety, and immunogenicity of the adalimumab biosimilar, PF-06410293, in patients with rheumatoid arthritis after switching from reference adalimumab (Humira®) or continuing biosimilar therapy: week 52–92 data from a randomized, double-blind, phase 3 trial. *Arthritis Research & Therapy*. 25 de septiembre de 2021;23(1):248.
86. Fleischmann R, Mysler E, Bessette L, Peterfy CG, Durez P, Tanaka Y, et al. Long-term safety and efficacy of upadacitinib or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: results through 3 years from the SELECT-COMPARE study. *RMD Open*. 3 de febrero de 2022;8(1): e002012.
87. Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, Ramos-Remus C, Spindler A, Stanislav M, et al. Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients with Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis Rheumatol*. marzo de 2017;69(3):506-17.
88. Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, Kay J, Rubbert-Roth A, Blanco R, et al. Tocilizumab combination therapy or monotherapy or methotrexate monotherapy in methotrexate-naive patients with early rheumatoid arthritis: 2-year clinical and radiographic results from the randomised, placebo-controlled FUNCTION trial. *Ann Rheum Dis*. julio de 2017;76(7):1279-84.
89. Wang S, Zuo S, Liu Z, Ji X, Yao Z, Wang X. Association of MTHFR and RFC1 gene polymorphisms with methotrexate efficacy and toxicity in Chinese Han patients with rheumatoid arthritis. *J Int Med Res*. 1 de febrero de 2020;48(2):0300060519879588.

90. Westhovens R, Rigby WFC, van der Heijde D, Ching DWT, Stohl W, Kay J, et al. Filgotinib in combination with methotrexate or as monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and limited or no prior exposure to methotrexate: the phase 3, randomised controlled FINCH 3 trial. *Ann Rheum Dis.* junio de 2021;80(6):727-38.
91. Takeuchi T, Tanaka Y, Higashitani C, Iwai M, Komatsu K, Akazawa R, et al. A phase 2a, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of the oral gonadotropin-releasing hormone antagonist, ASP1707, in postmenopausal female patients with rheumatoid arthritis taking methotrexate. *Modern Rheumatology.* 2 de enero de 2021;31(1):53-60.
92. A single-arm, open-label study to assess the immunogenicity, safety, and efficacy of etanercept manufactured using the serum-free, high-capacity manufacturing process administered to patients with rheumatoid arthritis [Internet]. [citado 19 de enero de 2024]. Disponible en: <http://eurjrheumatol.org/en/a-single-arm-open-label-study-to-assess-the-immunogenicity-safety-and-efficacy-of-etanercept-manufactured-using-the-serum-free-high-capacity-manufacturing-process-administered-to-patients-with-rheumatoid-arthritis-133185>
93. Claxton L, Taylor M, Soonasra A, Bourret JA, Gerber RA. An Economic Evaluation of Tofacitinib Treatment in Rheumatoid Arthritis After Methotrexate or After 1 or 2 TNF Inhibitors from a U.S. Payer Perspective. *JMCP.* octubre de 2018;24(10):1010-7.
94. Huang J, Fan H, Qiu Q, Liu K, Lv S, Li J, et al. Are gene polymorphisms related to adverse events of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis? A retrospective cohort study based on an updated meta-analysis. *Therapeutic Advances in Chronic Disease.* enero de 2020; 11:204062232091602.
95. Vejnović D, Milić V, Popović B, Damnjanović T, Maksimović N, Bunjevački V, et al. Association of C35T polymorphism in dihydrofolate reductase gene with toxicity of methotrexate in rheumatoid arthritis patients. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology.* 4 de marzo de 2019;15(3):253-7.
96. Wang S, Zuo S, Liu Z, Ji X, Yao Z, Wang X. Association of MTHFR and RFC1 gene polymorphisms with methotrexate efficacy and toxicity in Chinese Han patients with rheumatoid arthritis. *J Int Med Res.* febrero de 2020;48(2):030006051987958.

97. Jenko B, Tomšič M, Jekić B, Milić V, Dolžan V, Praprotnik S. Clinical Pharmacogenetic Models of Treatment Response to Methotrexate Monotherapy in Slovenian and Serbian Rheumatoid Arthritis Patients: Differences in Patient's Management May Preclude Generalization of the Models. *Front Pharmacol.* 25 de enero de 2018; 9:20.
98. Sarzi-Puttini P, Filippucci E, Adami S, Meroni PL, Batticciotto A, Idolazzi L, et al. Clinical, Ultrasound, and Predictability Outcomes Following Certolizumab Pegol Treatment (with Methotrexate) in Patients with Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis: 52-Week Results from the CZP-SPEED Study. *Adv Ther.* agosto de 2018;35(8):1153-68.
99. Patel D, Shelbaya A, Cheung R, Aggarwal J, Park SH, Coindreau J. Cost-Effectiveness of Early Treatment with Originator Biologics or Their Biosimilars After Methotrexate Failure in Patients with Established Rheumatoid Arthritis. *Adv Ther.* agosto de 2019;36(8):2086-95.
100. Muszbek N, Proudfoot C, Fournier M, Chen CI, Kuznik A, Kiss Z, et al. Cost-Effectiveness of Sarilumab Added to Methotrexate in the Treatment of Adult Patients with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Who Have Inadequate Response or Intolerance to Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *JMCP.* noviembre de 2019;25(11):1268-80.
101. Okada M, Fujii H, Suga Y, Morito S, Okada M, Nishigami J, et al. Drug interaction between methotrexate and salazosulfapyridine in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *J Pharm Health Care Sci.* diciembre de 2017;3(1):7.
102. Hakamata J, Kaneko Y, Shimizu M, Yamaoka K, Maruyama J, Takeuchi T, et al. Factors Predicting the Therapeutic Response to Methotrexate in Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis: A Hospital-Based Cohort Study. *Biological & Pharmaceutical Bulletin.* 1 de septiembre de 2018;41(9):1414-22.
103. Chen, Amerigos J.C., Su, Guissi, Xiao, Zong, et al. Folate Receptor-Targeting and Reactive Oxygen Species-Responsive Liposomal Formulation of Methotrexate for Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Pharmaceutics.* 6 de noviembre de 2019;11(11):582.
104. Baghdadi L, Woodman R, Shanahan EM, Wiese M, Mangoni A. Genetic polymorphism of the methotrexate transporter ABCG2, blood pressure and markers of arterial function

- in patients with rheumatoid arthritis: repeated cross-sectional study. PGPM. noviembre de 2018; Volume 11:205-10.
105. Lv S, Fan H, Li J, Yang H, Huang J, Shu X, et al. Genetic Polymorphisms of TYMS, MTHFR, ATIC, MTR, and MTRR Are Related to the Outcome of Methotrexate Therapy for Rheumatoid Arthritis in a Chinese Population. *Front Pharmacol.* 28 de noviembre de 2018; 9:1390.
106. on behalf of the MATURA, and PAMERA, Consortia, Taylor JC, Bongartz T, Massey J, et al. Genome-wide association study of response to methotrexate in early rheumatoid arthritis patients. *Pharmacogenomics J.* julio de 2018;18(4):528-38.
107. Guimarães D, Noro J, Loureiro A, Lager F, Renault G, Cavaco-Paulo A, et al. Increased Encapsulation Efficiency of Methotrexate in Liposomes for Rheumatoid Arthritis Therapy. *Biomedicines.* diciembre de 2020;8(12):630.
108. Zhu T, Moy S, Valluri U, Cao Y, Zhang W, Sawamoto T, et al. Investigation of Potential Drug–Drug Interactions between Peficitinib (ASP015K) and Methotrexate in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Clin Drug Investig.* septiembre de 2020;40(9):827-38.
109. Aldayel AM, O’Mary HL, Valdes SA, Li X, Thakkar SG, Mustafa BE, et al. Lipid nanoparticles with minimum burst release of TNF- α siRNA show strong activity against rheumatoid arthritis unresponsive to methotrexate. *Journal of Controlled Release.* agosto de 2018; 283:280-9.
110. Shakil S, Abuzenadah AM, Attar SM, Fathaldin O, Al-Raddadi R, Sulaiman MI. Molecular interaction of 4-amino-N’-(benzoyloxy)-N-(2,4- dimethylphenyl)-1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamide with the methotrexate binding site of human DHFR, and its implication in rheumatoid arthritis. *Trop J Pharm Res.* 26 de junio de 2020;19(5):1045-52.
111. Zhao J, Zhao M, Yu C, Zhang X, Liu J, Cheng X, et al. Multifunctional folate receptor-targeting and pH-responsive nanocarriers loaded with methotrexate for treatment of rheumatoid arthritis. *IJN.* septiembre de 2017; Volume 12:6735-46.
112. Paccaly AJ, Kovalenko P, Parrino J, Boyapati A, Xu C, Hoogstraten H, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Subcutaneous Sarilumab and Intravenous Tocilizumab Following Single-Dose Administration in Patients with Active Rheumatoid Arthritis on Stable Methotrexate. *The Journal of Clinical Pharmacology.* enero de 2021;61(1):90-104.

113. MATURA consortium, Ling SF, Nair N, Verstappen SMM, Barton A, Zucht HD, et al. Proteomic analysis to define predictors of treatment response to adalimumab or methotrexate in rheumatoid arthritis patients. *Pharmacogenomics J.* junio de 2020;20(3):516-23.
114. Mitsuboshi S. Risk of haematological events and preventive effect of folic acid in methotrexate users with chronic kidney disease and rheumatoid arthritis: Analysis of the Japanese Adverse Drug Event Report database. *Brit Jnl Clinical Pharma.* mayo de 2021;87(5):2286-9.
115. Venkatesh MP, Kumar TP, Pai DR. Targeted drug delivery of Methotrexate in situ gels for the treatment of Rheumatoid Arthritis. *Saudi Pharmaceutical Journal.* diciembre de 2020;28(12):1548-57.
116. Incerti D, Hernandez EJM, Tkacz J, Jansen JP, Collier D, Gharaibeh M, et al. The Effect of Dose Escalation on the Cost-Effectiveness of Etanercept and Adalimumab with Methotrexate Among Patients with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis. *JMCP.* octubre de 2020;26(10):1236-42.
117. Favalli EG, Becciolini A, Biggioggero M, Bertoldi I, Crotti C, Raimondo MG, et al. The role of concomitant methotrexate dosage and maintenance over time in the therapy of rheumatoid arthritis patients treated with adalimumab or etanercept: retrospective analysis of a local registry. *DDDT.* mayo de 2018; Volume 12:1421-9.
118. Wang Z, Wu J, Li D, Tang X, Zhao Y, Cai X, et al. Traditional Chinese medicine Biqi capsule compared with leflunomide in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Chin Med.* diciembre de 2020;15(1):36.
119. Wang M, Huang J, Fan H, He D, Zhao S, Shu Y, et al. Treatment of Rheumatoid Arthritis Using Combination of Methotrexate and Tripterygium Glycosides Tablets—A Quantitative Plasma Pharmacochemical and Pseudotargeted Metabolomic Approach. *Front Pharmacol.* 9 de octubre de 2018; 9:1051.
120. Tkacz J, Gharaibeh M, DeYoung KH, Wilson K, Collier D, Oko-osi H. Treatment Patterns and Costs in Biologic DMARD-Naive Patients with Rheumatoid Arthritis Initiating Etanercept or Adalimumab with or Without Methotrexate. *JMCP.* marzo de 2020;26(3):285-94.

121. Hayashi, Y. Tazoe, S. Tsuboi, M. Horino, M. Morishita, T. Arai, et al. A single nucleotide polymorphism of reduced folate carrier 1 predicts methotrexate efficacy in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Drug Metab Pharmacokinet*, 11 (2021)
122. FERNÁNDEZ MEGÍA, M. ALÓS ALMIÑANA, M. J. TEROL CASTERA. Manejo de la intoxicación por metotrexato: a propósito de un caso [Internet]. 2004. Disponible en: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgclefindmkaj/https://www.sefh.es/fh/23_9.pdf
123. E K, N K, S G, Pk U, N B, Sş E. Solar burn reactivation reaction: an unusual side effect of methotrexate. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* [Internet]. diciembre de 2014 [citado 26 de octubre de 2022];30(6). Disponible en: <https://ezproxy.ucsm.edu.pe:2109/24890023/?dopt=Abstract>
124. Movasat Hajkhan A, Turrión Nieves A, Bohorquez Heras C, Pérez Gómez A. Tratamiento de la artritis reumatoide. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado*. 1 de marzo de 2017;12(28):1626-38.
125. Emery P, Vencovský J, Sylwestrzak A, Leszczyński P, Porawska W, Baranauskaite A, et al. A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis*. enero de 2017;76(1):51-7.
126. Zerbini CAF, Abud-Mendoza C, Mendez-Patarroyo P, De Angelo Andrade M, Pedersen R, Vlahos B, et al. Maintenance of low disease activity and remission with etanercept–disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) combination therapy compared with treatment with DMARDs alone in Latin American patients with active rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore)*. 7 de septiembre de 2018;97(36): e11989.
127. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *The Lancet*. 29 de julio de 2017;390(10093):457-68.
128. Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, Kay J, Rubbert-Roth A, Blanco R, et al. Tocilizumab combination therapy or monotherapy or methotrexate monotherapy in methotrexate-naive patients with early rheumatoid arthritis: 2-year clinical and radiographic results from the randomised, placebo-controlled FUNCTION trial. *Ann Rheum Dis*. julio de 2017;76(7):1279-84.

129. Westhovens R, Rigby WFC, van der Heijde D, Ching DWT, Stohl W, Kay J, et al. Filgotinib in combination with methotrexate or as monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and limited or no prior exposure to methotrexate: the phase 3, randomised controlled FINCH 3 trial. *Ann Rheum Dis.* junio de 2021;80(6):727-38.

