

el farmacéutico hospitales

www.elfarmacuticohospitales.es

nº 220 | Enero 2021

ENTREVISTAS

4 Olga Delgado

8 Carmen de Lucas

ARTÍCULO ESPECIAL

13 Inteligencia artificial aplicada a la terapia farmacológica frente a la COVID-19

21 Utilidad de las redes sociales en farmacovigilancia. Situación actual y perspectivas de futuro

EN PROFUNDIDAD

25 Causas de falta de respuesta primaria y pérdida de respuesta secundaria a inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa en artritis reumatoide

COVID-19

MAYO

Biogen Biosimilares

Transformando vidas

De la unión de la innovación científica y la accesibilidad nace la transformación en las vidas de las personas que sufren enfermedades inmunoinflamatorias.

 **Imraldi™** ▼
Adalimumab

 **Benepali™**
Etanercept

 **Flixabi™** ▼
Infliximab

Medicamento sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento. Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente mediante el sistema de tarjeta amarilla (http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf) o a través del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es> Correo electrónico: Medinfo_Biogen@quintiles.com

 **Biogen**

sumario

ENTREVISTA

4 Olga Delgado

Presidenta de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)

8 Dra. Carmen de Lucas

Nefrología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

ARTÍCULO ESPECIAL

13 Inteligencia artificial aplicada a la terapia farmacológica frente a la COVID-19

J.C. Juárez

21 Utilidad de las redes sociales en farmacovigilancia. Situación actual y perspectivas de futuro

I. Vilimelis, A. Pérez, J.M. Suñé, A. Calvo, J.C. Juárez

EN PROFUNDIDAD

25 Causas de falta de respuesta primaria y pérdida de respuesta secundaria a inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa en artritis reumatoide

M. Casellas, N. Padullés, N. Carballo, F.J. Juanola, F.J.A. Narváez, A. Padullés, E. Santacana, F. Morandeira, H. Colom

Directores:

María Queral: Gorgas Torner,
Juan Carlos Juárez Giménez

Coordinador editorial: Javier March

Dirección artística y diseño: Emili Sagóls

Departamento comercial:

Barcelona: Mónica Sáez
(msaez@edicionesmayo.es)
Madrid: Laura Giménez
(lauragimenez@edicionesmayo.es)

Comité científico:

Manuel Jesús Cárdenas Aranzana.
Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba
María Dolores Fraga Fuentes.
Hospital General La Mancha Centro. Ciudad Real
Mario Longoni Merino.
Hospital Universitari Mútua Terrassa. Barcelona
Cecilia Martínez Fernández-Llamazares.
Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Edita:

MAYO

www.edicionesmayo.es

Redacción y administración:

Aribau, 185-187, 2.º; 08021 Barcelona
Tel.: 932 090 255. Fax: 932 020 643
e-mail: edmayo@edicionesmayo.es
Madrid: López de Hoyos, 286; 28043 Madrid
Tel.: 914 115 800. Fax: 915 159 693
e-mail: mayomad@edicionesmayo.es

Depósito legal: B. 38994-90

ISSN: 0214-4697

Foto portada: 123RF.com

Esta revista está indexada en la base de datos International Pharmaceutical Abstracts (IPA)

El farmacéutico hospitales consta en los catálogos y directorios de revistas:

- Catàleg Col·lectiu de Publicacions Periòdiques de la Coordinadora de Documentació Biomèdica (CDB)
- Catálogo Colectivo de Publicaciones Periódicas de la Biblioteca Nacional (BNE)
- Directorio de revistas españolas de ciencias de la salud de la Biblioteca Nacional de Ciencias de Ciencias de la Salud (BNCS)
- Sistema Regional de Información en Línea para revistas Científicas de América Latina, El Caribe, España y Portugal (Latindex)

© Ediciones Mayo. Reservados todos los derechos. Se prohíbe la reproducción total o parcial de los artículos contenidos en este número sin autorización previa y escrita del editor. Los artículos aquí publicados reflejan la opinión de sus autores, **el farmacéutico hospitales** no se responsabiliza necesariamente de los criterios en ellos expuestos



«De 2020 me quedo con el gran compromiso que tiene la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria con el desarrollo profesional. Ha de ser así en cualquier circunstancia»

Olga Delgado Sánchez

Presidenta de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Presidir una Sociedad como la SEFH nunca es fácil, pero a Olga Delgado le ha tocado, además, lidiar con la pandemia y la organización de un congreso virtual. Ha sido un año difícil, pero ella se muestra optimista e, incluso, reconoce que algunas iniciativas se han llevado a cabo gracias a la pandemia.

La pandemia ha obligado a cambiar todas las agendas. ¿Cómo ha afectado a la SEFH?

Nos ha obligado a cambiar las prioridades, sobre todo en cuanto a poder atender con seguridad las necesidades de los socios. En la web hicimos un *microsite* para recoger toda la información relacionada con la COVID-19 que pudiera interesar a la farmacia hospitalaria; por otra parte, creamos un fondo solidario para proporcionar ayudas a los servicios de farmacia, ayudas para disponer de solución hidroalcohólica, para hacer llegar el tratamiento al paciente, para conseguir mamparas, equipos de protección individual... Además, pusimos en marcha todas las iniciativas de investigación que había por parte de la farmacia hospitalaria. Se puso en marcha un registro de resultados a nivel nacional y algún estudio de investigación, tanto de factores pronóstico como de profilaxis y de tratamiento.

El 65 Congreso de la SEFH también se vio drásticamente afectado por la pandemia. ¿Está satisfecha de los resultados?

Sí, aunque tuvimos que improvisar. Estaba todo previsto para hacer un congreso presencial y se cambió a formato virtual, pero afortunadamente pudimos mantener el contenido del Congreso. La ver-

dad es que estamos muy satisfechos, y tanto en la parte de exposición tridimensional como en la parte del Congreso, que era bidimensional, todo resultó bastante bien. Los *inputs* que hemos recibido han sido muy buenos; tanto es así, que de cara al futuro nos estamos planteando combinar la parte presencial con la virtual, que nos ha permitido que participaran muchas más personas que en los congresos presenciales.

Lleva ya un año como presidenta de la SEFH. ¿Qué balance hace de estos 12 meses?

Ha sido un año increíble para todos, y a pesar de todas las dificultades, mi valoración de este primer año es buena. La SEFH es una gran empresa de servicios profesionales sin ánimo de lucro, con un gran compromiso con la farmacia hospitalaria para llevar adelante todos los proyectos, tanto los que son iniciativa de los socios como los propios que puedan ayudar a avanzar a la profesión. De este año, me quedo, por tanto, con este gran compromiso que tiene la Sociedad con el desarrollo profesional. Ha de ser así en cualquier circunstancia; ahora nos ha tocado vivir las consecuencias de la COVID-19, pero el ánimo de estimular la farmacia hospitalaria, ayudarla y estimularla como sociedad científica sigue vigente.

Cuando asumió la presidencia dijo que el principal cambio que quería promover era conseguir una sociedad científica enfocada a los pacientes desde todas las perspectivas, no solo desde el punto de vista asistencial y profesional, sino también social.

¿Se ha avanzado a este respecto?

El acercamiento que nos habíamos propuesto con las asociaciones de pacientes y el contenido dirigido a ellos sigue pendiente. Lo que sí hemos podido hacer, a pesar de las circunstancias de este año, ha sido acercarnos a los pacientes en sus domicilios con el envío de la medicación. Ha sido un cambio sustancial impulsado por la pandemia, que quizás en otras circunstancias no hubiera sido posible.

Cuando presentó su candidatura a la presidencia de la SEFH le pregunté por los tres temas que más urgía resolver o cambiar en la farmacia hospitalaria, y citó los siguientes: integración y responsabilidad clínica, mayor especialización y compromiso con la seguridad del paciente.

¿Qué pasos ha dado en este sentido?

Uno de los principales objetivos de esta candidatura era fomentar el desarrollo clínico del farmacéutico de hospital, para lo cual es imprescindible tener una especialización en áreas clínicas. En este sentido, se han promocionado ayudas para BPS en algunos campos y también se ha creado el Grupo de Atención Farmacéutica en el Paciente Trasplantado, que era otro de los objetivos que teníamos. El Grupo ya está funcionando y es una de las áreas donde queremos realmente un desarrollo clínico del farmacéutico de hospital.

¿Está en contacto con los representantes de los farmacéuticos comunitarios y de atención primaria para mejorar las sinergias?

Sí. Con atención primaria hemos estado en contacto permanente, sobre todo por el desafío que tenemos de la especialidad conjunta. Con la farmacia comunitaria también hemos estado en continuo

contacto con el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; además, con la Sociedad Española de Farmacia Clínica, Familiar y Comunitaria (SEFAC) también hemos tenido reuniones para distintos temas, y con algún colectivo de farmacia comunitaria tenemos proyectos ya bastante adelantados de desarrollo común.

¿La pandemia les ha hecho modificar alguno de los objetivos prioritarios de la SEFH?

Sí, ha estimulado y adelantado desarrollos que ya teníamos previstos. La conexión por vía telemática con los pacientes es uno de ellos, así como la dispensación extrahospitalaria, pues ahora hay una normativa que nos lo permite y se está poniendo en marcha en los hospitales de todas las comunidades autónomas. En los campos de la investigación y de

«Este año nos hemos acercado a los pacientes en sus domicilios con el envío de la medicación. Ha sido un cambio sustancial al que nos ha impulsado la pandemia»



la docencia, las herramientas digitales están teniendo un gran impacto, pues nos permiten llegar a un mayor número de personas. Yo creo que éstos son avances que se han producido en parte a causa de la pandemia.

¿Ha podido llevar a cabo algún cambio importante en la organización interna de la SEFH?

Sí, fundamentalmente voy a destacar uno, que es reforzar toda la estructura de investigación. Se han creado las direcciones de Investigación Básica Traslacional, con Anxo Fernández al frente, y la de

Investigación Aplicada, que dirige Fernando Gutiérrez. Son dos cargos dedicados exclusivamente a investigación, y esto creo que deja traslucir la ambición que tenemos de que realmente la investigación tenga mayor fuerza dentro de la farmacia hospitalaria.

Entre los objetivos de su candidatura estaba la aprobación de un Código Ético que enmarque las actuaciones de la FEFH y los socios. ¿Se ha dado algún paso a este respecto?

El documento del código ético se ha elaborado, pero se ha valorado en Junta de Gobierno y se ha considerado que es un documento muy complejo,

muy de fondo y poco concreto, por lo que no se ha llegado a aprobar en Junta y está pendiente de revisión y de concreción en algunos puntos.

¿Tendrá tiempo de llevarlo a cabo?

Nuestro compromiso es ése. Ha pasado un año y nos quedan otros tres, así que esperamos conseguirlo.

¿Cómo ve la profesión de farmacéutico de hospital en 10 años, en un escenario altamente tecnológico?

En el Congreso comentaron que el 5G va a revolucionar el tercer campo; el primero es el de transportes, el segundo la comunicación y el tercero la salud. El ponente, que era un experto en 5G, decía que era incapaz de anticipar los cambios que van a venir, pero sí auguró que van a ser brutales. Personalmente, desde el punto de vista profesional veo que es necesario incorporar toda la tecnología, pero de una manera mucho más eficiente de lo que lo hacemos en sanidad, para conocer los resultados en salud, para hacer un análisis predictivo de qué paciente va a responder a una terapia o no, para hacer el seguimiento de los pacientes y un acompañamiento continuo. En el campo de la salud la tecnología está por desarrollar a todos los niveles. Ya hemos visto pinceladas de lo que nos puede aportar, pero el desarrollo y el aprovechamiento de la tecnología en la asistencia sanitaria todavía está por hacer. La tecnología es necesaria, y espero que sea uno de los impulsores en todos los campos en los que estamos trabajando. ■

«Hemos creado las direcciones de Investigación Básica Traslacional y de Investigación Aplicada. Esto creo que deja traslucir la ambición que tenemos de que realmente la investigación tenga mayor fuerza dentro de la farmacia hospitalaria»





«La nueva estrategia terapéutica para la hipofosfatemia ligada al cromosoma X ha demostrado mejorar no solo los niveles de fósforo en sangre, sino también las deformidades óseas con escasos efectos secundarios»

Dra. Carmen de Lucas

Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

Hablamos con la Dra. Carmen de Lucas sobre la hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH), una enfermedad rara que afecta aproximadamente a 1 de cada 20.000 personas y tiene un impacto directo en la calidad de vida de los pacientes pediátricos y adultos en comparación con la población general.

¿Qué es la XLH? ¿Podría ofrecernos datos generales, prevalencia...?

La XLH es la forma hereditaria más común de raquitismo u osteomalacia. Se trata de un trastorno musculoesquelético provocado por mutaciones del gen *PHEX*, que se caracteriza por el aumento de los niveles del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23), lo cual impide la reabsorción adecuada del fosfato en el túbulo proximal y la apropiada hidroxilación de la vitamina D. Todo esto origina una pérdida renal de fosfato, hipofosfatemia y afectación de la mineralización esquelética.

La XLH es una enfermedad rara que se manifiesta en la infancia y afecta a aproximadamente a 1 de cada 20.000 personas. Los niños con XLH normalmente sufren deformidades esqueléticas, entre las

cuales la más común es el arqueamiento de las piernas cuando empiezan a caminar. También pueden presentar anomalías en los huesos craneales, retraso motor, talla baja, debilidad muscular y dolor óseo y articular.

¿Qué importancia tiene la carga genética en esta enfermedad?

En la mayoría de los casos, la XLH se hereda según un patrón dominante ligado al cromosoma X. Esto significa que el gen responsable de la enfermedad está localizado en el cromosoma X, y tener solo una copia mutada de este gen es suficiente para causar la enfermedad, tanto en mujeres como en hombres. Así, una mujer con XLH tiene el 50% de posibilidades de transmitírselo a cada uno de sus hijos. Sin embargo, un varón con XLH se lo transmitirá a todas sus hijas, pero no a sus hijos. En muchos casos (en torno al 20-30%), la XLH puede aparecer en individuos sin antecedentes familiares de la enfermedad. Esto se debe a una nueva mutación *de novo* en el gen responsable.

¿Por qué es importante el diagnóstico temprano de los pacientes con XLH?

El diagnóstico precoz es fundamental en cualquier patología. Es prioritario en las que se inician en la

«La XLH es una enfermedad rara que se manifiesta en la infancia y afecta aproximadamente a 1 de cada 20.000 personas»

edad pediátrica, como es este caso, porque al tratarse de una enfermedad que afecta a los huesos en pleno crecimiento, poder tratarla precozmente minimiza la afectación y las secuelas que produce a medio y largo plazo. Por ello es importante estar alerta en niños con signos de raquitismo, problemas de crecimiento y/o niveles de fosfato en sangre inferiores al rango de referencia para su edad, y también en adultos con deformidades de las piernas, signos de osteomalacia (con pseudofracturas y/u osteoartritis precoz) o niveles bajos de fosfato en la sangre, ya que también hay pacientes con esta enfermedad que son diagnosticados en la edad adulta y no durante la niñez.

¿Cómo impacta esta enfermedad en la calidad de vida de los pacientes? ¿Podría explicar las complicaciones derivadas de esta patología?

Al producirse un crecimiento anómalo de los huesos, con especial afectación de las extremidades inferiores, con arqueamiento por el raquitismo, esta patología da lugar a dificultades motoras. El niño puede verse limitado para realizar determinados tipos de deporte o, incluso, para andar o correr. Muchos niños presentan dolores musculares. También asocian una talla baja, que les puede limitar algunas actividades y afectar psicológicamente. Asimismo, también se han descrito alteraciones dentales o neuroquirúrgicas.

Todas estas manifestaciones tienen un impacto directo en la calidad de vida de los pacientes pediátricos y adultos en comparación con la población general, ya que muchas de las actividades diarias, como realizar deporte, ir a trabajar, el autocuidado o, incluso, el descanso nocturno, pueden suponer un reto para ellos.

En concreto, el 62% de los pacientes pediátricos con XLH presenta dificultades de movilidad (leves, moderadas o severas). Estos niños muestran problemas para lavarse o vestirse, y 1 de cada 3 tiene dificultades para llevar a cabo actividades del día a día. El dolor es otro factor que merma su calidad de vida (un 62% experimenta un dolor moderado). Todo ello conduce, en 1 de cada 4 pacientes pediátricos, a episodios de ansiedad y depresión.

¿Qué costes tiene esta patología para el sistema sanitario y los pacientes?

La XLH se asocia directa e indirectamente con costes sobre el sistema sanitario, la sociedad y los propios pacientes. La naturaleza crónica y progresiva de la enfermedad conlleva interacciones frecuentes con el sistema sanitario y, por tanto, un consumo de los recursos sanitarios. Por un lado, los costes directos incluyen el tratamiento médico, el apoyo de la movilidad y el cuidado dental. Y los costes indirectos están relacionados con el impacto que la XLH puede tener sobre el desarrollo educativo/profesional de cada paciente y el impacto en su familia.

«El gen responsable de la enfermedad está localizado en el cromosoma X, y tener solo una copia mutada del gen es suficiente para causar la enfermedad»




¿Qué se espera de las innovaciones terapéuticas para tratar la XLH frente a la terapia convencional que se está utilizando actualmente?

El tratamiento que se administra a estos pacientes de manera convencional a base de fosfato y vitamina D mejora de forma parcial los niveles en sangre, y en muchos pacientes no se consigue corregir totalmente el raquitismo. Además, requiere múltiples dosis al día y puede producir efectos secundarios, como diarrea o dolor abdominal. También es destacable que la talla baja es muy difícil de mejorar con la terapia convencional.

La nueva estrategia terapéutica ha demostrado mejorar no solo los niveles de fósforo en sangre, sino también las deformidades óseas con escasos

efectos secundarios. Esto significa una mejora no solo de la salud sino también de la calidad de vida de estos pacientes.



«Burosumab es el primer tratamiento biológico dirigido a la fisiopatología de esta enfermedad»

¿Podría hablarnos de estas nuevas terapias más en detalle, como burosumab?

Burosumab es el primer tratamiento biológico dirigido a la fisiopatología de esta enfermedad. Los niveles elevados del FGF-23 son los que inciden en el

riñón, impidiendo la reabsorción del fósforo y reduciendo los niveles de fosfato en sangre. Sin suficiente fosfato, los huesos no mineralizan bien ni pueden crecer adecuadamente, y los músculos no pueden funcionar como lo harían normalmente. Burosumab bloquea la actividad del FGF-23; esto ayuda a normalizar la cantidad de fosfato en el organismo, restaurando los niveles de fosfato en la sangre y mejorando los síntomas de la XLH.

La eficacia y la seguridad de burosumab en pacientes pediátricos con XLH se han evaluado en un programa de desarrollo clínico global, compuesto por ensayos clínicos en fase II y III, que mostraron que el tratamiento logró aumentar y mantener los niveles de fosfato sérico. También mostraron que burosumab ayudó a corregir anomalías en los huesos de las piernas y a mejorar el crecimiento y la movilidad en niños con XLH. ■

Inteligencia artificial aplicada a la terapia farmacológica frente a la COVID-19

Juan Carlos Juárez Giménez

Centro de Información de Medicamentos. Servicio de Farmacia. Área de Traumatología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

RESUMEN

La inteligencia artificial (IA) es un proceso de innovación tecnológica que se ha introducido de forma progresiva en biomedicina. En la actual pandemia su aplicación ha experimentado un incremento destacable, sobre todo como estrategia de búsqueda de opciones terapéuticas válidas frente a la COVID-19. En el presente trabajo, se ha realizado una revisión narrativa de la evidencia sobre la utilización de la IA en el tratamiento de esta infección vírica. Tras una búsqueda en Pubmed y Google Académico desde enero de 2020 a noviembre de este mismo año, se han revisado 20 artículos, de los que 19 hacen referencia a estudios teóricos y revisiones para la búsqueda de tratamientos frente al SARS-CoV-2, y el escenario en el que más ampliamente se ha utilizado la IA es el reposicionamiento farmacológico. También se han encontrado referencias sobre diversas aplicaciones de la IA, como el descubrimiento de nuevas moléculas, estudios de fitoterapia y estudios del sistema inmunitario, entre otras. En cuanto a las aplicaciones clínicas, se ha publicado un estudio en el que, mediante la parametrización de variables analíticas, se ha personalizado el tratamiento de pacientes hospitalizados con COVID-19. Finalmente, se han comentado las limitaciones de la IA asociadas al retraso en la obtención de beneficios, la complejidad de su manejo, la falta de validez externa e interna, y el coste y las dudas éticas y legales que puede generar cuando se utiliza en clínica. Como conclusión, se considera necesario conocer los principios básicos de la IA con aplicaciones terapéuticas dado el impacto que está teniendo en el intento de encontrar opciones farmacológicas viables en la actual emergencia sanitaria.

Palabras clave: COVID-19, baricitinib, inteligencia artificial, reposicionamiento farmacológico, SARS-CoV-2

ABSTRACT

Artificial intelligence (AI) is a process of technological innovation that has been increasingly introduced into the field of biomedicine. In the current pandemic, there has been a marked increase in its application, especially as a strategy for searching for valid treatment options for COVID-19. This paper provides a narrative review of the evidence on the use of AI in the treatment of this viral infection. A search has been carried out of PubMed and Google Scholar from January to November 2020. 20 articles have been reviewed, of which 19 relate to theoretical studies and reviews in the search for treatments for SARS-Cov2, with pharmacological repositioning being the setting in which AI has been most widely applied. References have also been found in which AI has been used to discover new molecules, phytotherapy studies, and studies relating to the immune system, amongst others. Regarding clinical applications, a study has been published in which parameterisation of analytical variables made it possible to personalise treatment of hospitalised patients suffering from COVID-19. Finally, we have discussed the limitations of AI associated with delays in obtaining benefits, the complexities of managing AI, a lack of external and internal validity, the cost, and the ethical and legal doubts that can arise when AI is applied in a clinical setting. To conclude, we need to have a knowledge of the basic principles of AI applied to therapeutics due to the impact of AI in an effort to find viable pharmacological options in the current health emergency.

Key words: COVID-19, baricitinib, artificial intelligence, pharmacological repositioning, SARS-Cov2

Correspondencia:

J.C. Juárez Giménez. Servicio de Farmacia. Área de Traumatología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Correo electrónico: jcjuarez@vhebron.net

Introducción

La inteligencia artificial (IA) se define como la capacidad que tiene un ordenador de utilizar un *software* para la toma de decisiones de forma flexible, gracias a la obtención de información del entorno, aumentando así su efi-

ciencia¹. La IA se está incorporando a diferentes áreas de la biomedicina, sobre todo en la detección y la prevención de enfermedades, y más recientemente en la terapéutica, con resultados positivos². Así, el proceso de la IA consiste en emular la toma de decisiones humana

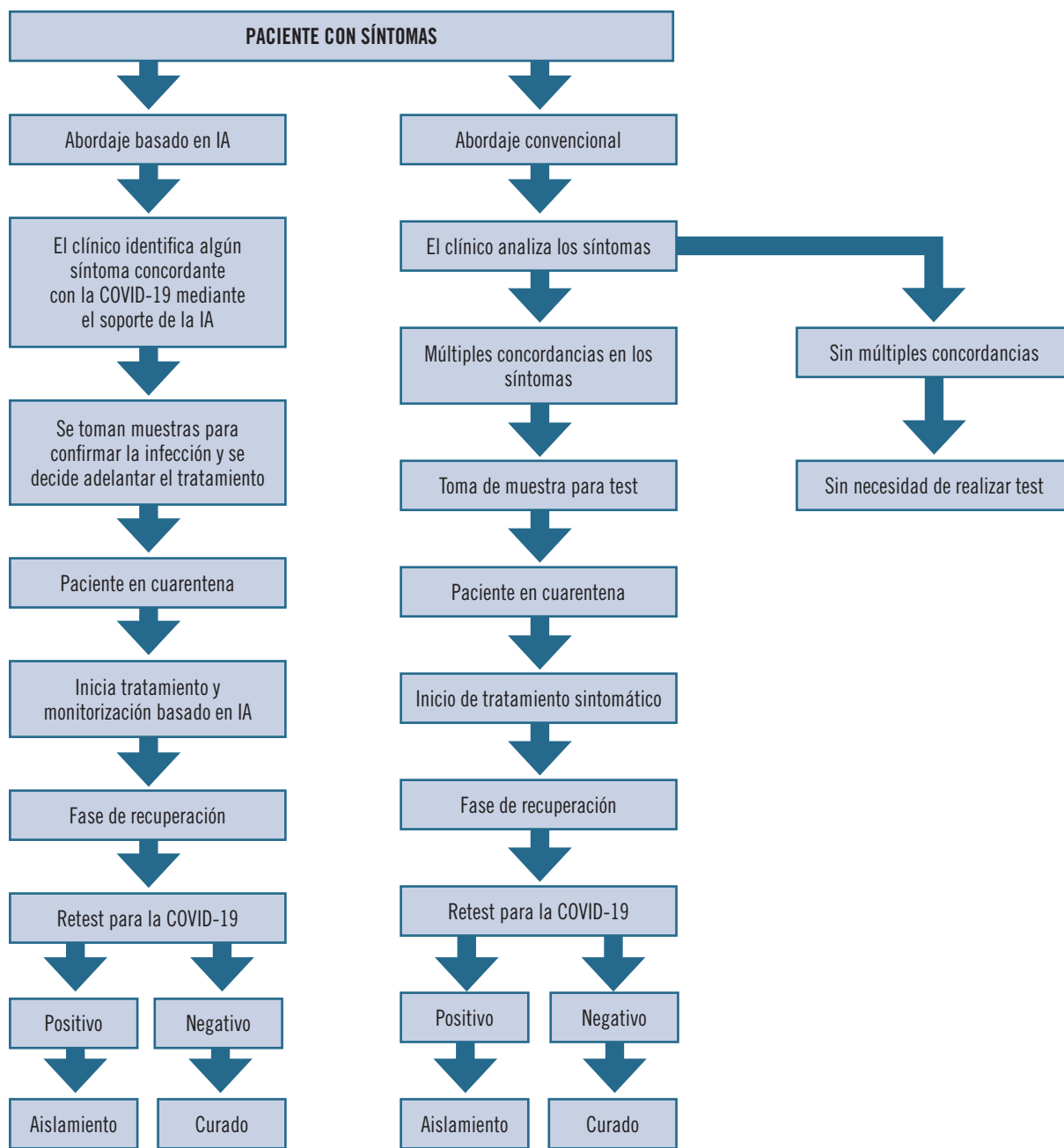


Figura 1. Proceso mediante el cual la inteligencia artificial (IA) puede ayudar al clínico a identificar y tratar a un paciente con síntomas de COVID-19. (Extraída de: Vaishya et al.⁵)

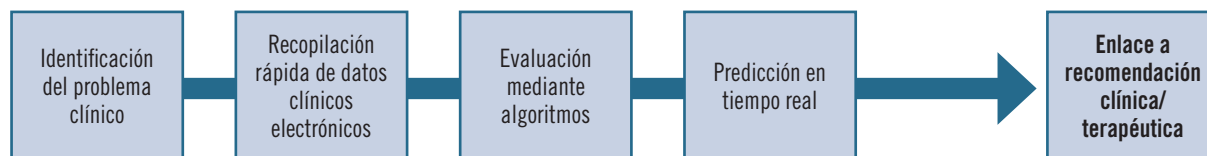


Figura 2. Esquema del proceso de cómo la inteligencia artificial actúa en la toma de decisiones clínicas. (Basada en: García-Vidal et al.⁶)

mediante dos procesos fundamentales. El primero hace referencia al aprendizaje de la máquina supervisada (*supervised machine learning*), que pretende desarrollar un algoritmo predictivo mediante regresión, tanto lineal como múltiple, o mediante métodos de clasificación, ya sea por árboles de decisión o por redes neuronales. El otro proceso de la IA es el aprendizaje de la máquina no supervisado (*unsupervised machine learning*), que permite al ordenador analizar grandes cantidades de datos no clasificados y descubrir nuevas patologías o patrones de tratamiento³. Así, de forma general, la experiencia de utilización de la IA en el tratamiento farmacológico se ha orientado básicamente a obtener la mejor combinación de fármacos para el tratamiento de una enfermedad concreta, para predecir el receptor o la diana específica en la que debe actuar el medicamento, evaluar las posibles interacciones farmacológicas potenciales y optimizar los protocolos de tratamiento⁴.

La aplicación de la IA en el manejo de la pandemia actual de la COVID-19 constituye uno de los ejemplos más actuales de esta técnica innovadora en biomedicina. Concretamente, en esta patología se han publicado experiencias en aplicaciones clínicas, en el procesamiento de imágenes patológicas generadas por el virus y en estudios farmacológicos y/o epidemiológicos. Hay ejemplos, como el mostrado en la figura 1, de cómo la IA puede ayudar y acortar el tiempo de diagnóstico de un paciente con síntomas de COVID-19⁵. En lo que se refiere a las aplicaciones terapéuticas, la IA ha mostrado la posibilidad tanto de redescubrir como de reposicionar principios activos, proponer nuevas moléculas o establecer patrones analíticos que puedan reflejar las futuras complicaciones clínicas y, por tanto, establecer los tratamientos más eficaces basados en la evidencia más reciente. Así, en la era de la medicina personalizada, los algoritmos computacionales basados en la IA están siendo incorporados cada vez más a la práctica asistencial (figura 2)⁶. Por tanto, se considera necesario conocer en qué consiste este concepto y cuáles

son los resultados obtenidos hasta el momento, sobre todo en sus aplicaciones en la pandemia actual. El objetivo del presente trabajo es revisar la evidencia de la utilización de la IA en la gestión de la COVID-19, sobre todo en aplicaciones terapéuticas, mostrando tanto sus beneficios como las limitaciones potenciales.

Método

Se ha realizado una primera búsqueda en PubMed y Google Académico utilizando los términos «Artificial intelligence» y «COVID-19» y «SARS-CoV-2». En PubMed se han aplicado los filtros de ensayos clínicos, revisiones y revisiones sistemáticas. De los artículos obtenidos en esta búsqueda inicial, se han seleccionado los que hacían referencia a la utilización de la IA en el tratamiento y la terapia personalizada de los pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2. Se han eliminado los que hacían referencia a la utilización de la IA en el diagnóstico, la epidemiología y las complicaciones de la infección, así como el diseño de vacunas. Para mejorar aún más la revisión, se realizó una última búsqueda utilizando las palabras clave «Personalized therapy» y «COVID-19» con los mismos filtros anteriormente descritos. Finalmente, se realizó una búsqueda en Google Académico utilizando los mismos términos que en PubMed.

Resultados

De la primera estrategia de búsqueda se han obtenido 66 artículos y, tras aplicar los filtros correspondientes, se han obtenido 15 artículos. De la segunda estrategia se ha obtenido un artículo. Finalmente, a partir de Google Académico se han seleccionado 4 artículos, lo que supone una revisión final de 20 referencias sobre la aplicación de la IA en el tratamiento de la COVID-19.

La evidencia encontrada se ha analizado, resumido y clasificado en dos temas específicos, como son: la evidencia de utilización de la IA en la práctica clínica para el tratamiento de la COVID-19 y la evidencia

teórica de su utilización, incluyendo revisiones sistemáticas, narrativas y propuesta de modelos.

Evidencia de la inteligencia artificial con resultados clínicos

García-Vidal et al.⁷ diseñaron un estudio que diagnosticó y clasificó una cohorte de pacientes hospitalizados con COVID-19 según patrones analíticos de inflamación, coinfección y estado trombotico. Tras esta clasificación, unos 99 pacientes fueron sometidos a terapia personalizada según su perfil de gravedad. Los resultados permitieron obtener una mejoría del estado clínico del 93,9% de los pacientes, además de conseguir una disminución de la mortalidad temprana. En definitiva, los autores consiguieron obtener patrones analíticos que permitían distinguir las complicaciones clínicas potenciales en esta población de pacientes. Aunque en esta publicación no se especifica directamente la utilización de la IA, ha sido un primer paso. Posteriormente a este trabajo, con el diseño de la base de datos y el algoritmo obtenido, este grupo investigador está diseñando un modelo basado en redes neuronales de aprendizaje profundo, que utilizará la IA en la búsqueda de patrones comunes clínicos y analíticos en una cohorte mucho mayor de pacientes. De esta forma se podrán generar predicciones sobre la evolución de nuevos pacientes y ajustar la terapia frente a la COVID-19 de la forma lo más personalizada posible⁸.

Evidencia teórica de la utilización de la inteligencia artificial

Gran parte de la evidencia encontrada que hace referencia a propuestas de utilidad de la IA en el tratamiento farmacológico de la infección por SARS-CoV-2 es de tipo teórico. Dada la urgencia para obtener un tratamiento, la simulación informática basada en IA utilizando diferentes modelos se ha convertido en una de las mejores opciones para encontrar un fármaco potencialmente eficaz⁹. Así, una revisión literal realizada recientemente propone las siguientes estrategias terapéuticas basadas en este método computacional¹⁰:

Reposicionamiento de fármacos

El reposicionamiento de fármacos se define como una estrategia para identificar nuevas indicaciones para

principios activos ya aprobados o en fase de investigación, que originalmente no habían sido aprobados o investigados para esas nuevas indicaciones en estudio. Así, debido a que la seguridad de estos principios activos ya se ha probado en ensayos clínicos para otras indicaciones, su reutilización permite introducirlos en clínica mucho más rápido y con mucho menor coste que el desarrollo de nuevos fármacos. En este sentido, se ha estimado que el reposicionamiento de un fármaco mediante IA a partir de macrolibrerías podría reducir el tiempo de investigación del fármaco en un 25-30% respecto al desarrollo convencional¹¹. Un ejemplo de ello, asociado a la actual pandemia, ha sido remdesivir, utilizado anteriormente en el tratamiento de la infección por el virus del Ébola. La estrategia utilizada partía de considerar que un fármaco empleado en una patología podría utilizarse en otra, mediante una red interaccional del receptor proteico compartido. La metodología clásica para este reposicionamiento era la utilización de métodos de medicina en red. Este proceso consiste en la construcción de gráficos de conocimiento biomédico que contienen relaciones entre diferentes tipos de entidades clínicas, como patologías, fármacos, proteínas y genes. De esta forma se podrían predecir nuevas relaciones entre los principios activos ya aprobados y nuevas patologías, como sería el caso de la COVID-19¹². Este proceso es complejo por la magnitud de los datos representados (varios millones) en forma de gráficos con nodos, vectores y bordes. Así, es en este escenario concreto donde la IA se está mostrando muy útil, ya que mediante un *software* y tecnologías de aprendizaje profundo o de redes neuronales se pueden manejar los gráficos anteriormente descritos con millones de datos y extraer los principios activos que pueden ser candidatos a su reposicionamiento terapéutico. Éste el caso de la propuesta de baricitinib para el tratamiento de la COVID-19. Concretamente, Richardson et al.¹³ publicaron un artículo en el que se proponía este fármaco, utilizando el gráfico de conocimiento de Benevolent AI. Este recurso de IA es un gran depósito de información médica estructurada, que incluye cientos de conexiones extraídas de la evidencia científica mediante el aprendizaje automático. Con este recurso, se identificó a baricitinib –un fármaco utilizado en la artritis reumatoide– co-

mo principio activo, que podría reducir potencialmente la capacidad del SARS-CoV-2 para infectar células pulmonares. El mecanismo propuesto sería la inhibición de la proteína quinasa 1 (AAK1) asociada a la proteína AP2 que media en la endocitosis del virus. Para llegar a baricitinib, se seleccionaron previamente 378 inhibidores de AAK1, de los cuales 47 tenían indicación en clínica y 6 eran altamente específicos de la AAK1. Entre ellos se encontraron sunitinib y erlotinib, que en cultivos celulares disminuían la infección viral de las células mediante la inhibición de AAK1. Sin embargo, los datos computacionales revelaban la necesidad de emplear dosis altas de estos fármacos, con la consecuente toxicidad asociada, por lo que se descartó su utilización. Finalmente se llegó a baricitinib, que en dosis terapéuticas actuaba como inhibidor de la AAK1 y se podría utilizar en pacientes afectados por el virus SARS-CoV-2 con enfermedad respiratoria aguda para reducir tanto la entrada del virus como la inflamación generada. Esta hipótesis basada en IA fue corroborada por Stebbing et al.¹⁴ mediante un estudio *in vitro* en células hepáticas, que confirmó la disminución de las citoquinas inflamatorias implicadas en la COVID-19, lo que se correspondió con los resultados obtenidos en 4 pacientes incluidos en su trabajo y de otros estudios con series de casos de pacientes infectados por el virus y tratados con baricitinib^{15,16}. El reposicionamiento de fármacos mediante IA también ha permitido encontrar fármacos antivíricos ya comercializados que actuaran sobre las proteínas del SARS-CoV-2, como es el caso de la identificación del inhibidor de la proteasa atazanavir¹⁷. Por último, hay que destacar el trabajo de Ton et al.¹⁸, que utiliza una plataforma con tecnología de aprendizaje profundo basada en la IA para rastrear, en una biblioteca de 1,3 billones de compuestos (*ZINC15 library*), candidatos a interferir y actuar como ligandos de la proteasa Mpro del virus. Se identificaron más de un millar, de forma que se han publicado estos resultados para que la comunidad científica estudie su utilización como fármacos potenciales frente al SARS-CoV-2.

Descubrimiento de nuevas moléculas

De la misma manera que la IA se utiliza para profundizar en las grandes librerías y base de datos de fár-

macos ya comercializados, también se ha utilizado en sistemas de aprendizaje profundo para buscar en librerías de principios activos en fase de experimentación. Avchaciov et al.¹⁹ utilizaron la IA basada en una red neuronal profunda para localizar, en una base de datos de efectos biológicos generados por la expresión de genes (LINCS 1000), los asociados a la replicación del SARS-CoV-2 y las moléculas que podrían interceptar su expresión. Se identificaron fármacos ya utilizados en clínica, en otras indicaciones (reposicionados), y 9 moléculas nuevas que se encontraban en fase I-II de ensayo clínico, en su mayoría en indicaciones oncológicas.

Estudio del sistema inmunitario

En un artículo aún por revisar (*pre-print*)²⁰ se buscaron secuencias de anticuerpos que pudieran inhibir epítomos del SARS-CoV-2. Se utilizó un algoritmo de aprendizaje automático y se recopiló hasta 1.933 secuencias de virus y anticuerpos, las cuales se sometieron de nuevo a un proceso de IA para predecir la respuesta de neutralización de los anticuerpos. Finalmente, se aislaron 8 posibles anticuerpos con capacidad de neutralizar la replicación del virus.

Fitoterapia

Cabe destacar que, además de la identificación de fármacos convencionales frente a la COVID-19, la IA también se ha utilizado con aplicaciones empleando la fitoterapia china. Zhang et al.²¹ realizaron un análisis de acoplamiento molecular para determinar si alguno de los compuestos naturales contenidos en la base de datos de farmacología de sistemas de medicina tradicional china podría interactuar directamente con las proteínas del SARS-CoV-2. Finalmente, seleccionaron 26 plantas con drogas que contienen posibles moléculas antivíricas que podrían utilizarse en ensayos clínicos.

Otras estrategias

Otras estrategias terapéuticas en las que se ha propuesto la IA han sido en el estudio de estructuras moleculares, en el diseño de nuevas moléculas, secuencias del virus y estudios de mecanismos de acción. En todos ellos se utilizan librerías con miles de datos que

se exploran con diferentes algoritmos de aprendizaje automatizados y acaban ofreciendo potenciales principios activos frente al SARS-CoV-2¹¹. Se han llegado a realizar incluso los denominados «estudios de procesamiento de textos» con IA. Estos estudios consisten en analizar, mediante aprendizaje automático, los contenidos de las redes sociales, como es el caso de Twitter, buscando información sobre la utilización de medicamentos frente al virus. En el *preprint* de Tekumalla y Banda²² se llegó a procesar el lenguaje natural de más de 400 millones de tuits para identificar tratamientos potenciales, y los autores consideraron que aportaban un 21% más de información susceptible de utilizarse en investigación clínica.

Finalmente, la IA no está exenta de limitaciones, que han sido destacadas por diferentes autores^{23,24}, como son:

- Dificultad en la obtención masiva de datos para el diseño de algoritmos predictivos de calidad, sobre todo considerando la necesidad de que sean multicéntricos y procedentes de diferentes áreas geográficas. Este hecho es, paradójicamente, muy difícil de obtener, sobre todo en los inicios de la pandemia, cuando los datos son escasos y la urgencia del tratamiento es absolutamente necesaria. Además, los datos deben ser homogéneos y, a la vez, incluir diferentes parámetros evaluables para asegurar la efectividad del modelo de IA. Cabe destacar que los datos heterogéneos generan «ruido informacional».
- Retraso en la obtención de beneficios tangibles. A pesar de la utilidad y de la mayor rapidez que puede ofrecer la IA para la selección de moléculas activas frente a los estudios clínicos convencionales, es difícil obtener su disponibilidad con cierta inmediatez, con la consecuente aprobación por parte de las autoridades sanitarias. Hay que considerar que, en un escenario de emergencia sanitaria, estos tratamientos son absolutamente necesarios en el menor tiempo posible.
- Pobre validez interna. Los estudios muestran, en general, una escasa validez interna, sobre todo los que parametrizan variables clínicas o de imagen, cuyos resultados ofrecidos por la IA no se comparan con evaluaciones de otros investigadores de referencia o con otros programas de IA, sin describir claramente los datos utilizados para su evaluación.
- Validación externa deficiente. El hecho de que los estudios que utilizan IA sean unicéntricos, se realicen en una misma región geográfica o en poblaciones con características muy parecidas, hace difícil extrapolar los resultados a otras poblaciones y entornos diferentes. Es necesario aumentar la diversidad de conjuntos de datos de distintas poblaciones y demostrar la reproducibilidad de algoritmos basados en IA en diferentes entornos si se quiere generalizar la utilización de esta tecnología.
- Dificultad de acceso, interpretación y manejo de la tecnología. El proceso de interpretación de datos es complejo. Los mecanismos operativos de los algoritmos a menudo son opacos para el profesional no suficientemente formado y entrenado. Para evitar obstaculizar la adopción de la IA por parte de los profesionales, los sistemas de implementación deben diseñarse de manera que la IA sea fácilmente operativa y que la mayoría de los profesionales de la salud la entiendan claramente.
- Dificultad de acceso a los recursos. La tecnología utilizada en la IA todavía tiene un coste elevado, por lo que no es accesible para países o instituciones con recursos limitados.
- Consideraciones éticas. La utilización de IA puede requerir un acceso a información personal para generar los correspondientes algoritmos de cara a hacer predicciones y realizar evaluaciones. Además, la información de cada paciente se ha colocado en línea en múltiples plataformas y bases de datos. El intercambio de dicha información puede generar una invasión de la privacidad y de los derechos individuales, atentando contra la confidencialidad de datos. Así, aunque puede ser aceptable procesar datos personales para la contención de enfermedades en una pandemia, pueden surgir problemas cuando los datos se utilizan con fines económicos. Es necesario que existan pautas éticas y leyes adecuadas para regular el uso de IA y el denominado *Big data*. En general, los pacientes pueden considerar que las organizaciones de atención médica son fiables, pero es importante recordar que se debe respetar la confidencialidad de los datos obtenidos de la población, con la máxima transparencia en la forma en que las instituciones manejan estos datos.

- **Barreras legales.** Hay que considerar que puede haber responsabilidades legales si se producen efectos adversos cuando los profesionales utilizan la IA para personalizar el tratamiento de los pacientes. Para ello, debemos contar con un marco legal claro que indique cuáles son las responsabilidades de cada parte. En el caso de los pacientes con COVID-19 se genera una mayor incertidumbre, ya que la usabilidad de la IA aún es relativamente desconocida debido a la falta de evidencia suficiente de su efectividad por encima de los métodos tradicionales. Como consecuencia de ello, los profesionales pueden dudar a la hora de utilizar la IA para el tratamiento de los pacientes.

Conclusiones

En la presente revisión se ha incluido la evidencia que muestra la IA aplicada al tratamiento de la COVID-19. La mayor parte hace referencia a su utilización en el

reposicionamiento de fármacos, aunque empiezan a publicarse datos clínicos de su utilización para establecer el pronóstico clínico y el tratamiento personalizado más adecuado mediante el uso de redes neuronales de aprendizaje profundo. La IA aplicada a la biomedicina es un proceso complejo que se ha ido desarrollando progresivamente en estos últimos años, pero con la actual pandemia ha supuesto una verdadera «explosión» de evidencia potencial y aplicabilidad frente a la infección del SARS-CoV-2. Debe considerarse que todavía se está utilizando de forma incipiente, con algunas limitaciones. En este escenario de emergencia sanitaria se hace imprescindible conocer sus principios básicos para entender el origen y el método utilizado para la selección de las nuevas opciones terapéuticas farmacológicas, donde la IA puede acortar el tiempo de desarrollo de estos medicamentos y su aplicación en clínica. ■

Breve glosario de inteligencia artificial

- **Algoritmo.** Conjunto ordenado de acciones, operaciones y/o instrucciones sistemáticas que permite hacer cálculos o solucionar procesos complejos.
- **Aprendizaje automático.** En inteligencia artificial es la capacidad que permite al ordenador aprender sin haber sido programado para ello. Puede ser supervisado o no.
- **Aprendizaje automático no supervisado.** A diferencia del supervisado, el algoritmo que utiliza el ordenador no recibe información sobre cómo deben ser los datos de salida. Simplemente se le proporciona como entrada un conjunto de datos no estructurados, en el que el propio ordenador debe identificar los posibles patrones y relaciones existentes entre ellos, para descubrir, por sí solo, una estructura.
- **Aprendizaje automático supervisado.** En este caso, el algoritmo que utiliza el ordenador recibe previamente la información sobre las relaciones existentes entre los datos de entrada y los de salida, además de cómo deben resultar estos datos de salida. Por otro lado, el ordenador tiene que recibir de entrada un conjunto de datos estructurados, donde la información debe haber sido organizada y etiquetada.
- **Aprendizaje profundo (*deep learning*).** Se trata de un aprendizaje automático no supervisado. Utiliza las denominadas redes neuronales, o capas de unidades de procesamiento especializadas en identificar características o patrones determinados en conjuntos de datos no estructurados, sin necesidad de que el ordenador haya tenido un entrenamiento previo con un conjunto de datos estructurados o etiquetados.
- **Procesamiento del lenguaje natural.** Se trata del *software* utilizado para entender la intención y las relaciones de las ideas dentro del lenguaje.
- **Redes neuronales.** Se trata de algoritmos contruidos para emular al cerebro humano, procesando la información a través de redes de ecuaciones matemáticas conectadas. Así, los datos dados a una red neuronal se dividen en partes más pequeñas y se analizan por patrones subyacentes miles o millones de veces dependiendo de la complejidad de la red.
- **Red neuronal profunda.** Consiste en superponer redes neuronales formando capas, de manera que la salida de información de una red alimenta la entrada de otra red neuronal. Normalmente, las capas de una red neuronal profunda analizan los datos en niveles de abstracción cada vez más altos, lo que significa que cada una de las capas filtra datos innecesarios hasta generar la representación más simple y precisa de los datos.

Adaptado de: Glosario básico de términos utilizados en IA. Observatorio-ia.com [consultado en diciembre de 2020].
Disponible en: <https://observatorio-ia.com/glosario-basico-de-terminos-utilizados-en-ia>

Bibliografía

1. Pool D. Computational intelligence and knowledge. En: Computational intelligence: a logical approach. The University of British Columbia [consultado en diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.cs.ubc.ca/~poole/ci/ch1.pdf>
2. Chen J, See KC. Artificial intelligence for COVID-19: rapid review. *J Med Internet Res*. 2020; 22(10): e21476 [DOI: 10.2196/21476]
3. Deo RC. Machine learning in medicine. *Circulation*. 2015; 132(20): 1.920-1.930 [DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.001593].
4. Romm EL, Tsigelny IF. Artificial intelligence in drug treatment. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2020; 60: 353-369 [DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010919-023746] [Epub 2019 Jul 26] [PMID: 31348869].
5. Vaishya R, Javadi M, Khan IH, Haleem A. Artificial intelligence (AI) applications for COVID-19 pandemic. *Diabetes Metab Syndr*. 2020; 14(4): 337-339 [DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.012].
6. García-Vidal C, Sanjuan G, Puerta-Alcalde P, Moreno-García E, Soriano A. Artificial intelligence to support clinical decision-making processes. *EBioMedicine*. 2019; 46: 27-29 [DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.07.019].
7. García-Vidal C, Moreno-García E, Hernández-Meneses M, Puerta-Alcalde P, Chumbita M, García-Pouton N, et al.; COVID19-Researchers. Personalized therapy approach for hospitalized patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020; 10: ciaa964 [DOI: 10.1093/cid/ciaa964] [Epub ahead of print].
8. El Clínic y el BSC utilizarán la inteligencia artificial para predecir la evolución de pacientes de COVID-19. *Clinicbarcelona.org* [consultado en diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.clinicbarcelona.org/noticias/el-clinic-y-el-bsc-utilizaran-la-inteligencia-artificial-para-predecir-la-evolucion-de-pacientes-de-covid-19>
9. Yassine HM, Shah Z. How could artificial intelligence aid in the fight against coronavirus? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020; 18(6): 493-497 [DOI: 10.1080/14787210.2020.1744275].
10. Tayarani-N MH. Applications of artificial intelligence in battling against COVID-19: a literature review. *Chaos Solitons Fractals*. 2020; 3: 110338 [DOI: 10.1016/j.chaos.2020.110338] [Epub ahead of print].
11. Mohanty S, Al Rashid MH, Mridul M, Mohanty C, Swayamsiddha S. Application of artificial intelligence in COVID-19 drug repurposing. *Diabetes Metab Syndr*. 2020; 14(5): 1.027-1.031 [DOI: 10.1016/j.dsx.2020.06.068].
12. Zhou Y, Wang F, Tang J, Nussinov R, Cheng F. Artificial intelligence in COVID-19 drug repurposing. *Lancet Digit Health*. 2020; 2(12): e667-e676 [DOI: 10.1016/S2589-7500(20)30192-8].
13. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*. 2020; 395(10223): e30-e31 [DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30304-4].
14. Stebbing J, Krishnan V, De Bono S, Ottaviani S, Casalini G, Richardson PJ, et al. Mechanism of baricitinib supports artificial intelligence-predicted testing in COVID-19 patients. *EMBO Mol Med*. 2020; 12(8): e12697 [DOI: 10.15252/emmm.202012697].
15. Schultz MB, Vera D, Sinclair DA. Can artificial intelligence identify effective COVID-19 therapies? *EMBO Mol Med*. 2020; 12(8): e12817 [DOI: 10.15252/emmm.202012817].
16. Titanji BK, Farley MM, Mehta A, Connor-Schuler R, Moanna A, Cribbs SK, et al. Use of baricitinib in patients with moderate and severe COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020; ciaa879 [DOI: 10.1093/cid/ciaa879].
17. Beck BR, Shin B, Choi Y, Park S, Kang K. Predicting commercially available antiviral drugs that may act on the novel coronavirus (SARS-CoV-2) through a drug-target interaction deep learning model. *Comput Struct Biotechnol J*. 2020; 18: 784-790 [DOI: 10.1016/j.csbj.2020.03.025].
18. Ton A, Gentile F, Hsing M, Ban F, Cherkasov A. Rapid identification of potential inhibitors of SARS-CoV-2 main protease by deep docking of 1.3 billion compounds. *Mol Inform*. 2020; 39(8): e2000028 [DOI: 10.1002/minf.202000028].
19. Avchaciov K, Burmistrova O, Fedichev P. AI for the repurposing of approved or investigational drugs against COVID-19 (03 2020) [DOI: 10.13140/RG.2.2.20588.10886]. *Researchgate.net* [consultado en diciembre de 2020]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/339998830_AI_for_the_repurposing_of_approved_or_investigational_drugs_against_COVID-19
20. Magar R, Yadav P, Barati Farimani A. Potential neutralizing antibodies discovered for novel corona virus using machine learning. *bioRxiv*. 2020 [DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.14.992156>].
21. Zhang D, Wu K, Zhang X, Deng S, Peng B. In silico screening of Chinese herbal medicines with the potential to directly inhibit 2019 novel coronavirus. *J Integr Med*. 2020; 18(2): 152-158 [DOI: 10.1016/j.joim.2020.02.005].
22. Tekumalla R, Banda JM. Characterization of potential drug treatments for COVID-19 using Twitter (2020, June 3). Disponible en: <https://doi.org/10.37044/osf.io/cu2s9>
23. Naudé W. Artificial intelligence vs COVID-19: limitations, constraints and pitfalls. *AI Soc*. 2020; 28: 1-5 [DOI: 10.1007/s00146-020-00978-0] [Epub ahead of print].
24. Naudé W. Artificial intelligence against COVID-19: an early review. *IZA Discussion Paper N.º 13110*. Disponible en: SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3568314>

Utilidad de las redes sociales en farmacovigilancia. Situación actual y perspectivas de futuro

I. Vilimelis Piulats¹, A. Pérez Ricart^{2,3}, J.M. Suñé Negre¹, A. Calvo⁴, J.C. Juárez Giménez^{1,5}

¹Universitat de Barcelona. Facultat de Farmàcia. Campus Diagonal. Barcelona. ²Servei Català de la Salut. Regió Sanitària Metropolitana Nord. Àrea del Medicament. Sant Cugat del Vallès (Barcelona). ³Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Servei de Farmàcia. Badalona (Barcelona). ⁴Department of Computer Science. Universitat Politècnica de Catalunya. Barcelona. ⁵Servei de Farmàcia. Centre d'Informació del Medicament. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

RESUMEN

Las redes sociales (RRSS) son una herramienta de transmisión de información, y hacen uso de ella la mayoría de las instituciones para diseminar información sobre medicamentos y productos sanitarios, incluyendo información sobre alertas de efectos adversos de medicamentos. Cabe destacar que, para este objetivo, existe una gran variedad de fuentes de información en RRSS para pacientes y sanitarios. Es fundamental conocer no sólo cuáles son las cuentas de interés para mantenerse informado, sino también aquellas que permiten la posibilidad de poder obtener datos de seguridad de medicamentos conforme a lo que se publica espontáneamente por parte de este sistema.

El objetivo del presente trabajo es revisar las cuentas profesionales de las diferentes RRSS que pueden ser útiles para la obtención pasiva de la información sobre los efectos adversos de los medicamentos. Además de introducir las posibilidades de las RRSS como fuente para generar datos de seguridad de medicamentos y sus perspectivas en el futuro.

Palabras clave: Farmacovigilancia, redes sociales, profesionales sanitarios.

ABSTRACT

Social networks (SN) are a tool used for the transmission of information, which are used by the majority of institutions to disseminate information on medications and medical products, including information on drug adverse effects alerts. It should be highlighted that, for this purpose, there is a large variety of different information sources on social networks for both patients and healthcare workers. It is vital to have an awareness not only of which sources can be relied on for keeping well-informed, but also which sources offer the opportunity of obtaining safety data in relation to drugs in conformity with what is published spontaneously on this system.

The objective of this study is to review the professional accounts on different SN which can be useful for passively obtaining information on adverse effects of medications. Additionally it will consider the introduction of possibilities offered by SN as a source for the generation of drug safety data, and its future perspectives.

Keywords: Pharmacovigilance, social networks, healthcare workers.

Introducción

La farmacovigilancia, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), tiene como objetivo mejorar la seguridad de los medicamentos y apoyar los programas de salud pública. Para ello, se debe proporcionar información fiable y equilibrada para la evaluación del perfil

riesgo-beneficio de los medicamentos. Sin embargo, existe una infranotificación que limita la obtención de información sobre la seguridad de los medicamentos¹. Por ello, distintos organismos informan y divulgan información de efectos adversos (EA), ayudándose de las redes sociales (RRSS) para incrementar su difusión. Además, para intentar paliar el efecto de la infranotificación, algunos autores han explorado la posibilidad de extraer datos de las RRSS, y una de sus aplicaciones es conocer los datos en la vida real²⁻⁴.

Correspondencia:

A. Pérez-Ricart. Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona).
Correo electrónico: perez.ricart@gmail.com

Por ello, el objetivo del presente trabajo es realizar una revisión de las distintas RRSS útiles para profesionales de la salud, ya sea para la difusión de alertas e información o bien para la detección de posibles reacciones adversas plasmadas en RRSS en los *posts* escritos por la propia población.

Redes sociales como fuente de difusión de alertas e información sobre farmacovigilancia

En el ámbito sanitario, varios organismos oficiales y profesionales disponen de cuentas en las RRSS para la difusión de EA sobre medicamentos. Las cuentas de RRSS mencionadas se resumen en la tabla 1.

Uppsala Monitoring Centre y Agencias del Medicamento

Se trata de un centro colaborador de la OMS, encargado de la monitorización de la seguridad de los medicamentos a nivel mundial. Tanto en su página web como en sus cuentas de RRSS, en twitter y YouTube, informan sobre la seguridad de los medicamentos. Las Agencia Europea del Medicamento (EMA), la Food and Drug Administration en Estados Unidos y la Therapeutics Goods Administration (TGA) en Australia informan sobre farmacovigilancia y emiten alertas. Todas disponen de RRSS y difunden su información en inglés. La Agencia Española del Medicamento (AEMPS) informa sobre la seguridad de los medicamentos y productos sanitarios en su página web y RRSS en español.

Consejerías y centros de farmacovigilancia

En el ámbito autonómico, cada consejería de sanidad dispone de sus RRSS, en las que informa a la ciudadanía de las alertas sanitarias. Asimismo, los centros de farmacovigilancia asociados a cada comunidad autónoma pueden tener sus propias cuentas en RRSS.

Sociedades científicas, colegios profesionales

Diversas sociedades científicas disponen de sus perfiles en RRSS, donde, además de noticias científicas, pueden incluir alertas y EA sobre medicamentos. Por ejemplo, las sociedades españolas de farmacia hospitalaria, comunitaria y farmacología disponen de cuentas en RRSS (tabla 1). En general, estas cuentas están destinadas para consultas de sus socios y profesionales

sanitarios, aunque están abiertas al público. Asimismo, en líneas generales, los colegios de profesionales sanitarios (farmacéuticos, médicos, etc.) tienen sus propias cuentas de RRSS para sus colegiados.

Los profesionales sanitarios también divulgan EA por iniciativa propia o como parte de su actividad profesional, entre los que destacan los centros de información de medicación de los servicios de farmacia en hospitales y centros de atención primaria. Algunas de estas iniciativas se incluyen en la tabla 1.

Redes sociales como fuente de información sobre farmacovigilancia

Los pacientes escriben en las RRSS sus dudas y preocupaciones sobre medicamentos. Gracias a los avances informáticos en inteligencia artificial y procesamiento de datos, algunos autores utilizan las RRSS para detectar EA. Cabe destacar que, aparte de su uso académico²⁻⁵, la EMA recoge la obligación por parte de la industria de monitorizar EA por otras vías además de las tarjetas amarillas, como la revisión de la literatura y la monitorización de RRSS para buscar EA⁶. Cabe mencionar especialmente algunos proyectos, como el Web-RADR, impulsado por la Innovative Medicines Initiative (IMI)⁷, que involucra a autoridades sanitarias, investigadores e industria con el objetivo de investigar el uso de las RRSS para farmacovigilancia.

La monitorización de EA se puede realizar detectando palabras clave y, mediante herramientas informáticas, extraer datos de RRSS. Las palabras clave pueden estar contenidas en diccionarios de términos estandarizados preestablecidos, como el Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), o bien enfocarse como el nombre de un medicamento o EA en concreto. Sin embargo, en las RRSS es habitual encontrar errores ortográficos o palabras no técnicas para referirse a los EA o a los medicamentos. Por eso es indispensable el uso de herramientas como el Natural Language Processing (NLP), que permite detectar la variabilidad de escritura de los internautas e incrementar las posibilidades de detección de los EA. Esta búsqueda puede ser indiscriminada en RRSS como Twitter, Facebook y blogs, o bien dirigida a foros de pacientes especializados o aplicaciones de ámbito privado. Finalmente, debido a la elevada cantidad de datos

Tabla 1

Fuentes recomendadas de información sobre seguridad de medicamentos en redes sociales

Fuente	Blog	Twitter	Facebook	LinkedIn	Instagram	YouTube	Tipo de información
Uppsala Monitoring Centre	https://www.who-umc.org/blog/	@UMCGlobalSafety	@UppsalaMonitoringCentre	Sí	No	UppsalaMonitoring Centre	Farmacovigilancia y uso seguro de medicamento. Campañas a la ciudadanía
Agencia Europea del Medicamento	No	@EMA_News	No	Sí	No	emainfo	Alertas de seguridad, beneficio-riesgo de medicamentos, medicamentos autorizados. Ponencias en YouTube
Food and Drug Administration	No	@FDAmedWatch	@FDA	Sí	No	USFoodandDrugAdmin	Alertas de seguridad, beneficio-riesgo, medicamentos
Therapeutic Goods Administration (Australia)	No	@TGAgovau	@TGAgovau	Sí	tgagovau	TGA Australia	Alertas de seguridad, beneficio-riesgo, medicamentos y productos sanitarios
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios	No	@AEMPSGOB	No	Sí	No	AempsGovEsinfo	Alertas de seguridad, beneficio-riesgo, medicamentos y productos sanitarios autorizados
Sociedad Española de Farmacología Clínica	No	@sefc_news	No	No	No	SEFC-Secretaria	Actualidad científica, farmacología clínica
Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria	http://blog.sefh.es	@sefh	@SefhFarmaciaHospitalaria	Sí	sefh_farmaciahospitalaria	SEFHVIDEOS	Actualidad científica, farmacia hospitalaria
Sociedad Española de Farmacia Comunitaria	www.sefac.org/blogs	@SEFAC_aldia	SEFAC, Sociedad Española de Farmacia Comunitaria	Sí	sefac_aldia	CanalSEFAC	Actualidad científica, farmacia comunitaria
Centro de Información de Medicamentos Vall d'Hebron	http://cimsfhuvh.wordpress.com	@CIMSFHUVH	No	No	No	No	Actualidad científica, farmacoterapia
STOP Errores de Medicación	https://www.stoperroresdemedicacion.org/es/blog	@stoperroresdemedicacion	@stoperroresdemedicacion	No	No	No	Isoapariciencia, seguridad en la administración de medicamentos
Sano y Salvo	http://sano-y-salvo.blogspot.com/	@sanoyalvoblog	No	No	No	No	Seguridad del paciente en atención primaria

generados, es indispensable el uso de herramientas informáticas para su análisis⁸.

Discusión y conclusiones

El presente trabajo muestra las diferentes cuentas de RRSS útiles en la obtención de información sobre seguridad de medicamentos, tanto para los profesionales como para los pacientes.

Existe una gran variedad de organizaciones científicas y gubernamentales que proveen de información y alertas de farmacovigilancia. Debido al enfoque de este artículo, sólo se han considerado las agencias más relevantes en nuestro medio que publican en inglés o en español. En España, además de la AEMPS, las distintas consejerías de salud tienen sus cuentas en RRSS, donde se informan de alertas de seguridad, entre otros temas de interés (p. ej., información no farmacológica o administración correcta de los medicamentos). Debido a la variedad de fuentes, es de especial utilidad la opción de las RRSS que permita al profesional seguir o añadir «amistades» que sean de especial interés. Por otra parte, no existen conclusiones claras sobre los posibles beneficios o riesgos del uso de RRSS con fines de salud pública y comunicación^{9,10}.

Además, diversas compañías, organismos oficiales e investigadores ya tienen en cuenta el potencial de las RRSS como fuente de información sobre seguridad de los medicamentos. Aunque la capacidad de obtener datos de primera mano de pacientes, sin apenas costes, sin intervención y con una gran cantidad de información disponible suscita un elevado interés, se debe tener en cuenta que estas tecnologías, por su novedad, presentan aún algunas limitaciones y pueden dar falsos positivos o no detectar correctamente el texto^{11,12}.

Actualmente, existe una gran variedad de RRSS sobre actualización de seguridad de medicamentos y difusión de alertas, tanto para profesionales como para pacientes. Los usuarios de RRSS interactúan y reaccionan, por lo que ya no son un medio de difusión de alertas y

actualización pasivo. Incluso con las limitaciones tecnológicas actuales de procesamiento de datos, cabe esperar que en un futuro el uso de datos generados en las RRSS aún será más popular. ■

Bibliografía

1. Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicines. World Health Organization (WHO). 2004; 1-6. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6164e/s6164e.pdf>
2. Chen X, Deldossi M, Aboukhamis R, Faviez C, Dahamna B, Karapetiantz P. Mining adverse drug reactions in social media with named entity recognition and semantic methods. *Stud Health Technol Inform.* 2017; 245(1): 322-326.
3. Segura-Bedmar I, Martínez P, Revert R, Moreno-Schneider J. Exploring Spanish health social media for detecting drug effects. *BMC Med Inform Decis Mak [internet].* 2015; 15(2): 6S.
4. Pierce C, Bouri K, Pamer C, Proestel S, Rodríguez H, Van Le H. Evaluation of Facebook and Twitter monitoring to detect safety signals for medical products: an analysis of recent FDA safety alerts. *Drug Safety.* 2017; 40(4): 317-331.
5. European Medicines Agency (EMA). Reflection paper. Non-spontaneous adverse event reports (literature, internet and social media) for veterinary medicinal products, 23.ª ed. Londres: EMA; 2017.
6. Innovative Medicines Initiative (IMI). Web-RADR. Recognising adverse drug reactions. Disponible en: web-radr.eu
7. Bousquet C, Dahamna B, Guillemin-Lanne S, Darmoni S. The adverse drug reactions from patient reports in social media project: five major challenges to overcome to operationalize analysis and efficiently support pharmacovigilance process. *JMIR Res Protocols.* 2017; 6(9): e179.
8. Moorhead S, Hazlett D, Harrison L, Carroll J, Irwin A, Hoving C. A new dimension of health care: systematic review of the uses, benefits, and limitations of social media for health communication. *J Med Int Res.* 2013; 15(4): e85.
9. Giustini D, Ali S, Fraser M, Boulos M. Effective uses of social media in public health and medicine: a systematic review of systematic reviews. *Online J Public Health Informat.* 2018; 10(2).
10. Naik P, Umrath T, Van Stekelenborg J, Ruben R, Abdul-Karim N, Boland RI. Regulatory definitions and good pharmacovigilance practices in social media. *Ther Innov Regul Sci.* 2015; 49(6): 840-851.
11. Wong A, Plasek JM, Montecalvo SP, Zhou L. Natural language processing and its implications for the future of medication safety: a narrative review of recent advances and challenges. *Pharmacotherapy.* 2018; 38(8): 822-841.
12. Sloane R, Osanlou O, Lewis D, Bollegala D, Maskell S, Pirmohamed M. Social media and pharmacovigilance: a review of the opportunities and challenges. *Br J Clin Pharmacol.* 2015; 80(4): 910-920.

Causas de falta de respuesta primaria y pérdida de respuesta secundaria a inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa en la artritis reumatoide

M. Casellas Gibert¹, N. Padullés Zamora^{1,3}, N. Carballo Martínez⁴, F.J. Juanola Roura⁵, F.J.A. Narváez García⁵, A. Padullés Zamora^{1,3}, E. Santacana Juncosa^{1,3}, F. Morandeira Rego⁶, H. Colom Codina^{2,3}

¹Servicio de Farmacia. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). ²Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universitat de Barcelona (UB). ³Programa de Farmacoterapia, Farmacogenética y Tecnología Farmacéutica. Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge-IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). ⁴Servicio de Farmacia. Hospital del Mar. Parc de Salut Mar. Barcelona. ⁵Servicio de Reumatología. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). ⁶Servicio de Inmunología. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

RESUMEN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica que requiere tratamiento a largo plazo.

Dado que el daño articular en pacientes con AR habitualmente es progresivo y éstos requieren tratamiento durante largos periodos de tiempo, es necesario un seguimiento a largo plazo para evaluar la eficacia y la seguridad de los tratamientos e intervenciones. Los fármacos biológicos han supuesto un gran avance terapéutico en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias inmunomediadas.

La European League Against Rheumatism (EULAR) define la falta de respuesta primaria como una reducción $\leq 0,6$ del Disease Activity Score (DAS) en 28 articulaciones, valorando la velocidad de sedimentación glomerular (DAS28-VSG) inicial tras 12-24 semanas de tratamiento y la pérdida de respuesta secundaria como un aumento en DAS28-VSG $> 0,6$ o un aumento de actividad de la enfermedad. Uno de los pilares del tratamiento de la AR en la actualidad son los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (iTNF α); sin embargo, se ha descrito que un 33% de los pacientes con AR no responden inicialmente a estos fármacos, y hasta el 30% pierden la respuesta clínica inicial con el tiempo. Esta variabilidad e incapacidad de predecir la respuesta a los iTNF α se ha descrito como intrínseca a la terapia biológica para la AR.

Identificar a los pacientes con mayor probabilidad de presentar pérdida de respuesta, tanto primaria como secundaria, podría permitir que un número significativo de ellos alcanzara su objetivo terapéutico realizando los ajustes adecuados.

Así, el objetivo principal de este estudio es la revisión de la evidencia que incluya información sobre las causas de falta o pérdida de respuesta, así como de los factores que influyen en la predicción de la respuesta a los iTNF α en la AR.

Palabras clave: Artritis reumatoide, agente biológico, monitorización farmacocinética.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic systemic inflammatory disease which requires long-term treatment.

As the joint damage in patients suffering from RA tends to be progressive and these patients require treatment over long time periods, follow-up is required over the long term in order to evaluate the efficacy and safety of the treatments and interventions. There have been significant advances in treatment due to biopharmaceuticals (biologics) for the treatment of immune-mediated inflammatory disease.

The European League Against Rheumatism (EULAR) defines a lack of primary response as: a reduction of ≤ 0.6 of the Disease Activity Score (DAS) in 28 joints, evaluating the initial glomerular sedimentation rate (DAS28-VSG) after 12-24 weeks treatment; and the loss of secondary response as an increase in DAS28-VSG by > 0.6 , or an increase in the activity of the disease. A key pillar in the modern treatment of RA are tumour necrosis factor alpha inhibitors (TNF α); however, it has been reported that 33% of patients with RA do not initially respond to this treatment, and up to 30% of patient see their clinical response disappear over time. This variability and lack of ability to predict response to TNF α inhibitors has been described as being essential in the treatment of rheumatoid arthritis with biologics.

Identifying patients with the greatest probability of presenting with a loss of response, whether it be primary or secondary, could make it possible for a significant number of patients to achieve their therapeutic objectives by implementing the necessary adjustments to treatment.

As such, the primary aim of this study is to review the evidence which includes information on the causes for a lacking response or the loss of response, as well as to review the factors influencing how the response to TNF α inhibitors used in RA can be predicted.

Keywords: Rheumatoid arthritis, biopharmaceuticals, pharmacokinetic monitoring.

Conflicto de intereses:

El autor primer firmante del manuscrito de referencia, en su nombre y en el de todos los autores firmantes, declara que no existe ningún potencial conflicto de interés relacionado con el artículo.

Correspondencia:

M. Casellas Gibert. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).
Correo electrónico: miriamcasellasgibert@gmail.com

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, inflamatoria, sistémica y crónica que cursa con afectación simétrica de múltiples articulaciones y que conduce, si no se controla correctamente, a la destrucción articular por erosión del cartílago y el hueso, causando deformidades, dolor y tumefacción, y alteración funcional, lo que aumenta la mortalidad^{1,2}.

Se caracteriza por la presencia de sinovitis, erosiones óseas y daño progresivo del cartílago, y cursa con dolor y rigidez, además de la posible aparición de comorbilidades que pueden incidir y modificar el pronóstico de la enfermedad.

Las características extraarticulares más comunes de la AR incluyen anemia de tipo inflamatorio por enfermedad crónica, fatiga, pericarditis o pleuropericarditis, neuropatía, enfermedad pulmonar intersticial, derrame pleural, bronquiectasia, epiescleritis, escleritis, esplenomegalia, vasculitis y enfermedad renal, que pueden aparecer durante el curso de la enfermedad². Dada su heterogeneidad, la AR se considera un síndrome clínico que abarca varios subconjuntos de enfermedades, caracterizados por una desregulación inmune. Si no se trata correctamente, puede provocar inflamación crónica y daño irreversible en las articulaciones u órganos².

Los principales marcadores biológicos de utilidad clínica en AR son: a) factor reumatoide (FR); b) anticuerpos antiproteínas citrulinadas (anti-CCP) positivos, y c) reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular [VSG] y proteína C reactiva [PCR])².

Las pruebas de imagen muestran de forma característica osteopenia, disminución difusa y homogénea de los espacios articulares, sinovitis, erosiones marginales en el espacio articular, con presencia o no de aumento de volumen de los tejidos blandos y edema. La radiografía continúa siendo la técnica más utilizada para evaluar el daño articular en la AR precoz. Sin embargo, su baja sensibilidad en la detección de erosiones y la imposibilidad de identificar la sinovitis han propiciado la introducción de otras modalidades de diagnóstico por imagen, como la ecografía y la resonancia magnética (RM), que permiten la identificación directa de la inflamación sinovial y de las erosiones. La RM tiene la ventaja de permitir el diagnóstico

del edema óseo, que se considera un marcador precoz de inflamación activa y un precursor de la aparición de nuevas erosiones^{3,4}.

Cabe destacar que no hay un único marcador analítico, clínico o prueba de imagen patognomónicos que diagnostiquen definitivamente la AR².

Aunque la mayoría de los pacientes con AR son seropositivos, es decir, presentan autoanticuerpos, como el FR o los anti-CCP, aproximadamente un tercio de los pacientes con AR son seronegativos^{2,5}. Por tanto, el diagnóstico de la AR consiste en la evaluación de un conjunto de parámetros, como son: la clínica, el patrón de síntomas, el examen físico, y los resultados de pruebas serológicas y hallazgos de imágenes².

La AR pertenece al grupo de enfermedades multifactoriales, en cuyo desarrollo influyen diversos factores de riesgo ambientales y genéticos, entre los cuales los más destacados son la presencia del *locus* HLA-DRB1 (el mayor factor de riesgo genético), el tabaco (el mayor factor de riesgo en relación con el estilo de vida para los pacientes con AR seropositiva), un elevado índice de masa corporal (IMC), el consumo de alcohol y una dieta poco saludable; la mala salud dental y el bajo nivel socioeconómico también pueden afectar la susceptibilidad a la AR². Por otro lado, tener un familiar con la enfermedad aumenta el riesgo de AR hasta 3 veces; sin embargo, la mayoría de los pacientes no tienen antecedentes familiares².

La prevalencia mundial de la AR es del 0,5-1% en la población adulta, y en España del 0,3-1,6%^{6,7}. Las diferencias se deben principalmente al tamaño muestral y a la definición del caso. La incidencia estimada de AR es de 16,5/100.000 casos por año en el sur de Europa, y de 29/100.000 en el norte de Europa y Estados Unidos. La incidencia es mayor en las mujeres. Puede aparecer a cualquier edad, aunque más habitualmente a los 50-60 años^{2,6,7}.

Dado que los tratamientos para la AR no son curativos, el principal objetivo terapéutico es la reducción de la inflamación, los síntomas y el daño articular hasta alcanzar la remisión o un bajo nivel de actividad inflamatoria⁸.

Las guías de práctica clínica actuales recomiendan como primera línea de tratamiento los fármacos antirreu-

en profundidad

Causas de falta de respuesta primaria y pérdida de respuesta secundaria a inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa en la artritis reumatoide

máticos modificadores de la enfermedad convencionales (FAMEc), preferiblemente metotrexato (MTX). También se utilizan azatioprina y leflunomida, generalmente tras el fallo o la intolerancia a MTX o en terapia combinada. Los pacientes con una actividad de la enfermedad entre moderada y severa que presentan intolerancia, o que no logran obtener una respuesta óptima al tratamiento con uno o varios FAMEc, pueden beneficiarse de la adición de un agente biológico a su régimen terapéutico.

Actualmente existen 10 tratamientos biológicos con indicación en la AR, dirigidos contra dianas patogénicas diferentes: anakinra (IL-1), infliximab (IFX), adalimumab (ADM), etanercept (ETN), certolizumab (CTZ), golimumab (factor de necrosis tumoral [TNF]), rituximab (RTX) (linfocito B), abatacept (ABT) (molécula de coestimulación), tocilizumab (TCZ) y sarilumab (interleucina 6 [IL-6]).

Actualmente, en primera línea de tratamiento se utilizan los FAMEc, entre los que destacan MTX, azatio-

prina y leflunomida, de forma concomitante o no con glucocorticoides⁸⁻¹⁰. La dosis de MTX es muy variable, y se ajusta principalmente en función de la tolerancia. La vía subcutánea (s.c.) es más efectiva que la oral (v.o.), ya que permite alcanzar una concentración pico en plasma y un área bajo la curva mayor. La tolerancia s.c. es mejor que la v.o. o intramuscular (i.m.)¹¹.

Se recomiendan dosis de MTX ≥ 10 mg/semana y, ante su contraindicación, se aconseja leflunomida en combinación con un agente biológico⁸. Además, para dosis de MTX ≥ 25 mg, la vía de administración recomendada es la s.c., debido a una alta variabilidad en la biodisponibilidad de MTX v.o. en dosis elevadas¹².

Los pacientes que presentan una AR activa precoz o establecida, de intensidad moderada-grave y que fracasen a los FAMEc, incluido MTX en dosis adecuadas, son candidatos a recibir FAMEc combinado con un FAME biológico o sintético dirigido en segunda línea y sucesivas, con eficacia demostrada en ensayos

Especialistas en distribución al Sector Salud



Entregas con **control de temperatura** en centros hospitalarios, clínicas, laboratorios, farmacias, parafarmacias y distribuidores, asegurando la **trazabilidad física y térmica por cada bulto** que compone la expedición. Y dando cumplimiento a las directrices de **Buenas Prácticas de Distribución** de Medicamentos de Uso Humano y a los requerimientos adicionales del sector.

2 - 8 °C
15 - 25 °C



Entregas Premium según el servicio acordado **antes de las 8:30 h, de las 10:00 h y de las 12:00 h.**
Entregas en **sábados** antes de las **13:00 h.**

- Entrega hospitalaria en almacén, planta y quirófano
- Control de stock en hospital, fecha de caducidad, lotes, etc.
- Gestión integral del instrumental médico
- Servicios dedicados
- Logística inversa
- Home Delivery

Experiencia

Más de

1 millón de entregas anuales

en hospitales, clínicas y farmacias, avalan nuestra garantía de servicio en establecimientos sanitarios.



Certificado concedido por AENOR sobre conformidad en cumplimiento de dichas prácticas (GDP)

Contacta con nosotros:

900 100 000
www.nacex.com



@nacex
@NACEXclientes



youtube.com/NACEXservicioexpres



blog.nacex.es



linkedin.com/company/nacex



clínicos (EC) controlados^{8,10}. Aproximadamente el 90% de los pacientes con AR reciben inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (iTNF α) (IFX, ADM, ETN, CTZ pegol, golimumab) como su primer tratamiento FAME biológico, a pesar de que varias terapias alternativas con un mecanismo de acción diferente están aprobadas como opciones de primera línea¹³. Éstos son IL-1 (anakinra), modulador de la activación de las células T (ABT), anti-IL6 (TCZ y sarilumab) e inhibidores selectivos de las Janus quinasas (JAK) (baricitinib y tofacitinib).

Para evaluar la respuesta clínica al tratamiento se utiliza el Disease Activity Score (DAS28-VSG) (rango: 0-9,5), una variable compuesta que incluye el recuento de articulaciones inflamadas y/o dolorosas de una selección de 28, la valoración de síntomas por parte del paciente y la velocidad de sedimentación glomerular (VSG). La remisión se define si DAS28-VSG $\leq 2,6$, baja actividad clínica si $2,7 < \text{DAS28-VSG} \leq 3,2$, actividad moderada si $3,2 < \text{DAS28-VSG} \leq 5,1$ y actividad elevada si DAS28-VSG $> 5,1$. Se considera buena respuesta al tratamiento si DAS28-VSG es $> 3,2$ o $< 5,1$, siempre que haya habido una reducción significativa (DAS28-VSG $> 1,2$) del índice DAS28-VSG¹⁴.

Alrededor del 60% de los pacientes que no responden a los FAMEc responden a los iTNF α ¹⁵, aunque menos de la mitad de los que responden logran la remisión completa de la enfermedad¹⁵. Algunos de los pacientes con AR que remite tras el tratamiento con iTNF α permanecen libres de la enfermedad después de la interrupción de este fármaco¹⁵. Aunque la pérdida de la respuesta clínica inicial ocurre con frecuencia, todavía no se han descrito predictores firmes de respuesta a iTNF α biológicos. La falta de respuesta primaria y la pérdida de respuesta secundaria a los iTNF α son factores limitantes en el tratamiento de la AR: un 33% de los pacientes no responden al iTNF α (*primary non-response* [PNR])¹⁶⁻¹⁸, y hasta el 30% pierden la respuesta clínica inicial con el tiempo^{15,19-21}. Esta variabilidad e incapacidad de predecir la respuesta a los iTNF α se ha descrito como intrínseca a la terapia biológica para la AR²¹. La falta de respuesta primaria se ha atribuido a la heterogeneidad de la enfermedad en función de los tipos de mecanismos inflamatorios y subconjuntos de células involucra-

das^{22,23}. Según el documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología, en pacientes con AR tras respuesta inadecuada al primer iTNF α se puede usar un segundo iTNF α o un biológico dirigido a otra diana terapéutica⁸.

Falta de respuesta primaria y secundaria a iTNF α

La evaluación de la actividad de la enfermedad a las 12 semanas del inicio del tratamiento con un FAME biológico puede predecir la eficacia clínica y la progresión radiográfica en la semana 56. Es poco probable que los pacientes que presentan una elevada actividad de la enfermedad a los 3 meses del inicio del tratamiento tengan un buen resultado al cabo de 1 año²⁴.

Los pacientes se clasifican como respondedores o no respondedores en función de la reducción de su puntuación DAS28-VSG. Se considera PNR si no hay una reducción $> 0,6$ en el DAS28-VSG inicial después de 12-24 semanas de tratamiento²⁴.

La pérdida de respuesta (*loss of response* [LOR]) a iTNF α se define cuando hay un aumento en DAS28 $> 0,6$ durante 6 meses, o si hay un aumento en la actividad de la enfermedad según la European League Against Rheumatism (EULAR)^{2,9,25}. La LOR se ha descrito con la mayoría de los FAMEc y tratamientos biológicos iTNF α . No todos los pacientes con AR responden a la dosis estándar de los iTNF α , si no que un 28-58% muestran una baja respuesta (mejoría del 20% según la American College of Rheumatology [ACR20]) a estos medicamentos en EC aleatorizados²⁶. La LOR al tratamiento con FAME en la AR se definió por la necesidad de uso de terapia adicional con otro FAME²⁷, el aumento de la dosis de iTNF α ³¹ y las tasas de supervivencia del fármaco^{13,16,28-30}. El tiempo hasta la interrupción del tratamiento con un agente biológico se ve influenciado por la pérdida de eficacia, la inmunogenicidad, los eventos adversos y/o la mala adherencia al tratamiento³¹. Los factores relacionados con una mayor necesidad de interrupción o cambio de la terapia biológica son: actividad inflamatoria de la enfermedad basal, uso previo de iTNF α , no concomitancia con MTX, edad avanzada, discapacidad funcional media basal y necesidad de uso concomitante de corticoides³².

Tabla 1

Respuestas ACR (American College of Rheumatology) de las terapias aprobadas por la Food and Drug Administration de primera línea para la artritis reumatoide

	3 meses						6 meses					
	ACR 20		ACR50		ACR70		ACR20		ACR50		ACR70	
Etanercept	66 (33) ^a	33 ^b	42 ^c	42	15	15	71 (27)	44	39 (3)	36	15 (0)	15
	-	-	-	-	-	-	73 (27)	46	48 (10)	38	21 (1)	20
Infliximab	-	-	-	-	-	-	58 (20)	38	28 (4)	24	11 (0)	11
	-	-	-	-	-	-	55	36	28 (5)	23	12 (0)	12
Adalimumab	-	-	-	-	-	-	63 (30)	33	39 (10)	29	21 (3)	18
	-	-	-	-	-	-	62 (27)	35	36 (11)	25	18 (3)	15
Certolizumab	-	-	-	-	-	-	59 (14)	45	37	29	21 (3)	18
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Golimumab	55 (33)	22	35 (10)	25	13 (4)	9	60 (28)	32	37 (14)	23	20 (5)	15
	-	-	-	-	-	-	-	-	38 (15)	23	-	-

^aPorcentaje de respuesta para la dosis máxima aprobada más metotrexato (MTX).

^bLos números entre paréntesis son el porcentaje de respuesta para los pacientes control en tratamiento con MTX.

^cValor ajustado en porcentaje del placebo (diferencia entre inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa más MTX y control con MTX).

Adaptada de: Johnson et al.³⁵

En la tabla 1 se muestran las respuestas ACR20, 50 y 70 de pacientes con AR tratados con iTNF α . La respuesta ACR50 es un objetivo alcanzable para los pacientes con AR y puede mantenerse durante al menos 3 años, aunque sólo el 25-42% de los pacientes lo alcanzan³³. Esto concuerda con el porcentaje de pacientes que se estima que obtienen respuestas ACR20, 50 y 70 a estos medicamentos en la semana 24 de tratamiento: ACR20 13-46%, ACR50 11-38%, ACR70 8-20%³³.

En el estudio multicéntrico, prospectivo y observacional MODERATE, realizado en 157 pacientes con AR de 19 centros italianos tratados con iTNF α (IFX, ADM, ETN, golimumab y CTZ), se observó que el 21% alcanzó la remisión clínica al año, y el 58% una reducción en DAS28 >1,2 puntos. El 46% de los pacientes presentaron una respuesta moderada al tratamiento según los criterios EULAR, y el 35% de ellos alcanzaron una buena respuesta³⁰. Considerando los datos epidemiológicos del periodo 2012-2019 de pacientes con AR en Cataluña, la duración media del tratamiento dentro de los 84 meses de seguimiento ha sido de 37,7 meses, con una duración mínima de 3 y máxima

de 83,6 meses¹⁰. De 3.869 tratamientos finalizados, los principales motivos de discontinuación fueron el fracaso del tratamiento por falta o pérdida de respuesta (1.799 casos; 54%) y por efectos adversos (531 casos; 16%). Un 59,9% de los pacientes obtuvieron respuesta clínica (DAS28 <3,2) durante el primer año con los tratamientos de primera línea, y el 37,1% lograron una remisión clínica (DAS28 <2,6), similar a las proporciones referidas para los EC.

Un grupo de investigación de AR de Suecia observó una permanencia del 79% a iTNF α a los 20 meses en 166 pacientes con AR que recibieron ETN, y del 75% en 135 pacientes que recibieron IFX³⁴. En un estudio llevado a cabo en Holanda, que incluyó a 230 pacientes tratados con IFX, ADM o ETN, no se encontraron diferencias en la permanencia del tratamiento entre los tres biológicos iTNF α ³⁵, al igual que en el estudio realizado en Suiza con 1.198 pacientes también tratados con IFX, ADM o ETN²⁶. El tiempo medio de supervivencia fue de 37 meses, y el tiempo máximo de seguimiento para IFX, ADM y ETN fue de 35, 69 y 30 meses, respectivamente. Las tasas de supervivencia al año fueron del 66, 73 y 74%, respectivamente³⁶. En

registros españoles, la supervivencia a los biológicos iTNF α fue del 86% tras 12 meses en un grupo combinado de 1.309 pacientes (1.070 con AR) que recibieron 1.172 cursos de tratamiento de IFX y 164 de ETN³⁵. No obstante, la falta o pérdida de respuesta se define como la razón principal de interrupción del iTNF α tras una exposición prolongada^{31,32,37}, y en general ocurre en el 48% de los pacientes, mientras que el 34% de los pacientes interrumpen el tratamiento debido a los efectos adversos^{32,37}.

En un estudio que comparaba el tratamiento de AR con MTX en combinación con placebo frente a IFX, 44 pacientes (50%) de los que recibieron MTX en monoterapia interrumpieron el tratamiento, en comparación con los 71 pacientes (21%) que recibieron biterapia con MTX e IFX. La falta de eficacia fue la razón de la interrupción en 32 pacientes (36%) en el grupo que recibió MTX en monoterapia y 40 pacientes (12%) que recibieron IFX + MTX. Un número similar de pacientes en los 2 grupos de tratamiento interrumpieron la terapia debido a eventos adversos³⁸.

Según datos disponibles de 2012 a 2019 de pacientes con AR en Cataluña, 1.799 (54%) discontinuaron su tratamiento debido a la falta o pérdida de respuesta, y 531 (16%) lo hicieron por la aparición de efectos adversos, que suponen dos de las principales causas de interrupción del tratamiento de acuerdo también con otros estudios^{39,40}. La supervivencia a los fármacos anti-TNF en pacientes con AR fue de 47 meses³⁶. La tasa de retención general de 10 años de los agentes iTNF α como fármacos de primera línea fue del 23%^{2,28}.

Dos EC aleatorizados controlados mostraron que aproximadamente la mitad de los pacientes que presentan LOR responden tras el cambio a un segundo iTNF α . El primer estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 37 pacientes en tratamiento con CTZ, mostró una buena seguridad, tolerancia y respuesta terapéutica (medida por ACR20) a las 24 semanas de seguimiento. Se detectaron efectos adversos leves en 16 pacientes (59,3%) tratados con CTZ y en 4 (40%) del grupo control con placebo, pero no se reportaron efectos adversos graves, neoplasias ni infecciones oportunistas secundarias severas relacionadas con el tratamiento con CTZ. Los autores proponen su uso en pacientes que presentan LOR a

iTNF α ⁴¹. En el estudio GO-AFTER, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego controlado con placebo, de 160 semanas de seguimiento, se comparó placebo frente a golimumab en dosis de 50 o 100 mg s.c. cada 4 semanas. Ambas dosis de golimumab comportaron una mejoría clínica significativa en el 57-67% de los pacientes que continuaron con golimumab, y se describió una seguridad equivalente a la de los otros iTNF α más ampliamente estudiados¹⁰.

El *switching* sin cambio de diana terapéutica también se ha demostrado efectivo en PNR según el estudio EXCELERATE, un ensayo aleatorizado, simple ciego, paralelo de superioridad, en el que se aleatorizó a un total de 915 pacientes de 151 centros de todo el mundo a recibir CTZ o ADM, ambos en combinación con MTX. Los no respondedores (DAS28-ESR >3,2 o sin una mejoría $\geq 1,2$) fueron reasignados al tratamiento paralelo. El 58-62% de los pacientes inicialmente no respondedores respondieron al segundo iTNF α a las 12 semanas tras el *switching*.

No obstante, el cambio a una terapia dirigida frente a una diana diferente a iTNF α también puede ser una estrategia aceptable. Los productos biológicos no iTNF α más utilizados son ABT, RTX y TCZ.

De hecho, en un estudio retrospectivo de 2.684 pacientes, las tasas de permanencia de tratamiento fueron más altas para ABT al inicio del tratamiento (69,3%) y TCZ tras el cambio (77%), mientras que ADM mostró la tasa de persistencia más baja tanto para iniciadores como tras el cambio (48,2 y 28,8%), seguido de ETN (51,3 y 41%). ADM y ETN tuvieron una peor tasa de continuidad en comparación con IFX para los iniciadores, mientras que la continuidad de tratamiento tras el cambio a TCZ fue significativamente mejor⁴². Estos resultados concuerdan con los del registro de Canadá, que reflejó una mayor continuidad de TCZ en comparación con ADM y ETN tras el cambio por PNR a un primer iTNF α ⁴³. El registro US CORRONA comparó la eficacia clínica de RTX y un segundo iTNF α en pacientes que no respondieron a un agente iTNF α inicial (remisión o baja actividad, respuestas ACR20, 50 o 70, o una mejora en el Health Assessment Questionnaire [HAQ]), y mostró que RTX fue superior en las categorías ACR20, ACR50 y HAQ⁴⁴ frente a iTNF α .

Tabla 2

Mecanismos de falta de respuesta primaria y pérdida de respuesta secundaria en la EII y la AR		PNR	LOR	Descrito en EII	Descrito en AR
Inmunogenicidad	Desarrollo de anticuerpos antibiólogo que neutralizan el fármaco iTNF α mediante la formación de inmunocomplejos e incrementando su CL	×	×	×	×
Fallo farmacocinético	Concentraciones infraterapéuticas de iTNF α en ausencia o presencia de títulos bajos de anticuerpos antibiólogo. Se produce un aumento en la eliminación no inmunogénica	×	×	×	×
Autoanticuerpos	Los títulos altos de ANA y anticuerpos anti-dsDNA podrían provocar la interacción con los iTNF α , reduciendo su eficacia		×		
Expresión génica y proteica	Expresión alterada de los genes para APO, incrementada de quimiocinas inflamatorias, como CXCL20, CXCL9, CXCL10, MMP1, MMP3 y MMP12. También relacionada con la alteración de las rutas de estrés oxidativo: metabolismo de la cisteína y la metionina		×	×	
Valores analíticos	<ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpos antipeptidos/anti-CCP positivos^a • Índices neutrófilo-linfocito y plaqueta-linfocito^b • Metabolitos: <ul style="list-style-type: none"> – Glicerol 3-fosfato^b – Betonicina^b – N-acetilalanina^b – Ácido hexanoico^b – Taurina^b – Ácido 3-aminobutírico^c – Ácido cítrico^a – Ácido quínico^a 	×			×
Características del paciente, fenotipos de la enfermedad y niveles tisulares	<ul style="list-style-type: none"> • Obesidad e IMC elevado (niveles de fármaco superiores, pero menor respuesta clínica) • Fumar • Albúmina basal alterada • Sexo femenino • Terapia concomitante con tiopurina • Calprotectina basal elevada • Tratamiento con inmunomodulador concomitante: incrementa los niveles plasmáticos de iTNFα, disminuye el título de anticuerpos anti-iTNFα, y se ha relacionado con una mayor respuesta clínica • Actividad inflamatoria severa (menor eficacia de iTNFα por mayor CL) 	×	×	×	×
Dosis de iTNF α	La intensificación de iTNF α se ha relacionado con una mejor respuesta clínica		×	×	×
Genotipo	Mejor respuesta si: <ul style="list-style-type: none"> – Genotipo TNF-308 G/G – Alotipos G1m1 y F1m17 en la cadena pesada de la IgG1 – Locus HLA-DRB1 – 25 SNP relacionados con la función de las células T – Factor nuclear kappa B – Gen mediador del complejo de la subunidad 15 (MED15) Mayor riesgo de no respuesta: <ul style="list-style-type: none"> – Portadores de rs3397C/C, rs1061622G/G, NFKB2rs1056890T^b – rs2378945 – rs12142623 – rs7962316 – rs1350948 – rs4694890 – rs2378945^c – rs12142623 – rs1568885 – rs1447722 – rs1813443 – rs4651370 – rs4411591 – rs7767069 – rs6427528^d – rs4651370 – rs1061631A/A* 	×			×

ANA: anticuerpos antinucleares; APO: apolipoproteína; AR: artritis reumatoide; anti-CCP: anticuerpos antiproteínas citrulinadas; CL: aclaramiento; CXCL: ligando de quimoquina C-X-CL; dsDNA: DNA de doble cadena; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; HLA: antígeno leucocitario humano; IMC: índice de masa corporal; iTNF α : inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa; LOR: pérdida de respuesta secundaria; MMP: metaloproteínasa de la matriz; PNR: falta de respuesta primaria; SNP: polimorfismos de nucleótidos simples^{5,24,31,52-55}. *Aunque mínima significación y no confirmado por metaanálisis. ^aMejoría clínica asociada sólo con ABT, no con iTNF α . ^bAsociado a una mejoría de DAS28-VSG tras tratamiento con iTNF α . ^cAsociado con ABT. ^dAsociado con ETN.

REFLEX, un EC en fase III de 520 pacientes con una AR activa y una respuesta inadecuada a uno o más agentes $iTNF\alpha$, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, mostró una mejoría clínicamente significativa de los pacientes en tratamiento con RTX en la semana 24¹¹. El EC RADIATE evaluó la eficacia y la seguridad de TCZ en dosis de 4 u 8 mg/kg en pacientes con una respuesta inadecuada a uno o más $iTNF\alpha$. Este ensayo controlado con placebo de 499 pacientes puso de manifiesto que TCZ concomitante con MTX es efectivo y seguro para lograr una respuesta clínica rápida y sostenida⁴⁴.

Factores que influyen en la predicción de respuesta a $iTNF\alpha$

La identificación de las causas y la obtención de biomarcadores predictores de eficacia podrían proporcionar una herramienta útil para poder anticiparse al fallo terapéutico primario o secundario, así como para seleccionar nuevas estrategias terapéuticas, minimizar los efectos adversos y reducir costes.

Entre las distintas estrategias para mejorar la respuesta en pacientes con AR tratados con $iTNF\alpha$ estaría la administración concomitante de FAMEc (se ha descrito que mejora las tasas de respuesta a los $iTNF\alpha$); MTX es el FAMEc con mejores resultados de respuesta. El mecanismo específico de sinergia entre $iTNF\alpha$ y MTX podría explicarse por la supresión de la formación de anticuerpos $iTNF\alpha$ y el aumento de las concentraciones plasmáticas predosis^{13,27,45,46}. El cambio a otro $iTNF\alpha$ puede ser una estrategia alternativa para mejorar la respuesta en los pacientes con AR^{47,48}.

En conjunto, estos datos respaldan la noción de que la LOR podría mejorarse mediante una estrategia de *switching*.

La mejor respuesta tras el cambio se atribuye a las diferencias en la estructura, la acción inmunológica, la inmunogenicidad y la farmacocinética⁴⁹. El *switching* de ETN a ADM logró alcanzar la misma respuesta del primer fármaco $iTNF\alpha$ en un estudio de 479 pacientes con LOR. No obstante, la respuesta clínica con ETN usado en primera línea se mantuvo sin mejorar, aun tras cambiar a ADM⁴⁹. Al llevar a cabo el *switching* tras la aparición de efectos adversos, con la administración del segundo $iTNF\alpha$ se logró un grado de respuesta si-

milar al del primer $iTNF\alpha$ ⁴⁹. En un estudio de 356 pacientes con AR, 38 cambiaron de IFX/ADM a ETN, 26 de ETN a IFX/ADM y 8 de un anticuerpo monoclonal (IFX/ADM) a otro. Los cambios se indicaron por PNR (36,1%), discontinuación (33,3%) o intolerancia (30,6%). La respuesta y la continuidad del tratamiento fueron mayores para el segundo $iTNF\alpha$ tras el *switching*, independientemente de las moléculas intercambiadas⁵⁰.

El *switching* tras una reducción $\leq 0,6$ en el DAS28-VSG inicial después de 12-24 semanas o por un efecto adverso grave, produjo una disminución del DAS28-VSG y una respuesta EULAR buena/moderada en el 43% de los pacientes, aunque hubo una baja probabilidad de remisión y ninguna mejoría significativa en la capacidad funcional. El tiempo medio hasta el *switching* fue de 14 meses⁵¹. En un EC de 300 pacientes con DAS28-VSG $\geq 3,2$ persistente y respuesta insuficiente a la terapia $iTNF\alpha$, el 69% de los pacientes en el grupo de *switching* a no $iTNF\alpha$ y el 52% en el grupo de cambio a $iTNF\alpha$ lograron una respuesta EULAR buena o moderada en 6 meses. El cambio a no $iTNF\alpha$ produjo una puntuación DAS28-VSG más baja. Los datos sugieren que un agente biológico no TNF es más efectivo que un segundo anti-TNF para lograr una respuesta adecuada a las 24 semanas².

En la tabla 2 se muestra un resumen de los mecanismos de falta de respuesta primaria y pérdida de respuesta secundaria en una enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y AR. Se ha descrito que tanto la PNR como la LOR pueden estar relacionadas con distintos factores: inmunogenicidad, fallo farmacocinético, presencia de autoanticuerpos, variabilidad genética, parámetros analíticos, características del paciente, fenotipos de la AR, niveles tisulares de $iTNF\alpha$ y genotipo. Algunos de los mecanismos están reportados también en la EII.

Conclusiones

La AR es una enfermedad inflamatoria, autoinmune, crónica y sistémica que cursa con afectación articular y puede producir destrucción articular por erosión del cartílago y el hueso, causando deformidades, dolor y tumefacción, y alteración funcional. A pesar de que los fármacos biológicos han supuesto un gran avance

terapéutico en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias inmunomediadas y son actualmente uno de los pilares del tratamiento de la AR, un 33% de los pacientes con AR no responden inicialmente a los iTNF α ¹⁶⁻¹⁸ y hasta el 30% pierden la respuesta clínica inicial con el tiempo^{15,19-21}. Identificar a los pacientes con mayor probabilidad de presentar una pérdida de respuesta primaria o secundaria, podría permitir alcanzar el objetivo terapéutico mediante ajustes adecuados. ■

Bibliografía

1. Symmons DP. Environmental factors and the outcome of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003; 17: 717-727.
2. Kalden JR, Schulze-Koops H. Immunogenicity and loss of response to TNF inhibitors: implications for rheumatoid arthritis treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2017; 13(12): 707-718.
3. Muñoz S, Paolinelli P, Astudillo C. Estudios por imágenes en reumatismo. *Rev Med Clin Las Condes*. 2012; 23(4): 377-383.
4. Narváez García JA. Valoración por imagen de la artritis reumatoide precoz. *Reumatol Clin*. 2010; 6(2): 111-114.
5. Sokka T, Pincus T. Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, or rheumatoid factor are normal at presentation in 35-45% of patients with rheumatoid arthritis seen between 1980 and 2004: analyses from Finland and the United States. *J Rheumatol*. 2009; 36: 1.387-1.390.
6. Gibofsky A. Overview of epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis. *Am J Manag Care*. 2012; 18 Supl 13: 295-302.
7. Carmona L, Villaverde V, Hernández-García C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A; EPISER Study Group. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology (Oxford)*. 2002; 41(1): 88-95.
8. Grupo de trabajo de la GUIPCAR. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide. Madrid: Sociedad Española de Reumatología, 2018.
9. Fransen J, Van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol*. 2005; 23: 93S-99S.
10. Umbria M, Solis G, Expósito J, et al. Informe de evaluación de resultados del tratamiento de la artritis reumatoide activa moderada-grave cuando la respuesta a los FAME ha sido inadecuada. Programa de Armonización Farmaco-terapéutica (PHF). Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya, 2019.
11. Pérez Sandoval T, Nieves Calatrava D, Crespo Palomo C, Galván J. El papel del metotrexato subcutáneo en jeringas precargadas (Metoject®) en el tratamiento de la artritis reumatoide. *iMedPub J*. 2010; 6(2): 2.
12. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, Proost J, Knuijff A, van de Laar M. Bioavailability of higher dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2004; 31(4): 645-648.
13. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004; 350: 876-885.
14. Van Gestel AM, Anderson JJ, Van Riel PL, Boers M, Haagsma CJ, Rich B, et al. ACR and EULAR improvement criteria have comparable validity in rheumatoid arthritis trials. *J Rheumatol*. 1999; 26: 705-711.
15. Sfikakis PP. The first decade of biologic TNF antagonists in clinical practice: lessons learned, unresolved issues and future directions. *Curr Dir Autoimmun*. 2010; 11: 180-210.
16. Gottenberg J-E, Brocq O, Perdriger A, Lassoued S, Berthelot JM, Wendling D, et al. Non-TNF-targeted biologic vs a second anti-TNF drug to treat rheumatoid arthritis in patients with insufficient response to a first anti-TNF drug: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; 316: 1.172-1.180.
17. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76: 960-977.
18. Dreesen E, Gils A. Pharmacodynamic monitoring of biological therapies in chronic inflammatory diseases. *Ther Drug Monit*. 2019; 41(2): 131-141.
19. Bandres Ciga S, Salvatierra J, López-Sidro M, García-Sánchez A, Durán R, Vives F, et al. An examination of the mechanisms involved in secondary clinical failure to adalimumab or etanercept in inflammatory arthropathies. *J Clin Rheumatol*. 2015; 21: 1.159.
20. Wiens A, Venson R, Correr CJ, Fleith Otuki M, Pontarolo R. Meta-analysis of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacotherapy*. 2010; 30: 339-353.
21. Remy A, Avonac J, Gossec L, Combe B. Clinical relevance of switching to a second tumour necrosis factor-alpha inhibitor after discontinuation of a first tumour necrosis factor-alpha inhibitor in rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011; 29: 96-103.
22. Casellas Gibert M, Padullés Zamora N, Santacana Juncosa E, Padullés Zamora A, Colom Codina H. Farmacocinética de los anticuerpos monoclonales. *El Farmacéutico Hospitalares*. 2019; 215: 15-21.
23. Dreesen E, Bossuyt P, Mulleman D. Practical recommendations for the use of therapeutic drug monitoring of biopharmaceuticals in inflammatory diseases. *Clin Pharmacol*. 2017; 3(9): 101-111.
24. Rubbert-Roth A, Szabó MZ, Kedves M, Nagy G, Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Failure of anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis: the pros and cons of the early use of alternative biological agents. *Autoimmun Rev*. 2019; 18(12): 102398.
25. Navarro Coy NC, Brown S, Bosworth A, Davies CT, Emery P, Everett CC, et al. The «Switch» study protocol: a randomised-controlled trial of switching to an alternative tumour-necrosis factor (TNF)-inhibitor drug or abatacept or rituximab in patients with rheumatoid arthritis who have failed an initial TNF-inhibitor drug. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014; 15: 452.
26. Lambert CM, Sandhu S, Lochhead A, Hurst NP, McRorie E, Dhillon V. Dose escalation of parenteral methotrexate in active rheumatoid arthritis that has been unresponsive to conventional doses of methotrexate: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2004; 50: 364-371.
27. Weyand CM, Goronzy JJ. Ectopic germinal center formation in rheumatoid synovitis. *Ann N Y Acad Sci*. 2003; 987: 140-149.
28. Biggioggero M, Favalli EG. Ten-year drug survival of anti-TNF agents in the treatment of inflammatory arthritides. *Drug Dev Res*. 2014; 75(1): 38S-41S.

29. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002; 359: 1.541-1.549.
30. Ceccarelli F, Massafra U, Perricone C, Idolazzi L, Giacomelli R, Tirri R, et al. Anti-TNF treatment response in rheumatoid arthritis patients with moderate disease activity: a prospective observational multicentre study (MODERATE). *Clin Exp Rheumatol*. 2017; 35: 24-32.
31. Khoury T, Ilan Y. Introducing patterns of variability for overcoming compensatory adaptation of the immune system to immunomodulatory agents: a novel method for improving clinical response to anti-TNF therapies. *Front Immunol*. 2019; 10: 2.726.
32. Fafa BP, Louzada-Junior P, Titton DC, Zandonade E, Ranza R, Laurindo I, et al. Drug survival and causes of discontinuation of the first anti-TNF in ankylosing spondylitis compared with rheumatoid arthritis: analysis from BIOBADABRASIL. *Clin Rheumatol*. 2015; 34: 921-927.
33. Johnson KJ, Sánchez HN, Schoenbrunner N. Defining response to TNF-inhibitors in rheumatoid arthritis: the negative impact of anti-TNF cycling and the need for a personalized medicine approach to identify primary non-responders. *Clin Rheumatol*. 2019; 38(11): 2.967-2.976.
34. Geborek P, Crnkic M, Petersson IF, Saxne T, por el South Swedish Arthritis Treatment Group. Etanercept, infliximab, and leflunomide in established rheumatoid arthritis: clinical experience using a structured follow up programme in southern Sweden. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61: 793-798.
35. Flendrie, M. Survival during treatment with tumour necrosis factor blocking agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62(90002): 30-33.
36. BIOBADASER Scientific Committee. Spanish experience with a registry of adverse events on biological therapy. *Ann Rheum Dis*. 2003; 61(1): 388S.
37. Souto A, Maneiro JR, Gómez-Reino JJ. Rate of discontinuation and drug survival of biologic therapies in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of drug registries and health care databases. *Rheumatology*. 2016; 55: 523-534.
38. Lipsky PE, Van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med*. 2000; 343: 1.594-1.602.
39. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum*. 2003; 48: 35-45.
40. Moreland LW, Cohen SB, Baumgartner SW, Tindall EA, Bulpitt K, Martin R, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2001; 28: 1.238-1.244.
41. Schiff MH, Kempis J, Goldblum R, Tesser JR, Mueller RB. Rheumatoid arthritis secondary non-responders to TNF can attain an efficacious and safe response by switching to certolizumab pegol: a phase IV, randomised, multicentre, double-blind, 12-week study, followed by a 12-week open-label phase. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73: 2.174-2.177.
42. Park JA, Lee MY, Nam JH, Shin JY, Wood R, Holbrook T, et al. Real-world treatment persistence of non-tumor necrosis factor inhibitors versus tumor necrosis factor inhibitors among patients with rheumatoid arthritis in South Korea. *Curr Med Res Opin*. 2020; 36(2): 343-351.
43. Alemão E, Postema R, Elbez Y, Mamane C, Finckh A. Presence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies is associated with better treatment response to abatacept but not to TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2020; 38(3): 455-466.
44. Smolen JS, Burmester GR, Combe B, Curtis JR, Hall S, Haraoui B, et al. Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. *Lancet*. 2016; 388(10061): 2.763-2.774.
45. Katsanos KH, Papamichael K, Feuerstein JD, Christodoulou DK, Cheifetz AS. Biological therapies in inflammatory bowel disease: beyond anti-TNF therapies. *Clin Immunol*. 2019; 206: 9-14.
46. Garces S, Antunes M, Benito-García E, Canas da Silva J, Aarden L, Demengeot J. A preliminary algorithm introducing immunogenicity assessment in the management of patients with RA receiving tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73: 1.138-1.143.
47. Garces S, Demengeot J, Benito-García E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72: 1.947-1.955.
48. Vogelzang EH, Pouw MF, Nurmohamed M, Kneepkens EL, Rispen T, Wolbink GJ, et al. Adalimumab trough concentrations in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis treated with concomitant disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74: 474-475.
49. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons HDP, Silman AJ; British Society for Rheumatology Biologics Register. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007; 56: 13-20.
50. Du Pan SM, Scherer A, Gabay C, Finckh A. Differential drug retention between anti-TNF agents and alternative biological agents after inadequate response to an anti-TNF agent in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71: 997-999.
51. Virkki LM, Valleala H, Takakubo Y, Vuotila J, Relas H, Komulainen R, et al. Outcomes of switching anti-TNF drugs in rheumatoid arthritis: a study based on observational data from the Finnish Register of Biological Treatment (ROB-FIN). *Clin Rheumatol*. 2011; 30: 1.447-1.454.
52. Sánchez-Maldonado M, Martínez-Bueno M, Canhão H, Horst R, Muñoz-Peña S, Moñiz-Díez A, et al. NFKB2 polymorphisms associate with the risk of developing rheumatoid arthritis and response to TNF inhibitors: results from the REPAIR consortium. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 4.316.
53. Enginar AU, Kacar C. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte rate and their seasonal differences in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis patients using anti-TNF medication. *Bratisl Lek Listy*. 2019; 120(8): 586-592.
54. Choquette D, Bessette L, Alemão E, Haraoui B, Postema R, Raynauld JP, et al. Persistence rates of abatacept and TNF inhibitors used as first or second biologic DMARDs in the treatment of rheumatoid arthritis: 9 years of experience from the Rhumadata® clinical database and registry. *Arthritis Res Ther*. 2019; 21(1): 138.
55. Takahashi S, Saegusa J, Onishi A, Morinobu A. Biomarkers identified by serum metabolomic analysis to predict biologic treatment response in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2019; 58(12): 2.153-2.161.

MAYO

comunicamos salud

MAYO ha evolucionado, porque si algo hemos sabido hacer bien durante estos 35 años es adaptarnos. Como adaptamos cada día nuestros contenidos científicos a distintos formatos, generando proyectos integrales de comunicación en salud.

Descubre todo lo que sabemos hacer en:

www.edicionesmayo.es



Curadona

100 mg/ml solución cutánea
Povidona Iodada

Tu aliado en la desinfección

Curadona es un producto indicado como antiséptico del **campo operatorio**, zonas de punción, heridas, quemaduras y material quirúrgico.

Aconsejado también para la desinfección por irrigación de zonas sépticas corporales: peritoneo, pleura y huesos.



Avda. Bizet, 8-12
08191 Rubí (Barcelona)
Teléfono: 93 586 20 15
www.lainco.es · Email: lainco@lainco.es