

## III Actualización del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre terapia biológica en la artritis reumatoide

Vicente Rodríguez-Valverde, Rafael Cáliz Cáliz, José M. Álvaro-Gracia Álvaro, José L. Marengo de la Fuente, Juan Mulero Mendoza, Jesús Tornero Molina, J.L. Andréu Sánchez, F.J. Ballina García, E. Batlle Gualda, J.D. Cañete Crespillo, J. Carbonell Abelló, L. Carreño Pérez, M. Figueroa Pedrosa, J. Gómez-Reino Carnota, T. González García, A. Laffon Roca, E. Martín Mola, E. Pascual Gómez, R. Sanmartí Sala, J.M. Salazar Vallinas y J. Valverde García

### Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una sinovitis crónica que en España afecta al 0,5% de la población adulta<sup>1</sup>. En la mayoría de los pacientes el curso es progresivo y conduce a la lesión estructural articular, el deterioro funcional, la disminución de la calidad de vida y un aumento de la morbilidad y la mortalidad.

El tratamiento de la AR debe dirigirse a disminuir al mínimo la actividad inflamatoria, evitar la progresión de la lesión estructural articular y sus consecuencias. Aunque los antiinflamatorios no esteroideos proporcionan un alivio sintomático, los agentes que en estudios controlados han demostrado capacidad para enlentecer o detener la progresión de la AR son los fármacos anti-reumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), entre los que cabe destacar por su eficacia y rapidez de acción el metotrexato (MTX), la sulfasalazina y la leflunomida. En los últimos años, la demostración de que el tratamiento precoz de la AR con FAME ofrece mayores posibilidades de modificar el curso de la enfermedad para mejorar su pronóstico ha sido uno de los mayores avances terapéuticos<sup>2,3</sup>. Por ello, un diagnóstico precoz y un tratamiento lo suficientemente intensivo que permita alcanzar los mayores beneficios en el menor tiempo posible constituyen actualmente principios básicos del tratamiento de la AR.

Actualmente está bien establecida la eficacia de los agentes biológicos, tanto en AR resistentes a los FAME

como en el caso de los antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF), en los pacientes con AR de inicio reciente.

Es evidente que la disponibilidad cada vez mayor de agentes biológicos ha mejorado sensiblemente nuestra capacidad de inducir remisión en muchos pacientes con AR y de modificar significativamente su evolución en otros. No obstante, por su alto coste y la todavía limitada información sobre sus posibles efectos secundarios a largo plazo, es necesario evitar su uso indiscriminado. Por ello es aconsejable integrar su uso dentro de una estrategia terapéutica de la enfermedad en general. El presente Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología (SER) es una actualización del último documento elaborado con los mismos fines en 2004<sup>4</sup>. Estas recomendaciones deben servir de referencia tanto para los reumatólogos como para todos quienes, desde otras posiciones, tengan interés en el tratamiento de la AR.

### Dosis y pautas recomendadas de los FAME más relevantes

Aunque todos los FAME han demostrado en mayor o menor grado su eficacia en estudios controlados, el Panel considera como FAME más relevantes, atendiendo a su rapidez de acción, eficacia clínica, influencia en la evolución de las lesiones radiográficas y tolerabilidad, el MTX, la sulfasalazina y la leflunomida. Esta opinión no excluye la utilización de otros FAME, como los antipalúdicos, el aurotiomalato sódico o la ciclosporina, pero no se debe considerar indispensable su uso antes de instaurar la terapia biológica.

Correspondencia: Secretaría de la Sociedad Española de Reumatología. Marqués del Duero, 5, 1.ª Planta. 28001 Madrid. España.

Los miembros del Panel recomiendan, por orden alfabético, las siguientes pautas para conseguir el objetivo terapéutico, especificado en un apartado posterior:

1. *Leflunomida*: 20 mg/día durante 3 meses, sin necesidad de una dosis inicial de carga de 100 mg/día durante los primeros 3 días. En caso de remisión, intolerancia o efectos adversos con esta dosis estándar, se puede disminuir a 10 mg diarios.

2. *Metotrexato en escalada rápida de dosis*: 7,5 mg semanales durante el primer mes. Si al mes persiste la artritis en cualquier localización, se aumenta a 15 mg semanales. Si al mes todavía persiste la artritis, se aumenta a 20 mg. Si tras 2 meses con una dosis de 20 mg semanales (o en caso de intolerancia a 20 mg, la dosis máxima tolerada por el paciente) no se ha obtenido el objetivo terapéutico, está indicado el cambio de tratamiento. En pacientes con buena tolerancia y respuesta insuficiente, se puede considerar aumentar la dosis hasta 25 mg semanales. En caso de ineficacia con MTX oral, el clínico puede considerar, por su mayor biodisponibilidad, la posibilidad de administrarlo por vía subcutánea. Se recomienda añadir suplementos de ácido fólico (5-10 mg semanales).

3. *Sulfasalazina*: 2 g diarios durante 3 meses.

### Agentes disponibles en terapia biológica

Actualmente disponemos de 3 antagonistas del TNF: la proteína de fusión con el receptor soluble (etanercept) y 2 anticuerpos monoclonales (infliximab y adalimumab). En estudios controlados los 3 han demostrado una alta eficacia en mejorar los parámetros clínicos de actividad y producen el entretardamiento o la detención de las lesiones radiográficas en un elevado porcentaje de pacientes con AR rebelde al tratamiento convencional con FAME<sup>5-7</sup>. Además, estudios controlados en pacientes con AR de inicio reciente han demostrado que el tratamiento precoz con cualquier antagonista del TNF, especialmente si se lo combina con MTX, es capaz de inducir remisión duradera en una proporción de pacientes considerable, así como evitar el desarrollo de lesiones radiográficas o de detener su progresión; a este respecto, son más eficaces que el tratamiento con MTX en escalada rápida de dosis hasta 20 mg semanales en 2 meses<sup>8-10</sup>. No hay datos que avalen la superioridad de un antagonista del TNF sobre otro, por lo que la elección concreta depende del criterio médico y de las circunstancias particulares de cada paciente. No obstante, se quiere llamar la atención sobre sus diferentes estructura, antigenicidad y mecanismos de acción, por lo que la falta de respuesta a uno de ellos no implica en modo alguno la ineficacia de otro. En este sentido existen datos que demuestran que unos pacientes que no han respondido a un antagonista del TNF pueden responder satis-

factoriamente a otro. Por ello, el Panel considera que los 3 antagonistas del TNF son necesarios y no sustituibles entre sí. Aunque el adalimumab y el etanercept se pueden administrar en monoterapia, recientes estudios controlados y a doble ciego con etanercept y adalimumab<sup>8,10,11</sup> indican que ambos son más eficaces cuando se administran junto con MTX en dosis altas (15 a 20 mg semanales). Por otra parte, también se recomienda el adalimumab combinado con MTX. Por tanto, la combinación de antagonistas del TNF con MTX en dosis terapéuticas es actualmente la pauta más aconsejable, a no ser que el paciente presente toxicidad o intolerancia al MTX. Aunque no existen estudios controlados que demuestren que la combinación de un FAME distinto del MTX con antagonistas del TNF mejore su eficacia, en pacientes con intolerancia al MTX en que se pretende completar la respuesta a un antagonista del TNF, es práctica frecuente combinarlo con leflunomida<sup>12</sup> u otro FAME, aunque en un estudio controlado el tratamiento combinado con salazopirina y etanercept no fue más eficaz que el etanercept en monoterapia.

Otro agente disponible, el anakinra, la forma humana recombinante del antagonista del receptor de la interleucina (IL) 1, ha demostrado su eficacia frente a placebo tanto en su acción contra los síntomas de la AR como en su progresión radiográfica<sup>13</sup>. Aunque nunca se lo ha comparado en estudios controlados con los antagonistas del TNF, por los datos publicados existe la percepción generalizada de que su eficacia es inferior. Por otra parte, parece interesante resaltar que en la enfermedad de Still tanto del niño como del adulto, en la que a veces la respuesta tanto a FAME como a antagonistas del TNF es insatisfactoria, observaciones no controladas indican una gran eficacia del anakinra<sup>14,15</sup>. De hecho, muchos clínicos tienen la impresión, no demostrada hasta ahora por la falta de estudios controlados, de que el anakinra sería el agente biológico de elección en pacientes con enfermedad de Still rebelde al MTX.

Existen 2 nuevos agentes en avanzado grado de desarrollo clínico para su indicación en AR: *a)* el rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico, específico contra el CD20, molécula expresada en la superficie de las células B, que produce una depleción selectiva de células B de larga duración, y *b)* el CTLA4-Ig (abatacept), que es una proteína de fusión constituida por el receptor CTLA4 unido a IgG humana, que inhibe la unión del B7 con el CD80, e interfiere así con la llamada segunda señal necesaria para la activación de los linfocitos T. En estudios controlados, ambos agentes han demostrado su eficacia en pacientes con AR rebelde al MTX<sup>16,17</sup>, así como en pacientes con AR activa pese a tratamiento con antagonistas del TNF o en los que se los había suspendido por intolerancia o efectos secundarios<sup>18-21</sup>.

Estos 3 últimos agentes son potencialmente útiles como terapia biológica inicial en pacientes en que esté

contraindicado el tratamiento con antagonistas del TNF (enfermedades desmielinizantes, insuficiencia cardíaca).

Actualmente, por su mayor tendencia a producir infecciones graves o la falta de información suficiente al respecto, se desaconseja la combinación de un antagonista del TNF con cualquier otro agente biológico.

### Evaluación clínica, funcional y radiográfica de la artritis reumatoide

Los miembros del Panel recomiendan que el conjunto mínimo de parámetros que se debe medir en todos los pacientes para evaluar la actividad de la enfermedad y así poder determinar sobre bases objetivas si se ha conseguido el objetivo terapéutico son: *a)* el número de articulaciones dolorosas y tumefactas; *b)* el dolor evaluado por el paciente mediante una escala visual analógica (EVA); *c)* una evaluación general de la enfermedad efectuada de forma independiente por el médico y el paciente, también mediante EVA, y *d)* los reactantes de fase aguda: velocidad de sedimentación globular (VSG) y concentraciones de proteína C reactiva.

Es aconsejable la evaluación de la capacidad funcional mediante el HAQ (Health Assessment Questionnaire) de 20 ítems<sup>18</sup>, aunque otros cuestionarios también pueden ser útiles<sup>19</sup>, así como realizar una evaluación periódica del daño estructural. A este respecto se recomienda realizar una radiografía de manos y pies, así como de cualquier otra articulación especialmente afectada, cada año durante los primeros 3 o 4 años de evolución de la enfermedad, o cuando se inicie tratamiento con algún agente biológico. Además de su lectura cualitativa habitual, se recomienda utilizar un método cuantitativo simplificado como el SENS (Simple Erosion Narrowing Score), que evalúa la presencia o ausencia de erosiones en manos y pies<sup>22</sup>.

Cada decisión terapéutica debe precederse de una evaluación de la respuesta al tratamiento actual, obtenida preferentemente mediante determinación de los elementos que forman el DAS28: número de articulaciones dolorosas y tumefactas (sobre 28 articulaciones), VSG y evaluación global de la enfermedad efectuada por el paciente. En tanto no se haya conseguido el objetivo terapéutico expuesto en el siguiente apartado, las evaluaciones deberán realizarse al menos cada 3 meses. Una vez conseguido dicho objetivo, este intervalo puede ampliarse, pero se recomienda que no sea superior a 6 meses.

Para facilitar en la práctica clínica la evaluación sistematizada de los pacientes con AR y la toma de decisiones terapéuticas siguiendo los criterios estandarizados propuestos, el Panel recomienda establecer clínicas específicas para su tratamiento en las unidades de reumatología.

### Objetivo terapéutico en la artritis reumatoide

En ausencia de curación, por ahora utópica en la AR, el objetivo del tratamiento es conseguir la remisión de la enfermedad, lo que sin duda ahora es posible en una proporción de enfermos importante. En los pacientes en que no se obtiene una remisión, como alternativa se debe aspirar a obtener el mejor control de su actividad posible. Por ello, en ausencia de remisión, el Panel considera que como mínimo la mejoría obtenida debe resultar en una disminución de la actividad inflamatoria suficiente para: *a)* obtener un alivio sintomático significativo para el paciente; *b)* preservar su capacidad funcional tanto para sus actividades cotidianas como para mantener la capacidad laboral y su calidad de vida; *c)* conseguir retrasar o detener la lesión estructural articular, y *d)* prevenir la comorbilidad y la mortalidad relacionadas con la AR.

Para facilitar las decisiones terapéuticas, los miembros del Panel consideran fundamental establecer un grado máximo permisible de actividad de la AR. Tales grados deben ser cuantitativos, reproducibles y de fácil aplicación en la práctica clínica. En este sentido el Panel acordó que cuando no se consigue la remisión, un objetivo terapéutico razonable es alcanzar un bajo grado de actividad, definido como un DAS28 < 3,2<sup>23</sup> o, en su defecto, un máximo de 5 articulaciones tumefactas y dolorosas (sobre 66 y 68 articulaciones, respectivamente). No obstante el Panel considera que, incluso si se ha alcanzado estos parámetros genéricos de mejoría, no se habría alcanzado el objetivo terapéutico y por tanto está indicado el cambio de tratamiento en pacientes con progresión significativa de las lesiones radiográficas o si existe inflamación persistente, no resuelta con medidas locales, en articulaciones de especial importancia funcional para el paciente. Cuando en la AR se instaure tratamiento con FAME en monoterapia o en combinación, o se inicie terapia biológica, no conseguir el objetivo terapéutico es indicación de cambio de tratamiento.

En su análisis del problema terapéutico que representa la AR, el Panel considera que, del conjunto de enfermos con AR, es aconsejable diferenciar la situación de los pacientes con AR de inicio reciente o que no han sido tratados con FAME de los demás enfermos con AR previamente tratados con estos agentes. Por ello la estrategia terapéutica en estas dos situaciones se expone por separado.

### Consideraciones sobre el tratamiento inicial de la artritis reumatoide

Existe evidencia de que cuanto más enérgico y precoz sea el tratamiento, mejores resultados se obtienen<sup>2,3,24,25</sup>. De hecho, la respuesta al tratamiento iniciado a los

3 meses de evolución es muy superior a la obtenida cuando éste se retrasa hasta los 12 meses<sup>3</sup>. Por tanto, la necesidad de instaurar tratamiento con FAME tan pronto como se ha establecido el diagnóstico clínico de AR, a fin de evitar su progresión, está firmemente establecida. La mayor objeción al tratamiento precoz con FAME es la posibilidad de tratar como AR a pacientes con poliartritis transitoria, pero, en todo caso, una poliartritis que persiste más de 12 o 14 semanas tiene una alta probabilidad de ser persistente. Por ello, aunque no cumplan los criterios de clasificación para AR del American College of Rheumatology, y teniendo en cuenta su alta probabilidad de que se trate de las fases iniciales de una AR, el Panel considera justificado iniciar en estos pacientes tratamiento con FAME.

La terapia modificadora de enfermedad debe ajustarse de forma ágil y con seguimiento estrecho, con el fin de: *a)* inducir remisión lo más precozmente posible, y *b)* identificar rápidamente los casos resistentes a la terapia inicial. Existe evidencia de que un seguimiento estrecho y riguroso de la actividad inflamatoria de la enfermedad en sus fases iniciales es capaz de inducir remisión en un elevado porcentaje de pacientes<sup>26,27</sup>, con lo que mejora el pronóstico funcional a medio y largo plazo.

Para facilitar el acceso rápido de los enfermos con AR de inicio reciente a un tratamiento correcto, el Panel considera de importancia crucial que las unidades de reumatología establezcan los mecanismos necesarios de comunicación con los centros de salud para agilizar la referencia de los pacientes con artropatías inflamatorias, con el fin de confirmar en su caso el diagnóstico de AR e instaurar tratamiento con FAME lo antes posible. Se considera que se debe remitir lo antes posible al reumatólogo (para que éste los atienda) a los enfermos con un cuadro articular inflamatorio, pero nunca más tarde de 3 meses desde el inicio de los síntomas. Para que las unidades de reumatología puedan atender con la deseable rapidez y eficacia a estos pacientes, el Panel recomienda establecer consultas de artritis precoz en dichas unidades.

### **Indicaciones de terapia biológica en pacientes no tratados previamente con FAME**

Antes de utilizar la terapia biológica en pacientes con AR, los miembros del Panel consideran necesario instaurar un tratamiento adecuado con FAME. En este sentido, el Panel considera necesario el tratamiento con al menos uno de los FAME más relevantes, según las pautas ya especificadas, bien en monoterapia, bien en combinación, y recomienda por su eficacia especialmente la utilización de metotrexato en escalada rápida de dosis. Se debe considerar candidatos a terapia biológica a los pacientes en que el tratamiento con al menos uno de los FAME más relevantes no haya conseguido

el objetivo terapéutico o se haya tenido que suspenderlo por toxicidad o intolerancia. Dada la evidencia disponible de que los agentes anti-TNF inducen una rápida supresión de la inflamación y poseen una mayor eficacia que los FAME en el deterioro radiológico, el Panel considera justificado evaluar la posibilidad de iniciar directamente el tratamiento con un agente anti-TNF en combinación con metotrexato, o en monoterapia en caso de contraindicación a este último, en pacientes con AR de inicio reciente en quienes se sospeche una evolución especialmente agresiva<sup>28</sup>.

### **Indicaciones de terapia biológica en pacientes previamente tratados con FAME**

En los pacientes previamente tratados con FAME, antes de iniciar terapia biológica, el Panel considera que se debe comprobar si han sido tratados correctamente de acuerdo con las dosis y pautas recomendadas en este documento y proceder según la situación en cada caso:

1. Si ha sido tratado correctamente y no se ha alcanzado el objetivo terapéutico, se recomienda iniciar terapia con un antagonista del TNF, siempre que sea posible combinado con MTX en dosis terapéuticas.
2. Si no ha sido tratado correctamente, se recomienda, antes de considerar el tratamiento con antagonistas del TNF, completar o reiniciar el tratamiento con FAME siguiendo las pautas recomendadas.
3. En el caso particular de los pacientes en que la AR hubiese entrado en remisión con un FAME concreto, se hubiese suspendido éste y la enfermedad se hubiese reactivado, se recomienda un nuevo ciclo de tratamiento con el FAME que indujo remisión, antes de considerar la terapia con antagonistas del TNF.

### **Evaluación de la respuesta y modificaciones del tratamiento en pacientes en terapia con antagonistas del TNF**

Una vez iniciado el tratamiento con antagonistas del TNF, se debe evaluar la respuesta terapéutica a los 4 meses. Si con el agente utilizado se obtiene el objetivo terapéutico, se continúa el tratamiento de forma indefinida y se realiza cada 3-6 meses las evaluaciones anteriormente indicadas.

Si a los 4 meses de iniciado el tratamiento no se ha conseguido el objetivo terapéutico o el paciente deja de responder posteriormente, el Panel recomienda:

1. Si el antagonista del TNF está siendo utilizado en monoterapia, antes de cambiar a otro agente biológico se puede considerar la posibilidad de añadir al tratamiento MTX con escalada rápida de dosis.

2. Si el antagonista del TNF está siendo utilizado en combinación con MTX, se puede considerar las siguientes opciones, aunque no hay datos sobre la superioridad de una determinada opción: *a)* cambiar a otro antagonista del TNF, independientemente de que se trate de anticuerpo monoclonal o receptor soluble<sup>29,30</sup>; *b)* si está en tratamiento con infliximab, se puede aumentar la dosis y/o acortar el intervalo de administración<sup>31</sup>, y *c)* cambiar alguno de los agentes en desarrollo, eficaces en una cierta proporción de pacientes con resistencia a los agentes anti-TNF (abatacept, rituximab) o anakinra. Si el paciente lo tolera, es preferible administrar cualquiera de estos 3 agentes conjuntamente con MTX.

Si una vez agotadas las opciones de tratamiento con agentes biológicos no se ha alcanzado el objetivo terapéutico, pero el paciente y el médico observan una mejoría superior al 20% en la evaluación global de la enfermedad, y dado que ya se han 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 para ese paciente.

### Evaluación previa y vigilancia del paciente en terapia anti-TNF

Es imprescindible que el médico conozca detalladamente la ficha técnica de los agentes disponibles y se ajuste a sus recomendaciones. Aunque el perfil de seguridad no es exactamente igual en las diferentes opciones de terapia biológica, con la información disponible actualmente, el Panel considera que las siguientes recomendaciones son aplicables a todos los pacientes que vayan a comenzar tratamiento biológico.

La presencia de 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, remplazo protésico. En pacientes con AR en terapia biológica que vayan a ser sometidos a cirugía mayor, se aconseja suspender temporalmente dicho tratamiento, aunque no se han publicado datos específicos al respecto. En cualquier caso, para los antagonistas del TNF se considera suficiente interrumpirlo durante 2-4 semanas antes y después de la intervención.

Se recomienda una especial precaución en pacientes con infección por el virus B de la hepatitis y en tratamiento con bloqueadores del TNF, pues se ha descrito tanto insuficiencia hepática no precedida por anomalías en la función hepática, así como que la reactivación de la in-

fección se puede prevenir con tratamiento antiviral profiláctico<sup>32,33</sup>.

En lo que respecta al virus de la hepatitis C y el tratamiento con bloqueadores del TNF, hay comunicaciones que indican que no hay deterioro de la función hepática o aumento de la carga viral<sup>34</sup>, y se ha descrito incluso mejoría en algunos test funcionales<sup>35</sup>. No obstante, 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 biológicos<sup>36</sup>, preferentemente antes de iniciarlo<sup>37</sup>. En el caso de la vacuna antigripal, hay que evitar la vacuna con virus atenuado, disponible en algunos países.

Se han descrito infecciones bacterianas graves en pacientes tratados con agentes anti-TNF<sup>38,39</sup>, 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, sobre todo con los anticuerpos monoclonales<sup>40,41</sup>.

El Panel considera obligado excluir en todo paciente que vaya a iniciar tratamiento biológico la existencia de tuberculosis activa o contacto reciente con enfermos con 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 el PPD es positivo, considerando como tal en estos pacientes con AR una induración  $\geq 5$  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  $\geq 5$  mm, se considera igualmente que el paciente tiene una infección tuberculosa latente<sup>42,43</sup>. Puesto que en individuos vacunados con bacilo de Calmette-Guerin es imposible saber si un PPD positivo es consecuencia de la vacuna o indicativo de infección tuberculosa latente, se debe 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 po-

sitivo, y *d*) lesiones residuales en la radiografía de tórax. Además, es preciso hacer una vigilancia mantenida en pacientes en tratamiento con agentes anti-TNF 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. 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.

La pauta de elección para el tratamiento de la infección tuberculosa latente<sup>44</sup> es con isoniazida (5 mg/kg/día hasta un máximo de 300 mg diarios) con suplementos de vitamina B<sub>6</sub>, 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 BIOBADASER<sup>45</sup> 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 han descrito otras infecciones oportunistas, como listeriosis, aspergilosis diseminada<sup>46-48</sup>, y otras poco frecuentes en España, como histoplasmosis y coccidioidomicosis<sup>49,50</sup>. 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.

Respecto del embarazo y la lactancia, no parece que las tasas de recién nacidos normales y de abortos difieran de las de la población general<sup>51,52</sup>. Aun así, por ahora se debería desaconsejar el embarazo y la lactancia, así como suspender el tratamiento con agentes anti-TNF 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.

Se debe tener una especial precaución con los antagonistas del TNF en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva moderada o grave, ya que ésta puede agravarse. Como ya se ha indicado, en estos casos los otros agentes biológicos (anakinra, abatacept y rituximab) son una opción terapéutica interesante. 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.

Se han descrito casos de enfermedad desmielinizante con agentes anti-TNF, especialmente con etanercept<sup>53</sup>; 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.

En lo que respecta a la aparición de tumores en pacientes tratados con agentes anti-TNF, no hay evidencia de riesgo incrementado de tumores sólidos más allá de lo esperado en pacientes con artritis reumatoide con un alto grado de actividad. Existen datos discordantes en lo referente a enfermedades linfoproliferativas<sup>54,55</sup>, por lo que 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 AR deben ser investigados para evaluar la aparición de enfermedades malignas.

Se han descrito citopenias hematológicas (leucocitopenia, trombocitopenia, anemia aplásica) en pacientes tratados con agentes anti-TNF. 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 se han detectado diversos autoanticuerpos, así como cuadros clínicos similares al lupus inducido por fármacos<sup>56,57</sup>. Si aparece clínica de lupus, se recomienda suspenderlos y tratar los síntomas y signos.

En cuanto a la seguridad de rituximab y abatacept, aunque hay una amplia experiencia con rituximab en su indicación aprobada para el linfoma<sup>55</sup>, la experiencia con ambos en la artritis reumatoide se limita a la información procedente de los ensayos clínicos.

## Consideraciones finales

La AR es una enfermedad grave, pero afortunadamente los recursos terapéuticos disponibles hacen posible inducir remisión en una proporción de pacientes considerable. Incluso cuando no se consigue la remisión, es posible obtener una importante mejoría clínica y, en la mayoría de los casos, enlentecer su evolución. Para optimizar los resultados terapéuticos, el Panel considera de especial importancia que los pacientes con AR tengan la posibilidad de un acceso rápido a tratamiento especializado. Su tratamiento secuencial o en terapia combinada con FAME tiene como objetivo la remisión o al menos el mejor control posible de la enfermedad en el resto de los pacientes. Por ello, la respuesta al tratamiento debe ser evaluada de forma rigurosa y frecuente, con procedimientos estandarizados. No conse-

guir el objetivo terapéutico tras la instauración de tratamiento correcto con al menos un FAME, especialmente MTX en escalada rápida de dosis, es indicador de un curso desfavorable y constituye indicación para la terapia biológica, en la actualidad con antagonistas del TNF fundamentalmente.

Pese a que el Panel considera indicado el tratamiento con antagonistas del TNF fundamentalmente en pacientes rebeldes a los FAME, dada la evidencia disponible de que los anti-TNF inducen una rápida supresión de la inflamación y poseen una mayor eficacia que los FAME sobre el deterioro radiológico, el Panel considera justificado evaluar la posibilidad de iniciar directamente el tratamiento con un agente anti-TNF en pacientes con AR de inicio reciente de la que se sospeche una evolución especialmente agresiva.

La SER es consciente de los cambios rápidos que se están produciendo en el tratamiento de la AR, por lo que considera que las presentes recomendaciones son provisionales y se debe continuar revisándolas periódicamente, conforme aparezca más información sobre los actuales agentes biológicos o se disponga de nuevas opciones terapéuticas.

## Bibliografía

- Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:1040-5.
- Lard LR, Visser H, Speyer I, Van der Horst-Bruinsman IE, Zwiderman AH, Breedveld FC, et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med.* 2001;111:446-51.
- Nell VPK, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with very early rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2004;43:906-14.
- Rodríguez-Valverde V, Álvaro-Gracia JM, Andreu JL, Batlle E, Tornero JL. Segunda actualización del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la Terapia Biológica en la Artritis Reumatoide. *Rev Esp Reumatol.* 2004;31:394-401.
- Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med.* 1999;340:253-9.
- 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;343:1594-602.
- Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara ChA, et al. Adalimumab, a fully Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate. The ARMADA trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48:35-45.
- Bathon JM, Martin RW, Fleischman RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2000;343:1586-93.
- St.Clair EW, Van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3432-43.
- Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, Van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study. A multicenter randomized double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2004;54:26-37.
- Van der Heijde D, Klareskog L, Rodríguez-Valverde V, Codreanu C, Bologsiu H, Melo-Gomes J, et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1063-74.
- Kalden JR, Antoni C, Alvaro-Gracia JM, Combe B, Emery P, Kremer JM, et al. Use of combination of leflunomide with biological agents in treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32:1620-31.
- Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weinblatt ME, Moreland LW, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: Results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2002;46:614-24.
- Fitzgerald AA, Leclercq SA, Yan A, Homik JE, Dinarello CA. Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1794-803.
- Dinarello CA. Blocking IL-1 in systemic inflammation. *J Exp Med.* 2005;201:1355-9.
- Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2004;350:2572-81.
- Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibilia J, Shergy W, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase iib, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2263-71.
- Higashida J, Wun T, Schmidt S, Nagawa SM, Tuscano JM. Safety and efficacy of rituximab in patients with rheumatoid arthritis refractory to disease modifying antirheumatic drugs and anti-tumor necrosis factor-alpha treatment. *J Rheumatol.* 2005; 32: 2109-15.
- Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med.* 2005;353:1114-23.
- Esteve-Vives J, Batlle-Gualda E, Reig A, Grupo para la Adaptación del HAQ a la Población Española. Spanish version of the Health Assessment Questionnaire (HAQ): reliability, validity and transcultural equivalency. *J Rheumatol.* 1993;20:2116-22.
- Batlle-Gualda E, Chalmeta Verdejo I. Calidad de vida en la artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol.* 2002; Supl 1:9-21.
- Van der Heijde DM, Dankert T, Nieman F, Rau R, Boers M. Reliability and sensitivity to change of a simplification of the Sharp/van der Heijde radiological assessment in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 1999;38:941-7.
- Prevoe MLL, Van't Hof MA, Kuper HH, Van Leeuwen MA, Van de Putte BA, Van Riel PLCM. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. *Arthritis Rheum.* 1995;38:44-8.
- Quinn MA, Conaghan PG, Emery P. The therapeutic approach of early intervention for rheumatoid arthritis: what is the evidence? *Rheumatology.* 2001;40:1211-20.
- Boers M. Understanding the window of opportunity concept in early rheumatoid arthritis (review). *Arthritis Rheum.* 2003;48:1771-4.
- Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;364:263-9.
- Goekoop-Ruiterman YP, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, Van Zeben D, Kersten PJS, Hazes JMW, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3381-90.
- Smolen JS, Van der Heijde DM, St.Clair EW, Emery P, Bathon JM, Keystone E, et al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab. *Arthritis Rheum.* 2006;54:702-10.
- Brocq O, Plubel Y, Breuil V, Grisot C, Flory P, Mousnier A, et al. Etanercept - infliximab switch in rheumatoid arthritis 14 out of 131 patients treated with anti TNF. *alpha. Presse Med.* 2002;31:1836-9.
- Hansen KE, Hildebrand JP, Genovese MC, Cush JJ, Patel S, Cooley DA, et al. The efficacy of switching from etanercept to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31:1098-102.
- Vollenhoven RF, Gullstrom E, Brannemark S, Klareskog L. Dose escalation of infliximab in clinical practice: Data from the Stockholm TNF registry. *Arthritis Rheum.* 2001;44 Suppl:S82.
- Oniankita 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.
- 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.

34. Peterson JR, Hsu FC, Simkin PA, Wener MH. Effect of tumor necrosis factor alpha antagonists on serum transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:1078-82.
35. 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.
36. Ellerin T, Rubin RH, Weinblatt ME. Infections and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3013-22.
37. 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.
38. Carmona L, Gómez Reino J, González R. Registro español de acontecimientos adversos en enfermedades reumáticas (BIOBADASER). Informe de la situación a 14 Enero 2005. *Reumatol Clin.* 2005;1:95-111.
39. 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.
40. 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.
41. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Rodríguez-Valverde V, Martín-Mola E, Moreno C, et al, on behalf of the BIOBADASER Group. An active surveillance of rheumatoid arthritis patients treated with tumor necrosis factor inhibitors indicates significant tuberculosis risk increase. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2122-7.
42. Grupo de Trabajo sobre Tuberculosis. Consenso nacional para el control de la tuberculosis en España. *Med Clin (Barc).* 1992;98:24-31.
43. Grupo de Trabajo del área TIR de SEPAR. Recomendaciones SEPAR. Normativa sobre la prevención de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol.* 2002;38:441-51.
44. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:S221-47 (update 2001; 164: 1319-1320.)
45. 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.
46. 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.
47. Slifman NR, Gershon SK, Lee JH, Edwards ET, Braun MM. Listeria monocytogenes infection as a complication of treatment with anti tumor necrosis factor  $\alpha$ -neutralizing agents. *Arthritis Rheum.* 2003;48:319-24.
48. Warris A, Bjorneklett A, Gaustad P. Invasive pulmonary aspergillosis associated with infliximab therapy. *N Eng J Med.* 2001;344:1099-100.
49. Lee JH, Slifman NR, Gherson SK, Edwards ET, Schwieterman WD, Siegel JN, et al. Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor  $\alpha$  antagonists infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2565-70.
50. 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.
51. 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.
52. Antoni CE, Furst DE, Manger B, Lichtenstein GR. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease or rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001;44 Suppl:S152.
53. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ, Sanberg G, Crayton H, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor a therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2862-9.
54. Wolfe 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.
55. 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.
56. 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.
57. Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev.* 2005;31:456-73.