

**GUÍA DE UTILIZACIÓN DE TERAPIAS BIOLÓGICAS EN PACIENTES CON
ENFERMEDADES REUMÁTICAS INFLAMATORIAS
Versión Diciembre 2009**

**Servicio de Reumatología
Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba**

Las terapias biológicas han supuesto una nueva era en el tratamiento de los reumatismos inflamatorios crónicos y aunque la experiencia con estos fármacos es cada vez más amplia y se dispone de suficiente evidencia a partir de estudios controlados su eficacia y seguridad, creemos que es importante disponer de protocolos de actuación con estos nuevos fármacos para evitar su uso indiscriminado y optimizar su uso.

Actualmente están autorizados para ser utilizados en Reumatología:

1) Anti-TNF α :

- INFLIXIMAB (Remicade®), anticuerpo monoclonal quimérico

Anti-TNF α :

- Artritis reumatoide
- Espondilitis anquilosante
- Artritis Psoriásica

- ETANERCEPT (Enbrel®), antagonista del receptor del TNF α :

- Artritis reumatoide
- Artritis psoriásica
- Artritis crónica juvenil

- ADALIMUMAB (Humira®), anticuerpo monoclonal humano
- Anti-TNF α :

- Artritis reumatoide
- Espondilitis anquilosante
- Artritis Psoriásica

2) Inhibidor del Receptor Antagostina de la IL-1:

- ANAKINRA (Kineret®)
 - Artritis Reumatoide
 - Síndromes autoinflamatorios (uso compasivo)

- Enfermedad de Still (uso compasivo)

3) Depleción de linfocitos B: antiCD-20

- RITUXIMAB (Mabthera®)
 - Artritis Reumatoide

4) Inhibición de linfocitos T: CTLA4-Ig

- ABATACEPT (Orencia®)
 - Artritis Reumatoide

5) Inhibición de IL-6:

- TOCILIZUMAB (RoActemra®), en:
 - Artritis Reumatoide

Y se encuentran pendientes de ser aprobados para su uso en España:

A) GOLIMUMAB (Simponi®): anticuerpo monoclonal humano Anti-TNF α

- Artritis Reumatoide
- Artritis Psorásica
- Espondilitis Anquilosante

B) CERTOLIZUMAB PEGOL (Cimzia®): anticuerpo humanizado Anti-TNF α :

- Artritis Reumatoide

Con el objetivo de optimizar la calidad en el proceso de utilización de estos fármacos y protocolizar su uso, y basados fundamentalmente en las recomendaciones nacionales vigentes, que son

“Tercera Actualización del consenso de la sociedad española de Reumatología sobre la terapia con inhibidores del TNF en la artritis reumatoide (2006)”

“Actualización del consenso de la sociedad española de Reumatología para el uso de Anti-TNF α en las espondiloartropatías, incluida la artritis psoriásica”(2007)

junto con las recomendaciones internacionales

“Guidance of the use of etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis”,

“BSR Guidelines for TNF α blockers in adults with AR”,

“Guidance on use of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis”, “Canadian Rheumatology Association consensus on the use of anti-TNF- α directed therapies in the treatment of spondyloarthritis”,

“Internacional ASAS consensus for use of antiTNF agents in patients with ankylosing spondylitis”

y BSR Guidelines for TNF α blockers in Psoriatic arthritis”, de los cuales el Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Reina Sofía y de acuerdo con las Recomendaciones de la Comisión Asesora Central (CAC) de la Subdirección General de farmacia de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, adapta las mismas en los términos que se describen a continuación.

USO DE FÁRMACOS ANTITNF-ALFA EN PATOLOGÍA REUMÁTICA INFLAMATORIA

A) EVALUACIÓN CLÍNICA, FUNCIONAL Y RADIOLÓGICA DE PACIENTES EN TRATAMIENTO CON TERAPIA BIOLÓGICA.

- PROTOCOLO DE INCLUSIÓN:

A todos los pacientes, previamente a su inclusión en terapias biológicas, se les debe realizar:

1.- Historia clínica meticulosa en la que se valoran los criterios de inclusión y exclusión. Además se realiza una anamnesis dirigida a descartar infecciones subyacentes (TBC, Hepatitis B y C), patología previa o actual que suponga un riesgo para dichas terapias, o otros datos sociales que condicionen el tipo de tratamiento.

2.- Exploración física completa

3.- Exploraciones complementarias que incluyen hemograma y bioquímica, incluyendo VSG, PCR y AGA. Autoanticuerpos (ANA, ENA, ACA y Anti DNA), Radiología de tórax (AP y L) y de articulaciones afectos así como Mantoux y Booster.

4.- valoración de la actividad basal según los instrumentos de medida específicos para cada patología.

5.- Firma del consentimiento informado previa explicación detallada de los riesgos y beneficios de dicho tratamiento.

- PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO:

A todos los pacientes se les realiza una valoración bimensual (salvo que presenten efecto adverso o algún acontecimiento que requiera una valoración adicional), que incluye:

1.- Anamnesis sobre tolerancia y detección de posibles efectos secundarios.

2.- Exploración física

3.- Exploraciones complementarias que incluyen hemograma y bioquímica completas incluyendo VSG, PCR.

4.- valoración de la actividad basal según los instrumentos de medida específicos para cada patología.

5.- Cuestionarios de medida de actividad y calidad de vida específicos para cada patología (ver apartados siguientes).

B) GUIAS DE MANEJO PARA TRATAMIENTO CON TERAPIA BIOLÓGICA SEGÚN TIPO DE PATOLOGÍA:

1.- ARTRITIS REUMATOIDE.

Indicación de tratamiento biológico:

Según el consenso establecido por el panel de expertos de la Sociedad Española de Reumatología (Reumatol Clin. 2006;2 Supl 2:S52-9) y las recomendaciones de la British Society for Rheumatology, se consideran candidatos al tratamiento con Anti-TNF α a los pacientes con formas activas de artritis reumatoide (AR), definida como la no consecución de un objetivo

terapéutico deseable, que se ha establecido como una puntuación en el índice DAS28 < 3.2 o, en su defecto, un máximo de 5 articulaciones tumefactas y dolorosas.

Para la evaluación de la respuesta para artritis reumatoide nuestro protocolo recoge los siguientes parámetros, que se incluyen dentro de los criterios de respuesta establecidos por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Liga Europea contra las Enfermedades Reumáticas (EULAR)”:

- Recuento de articulaciones dolorosas e inflamadas, basados en un mínimo de 28 articulaciones (DAS-28).
- Dolor evaluado por el paciente mediante escala analógica visual.
- Evaluación global de la enfermedad efectuada por el médico y el enfermo mediante escala analógica visual.
- Reactantes de fase aguda: VSG, PCR.
- Evaluación de la capacidad funcional, mediante el autocuestionario HAQ.

Estos parámetros permiten calcular el grado de respuesta ACR 20, 50 y 70. La evaluación de la respuesta al tratamiento también se realiza 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. Se considera que el enfermo está activo y que por tanto no se ha conseguido el objetivo terapéutico cuando presenta un DAS28 $> 3,2$ ó en su defecto, un número de articulaciones tumefactas y dolorosas superior a 5.

La no consecución del objetivo terapéutico constituye indicación para cambio de tratamiento Se consideran estos parámetros mínimos para definir un bajo grado de actividad de la enfermedad. Se 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.

La no consecución de este objetivo terapéutico constituye indicación para cambio de terapia o inicio de tratamiento con terapia biológica, en este último caso, se considera que siempre se haya realizado previamente tratamiento con al menos dos FAMEs, salvo contraindicación o intolerancia, bien en monoterapia o en terapia combinada y siempre que uno de ellos sea el metotrexato, no consiguiéndose el objetivo terapéutico o bien que el FAMEs haya tenido que suspenderse por toxicidad o intolerancia. Atendiendo a su rapidez de acción, eficacia clínica, influencia sobre la evolución de las lesiones radiográficas y tolerancia, hemos considerado como FAME más relevante el metotrexato, la sulfasalazina y leflunomida, aunque no se excluye la utilización de otros FAMEs como aurotiomalato sódico, ciclosporina y/o antipalúdicos, en los que su uso no debe considerarse como indispensable antes de instaurar la terapia biológica. Como se desarrollará posteriormente, en general como primera línea de tratamiento biológico se consideraran los antiTNFalfa. 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, hay que resaltar que estos fármacos tienen 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 satisfactoriamente a otro. Por ello, las Sociedades Científicas consideran que los 3 antagonistas del TNF son necesarios y no sustituibles entre sí.

Características diferenciales antiTNFalfa aprobados

	INFLIXIMAB	ETANERCEPT	ADALIMUMAB
CLASE	Anticuerpo monoclonal frente a TNF- α	Receptor soluble del TNF	Anticuerpo monoclonal frente a TNF- α
COMPOSICIÓN	Anticuerpo quimérico	Proteína de fusión recombinante	Anticuerpo monoclonal recombinante
ORIGEN	Humano y murino	Humano	Humano
MECANISMO DE ACCIÓN	Unión al TNF- α soluble en plasma y unido a membrana celular; fijación del complemento	Unión TNF- α y TNF- β solubles en plasma	Unión al TNF- α soluble en plasma y unido a membrana celular; fijación del complemento
DOSIS	3-5 mg/kg de peso las semanas 0, 2 y 6; después cada 4-8 semanas	25-50 mg una o dos veces en semana	40 mg cada 2 semanas
VÍA DE ADMINISTRACIÓN	Intravenosa	Subcutánea	Subcutánea

Fallo al tratamiento estándar: Un paciente será candidato a terapia biológica cuando, tras el tratamiento con al menos 2 de los FAME más relevantes, en monoterapia o en combinación, salvo contraindicación o intolerancia. Las pautas recomendadas de los FAME son:

1. Leflunomida: 20 mg/día durante 3 meses.
- 2.- Metotrexato en escalada rápida hasta 25 mg/sem.
- 3.- Sulfasalazina: 2 gr. diarios durante 3 meses.

También se considerará el inicio de tratamiento biológico si, a pesar de haber logrado el objetivo terapéutico, el paciente presenta progresión radiológica de la enfermedad.

Agentes biológicos disponibles para AR:

- Infliximab: a dosis iv de 3 mg/kg a semana 0, 2 y 6 y después cada 8 semanas. Se aconseja asociarlo al tratamiento con metotrexate para alcanzar mayor eficacia.
- Etanercept: 25 mg sc 2 veces a la semana.
- Adalimumab: 40 mg sc cada 2 semanas
- Anakinra: 100 mg s.c una vez al día

- Rituximab: 2 infusiones intravenosas de 1 g separadas por 15 días cada 6 meses
- Abatacept: 1 infusión iv (500 mg si <60kg, 750 mg si 60-100kg y 1000 mg si > 100 kg) a la semana 0, 2, 4 y cada 4 semanas
- Tocilizumab: 1 infusión iv cada 4 semanas

Dos nuevos fármacos antiTNF tienen indicación en artritis reumatoide, pero están pendientes de aprobación:

- Golimumab: 50 mg sc cada 4 semanas
- Certolizumab pegol: 400 mg sc a las semana 0, 2 y 4, seguido de 200 mg semanal

Protocolo de elección de fármaco biológico:

Como primera línea de tratamiento, el Servicio de Reumatología del H.U. Reina Sofía, siguiendo las recomendaciones nacionales e internacionales, establece el uso de los fármacos Anti-TNF α (ac monoclonales como infliximab, adalimumab, certolizumab pegol y golimumab y antagonistas del receptor como etanercept), para el inicio del tratamiento tras fallo a FAME y MTX. Además de ellos, Tocilizumab ha sido recientemente aprobado también en indicación de primera línea. No obstante, y dado que es un fármaco aún muy novedoso y existen suficientes alternativas similares en eficacia, sería preferible retrasar su empleo para el rescate de pacientes con fracaso a un antiTNF.

Siguiendo nuestra experiencia previa y nuestro histórico de uso de estos agentes, los Anti-TNF α actualmente disponibles (infliximab, etanercept, adalimumab) han demostrado similar perfil de eficacia y seguridad, y además se sabe que los 3 antiTNF poseen estructura, composición y otras características diferenciales entre sí que permite el uso preferencial de cada uno de ellos en determinadas situaciones:

INFLIXIMAB	ETANERCEPT	ADALIMUMAB
▪ Vía intravenosa cada 8	▪ Vía s.c cada 7 días	▪ Vía s.c. cada 15 días

<p>semanas, adecuada para paciente no cumplidor</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Necesidad de respuesta rápida ▪ Paciente que rechaza la autoadministración ▪ Pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales, que condiciona mayor riesgo de sangrado con punciones repetidas vía subcutánea (s.c.) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Paciente que rechaza la administración IV o prefiere la autoadministración para evitar visitas al hospital 	<p>Paciente que rechaza la administración IV o prefiere la autoadministración para evitar visitas al hospital</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪
---	--	---

Los nuevos fármacos Anti-TNF α como golimumab y certolizumab pegol presentan características diferenciales que podrán considerarse dentro de esta primera línea, cuando se encuentren disponibles:

- Golimumab: similar a infliximab, completamente humano, de administración subcutánea mensual
- Certolizumab pegol: seguridad y eficacia en monoterapia, especialmente indicado en pacientes intolerantes a metotrexate.

Por tanto, el reumatólogo tratante propondrá el fármaco que, a su criterio, mejor se adecue al perfil del paciente. En las situaciones donde no exista un motivo preferencial de uso por el clínico respecto a un antiTNFalfa sobre otro, y el clínico no expresa su preferencia, se empleará el fármaco que la Comisión Asesora para el uso de biológicos del S.A.S. decida.

El seguimiento por la CAL de cada uno de los fármacos instaurados se hará según dispone la normativa de las Comisiones Asesoras Central y Local. Una vez iniciado el tratamiento con antagonistas del TNF, se debe evaluar la respuesta terapéutica a los 6 meses. Si con el agente utilizado se obtiene el objetivo terapéutico, se continúa el tratamiento de forma indefinida y se realiza cada 12 meses las evaluaciones del paciente. Puede considerarse en determinados pacientes, valorando de forma individualizada cada caso, realizar reajuste de dosis en pacientes que se encuentren en remisión (definida como

DAS28<2.6) durante, al menos 6 meses, para reducir progresivamente dosis o alargar intervalos de administración (p. ej con infliximab aumentar intervalo de infusión, con etanercept reducir la dosis a 25 mg/sem o alargar el periodo de administración tanto con etanercept como con adalimumab) e incluso, en pacientes en remisión prolongada, plantear la suspensión del fármaco. Si, por el contrario, a los 6 meses de iniciado el tratamiento no se ha conseguido el objetivo terapéutico o el paciente deja de responder posteriormente, se planteará la segunda línea de tratamiento.

Como segunda línea de tratamiento, proponemos varias alternativas sin orden apriorístico:

- Switching entre Anti-TNF α : cambio a un segundo antiTNF
- Cambio a Rituximab
- Cambio a Abatacept
- Cambio a tocilizumab
- Inclusión en ensayos clínicos

Para cambio entre antiTNFalfa consideramos que se tendrán en cuenta las recomendaciones de la Comisión Asesora Central de la Subdirección General de Farmacia. En general, se considera cambio entre anticuerpos y proteína de fusión, salvo en casos en que el motivo de suspensión haya sido intolerancia, en el que se puede considerar cambiar de un anticuerpo a otro. Aunque en las recomendaciones de la SER se propone la posibilidad de aumento de dosis o modificaciones en el intervalo de administración con los antiTNFalfa, en general, y dado que existen numerosas alternativas de tratamiento biológico, consideramos no útil realizar aumentos de dosis o reducción del intervalo de administración en pacientes no respondedores al tratamiento con antiTNFalfa, salvo en situaciones especiales (p.ej, poliartritis simétricas en las que se sospeche que la forma clínica pueda ser psoriásica, aunque no presenten psoriasis cutánea, en los que podríamos considerar administrar dosis de 5 mg/kg para el caso de infliximab).

Como tercera línea de tratamiento, la alternativa más eficiente es Rituximab, pero hay que considerar situaciones clínicas en las que el paciente puede presentar mejor perfil de respuesta con Abatacept o Tocilizumab, como:

- Pacientes FR negativo.
- Infección activa o reciente.
- Pacientes con osteoporosis con fractura vertebrales y/o no vertebrales previas.
- Pacientes diabéticos.
- Patología cardiaca.
- Enfermedades desmielinizantes.

Por tanto, en determinados pacientes con situaciones clínicas especiales como las descritas consideramos priorizar el uso de Abatacept o Tocilizumab en ellos. Preferentemente y por aspectos más conocidos de seguridad, se emplearía Abatacept. No obstante, en los casos en los que la monoterapia sea una alternativa eficaz, el uso de Tocilizumab en primera línea en pacientes en que no sea posible el uso de antiTNF o en segunda, en pacientes que hayan fallado a éstos, será recomendable.

Si una vez agotadas las opciones de tratamiento con los agentes biológicos aprobados 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, se considerará mantener el tratamiento con el agente biológico que el clínico considere de elección para ese paciente, preferentemente el que haya obtenido mejor respuesta clínica.

Criterios de suspensión del tratamiento:

- Efectos adversos: desarrollo de tumores, toxicidad relacionada con el fármaco, embarazo, infección severa (temporal).
- Ineficacia: falta de respuesta tras 3 meses de tratamiento (DAS28 > 3.2 o más de 5 articulaciones dolorosas e inflamadas).

2.- ESPONDILOARTROPATÍAS Y ARTRITIS PSORIÁSICA.

Serían candidatos a tratamiento con terapia biológica aquellos pacientes con el diagnóstico de:

- Espondilitis anquilosante.
- Artropatía o espondiloartropatía psoriásica.
- Artropatía o espondiloartropatía de origen intestinal.
- Espondiloartropatías indiferenciadas
- Espondilorritis Axial
- Artritis reactiva (variante crónica).

SbA axiales

SbA periféricas

El diagnóstico de espondiloartropatía debe estar confirmado de acuerdo a criterios objetivos, como los definidos por el Grupo Europeo de Estudio de las Espondiloartropatías (ESSG) y/o los propuestos por B. Amor y/o los nuevos Criterios ASAS para el Diagnóstico de Espondiloartritis Axial.

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: el receptor soluble del TNF α , etanercept y los anticuerpos monoclonales Anti-TNF α , infliximab y adalimumab. Los tres fármacos están registrados actualmente para el tratamiento de EA y APs resistentes al tratamiento convencional. Actualmente existen publicaciones de casos aislados, que sugieren un papel beneficioso del tratamiento con abatacept en pacientes con espondiloartropatías resistentes o intolerantes a Anti-TNF α .

Agentes biológicos disponibles

Actualmente disponemos de tres antagonistas del TNF*: 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 semana.

- Infliximab: 5 mg/kg de peso en infusión intravenosa a semana 0, 2, 4 y posteriormente 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 uno 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 eficacia. 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 otro. Por todo ello, el panel de expertos de la SER considera 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 se utilizan en monoterapia, sin necesidad de combinarlos con metotrexato 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.

ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

Objetivo terapéutico

El objetivo ideal del tratamiento en la EA es conseguir la remisión de la enfermedad. 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 EVA.

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:

- Cuestionario BASDAI: para medir la actividad de la enfermedad de los pacientes con EA.
- Valoración general de la enfermedad por el paciente en EVA o en EVN (0 a 10 cm).
- 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.
- Índice BASFI: medida de capacidad funcional.

Para las formas axiales, se acordó definir la enfermedad como activa si se cumplen los siguientes requisitos durante un período ≥ 3 meses:

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.

Indicaciones de terapia biológica en las formas axiales de espondilitis anquilosante y artropatía psoriásica.

Están indicados los antiTNF si, tras el uso de al menos 2 antiinflamatorios no esteroideos (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 , habiendo demostrado también eficacia los inhibidores específicos de la ciclooxigenasa 2 (coxib). Si a los 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.

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.

Indicaciones de terapia biológica en las formas periféricas de espondilitis anquilosante y artropatía psoriásica.

En las formas periféricas de la Espondilitis Anquilosante, 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 $\geq 3,2$.

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 TNFalfa 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 espondiloartropatías y en tratamientos biológicos.

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.

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 antiTNF. 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 8.

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, se 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.

ARTRITIS PSORIÁSICA (APs)

Herramientas de evaluación y criterios de actividad de la 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.
- En la afección axial se recomienda los mismos que en EA.
- Si hay afectación entésitica, se recomienda recuento del número de entesis dolorosas según el índice de MASES.
- En las formas poliarticulares: PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria), los criterios ACR20, 50 y 70 y el DAS28.

Criterios de actividad

- Formas poliarticulares:

Aunque el DAS28 no evalúa articulaciones que pueden ser muy importantes en la APs como las IFD o las de los pies, actualmente se considere el DAS28 como la mejor opción para valorar las formas poliarticulares de la APs en la práctica clínica. En este sentido, se ha acordado considerar para este tipo de artritis como criterio de actividad un DAS28 $\geq 3,2$ durante un período ≥ 3 meses

- Formas oligoarticulares/entesitis (≤ 4 localizaciones):

Se considera 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 ≥ 4 cm,; b) elevación de los reactantes de fase aguda (VSG y/o proteína C reactiva) durante un período ≥ 3 meses.

- Para las formas axiales se consideran los mismos criterios expuestos para los pacientes con espondilitis anquilosante.

Objetivo terapéutico

Se 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 APso:

- Metotrexate en escalada rápida hasta dosis máxima de 25 mg/sem durante 2 meses.
- Sulfasalazina: 2-3 g/día durante 3 meses
- Leflunomida 20 mg/día durante 3 meses
- Ciclosporina A: 3-5 mg/kg/día durante al menos 3 meses o, en caso de efectos adversos, la dosis máxima tolerada.

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 glucocorticoides.

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.

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

Valoración de la respuesta terapéutica con los antagonistas del TNF* 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 EA.

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 suficiente 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

Precauciones especiales del uso de antiTNF en APso.

Especial precaución en pacientes tratados con dosis acumuladas de PUVA mayores de 1000 julios (sobre todo si han estado en tratamiento con ciclosporina durante al menos 1 año, ya que tiene mayor riesgo de desarrollo de tumores no melanoma)

3.- ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL (AIJ)

Las siguientes recomendaciones se basan en el protocolo para la prescripción de terapia biológica en niños y adolescentes con AIJ aprobado por el BPRG (British Paediatric Rheumatology Group, abril 2000, revisión junio de 2004).

Indicaciones terapia biológica en AIJ

- Sólo etanercept ha sido aprobado para su uso en niños.
- Etanercept está recomendado en niños y adolescentes de 4 a 17 años con AIJ de curso poliarticular activa, que no haya respondido adecuadamente o haya presentado intolerancia al tratamiento con metotrexate.
- La dosis de etanercept recomendada es 0,4 mg/kg (máximo 25 mg por dosis) dos veces a la semana por vía subcutánea.

Criterios de inclusión

Se consideran candidatos a tratamiento con etanercept:

1. AIJ tipo:

- sistémico
- poliarticular (FR positivo o FR negativo)
- oligoarticular extendida
- psoriásica
- artritis relacionada con entesitis

2. Y las siguientes características:

- ≥ 5 articulaciones inflamadas, y
- ≥ 3 con limitación a la movilidad más dolor, sensibilidad a la palpación o ambas.

Fallo al tratamiento estándar

Antes de la inclusión debe haberse realizado un ensayo terapéutico adecuado metotrexate. Se define ensayo terapéutico adecuado:

- tratamiento durante, al menos, 3 meses a dosis de metorexate parenteral de 20 mg/m² semanal, salvo limitación de la dosis por toxicidad
- ≥ 5 articulaciones activas y ≥ 3 articulaciones con limitación a la movilidad y dolor/sensibilidad.
- enfermedad sólo controlable con altas dosis de esteroides ($> 0,25$ mg/kg/día) y con enfermedad activa (tal y como se ha definido previamente) en los últimos 6 meses.

Criterios de respuesta para AIJ (JRA)

Como medida de la actividad de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento se recomienda usar el score establecido por Gianini y cols. (Arthritis Rheum, 1994), que incluye seis variables:

- Número de articulaciones activas
- Número de articulaciones con limitación a la movilidad
- Valoración global de la enfermedad por el médico
- Valoración global de la enfermedad por el paciente o los padres
- Capacidad funcional mediante CHAQ
- Velocidad de sedimentación globular (VSG)

Definición de mejoría: JRA:

- $\geq 30\%$ en, al menos, 3 de las 6 variables del score de actividad, sin que haya un empeoramiento en $\geq 30\%$ en alguna de las 6 variables.

Definición de fallo a tratamiento

- $\geq 30\%$ de empeoramiento en, al menos, 3 de las 6 variables del score de actividad, y
- $\geq 30\%$ de mejoría en no más de 1 criterio, y
- Al menos 2 articulaciones activas o aumento de 2 unidades en las valoraciones globales.

Criterios de suspensión del tratamiento

El tratamiento debe ser suspendido si aparecen efectos adversos graves (enfermedad maligna, toxicidad severa relacionada con la medicación, embarazo o infección severa) o ineficacia (falta de respuesta tras un mes de tratamiento; a los 6 meses debe haberse conseguido un 30% de mejoría en al menos 3 de las 6 variables del JRA score).

4.- OTRAS ENFERMEDADES:

El TNF α también está implicado en la patogenia de otras enfermedades inflamatorias crónicas. Sin embargo, y dada la menor prevalencia de dichas enfermedades es muy difícil disponer de estudios clínicos amplios que permitan extraer conclusiones definitivas.

Existen evidencias sobre la utilidad de la terapia con Anti-TNF α en determinadas enfermedades en las que han fracasado las terapias propias de dicha patología y en las que el pronóstico de la enfermedad se considera peor que el riesgo que supone el tratamiento con terapias biológicas.

Probablemente los pacientes refractarios al tratamiento convencional con enfermedad de Still del adulto, vasculitis sistémicas, síndrome de Behcet y uveítis parecen los que más claramente se podrían beneficiar del tratamiento con terapias Biológicas. También existen evidencias en determinadas conectivopatías como en el Síndrome de Sjogren, la esclerodermia la dermatomiositis o la enfermedad muscular inflamatoria. Es de destacar el potencial efecto terapéutico en las enfermedades en las que es característica la formación de granulomas como la arteritis de células gigantes, enfermedad de Wegener y la sarcoidosis.