

Actualización del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de antagonistas del TNF α en las espondiloartritis, incluida la artritis psoriásica

Eduardo Collantes^a, José Luis Fernández Sueiro^b, Rosario García-Vicuña^c, Jordi Gratacós^d, Juan Mulero^e, Santiago Muñoz Fernández^f, Raimon Sanmartí^g, Pedro Zarco^h, Miguel Ángel Abadⁱ, Enrique Batlle^j, Juan de Dios Cañete^k, María Rosa González Crespo^l, Carlos González^m, Xavier Juanolaⁿ, Jesús Sanz^ñ y Javier Rivera^o

^aServicio de Reumatología. Hospital Reina Sofía. Córdoba. España.

^bServicio de Reumatología. Hospital Juan Canalejo. La Coruña. España.

^cServicio de Reumatología. Hospital de La Princesa. Madrid. España.

^dUnidad de Reumatología. Consorci Hospitalari Parc Taulí. Sabadell (Barcelona). España.

^eServicio de Reumatología. Hospital Puerta de Hierro. Madrid. España.

^fServicio de Reumatología. Hospital la Paz. Madrid. España.

^gServicio de Reumatología. Hospital Clínic. Barcelona. España.

^hUnidad de Reumatología. Fundación Hospital de Alcorcón. Alcorcón (Madrid). España.

ⁱUnidad de Reumatología. Hospital Virgen del Puerto. Cáceres. España.

^jServicio de Reumatología. Hospital de Alicante. Alicante. España.

^kServicio de Reumatología. Hospital Clínic. Barcelona. España.

^lServicio de Reumatología. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España.

^mServicio de Reumatología. Hospital Gregorio Marañón. Madrid. España.

ⁿServicio de Reumatología. Hospital de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). España.

^oServicio de Reumatología. Hospital Puerta de Hierro. Madrid. España.

^ñUnidad de Reumatología. Instituto Provincial de Rehabilitación. Madrid. España.

Introducción

Las espondiloartritis (EsP) constituyen un conjunto de enfermedades reumáticas que comparten diversas características inmunogenéticas, clínicas, radiológicas y evolutivas¹. Se incluyen en este grupo la espondilitis anquilosante (EA), las artritis reactivas, la artritis psoriásica (APs), la artritis asociada a las enfermedades inflamatorias intestinales (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), un subgrupo de la artritis crónica juvenil y pacientes con rasgos clínicos de espondiloartritis que cumplen los criterios del Grupo Europeo para el Estudio de las Espondiloartritis (ESSG)² y/o los de Amor et al³, pero que no reúnen criterios de una entidad delimitada y se incluyen en el término de espondiloartritis indiferenciada; muchos de estos pacientes acabarán evolucionando hacia una espondiloartritis definida.

La prevalencia de las espondiloartritis en su conjunto es igual o incluso superior a la de la artritis reumatoide, con marcadas diferencias según la raza y el ámbito geográfico estudiados^{4,5}. Muchos de los pacientes con EsP desarrollan una enfermedad discapacitante con deformidades articulares y/o anquilosis y deterioro de la calidad de vida a pesar del tratamiento⁶.

El tratamiento de la EA se basa fundamentalmente en el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y terapia física, con una eficacia demostrada sobre todo en el control de los síntomas vertebrales⁷. Hay poca evidencia científica de que los denominados fármacos modificadores de enfermedad (FAME), como el metotrexato, la sulfasalazina, la leflunomida, las sales de oro, los antimaláricos, etc., sean eficaces en la EA. La sulfasalazina se ha demostrado efectiva en estudios controlados, aunque de forma modesta, en las manifestaciones periféricas de la EA⁸ y su utilidad en las formas axiales es controvertida⁹. Algunos FAME, como el metotrexato, la ciclosporina A, la sulfasalazina y la leflunomida, son eficaces en el tratamiento sintomático de las formas periféricas de la APs. No se ha demostrado, sin embargo, que estos tratamientos sean beneficiosos en la progresión del daño estructural de pacientes con EA o APs¹⁰.

Un número notable de pacientes con distintas formas de espondiloartritis no responde a los AINE y los FAME. Distintos estudios controlados en pacientes con EA y APs han demostrado el beneficio clínico de los agentes antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α): el receptor soluble del TNF α , etanercept^{11,12} y los anticuerpos monoclonales anti-TNF α infliximab^{13,14} y adalimumab^{15,16}. Los tres fármacos están registrados actualmente para el tratamiento de EA y APs resistentes al tratamiento convencional.

El presente documento es la primera actualización del documento de consenso de la Sociedad Española de

Correspondencia: Dr. J. Mulero.
Coordinador del Panel de Expertos.
Sociedad Española de Reumatología.
Recoletos 9, 1.º A. 28001 Madrid. España.
Correo electrónico: jmulero@arrakis.es

Reumatología sobre el uso de antagonistas del TNF α en las espondiloartritis, publicado hace 2 años¹⁷. Para llevar a cabo esta actualización, se ha efectuado una encuesta entre reumatólogos de la Sociedad Española de Reumatología acerca de la aplicabilidad del consenso anterior y una revisión sistemática de la literatura sobre las nuevas evidencias científicas de la terapia biológica en espondiloartritis, que ha sido la base para el posterior consenso entre los miembros del panel.

Este documento debe ser analizado como un conjunto de recomendaciones y no como una guía de práctica clínica en sentido estricto, y se pretende que sirva de referencia para todos los médicos especialistas en reumatología y profesionales con interés en el tratamiento de las EsP. En él se hace énfasis especial en la EA y en la APs, las dos enfermedades del grupo de las EsP, para las que está aprobado en España el uso de terapias biológicas; no obstante, las mismas recomendaciones pueden servir al resto de las EsP, teniendo en cuenta las características propias de cada paciente.

Agentes biológicos disponibles

Actualmente disponemos de tres antagonistas del TNF α : etanercept, infliximab y adalimumab, con indicación registrada tanto para la EA como para la APs. Las dosis recomendadas para la EA y la APs son:

- Etanercept: 50 mg a la semana por vía subcutánea; en pacientes con EA la administración en dosis única semanal es igual de eficaz que la pauta inicialmente recomendada de 25 mg 2 veces por semana¹⁸.
- Infliximab: 5 mg/kg de peso en infusión intravenosa cada 6-8 semanas.
- Adalimumab¹⁹: 40 mg una vez cada 2 semanas por vía subcutánea.

Los tres agentes biológicos son efectivos en la EA y en la APs, pero no hay datos que avalen la superioridad de un antagonista del TNF α sobre otro, por lo que la elección concreta dependerá del criterio médico y las circunstancias particulares de cada paciente. Sin embargo, hay evidencia de efectos diferenciados en manifestaciones extraarticulares de las EsP como la uveítis o la enfermedad de Crohn, en las que los anticuerpos monoclonales parecen tener una mayor eficacia²⁰. Además, por sus diferentes estructura y mecanismo de acción, la falta de respuesta a uno de los tres antagonistas no implica necesariamente la ineficacia de otro²¹. Por todo ello, los miembros del panel consideran que los tres agentes deben estar disponibles para la práctica terapéutica, sin ningún tipo de prioridad o jerarquía ajena a la de la propia evidencia científica.

En la EA, los antagonistas del TNF α se utilizan en monoterapia, sin necesidad de combinarlos con meto-

trexato o sulfasalazina. En la APs, el metotrexato es efectivo tanto en la afección articular como en la cutánea, y se puede considerar combinarlo con los antagonistas del TNF α , aunque no hay evidencia clara de que aumente la eficacia o disminuya la toxicidad de éstos²². Se ha publicado datos que indican que la terapia anti-TNF α puede ser eficaz en el tratamiento de pacientes con EsP que presentan amiloidosis secundaria^{23,24} o uveítis²⁵ rebelde a la terapia convencional.

Dadas las características diferenciales, a veces relevantes, se analizarán de forma separada la EA (incluidas las EsP indiferenciadas axiales) y la APs.

Espondilitis anquilosante

Herramientas de evaluación y criterios de actividad de la enfermedad

En todos los pacientes con EA o EsP indiferenciada axial, debería evaluarse un conjunto mínimo de parámetros que permita cuantificar la actividad de la enfermedad. Dichos parámetros serían los siguientes (los cuestionarios correspondientes a estos instrumentos están disponibles en la página web de la SER: www.ser.es/practicaclinica/metrologia):

- Cuestionario BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)²⁶. Se trata de un cuestionario autoaplicable que se basa en la valoración subjetiva del grado y la intensidad del dolor y la rigidez articular, medidas por escala visual analógica (EVA) o por escala visual numérica (EVN) (de 0 a 10 cm). El BASDAI se ha mostrado como el mejor instrumento validado para medir la actividad de la enfermedad de los pacientes con EA. Además, se ha comprobado su utilidad en otras espondiloartritis²⁷, tanto en las formas axiales como en las periféricas.
- Valoración general de la enfermedad por el paciente en EVA o en EVN (0 a 10 cm), que ha demostrado ser de gran utilidad en la evaluación de la respuesta terapéutica a agentes biológicos²⁸.
- Dolor raquídeo nocturno de naturaleza inflamatoria, igualmente en EVA o en EVN (0 a 10 cm).
- Recuento de articulaciones tumefactas y dolorosas y de entesitis periférica, en el caso de enfermedad periférica.
- Velocidad de sedimentación globular (VSG) y/o proteína C reactiva como marcador biológico de inflamación en todas las formas de EsP.

El panel considera también recomendable utilizar el índice BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*)²⁹ como medida de capacidad funcional.

Como índices de metrología clínica, se recomienda recoger al menos el Schöber modificado, la expansión to-

rácica, la distancia del occipucio a la pared y la flexión lateral del tronco.

Para la valoración del daño estructural, se considera útil hacer un seguimiento con técnicas de imagen (preferentemente radiología convencional) tanto en las formas axiales como en las periféricas de EsP.

Para las formas axiales, se acordó definir la enfermedad como activa si se cumplen los siguientes requisitos durante un período ≥ 3 meses: un BASDAI ≥ 4 , junto con al menos uno de los siguientes: a) valoración general de la enfermedad por el paciente ≥ 4 cm; b) dolor raquídeo nocturno ≥ 4 cm, y c) elevación de reactantes de fase aguda (VSG y/o proteína C reactiva).

Para las formas periféricas, artritis y/o entesitis, los criterios de actividad, objetivo terapéutico, indicaciones de terapia biológica y valoración de respuesta al tratamiento serán, en general, los recogidos en el apartado correspondiente de la APs.

Objetivo terapéutico

El objetivo ideal del tratamiento en la EA es conseguir la remisión de la enfermedad. En su defecto, el objetivo es reducir al mínimo la actividad inflamatoria, de forma que conduzca a una mejoría significativa de los signos y síntomas tales como la inflamación articular, el dolor y la rigidez, tanto raquídea como periférica, y preserve

la capacidad funcional manteniendo una buena calidad de vida. Obviamente, controlar el daño estructural sería otro objetivo deseable. Para mejorar el pronóstico de los pacientes, es imprescindible realizar un diagnóstico y un tratamiento lo más pronto posible.

El objetivo terapéutico deseable en la EA sería conseguir la menor actividad clínica posible, que idealmente correspondería a un índice BASDAI ≤ 2 y una valoración general de la enfermedad por el paciente < 2 , lo que indicaría la práctica ausencia de dolor y rigidez articular. No obstante, se considera aceptables un BASDAI y una valoración general de la enfermedad por el paciente y del dolor axial nocturno < 4 cm en la EVA³⁰. La persistencia de actividad después de que el paciente se haya sometido a un tratamiento convencional correcto es testimonio de que la enfermedad no está adecuadamente controlada y se debe considerar un cambio de estrategia terapéutica, según las recomendaciones que se expondrá más adelante.

Indicaciones de terapia biológica en pacientes con EA

Antes de la utilización de terapia biológica en pacientes con EsP, es necesario instaurar un tratamiento correcto con AINE y/o antirreumáticos modificadores de enfermedad clásicos.

En la afección exclusivamente axial se debe utilizar al menos dos AINE con potencia antiinflamatoria demostrada durante un período conjunto mínimo de 3 meses a la dosis máxima recomendada o tolerada, excepto que haya evidencia de toxicidad o contraindicación de los AINE (fig. 1). Los inhibidores específicos de la ciclooxigenasa 2 (coxib) también son eficaces³¹.

Cuando la afección sea periférica, además del tratamiento con AINE, debe haberse utilizado sulfasalazina a dosis de 2-3 g/día durante al menos 3 meses (fig. 2). En caso de entesitis, dactilitis, monoartritis u oligoartritis, se debe haber probado infiltraciones locales con glucocorticoides. Aunque no necesariamente, se recomienda, cuando sea posible, la sinovectomía isotópica en el caso de la monoartritis.

El tratamiento con agentes antagonistas del TNF α en EA estará indicado si a pesar de un tratamiento convencional correcto la enfermedad permanece activa según los criterios señalados previamente. Una afección radiológica extensa o la limitación absoluta de movilidad pero con criterios de actividad no excluyen la utilización de agentes biológicos. En cualquier caso, a la hora de establecer la indicación definitiva de terapia biológica, se considerará de máxima relevancia la opinión de un reumatólogo o de otro médico experto en EsP y en tratamientos biológicos.

En los pacientes previamente tratados, antes de considerar la terapia biológica se debe comprobar si habían

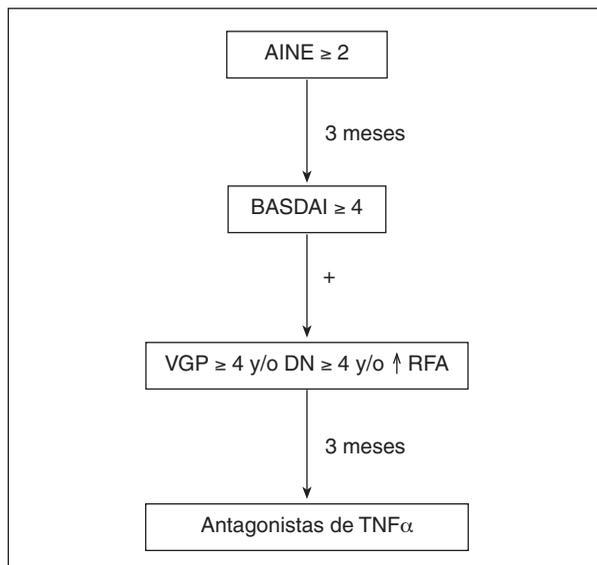
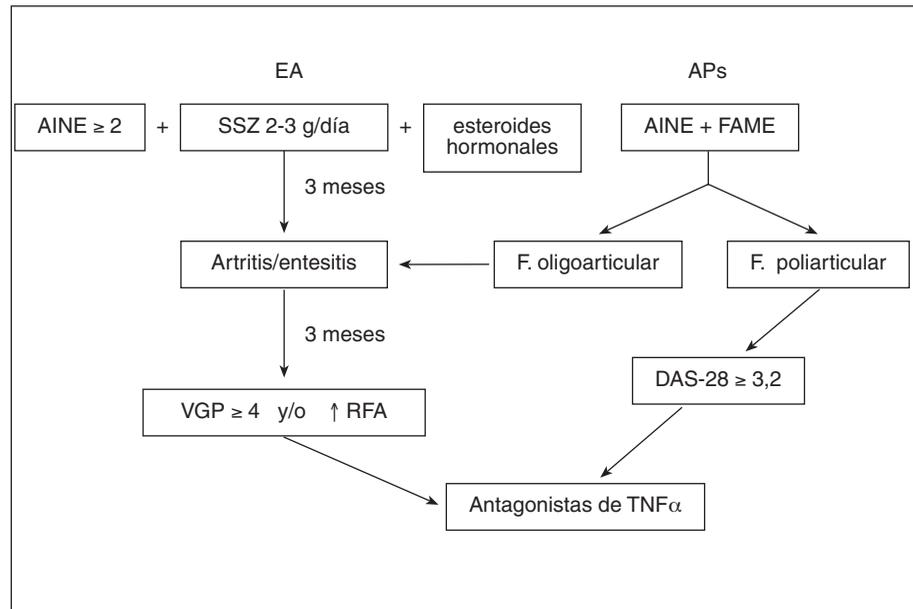


Figura 1. Indicaciones de terapia biológica en las formas axiales de espondilitis anquilosante y artropatía psoriásica. Están indicados los antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) si, tras el uso de al menos 2 antiinflamatorios no esteroideos (AINE) por un período de al menos 3 meses, persiste un BASDAI ≥ 4 junto con al menos uno de los siguientes: a) valoración general por el paciente (VGP) ≥ 4 cm; b) dolor nocturno (DN) ≥ 4 cm; c) elevación de los reactantes de fase aguda (RFA). Es fundamental en cualquier caso la opinión de un reumatólogo o médico experto en espondiloartritis.

Figura 2. Indicaciones de terapia biológica en las formas periféricas de espondilitis anquilosante y artropatía psoriásica. En las formas periféricas de la EA, están indicados antagonistas del TNF si, a pesar de tratamiento con al menos 2 AINE, sulfasalazina y tratamientos locales, persisten durante más de 3 meses artritis, o entesitis, además de una VGP < 4 y/o una VSG/PCR elevados. En las formas periféricas de APs, habría indicación de antagonistas del TNF si, a pesar del tratamiento con AINE y al menos uno de los FAME con demostrada eficacia en el tratamiento de esta indicación de APs (metotrexato, 20-25 mg/semana o máxima dosis tolerada; sulfasalazina, 2-3 g/día; leflunomida, 20 mg/día; ciclosporina A; 3-5 mg/kg/día), persiste durante más de 3 meses, en las formas oligoarticulares artritis o entesitis conforme a lo señalado anteriormente y en las poliarticulares un DAS 28 \geq 3,2. VGP: valoración global de la enfermedad por el paciente; RFA: reactantes de fase aguda; SSZ: sulfasalazina; LFN: leflunomida; CSA: ciclosporina A.



recibido un tratamiento correcto de acuerdo con las dosis y pautas recomendadas en el apartado anterior y proceder según la situación en cada caso:

- Si ha sido tratado correctamente y persisten criterios de actividad, se recomienda iniciar terapia con un antagonista del TNF α , según lo señalado previamente.
- Si no ha sido tratado correctamente, antes de considerar terapia con antagonistas del TNF α , se recomienda completar o reiniciar el tratamiento siguiendo las pautas recomendadas.
- En el caso particular de pacientes en que la EsP cumpla criterios de respuesta con un FAME concreto, éste se haya suspendido y la enfermedad se haya reactivado, se recomienda un nuevo ciclo de tratamiento con el FAME al que respondió previamente antes de considerar la terapia con antagonistas del TNF α .

Valoración de la respuesta terapéutica a agentes antagonistas del TNF α

Con el uso de antagonistas del TNF α en las EsP se persigue, como mínimo, la misma eficacia que con el tratamiento convencional, como ya se ha definido (objetivo terapéutico). No obstante, y dado que estos agentes representan el último escalón de la estrategia terapéutica, se puede considerar aceptables ciertos grados de actividad clínica, aunque no se logre el objetivo terapéutico deseable, siempre que se valore el riesgo/beneficio de este tipo de terapias.

Se considerará que un paciente responde a terapias biológicas si tras 3 meses de tratamiento cumple el objetivo

terapéutico o se produce una disminución del BASDAI del 50% (o una disminución de 2 puntos respecto a los valores previos al tratamiento) y una disminución del 50% (o de 2 puntos en las escalas analógicas) en al menos uno de los siguientes: valoración general de la enfermedad por el paciente (si previamente al tratamiento era > 4 cm), dolor axial nocturno (si previamente al tratamiento era > 4 cm) o reactantes de fase aguda (VSG y/o proteína C reactiva) (si antes del tratamiento estaban elevados) (fig. 3).

Una vez iniciado el tratamiento con antagonistas del TNF α se evaluará la respuesta terapéutica a los 3-4 meses. Si con el agente utilizado se obtiene la respuesta clínica previamente reseñada, se continuará el tratamiento de forma indefinida realizando cada 3-4 meses las evaluaciones indicadas. Si a los 4 meses no hay respuesta según los criterios señalados o el paciente deja de responder después, se puede cambiar a otro antagonista del TNF α ³². En el caso de infliximab podría valorarse la posibilidad de aplicar las infusiones cada 6 semanas, si es que se había comenzado con un régimen de cada 8³³.

Si no se ha alcanzado respuesta pero se observa una mejoría superior al 20% en el BASDAI y del 20% en la valoración de la enfermedad por el paciente (EVA), y dado que ya se habría utilizado las opciones terapéuticas más eficaces actualmente disponibles, el panel considera que se debe mantener el tratamiento con el agente biológico que el clínico considere de elección, salvo que alguno de los tratamientos no biológicos previamente utilizados hubiera sido más efectivo, en cuyo caso se recomienda valorar su reinstauración.

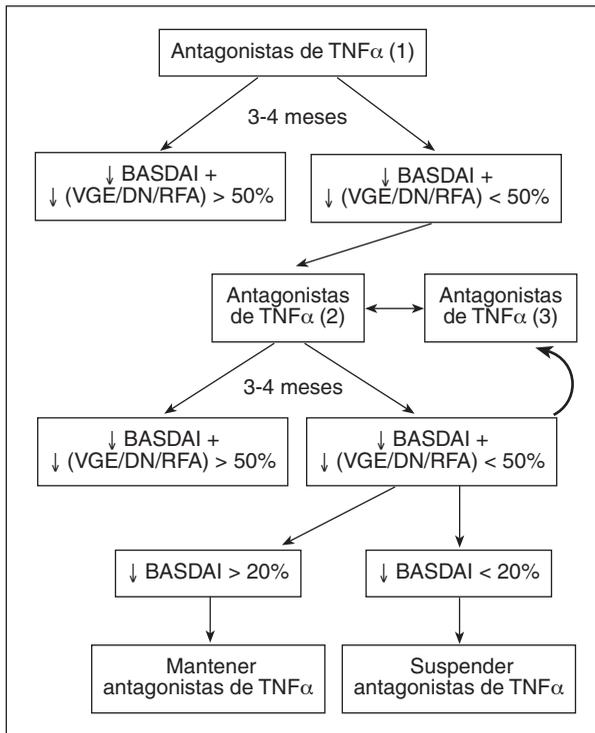


Figura 3. Valoración de la respuesta al tratamiento en las formas axiales de espondilitis anquilosante y artritis psoriásica. Se considera respuesta aceptable al tratamiento la disminución del BASDAI de al menos el 50% y una disminución del 50% en al menos uno de éstos: valoración general del paciente (VGP), dolor nocturno (DN) o reactantes de fase aguda (RFA), y en último caso se considera aceptable una disminución del 20% de estos parámetros. ↓: reducción.

Artritis psoriásica

La APs es una enfermedad inflamatoria articular asociada a psoriasis en la que el factor reumatoide habitualmente es negativo. Desde el punto de vista de la afección articular, se han descrito 5 formas; sin embargo, clínicamente y a efectos prácticos, consideraremos dos grandes grupos de afección articular; las formas axiales y las periféricas, éstas a su vez subdivididas en oligoarticulares y poliarticulares. Además, en la APs, la afección de las entesis constituye una parte del espectro clínico de la enfermedad que se debe considerar al plantearse la evaluación de la enfermedad.

Herramientas de evaluación y criterios de actividad de la enfermedad

Para evaluar la actividad de la enfermedad en la APs, el panel recomienda un conjunto mínimo de parámetros, adaptados al tipo de afección articular predominante^{34,35}. Afección axial: aunque no existen medidas específicas de actividad desarrolladas para estos pacientes, por su

similitud con la EA, se utilizarían los mismos criterios de evaluación (actividad y objetivo terapéutico) que en esa enfermedad.

En la afección periférica se recomienda las siguientes medidas:

- Recuento de articulaciones dolorosas y tumefactas.
- Evaluación general de la enfermedad por el paciente, en una EVA (0-10 cm) o EVN (0-10 cm).
- Evaluación general de la enfermedad por el médico, en una EVA (0-10 cm) o EVN (0-10 cm).
- Evaluación general del dolor, en una EVA (0-10 cm) o EVN (0-10 cm).
- Reactantes de fase aguda, VSG y/o proteína C reactiva.
- Función física. Se recomienda la utilización de cuestionarios como el HAQ, de ser posible con una frecuencia no inferior a dos veces al año.
- Daño estructural, aunque no se especifica cuál es el mejor método para su evaluación, el panel cree útiles las radiografías de manos y pies o de cualquier otra articulación que esté afectada, una vez al año durante los primeros 3 o 4 años de evolución de la enfermedad.

Afección entesítica: se aconseja recoger el número y la localización. No existe actualmente ningún índice generalmente aceptado; sin embargo, el panel recomienda la utilización del índice MASES cuando se quiera utilizar alguno³⁶.

Los criterios de actividad para las formas periféricas se han elaborado según la presencia de dos formas clásicas de presentación: formas poliarticulares y oligoarticulares-entesíticas. A fines prácticos y de evaluación, este panel considera la tenosinovitis y la dactilitis como áreas inflamadas con consideraciones similares a la artritis.

Formas poliarticulares: existen varios criterios de respuesta que se han usado en los ensayos clínicos para evaluar actividad y/o respuesta al tratamiento en pacientes con poliartritis psoriásica, entre los que se incluyen el PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria), los criterios ACR20, 50 y 70 y el DAS28³⁷. Ninguno se usa de forma habitual en la práctica clínica para valorar la respuesta de la APs. Aunque el DAS28 no evalúa articulaciones que pueden ser muy importantes en la APs como las IFD o las de los pies, el hecho de que se ha mostrado como el mejor índice para el seguimiento de APs en ensayos clínicos (los pacientes incluidos habitualmente tienen poliartritis psoriásicas), junto con la falta de criterios específicos para la APs y la familiaridad en su utilización por los reumatólogos para la valoración de la artritis reumatoide (AR), hace que el panel considere el DAS28 como la mejor opción para valorar las formas poliarticulares de la APs en la práctica clínica³⁸. En este sentido, se ha acordado considerar

para este tipo de artritis como criterio de actividad un DAS28 \geq 3,2 durante un período \geq 3 meses (fig. 2).

Formas oligoarticulares/entesitis (\leq 4 localizaciones): el panel acordó considerar como criterios de actividad la artritis y/o la entesitis en una o más localizaciones, junto con al menos uno de los siguientes: *a)* valoración del estado de la enfermedad por el paciente \geq 4 cm; *b)* elevación de los reactantes de fase aguda (VSG y/o proteína C reactiva) durante un período \geq 3 meses.

Objetivo terapéutico

El objetivo ideal en la APs es lograr la remisión de la enfermedad, aunque tan sólo se alcanza en un pequeño porcentaje de los casos. Por lo tanto, el panel considera aceptable conseguir en los pacientes con afección poliarticular, como primer objetivo, un DAS28 $<$ 2,6 (casi remisión) o, en su defecto, un DAS28 $<$ 3,2 (baja actividad).

En las formas oligoarticulares, se podría considerar como objetivo deseable la desaparición completa de la inflamación o, en su defecto, el tratamiento debería conseguir como objetivo un número de articulaciones inflamadas $<$ 3 además de una valoración general por el paciente $<$ 4 y/o una VSG o proteína C reactiva en valores normales.

En pacientes con APs, incluso si se ha alcanzado el objetivo terapéutico, la constatación de progresión de la lesión radiológica articular y/o una sola articulación inflamada (rodilla, cadera, muñeca, hombro, etc.) o afección aislada de las interfalángicas distales, dactilitis y/o entesitis, que ocasione una marcada impotencia funcional o altere de forma importante la actividad laboral o profesional del paciente puede ser considerada como un fracaso del tratamiento y obligar a replantear la estrategia terapéutica.

De forma similar, en los pacientes que presentan una entesitis localizada o una dactilitis persistente o manifestaciones extraarticulares no controladas, tales como la uveítis anterior aguda de repetición y/o extensa afección cutánea, debería también replantearse el tratamiento.

Indicaciones de terapia biológica

Antes de la utilización de terapias biológicas, es necesario un tratamiento correcto con AINE y al menos un fármaco modificador de enfermedad con eficacia documentada en pacientes con formas periféricas de APs (fig. 2). Las dosis bajas de glucocorticoides orales pueden ser útiles en las formas poliarticulares. En las formas monoarticulares u oligoarticulares o en dactilitis o entesopatía, además se debe recomendar el uso de infiltraciones locales de glucocorticoides³⁹⁻⁴¹. Aunque no es indispensable para establecer el fracaso terapéutico, en casos de monoartritis se puede considerar el tratamien-

to con sinoviortesis isotópica. Entre los FAME con eficacia documentada están la sulfasalazina, el metotrexato, la leflunomida o la ciclosporina A⁴². Las pautas recomendadas son las siguientes:

- Metotrexato en escalada rápida de dosis: 7,5 mg semanales durante el primer mes. Si al mes persiste la artritis en cualquier localización, se aumentará la dosis a 15 mg semanales. Si al mes todavía persiste la artritis, se aumentará a 20 o 25 mg. Si tras 2 meses con esta dosis semanal (o en caso de intolerancia con la dosis máxima tolerada) no se ha obtenido el objetivo terapéutico, es indicación de cambio de tratamiento. En caso de ineficacia con metotrexato oral, el clínico puede considerar, por su mayor biodisponibilidad, la posibilidad de administración por vía parenteral.
- Sulfasalazina: 2-3 g diarios durante al menos 3 meses.
- Leflunomida: 20 mg/día durante 3 meses (o la dosis de 10 mg en caso de intolerancia). No es necesaria la dosis de carga de 100 mg/día los primeros 3 días.
- Ciclosporina A: 3-5 mg/kg/día durante al menos 3 meses o, en caso de efectos adversos, la dosis máxima tolerada.

A pesar de la escasa evidencia científica disponible con ensayos clínicos de calidad, el grupo de consenso, con base en los datos obtenidos de la práctica clínica, señala como FAME de elección el metotrexato para el tratamiento de la APs en su forma periférica. No hay datos suficientes para considerar necesaria una terapia combinada con FAME en pacientes con APs antes de pasar a un tratamiento biológico.

Antes de decidir el cambio a un tratamiento biológico, se deben seguir las mismas pautas ya comentadas en el apartado de EA. Los antagonistas del TNF α se usarán, tanto en la forma axial como periférica, en caso de que no se consiga con la terapia convencional el objetivo terapéutico predefinido. Para el tratamiento de la APs se dispone actualmente de los agentes biológicos anteriormente citados: infliximab, etanercept y adalimumab. Las dosis y vías de administración para la APs son similares a las mencionadas para la EA. En el caso del etanercept, en la APs no se ha realizado un ensayo que demuestre que 50 mg una vez a la semana tengan la misma eficacia que la dosis habitual de 25 mg 2 veces por semana, lo cual sí se ha confirmado en AR y EA. No obstante, no disponemos de datos que indiquen que en la APs no pueda usarse la dosis de 50 mg una vez por semana como alternativa a la pauta habitual. Con los 3 fármacos se puede considerar combinarlos con metotrexato, aunque no hay evidencia clara de que aumente su eficacia o disminuya su toxicidad.

Está fuera del objetivo de este documento dar recomendaciones sobre el tratamiento dermatológico de la psoriasis, pero hay que mencionar que, si bien no hay datos comparativos directos, la evidencia disponible señala

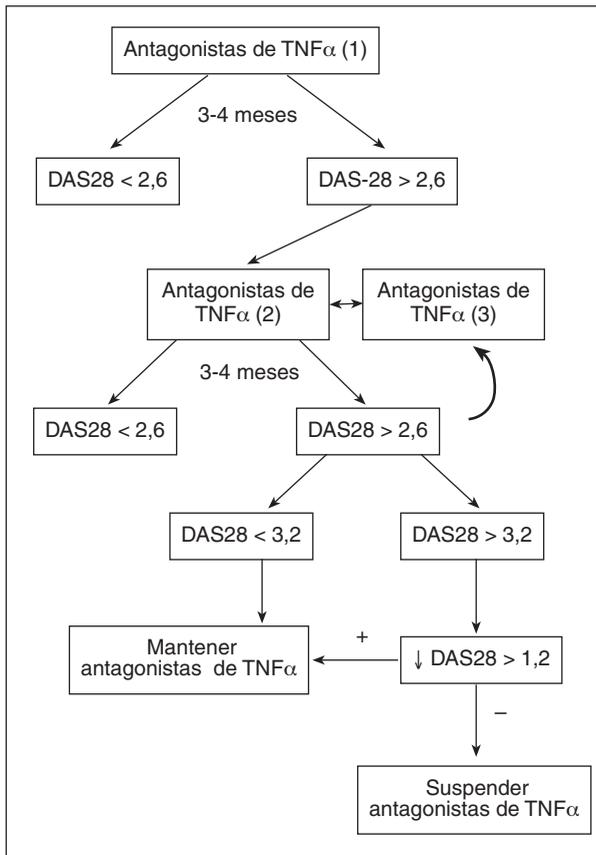


Figura 4. Valoración de la respuesta al tratamiento en la artritis psoriásica poliarticular. El objetivo del tratamiento es conseguir un DAS28 < 2,6; en su defecto, DAS28 < 3,2; en último caso, un descenso de 1,2 sobre el valor previo del DAS antes de suspender el tratamiento con inhibidores del TNF α . ↓: reducción.

que los anticuerpos monoclonales contra el TNF α tienen mayor eficacia en la afección cutánea que el receptor soluble a las dosis habitualmente recomendadas en el tratamiento de las EsP²².

Valoración de la respuesta terapéutica con los antagonistas del TNF α en la APs

Se considerará que un paciente responde a terapias biológicas si tras 3 meses de tratamiento cumple el objetivo terapéutico o sus parámetros de actividad se reducen de la siguiente forma:

- En la APs con afección axial se considerarán los mismos criterios de respuesta que en la EA⁴³.
- En la forma poliarticular periférica el paciente debería conseguir la remisión clínica (DAS28 < 2,6) o al menos reducir su actividad inflamatoria hasta situarla por debajo del objetivo terapéutico (DAS 28 < 3,2). En casos en los que éste no se alcance, se aceptaría como sufi-

ciente un descenso del DAS de 1,2 (desde el nivel previo), para mantener el tratamiento con el agente biológico que el clínico considere de elección, salvo que alguno de los tratamientos no biológicos previamente utilizados hubiera sido más efectivo, en cuyo caso se recomienda valorar su reinstauración (fig. 4).

– En la forma oligoarticular no existe ningún criterio válido de respuesta, y es recomendable la aproximación antes señalada.

– Como ya se ha mencionado, se podría considerar fracaso del tratamiento administrado la monoartritis o la entesopatía persistentes e incapacitantes o las manifestaciones extraarticulares relevantes no controladas o recurrentes.

Evaluación y seguimiento de los pacientes en terapias biológicas

La evaluación inicial y la monitorización durante el seguimiento de los pacientes con EsP en tratamiento con antagonistas del TNF α deben realizarse, en gran parte, siguiendo las mismas pautas aconsejadas para pacientes con AR. Dadas las peculiaridades de las EsP respecto a la AR, en el anexo 1 se recogen las recomendaciones específicas para estos pacientes. El médico debe conocer con detalle la ficha técnica de los distintos productos y ajustarse a las recomendaciones establecidas.

Debe prestarse una atención especial al posible desarrollo de infecciones durante el tratamiento. A pesar de que, a diferencia de la AR, no se ha demostrado un aumento de incidencia de tuberculosis en pacientes con espondiloartritis sometidos al tratamiento convencional respecto a la población general en los primeros estudios controlados con infliximab en EA^{10,44}, se describieron algunos casos de tuberculosis durante los primeros meses de tratamiento; por tanto, también en estos pacientes es imprescindible hacer una búsqueda de infección tuberculosa latente antes de iniciar la terapia antagonista del TNF α (anexo 1). Dichos pacientes también pueden estar expuestos a otras infecciones oportunistas, y debería considerarse especialmente la posibilidad de aparición de aspergilosis, especialmente en los pacientes con EA y afección pulmonar (fibrosis apical), ya que esta población tiene un más acentuado riesgo basal de que se desarrolle⁴⁵. En fechas recientes se han comunicado diversos casos de abscesos retrofaringeos en enfermos con EA tratados con fármacos biológicos, pero se desconoce si ésta es una circunstancia particular de este tipo de pacientes⁴⁶.

Por otra parte, en los pacientes con EsP tratados con antagonistas del TNF α pueden desarrollarse fenómenos de autoinmunidad (anticuerpos antinucleares, anti-ADN, antifosfolípidos, etc.), con una prevalencia similar a la observada en la AR y casi siempre sin repercusión clínica⁴⁷.

Las singularidades en cuanto a otras posibles complicaciones de la terapia biológica (linfomas, enfermedad desmielinizante, lupus inducido) se exponen también en el anexo 1, junto con las recomendaciones y precauciones que se debe adoptar.

Conclusiones

Los agentes antagonistas del TNF α son una realidad en el tratamiento de los pacientes con EA y APs. Que otras entidades definidas dentro del grupo de las EsP puedan ser totalmente indistinguibles de la EA clásica haría válida la aplicación de dichos agentes a ellas. En el presente consenso se han actualizado las recomendaciones de indicación y monitorización de los agentes antagonistas del TNF α en pacientes con EsP. Es evidente que los agentes antagonistas del TNF α están cambiando de forma notable el pronóstico de las EsP. Hay datos de que estos tratamientos pueden cambiar la historia natural de estas enfermedades⁴⁸. Sin embargo, los antagonistas del TNF α son fármacos de coste elevado, y aunque cada vez se dispone de más información acerca de su seguridad a largo plazo, ésta sigue siendo insuficiente. Por estos motivos, el panel considera que su aplicación deberá realizarse por profesionales médicos con experiencia en su indicación y monitorización. Estas circunstancias, junto con la probable aparición de nuevas terapias biológicas, siguen aconsejando la revisión periódica del presente consenso.

Bibliografía

1. Van der Linden S, Van der Heijden D. Classification of spondyloarthropathies. En: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weissman MH, editores. *Rheumatology*. Edinburgo: Mosby (Elsevier); 2003. p. 1149-51.
2. Dougados M, Van der Linden SM, Jhulin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1991;34:1218-27.
3. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Critères de classification des Spondylarthropathies. *Rev Rhum Mal Ost*. 1990;57:85-9.
4. Braun J, Bollow M, Remlinger G, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum*. 1998;41:58-67.
5. Gran JT, Husby G. The epidemiology of ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum*. 1993;22:319-34.
6. Braun J, Pincus T. Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20 Suppl 28:S16-22.
7. Koehler L, Kuipers JG, Zeidler H. Managing seronegative spondylarthritides. *Rheumatology*. 2000;39:360-8.
8. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum*. 1999;42:2325-9.
9. Braun J, Zochling J, Baraliakos X, Alten R, Burmester G, Grasedyck K, et al. Efficacy of sulfasalazine in patients with inflammatory back pain due to undifferentiated spondylarthritis and early ankylosing spondylitis: a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1147-53.
10. Mease PJ. Recent advances in the management of psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16:366-70.
11. Calin A, Dijkmans BA, Emery P, Hakala M, Kalden J, Leirisalo-Repo M, et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1594-600.
12. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet*. 2000;356:385-90.
13. Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens J, Dewoody K, Williamson P, Braun J. Efficacy and safety of infliximab in patients with spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum*. 2005;52:582-91.
14. Antoni CE, Krueger GC, De Vlam K, Birba C, Beutler A, Guzzo C, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: Results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64:1150-7.
15. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BA, Braun J, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2136-46.
16. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3279-89.
17. Panel de expertos de la Sociedad Española de Reumatología. Primer documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de antagonistas del TNF alfa en las espondiloartritis. *Reumatol Clin*. 2005;1:32-7.
18. Van der Heijde D, Da Silva JC, Dougados M, Geher P, Van der Horst-Bruinsma I, Juanola X, et al. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1572-7.
19. Haibel H, Rudwaleit M, Brandt HC, Grodzanovic Z, Listing J, Kupper H, et al. Adalimumab reduces spinal symptoms in active ankylosing spondylitis: clinical and magnetic resonance imaging results of a fifty-two-week open-label trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54:678-81.
20. Galor A, Perez VL, Hammel JP, Lowder CY. Differential effectiveness of etanercept and infliximab in the treatment of ocular inflammation. *Ophthalmology*. 2006;113:2317-23.
21. Delaunay C, Farrenq V, Marini-Portugal A, Cohen JD, Chevalier X, Claudepierre P. Infliximab to etanercept switch in patients with spondyloarthropathies and psoriatic arthritis: preliminary data. *J Rheumatol*. 2005;32:2183-5.
22. Woolcott NF, Khadjesari ZC, Bruce IN, Riemsma RP. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24:587-93.
23. Fernandez-Nebro A, Tomero E, Ortiz-Santamaria V, Castro MC, Olive A, De Haro M, et al. Treatment of rheumatic inflammatory disease in 25 patients with secondary amyloidosis using tumor necrosis factor alpha antagonists. *Am J Med*. 2005;118:552-6.
24. Gottenberg JE, Merle-Vicent F, Bentaberry F, Allanore Y, Berenbaum F, Fautrel B, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides: a follow-up report of tolerability and efficacy. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2019-24.
25. Rosenbaum JT, Smith JR. Anti-TNF α therapy for eye involvement in spondyloarthropathy. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20 Suppl 28:S143-5.
26. Garret SL, Jenkinson TR, Whitelock HC, Kennedy LG, Gainsford G, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis. The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI). *J Rheumatol*. 1994;21:2228-91.
27. Heuft-Dorenbosch L, Van Tubergen A, Spoorenberg A, Landewe R, Dougados M, Mielants H, et al. The influence of peripheral arthritis on disease activity in ankylosing spondylitis patients as measured with the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *Arthritis Rheum*. 2004;51:154-9.
28. Stone MA, Inman RD, Wright JG, Maetzel A. Validation exercise of the Ankylosing Spondylitis Assessment Study (ASAS) group response criteria in ankylosing spondylitis patients treated with biologics. *Arthritis Rheum*. 2004;51:316-20.
29. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea AJ, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol*. 1994;21:2281-5.
30. Tubach F, Pham T, Skomsvoll JK, Mikkelsen K, Bjorneboe O, Ravaud P, et al. Stability of the patient acceptable symptomatic state over time in outcome criteria in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res*. 2006;55: 960-3.
31. Dougados M, Behier JM, Jolchine I, Calin A, Van der Heijde D, Olivieri I, et al. Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Arthritis Rheum*. 2001;44:180-5.

32. Cantina F, Niccoli L, Benucci M, Chindamo D, Nannini C, Olivieri I, et al. Switching from infliximab to once-weekly administration of 50 mg etanercept in resistant or intolerant patients with ankylosing spondylitis: results of a fifty-four week study. *Arthritis Care Res.* 2006;55:812-6.
33. Collantes-Estevez E, Muñoz-Villanueva MC, Zarco P, Torre-Alonso JC, Gratacós J, Gonzalez C, et al. Effectiveness of reducing infliximab dose interval in non-responder patients with refractory spondyloarthropathies. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:1555-8.
34. Kavanaugh A, Cassel S. The assessment of disease activity and outcomes in psoriatic arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23 Suppl 39:S142-7.
35. Mease P, Menter A. Quality of life issues in psoriasis and psoriatic arthritis: Outcome measures and therapies from a dermatologic perspective. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:685-704.
36. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, Van Tubergen A, Landewé R, Van der Tempel H, Mielants H, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:127-32.
37. Fransen J, Reil P. The disease activity score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23 Suppl 39:S93-9.
38. Fransen J, Antoni C, Mease P, Uter W, Kavanaugh A, Kalden J, et al. Performance of response criteria for assessing peripheral arthritis in patients with psoriatic arthritis: analysis of data from randomised controlled trials of two tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1373-8.
39. Ritchlin CT. Therapies for psoriatic enthesopathy. A systematic review. *J Rheumatol.* 2006;33:1435-8.
40. Helliwell PS. Therapies for dactylitis in psoriatic arthritis. A systematic review. *J Rheumatol.* 2006;33:1439-41.
41. Soriano ER, McHugh NJ. Therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis. A systematic review. *J Rheumatol.* 2006;33:1422-30.
42. Kavanaugh AF, Ritchlin CT; GRAPPA Treatment Guideline Committee. Systematic review of treatments for psoriatic arthritis: an evidence based approach and basis for treatment guidelines. *J Rheumatol.* 2006;33:1417-21.
43. Nash P. Therapies for axial disease in psoriatic arthritis. A systematic review. *J Rheumatol.* 2006;33:1431-4.
44. Van den Bosch F, Kruihof E, Baeten D, Hershens A, De Keyser F, Mielants H, et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) versus placebo in active spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 2002;46:755-65.
45. Pamuk ON, Harmandar O, Tosun B, Yoruk Y, Cakir N. A patient with ankylosing spondylitis who presented with chronic necrotising aspergillosis. Report on one case and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2005;24:415-9.
46. Baeten D, Kruihof E, Van den Bosch F, Van den Bossche N, Hershens A, Mielants H, et al. Systematic safety follow up in a cohort of 107 patients with spondyloarthropathy treated with infliximab: a new perspective on the role of host defence in the pathogenesis of the disease? *Ann Rheum Dis.* 2003;62:829-34.
47. Ferraro-Peyret C, Coury F, Tebib JG, Bienvenu J, Fabien N. Infliximab therapy in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis-induced specific antinuclear and antiphospholipid autoantibodies without autoimmune clinical manifestations: a two-year prospective study. *Arthritis Res Ther.* 2004;6:535-43.
48. De Keyser F, Baeten D, Van den Bosch F, Kruihof E, Verbruggen G, Mielants H, et al. Structure-modifying capacity of anti-tumour necrosis factor-alpha therapy in ankylosing spondylitis. *Drugs.* 2004;64:2793-811.
49. Rodríguez Valverde V, Cáliz R, Álvaro-Gracia JM, Marenco JL, Mulero J, Tornero J, et al. III Actualización del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre terapia biológica en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2006;2 Supl 2:S52-9.
50. Oniankitan O, Duvoux C, Challine D, Mallat A, Chevalier X, Pawlotsky JM, et al. Infliximab therapy for rheumatic diseases in patients with chronic hepatitis B or C. *J Rheumatol.* 2004;31:107-9.
51. Esteve M, Saro C, González-Huix F, Suarez F, Forne M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut.* 2004;53:1363-5.
52. Calabrese LH, Zein NN, Vassilopoulos D. Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:983-9.
53. Wendling D, Auge B, Bettinger D, Lohse A, Le Huede G, Bresson-Hadni S, et al. Reactivation of a latent precore mutant hepatitis B virus related chronic hepatitis during infliximab treatment for severe spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:788-9.
54. Nathan DM, Angus PW, Gibson PR. Hepatitis B and C virus infectious and anti-tumor necrosis factor therapy: Guidelines for clinical approach. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21:1366-71.
55. Zein NN; Etanercept Study Group. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol.* 2005;42:315-22.
56. Ellerin T, Rubin RH, Weinblatt ME. Infections and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3013-22.
57. Elkayam O, Caspi D, Reitblatt T, Charboneau D, Rubins JB. The effect of tumor necrosis factor blockade on the response to pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;33:283-8.
58. Carmona L, Gómez-Reino JJ, González R. Registro español de acontecimientos adversos en enfermedades reumáticas (BIOBADASER). Informe de la situación a 14 de enero de 2005. *Reumatol Clin.* 2005;1:95-111.
59. Listin J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, Von Hinueber U, Stoyanova-Scholz M, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3403-12.
60. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabil-Levens E, Kasznica J, Schwiterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001;345:1098-104.
61. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Rodríguez-Valverde V, Martín-Mola E, Montero MD, et al, on behalf of the BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active surveillance report. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2122-7.
62. Grupo de Trabajo sobre Tuberculosis. Consenso nacional para el control de la tuberculosis en España. *Med Clin (Barc).* 1992;98:24-31.
63. Grupo de Trabajo del área TIR de SEPAR. Recomendaciones SEPAR. Normativa sobre la prevención de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol.* 2002;38:441-51.
64. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:S221-47 [actualización, *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1319-20].
65. Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gomez E, Mola EM, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1766-72.
66. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1261-5.
67. Slifman NR, Gershon SK, Lee JH, Edwards ET, Braun MM. Listeria monocytogenes infection as a complication of treatment with anti tumor necrosis factor α -neutralizing agents. *Arthritis Rheum.* 2003;48:319-24.
68. Warris A, Bjorneklett A, Gaustad P. Invasive pulmonary aspergillosis associated with infliximab therapy. *N Engl J Med.* 2001;344:1099-100.
69. Lee JH, Slifman NR, Gherson SK, Edwards ET, Schwiterman WD, Siegel JN, et al. Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor α antagonists infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2565-70.
70. Bergstrom L, Yocum DE, Tesser J, Miller M, Lisse JR, Gluck O. Coccidiomycosis (valley fever) occurring during infliximab therapy. *Arthritis Rheum.* 2002;46 Suppl 9:S169.
71. Joven BE, Garcia Gonzalez AJ, Ruiz T, Moreno E. Pregnancy in women receiving anti-TNF-alpha therapy. Experience in Spain. *Arthritis Rheum.* 2005;49 Suppl 9:S884.
72. Salmon JE, Alpert D. Are we coming to terms with tumor necrosis factor inhibition in pregnancy? *Arthritis Rheum.* 2006;54:2353-5.
73. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ, Sanberg G, Crayton H, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor α therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2862-9.
74. Setoguchi S, Solomon DH, Weinblatt ME, Katz JN, Avorn J, Glynn RJ, et al. Tumor necrosis factor alpha antagonist use and cancer in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2757-64.
75. Carmona L, Gómez Reino J, González R. Registro español de acontecimientos adversos en enfermedades reumáticas (BIOBADASER). Informe de la situación a 14 de enero de 2005. *Reumatol Clin.* 2005;1:95-111.
76. Wolfé F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1740-51.
77. Geborek P, Bladstrom A, Turesson C, Gulfe A, Petersson IF, Saxne T, et al. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:699-703.
78. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori VI. Anti-TNF antibody therapy in Rheumatoid Arthritis and the risk of serious infections and malignancies. Systematic review and Meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA.* 2006;295:2275-85.
79. Asklung JL, Klareskog A, Blomqvist P, Fored M, Feltelius N. Risk for malignant lymphoma in ankylosing spondylitis: a nationwide Swedish case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1184-7.

80. Hyrich KL, Silman AJ, Watson KD, Symmons DP. Anti-tumour necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis: an update on safety. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1538-43.
81. Perez-García C, Maymo J, Lisbona Perez MP, Mirall Bernabe M, Carbonell Abello J. Drug-induced systemic lupus erythematosus in ankylosing spondylitis associated with infliximab. *Rheumatology (Oxford).* 2006; 45:114-6.
82. Flendrie M, Vissers WH, Creemers MC, De Jong EM, Van de Kerkhof P, Van Riel PL. Dermatological conditions during TNF-alpha-blocking therapy in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther.* 2005;7:666-76.
83. Cohen JD, Bournerias I, Buffard V, Paufler A, Chevalier X, Bagot A, et al. Psoriasis induced by tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy: A case series. *J Rheumatol.* 2007;34:380-5.
84. Paul CF, Ho VC, McGeown C, Christophers E, Schmidtman B, Guillaume JC, et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol.* 2003;120: 211-6.

ANEXO 1. Evaluación previa y vigilancia del paciente con espondiloartritis en terapia anti-TNF α ⁴⁹

Aunque el perfil de seguridad no es exactamente igual en las diferentes opciones de terapia anti-TNF α , con la información disponible actualmente, el panel considera que las siguientes recomendaciones son aplicables a todos los pacientes que vayan a comenzar tratamiento biológico.

1. Infecciones. Vigilancia y profilaxis

Una infección activa, sistémica o localizada, constituye una contraindicación absoluta para el inicio de terapia biológica. El antecedente de infección en una prótesis articular que no ha sido retirada es una contraindicación para el tratamiento biológico. En estos casos, antes de iniciar terapia biológica, se debe realizar cirugía con eliminación radical de la infección, y si está indicado, reemplazo protésico. En pacientes con espondiloartritis en terapia biológica que vayan a ser sometidos a cirugía mayor, se aconseja suspender temporalmente dicho tratamiento, aunque las publicaciones disponibles hasta la fecha no permiten establecer un consenso temporal específico para cada fármaco. En cualquier caso, se considera suficiente interrumpir los antagonistas del TNF α durante 2-4 semanas antes y después de la intervención, en función de su vida media.

Se recomienda una especial precaución en pacientes con infección por el virus B de la hepatitis (VHB) y en tratamiento con inhibidores del TNF α , pues se ha descrito insuficiencia hepática no precedida por anomalías en la función hepática, así como que la reactivación de la infección puede prevenirse con tratamiento antiviral profiláctico⁵⁰⁻⁵³. No existen recomendaciones de consenso en el campo de la reumatología para el cribado o la profilaxis de la exacerbación de la infección por VHB en pacientes con enfermedades reumáticas sometidos a tratamiento inmunosupresor. En ausencia de estas guías, algunos expertos, basándose sobre todo en la experiencia onco-hematológica y en la literatura disponible, han publicado recientemente sus propias recomendaciones⁵⁴. En este contexto, el panel recomienda antes de comenzar tratamiento biológico realizar serología que incluya HBsAg, anti-HBs y anti-HBc. En todos los pacientes con HBsAg detectable en suero se debe determinar HBeAg, carga viral (ADN del VHB) y GPT. Se podría considerar iniciar profilaxis con lamivudina, 100 mg/día antes de comenzar tratamiento anti-TNF α y continuar 3 meses tras la suspensión, pero el riesgo/beneficio de mantener este tratamiento si la inmunosupresión es prolongada no está establecido, debido a la alta probabilidad de que emerja una cepa resistente. Por lo tanto, la decisión debe tomarse individualmente tras consulta especializada.

En lo que respecta al virus de la hepatitis C y el tratamiento con inhibidores del TNF α , la experiencia comunicada en AR y Crohn indica que no hay deterioro de la función hepática o aumento de la carga viral⁵⁴, e incluso hay algunos indicios de efecto beneficioso de etanercept en la hepatitis crónica por virus C⁵⁵. No obstante, y dado que se desconoce sus efectos a largo plazo, es recomendable hacer un seguimiento atento de estos pacientes. Con los datos disponibles, no se recomienda las vacunas preparadas con virus vivos atenuados. Es recomendable la vacunación antineumocócica y antigripal en los pacientes en tratamiento con agentes biológicos⁵⁶, preferentemente antes de iniciarlo⁵⁷. En el caso de la vacuna antigripal, hay que evitar la vacuna con virus atenuados disponible en algunos países.

A diferencia de la AR, donde las infecciones son más frecuentes que en la población general, el mayor riesgo de infección atribuible a la enfermedad de base en las espondiloartritis no es un hecho contrastado. No obstante, se ha descrito infecciones bacterianas graves en pacientes con diferentes enfermedades tratadas con agentes anti-TNF α ^{58,59}, por lo que se debe prestar una atención muy especial al posible desarrollo de infecciones durante el tratamiento. En esta situación, el diagnóstico y el tratamiento precoces, así como la supresión temporal de la terapia biológica, son fundamentales. Una vez resuelta la infección, se puede reiniciar el tratamiento biológico.

Especial consideración merece el mayor riesgo de tuberculosis, frecuentemente con clínica y localización atípicas, en pacientes tratados con antagonistas del TNF α , sobre todo con los anticuerpos monoclonales^{60,61}. El panel considera obligado excluir en todo paciente que vaya a iniciar tratamiento biológico una tuberculosis activa o el contacto reciente con enfermos de tuberculosis, así como investigar la posibilidad de infección tuberculosa latente. Para ello se debe recoger en la historia clínica los antecedentes de tuberculosis y contactos recientes con pacientes con tuberculosis y realizar una radiografía de tórax para descartar tuberculosis activa o signos radiográficos concordantes con una antigua infección tuberculosa, así como una prueba de la tuberculina (PPD). Si la PPD es positiva, considerando como tal en estos pacientes con Esp una induración ≥ 5 mm a las 48-72 h, se considera que tiene una infección tuberculosa latente. Si se detectara anergia o una induración ≥ 5 mm, se debe realizar una nueva prueba de tuberculina (*booster*) 1-2 semanas después. Si a las 48-72 h del *booster* la induración es ≥ 5 mm, se considera igualmente que el paciente tiene una infección tuberculosa latente^{62,63}. Puesto que en individuos vacunados con bacilo de Calmette-Guerin es imposible saber si una PPD positiva es consecuencia de la vacuna o indica infección tuberculosa latente, se ha de seguir las mismas recomendaciones que en los no vacunados.

Se debe instaurar tratamiento para infección tuberculosa latente antes de iniciar la terapia biológica en las siguientes circunstancias: a) contacto reciente con paciente con tuberculosis documentada; b) antecedentes de tuberculosis parcialmente tratada; c) test de PPD positivo, y d) lesiones residuales en la radiografía de tórax. Además, es preciso mantener la vigilancia de los pacientes en tratamiento con agentes anti-TNF α para prevenir una reactivación o detectar una primoinfección tuberculosa. También es importante instruir a los pacientes sobre el riesgo que conlleva su exposición a pacientes con tuberculosis activa. Se desconoce el intervalo mínimo necesario entre el inicio del tratamiento de la infección tuberculosa latente y el del tratamiento anti-TNF α . Aunque se ha recomendado iniciar el primero 1 mes antes, probablemente es suficiente un intervalo menor, sólo de días, o incluso iniciar ambos tratamientos simultáneamente.

ANEXO 1. (continuación)

La pauta de elección para el tratamiento de la infección tuberculosa latente⁶⁴ es con isoniazida (5 mg/kg/día hasta un máximo de 300 mg diarios) con suplementos de vitamina B₆ durante 9 meses. En caso de intolerancia a la isoniazida, se recomienda rifampicina en dosis de 10 mg/kg/día (máximo, 600 mg diarios) durante 4 meses.

La efectividad de estas normas para prevenir la reactivación de una infección tuberculosa latente se ha demostrado en España por la importante disminución de nuevos casos de tuberculosis recogidos en BIOBADASER⁶⁵ desde la implantación de esta estrategia diagnóstica y terapéutica en 2002. En pacientes con historia de tuberculosis, en los que el clínico tenga constancia de su curación tras un tratamiento correcto, se puede iniciar tratamiento biológico.

También se ha descrito otras infecciones oportunistas, como listeriosis, aspergilosis diseminada⁶⁶⁻⁶⁸ y otras poco frecuentes en España, como histoplasmosis y coccidioidomicosis^{69,70}. Por ello, el panel aconseja tener en consideración estas posibilidades diagnósticas en pacientes en terapia biológica con procesos infecciosos, así como, ante el aumento de población inmigrada y en función de su procedencia geográfica, valorar la posible reactivación de infecciones poco habituales en nuestro entorno.

2. Embarazo y lactancia

La experiencia acumulada, con más de 200 embarazos publicados, no parece indicar que las tasas de recién nacidos normales y de abortos difieran de las de la población general^{71,72}. Aun así, por ahora se debería desaconsejar el embarazo y la lactancia, así como suspender el tratamiento con agentes anti-TNF α u otra terapia biológica en caso de embarazo. Es recomendable que los pacientes y sus médicos discutan en su caso la planificación de embarazo en relación con el uso de estos agentes, y en caso de plantearse, se recomienda requerir consentimiento informado.

3. Insuficiencia cardíaca congestiva

Se debe tener una especial precaución con los antagonistas del TNF α en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva moderada o grave, ya que ésta puede agravarse. En pacientes con insuficiencia cardíaca leve, se debe vigilar atentamente al paciente y suspender el tratamiento en caso de que aparezcan datos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

4. Enfermedad desmielinizante

Se ha descrito casos de enfermedad desmielinizante con agentes anti-TNF α , especialmente con etanercept⁷³; se debería

suspenderlos si aparece un cuadro compatible con proceso desmielinizante o neuritis óptica, y se debe evitar su uso en personas con antecedentes claros de tales procesos.

5. Tumores

En lo que respecta a la aparición de tumores en pacientes tratados con agentes anti-TNF α , la mayor parte de los datos publicados corresponden a pacientes con AR, pero en general no hay evidencia de riesgo incrementado de tumores sólidos más allá de lo esperado⁷⁴⁻⁷⁵. En cuanto a las enfermedades linfoproliferativas^{76,77}, nuevamente el factor de confusión es la enfermedad de base, ya que el riesgo está incrementado en AR graves con alto grado de actividad. Aun cuando se discute un aumento del riesgo en pacientes con antagonistas del TNF α , en clara relación con la dosis⁷⁸, los resultados no son concluyentes si se ajustan los factores de confusión⁷⁴. En cuanto a las espondiloartritis, al menos en EA, no se ha observado este incremento de riesgo atribuible a la enfermedad de base⁷⁹, pero no hay suficientes datos disponibles sobre pacientes expuestos para concluir sobre el riesgo del tratamiento biológico. Por lo tanto, se debe mantener una vigilancia activa a través del registro a largo plazo de pacientes tratados con agentes biológicos (BIOBADASER). En cualquier caso, siempre que haya sospecha clínica, los pacientes con EsP deben ser estudiados para evaluar la aparición de enfermedades malignas.

6. Otros

Se ha descrito citopenias hematológicas (leucocitopenia, trombocitopenia, anemia aplásica) en pacientes tratados con agentes anti-TNF α . No se recomienda su utilización en caso de citopenia. Si ésta apareciese durante el tratamiento, se recomienda suspenderlo y buscar otras causas posibles antes de imputarla a la terapia biológica.

En pacientes tratados con agentes anti-TNF α se ha detectado diversos autoanticuerpos, así como cuadros clínicos similares al lupus inducido por fármacos⁸⁰, incluidos pacientes con EA⁸¹. Si aparece clínica de lupus, se recomienda suspenderlos y tratar los síntomas y signos.

Se ha descrito diversos acontecimientos adversos cutáneos tras exposición a los 3 agentes disponibles, predominantemente infecciones, eccemas y erupciones relacionadas con fármacos, entre las que se incluye la vasculitis⁸². Paradójicamente, se ha descrito la aparición de novo de psoriasis cutánea, fundamentalmente palmoplantar, así como la exacerbación o el cambio de morfología de las lesiones psoriásicas preexistentes⁸³, por lo que es importante conocer esta complicación. Finalmente, dado el aumento de riesgo de tumores cutáneos no melanocíticos en pacientes con psoriasis tratados de forma prolongada con PUVA y/o ciclosporina A, se recomienda valorar cuidadosamente la indicación en pacientes con estos antecedentes⁸⁴.