

## Segunda actualización del consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la terapia biológica en la artritis reumatoide

V. Rodríguez-Valverde, J.M. Álvaro-Gracia Álvaro, J.L. Andreu Sánchez, E. Batlle Gualda y J. Tornero Molina, en representación de los miembros del Panel\*.

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, deterioro funcional, disminución de la calidad de vida, aumento de la morbilidad y de la mortalidad. El tratamiento de la AR debe dirigirse a disminuir al máximo la actividad inflamatoria, evitar la progresión de la lesión estructural articular y sus consecuencias. Aunque los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) proporcionan un alivio sintomático, los agentes que en estudios controlados han demostrado su capacidad para entretener o detener la progresión de la AR son los fármacos antirreumáticos 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 mejorando así 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 los principios básicos del tratamiento de la AR. En este contexto, es necesario destacar la eficacia de las nuevas terapias con los agentes antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF), etanercept, infliximab y adalimumab. En estudios controlados, los 3 han demostrado una alta eficacia, ya que mejoran los parámetros clínicos de actividad y producen un entretimiento o detención de las lesiones radiográficas en un porcentaje elevado de pacientes con AR refractaria a tratamiento convencional<sup>4-6</sup>. Además, estudios controlados en pacientes con AR de inicio reciente, han demostrado que el tratamiento tem-

prano, tanto con etanercept como con infliximab, ofrece la posibilidad de evitar el desarrollo de lesiones radiográficas o de detener su progresión en un alto porcentaje de pacientes; a este respecto, son más eficaces que el tratamiento con MTX, en *escalada* rápida de la dosis hasta 20 mg semanales en 2 meses<sup>7,8</sup>.

Las posibilidades terapéuticas en la AR se han visto incrementadas con la disponibilidad del anakinra, la forma humana recombinante del antagonista del receptor de la IL-1. Este agente ha demostrado su eficacia frente a placebo tanto en su acción sobre los síntomas de la AR como sobre su progresión radiográfica<sup>9</sup>.

Aunque la disponibilidad de la terapia biológica (antagonistas del TNF o anakinra), ha mejorado sensiblemente nuestra capacidad para modificar la evolución de la AR, por su alto coste e información todavía limitada 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 global de la enfermedad. El presente Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología (SER) es una actualización del elaborado con los mismos fines el año 2002<sup>10</sup>. Estas recomendaciones deben servir de referencia tanto para los reumatólogos como para todos aquellos que, desde otras posiciones, tengan interés en el tratamiento de la AR.

### Objetivo terapéutico en la artritis reumatoide

El objetivo ideal del tratamiento en la AR es conseguir la remisión de la enfermedad. Puesto que ello es actualmente inalcanzable en la mayoría de los pacientes, como alternativa se debe aspirar a obtener el mejor control posible de su actividad. Como mínimo se considera que la mejoría obtenida con el tratamiento debe resultar en una disminución de la actividad inflamatoria suficiente para obtener un alivio sintomático significativo para el paciente, la preservación de su capacidad funcional para sus actividades cotidianas, incluyendo el mantenimiento de la capacidad laboral y de la calidad de vida, el retraso o detención de la lesión estructural articular, así como la prevención de la morbilidad y mortalidad.

\*Al final del artículo se relacionan los miembros del Panel.

Correspondencia: Secretaría de la Sociedad Española de Reumatología.

Recoletos 9, 1.º A-B. 28001 Madrid. España.

Manuscrito recibido el 5-4-2004 y aceptado el 19-4-2004.

Puesto que el mantenimiento de la actividad de la enfermedad conduce a la lesión estructural articular y a la incapacidad funcional<sup>11</sup>, los miembros del Panel consideran crítico el establecer unos niveles máximos permisibles de actividad de la AR. Dichos niveles deben ser cuantitativos, reproducibles y de fácil aplicación en la práctica clínica. En este sentido, el Panel acordó que en ausencia de remisión de la AR, un objetivo terapéutico deseable es el alcanzar un bajo grado de actividad, definido como un DAS28 < 3,2<sup>12</sup> o, en su defecto, un máximo de 5 articulaciones tumefactas y dolorosas. Cuando en la AR se instaure tratamiento con FAME en monoterapia o en combinación, o bien se inicie terapia biológica, la no consecución del objetivo terapéutico constituye indicación para cambio de tratamiento. El Panel considera que existen circunstancias individuales en que, a pesar de haberse alcanzado los parámetros de mejoría arriba propuestos genéricamente como objetivo terapéutico, estaría sin embargo justificado el progreso en la escala terapéutica y, por tanto, el cambio de tratamiento. Dentro de esta consideración se incluyen entre otros, los pacientes con progresión significativa de las lesiones radiográficas, puesto que esto no ocurre en ausencia de inflamación articular<sup>13</sup>, pacientes con inflamación persistente en articulaciones de especial importancia funcional como caderas y rodillas, o el caso de enfermos como músicos, deportistas o con cualquier otra profesión que requiera una especial destreza de un determinado grupo articular. La persistencia de artritis no resuelta con medidas locales, como la terapia intraarticular, en las articulaciones necesarias para desempeñar su actividad profesional, indica la no consecución del objetivo terapéutico y constituye indicación de cambio de tratamiento.

En su análisis del problema terapéutico que representa la AR, el Panel considera que dentro del conjunto de enfermos con AR, es aconsejable diferenciar la situación de los pacientes diagnosticados recientemente de AR o que no han sido tratados con FAME, de aquellos otros enfermos con AR previamente tratados con estos agentes. Por ello, la estrategia terapéutica en estas 2 situaciones, se expone por separado.

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

Los miembros del Panel recomiendan que el conjunto mínimo de parámetros que se deben 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:

– *Número de articulaciones dolorosas y tumefactas.* Se recomienda realizar recuentos por separado del número de articulaciones dolorosas y tumefactas

basados en un mínimo de 28 articulaciones<sup>14</sup>. Este método ha demostrado ser válido para el cálculo del DAS28<sup>15</sup> propuesto en este documento. En todo caso, el clínico valorará en cada enfermo la necesidad de explorar las articulaciones no incluidas en este recuento. El examen de un mayor número de articulaciones (68 para el dolor y 66 para tumefacción) aportará más información y son aconsejables cuando se puedan llevar a cabo.

– *Dolor evaluado por el paciente.* Se recomienda medir el dolor evaluado por el enfermo con una escala visual analógica (EVA) horizontal de 10 cm, dividida, mediante marcas verticales, en 10 segmentos iguales de 1 cm. Las mediciones se acompañarán con descriptores numéricos del 0 al 10, y en los extremos se indicará ningún dolor (0) y máximo dolor (10).

– *Evaluación global de la enfermedad efectuada de forma independiente por el médico y el enfermo.* Se recomienda utilizar el mismo tipo de EVA anterior, con descriptores numéricos del 0 al 10, aunque en este caso los extremos indicarán muy bien (0) y muy mal (10).

– *Reactantes de fase aguda.* Se recomienda incluir la velocidad de sedimentación globular (VSG) y los valores de proteína C reactiva.

– *Evaluación de la capacidad funcional.* Se recomienda evaluar la función física autopercebida mediante cuestionarios validados. El HAQ (Health Assessment Questionnaire) de 20 ítems<sup>16</sup> parece el más adecuado para su utilización en clínica. Actualmente, se considera que un cambio de 2 pasos en la escala del HAQ (que se puntúa en una escala de 0 a 3 graduada en pasos de 0,125), es decir, una variación de 0,25 puntos, equivaldría a un cambio real o clínicamente significativo<sup>17</sup>. Otros cuestionarios también pueden ser útiles<sup>18</sup>.

– *Evaluación del daño estructural.* Se recomienda realizar una radiografía de manos y pies así como de cualquier otra articulación especialmente afectada, con una frecuencia anual, durante los primeros 3 o 4 años de evolución de la enfermedad, o cuando se inicie tratamiento 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/ausencia de erosiones en manos y pies<sup>19</sup>.

– *Valoración de la calidad de vida relacionada con la salud.* No se hace ninguna recomendación al respecto. En caso de realizarse, su evaluación se hará mediante cuestionarios validados.

Cada decisión terapéutica debe ser precedida 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, 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. Se considera que el enfermo está activo y que por tanto no se ha conseguido el objetivo terapéutico cuando presenta un DAS28 > 3,2 o, en su defecto, un número de articulaciones tumefactas y dolorosas superior a 5. 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 el establecimiento en las unidades de reumatología de clínicas específicas para su tratamiento.

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

El Panel considera que se debe prestar una atención muy especial a los enfermos con un diagnóstico reciente de AR. En este sentido, la necesidad de instaurar tratamiento con FAME tan pronto como se ha establecido el diagnóstico de AR a fin de evitar su progresión, está firmemente establecida<sup>20</sup>. Cuanto más precoz sea la introducción de los FAME mayor será su eficacia y la probabilidad de alcanzar la remisión. Retrasos de sólo unos meses en la iniciación de los FAME, en especial durante los 2 o 3 primeros años de la enfermedad, se acompañan de una menor tasa de respuesta<sup>21</sup>. De forma similar, con el uso de las terapias más efectivas capaces de inducir una mayor reducción de la inflamación articular, se han obtenido los mejores resultados<sup>22</sup>. Por tanto, rapidez y efectividad en el tratamiento de la AR de inicio reciente, contribuirán decisivamente a conseguir los objetivos terapéuticos ya mencionados. La mayor objeción al tratamiento inicial 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<sup>23,24</sup> 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.

Para facilitar el acceso rápido de los enfermos con AR de inicio reciente a un tratamiento correcto, el Panel considera de importancia crucial el 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 los enfermos con un cuadro articular inflamatorio se deben remitir al reumatólogo (y atendidos

por éste) lo antes posible, 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 a estos pacientes, el Panel recomienda el establecimiento en dichas unidades de consultas de artritis precoz.

### **Indicaciones de terapia biológica en pacientes no tratados previamente con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad**

Antes de la utilización de terapia biológica en pacientes con AR, los miembros del Panel consideran necesario instaurar un tratamiento correcto con FAME. En este sentido, el Panel considera necesario el tratamiento con al menos 2 de los FAME más relevantes, según las pautas especificadas en el siguiente apartado. Se considerará que son candidatos a terapia biológica aquellos pacientes en los que el tratamiento con al menos 2 de estos FAME, bien en monoterapia o en combinación y siempre que uno de ellos sea el MTX, no haya conseguido el objetivo terapéutico o bien que alguno de los FAME haya tenido que suspenderse por toxicidad o intolerancia. A este respecto son destacables estudios recientes que demuestran una mayor eficacia de la combinación de 2 o 3 FAME, y siempre uno de ellos es el MTX<sup>25,26</sup>. Por tanto, tras fracaso o intolerancia, con al menos 2 FAME en monoterapia o en combinación, está indicado iniciar terapia biológica. Si no existe contraindicación para su uso, por su eficacia, el Panel recomienda como primera opción los antagonistas del TNF.

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 sobre la evolución de las lesiones radiográficas y tolerancia, el MTX, la sulfasalazina y la leflunomida. Esta opinión no excluye la utilización de otros FAME como aurotiomalato sódico, ciclosporina y/o antipalúdicos, pero su uso no debe considerarse como indispensable antes de instaurar la terapia biológica.

### **Dosis y pautas recomendadas de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad más relevantes**

Los miembros del Panel recomiendan, por orden alfabético, las siguientes pautas para conseguir el objetivo terapéutico:

– Leflunomida: 20 mg/día durante 3 meses, no es necesaria una dosis inicial de carga de 100 mg/día durante los 3 primeros días. En caso de intolerancia o efectos adversos a esta dosis estándar, se puede disminuir a 10 mg diarios.

- Metotrexato en *escalada* rápida de dosis: 7,5 mg semanales durante el primer mes. Si al mes persiste artritis en cualquier localización, se aumentará a 15 mg semanales. Si al mes todavía persiste artritis, se aumentará 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, es indicación de 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 su administración por vía subcutánea<sup>27</sup>. Se recomienda añadir suplementos de ácido fólico (5 mg semanales).
- Sulfasalazina: 2 g diarios durante 3 meses.

### **Consideraciones sobre los 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 (infiximab y adalimumab). No existen datos que avalen la superioridad de un antagonista del TNF sobre otro, por lo que la elección concreta dependerá del criterio médico y de las circunstancias particulares de cada paciente. No obstante, se quiere llamar la atención sobre su diferente estructura y mecanismos de acción, por lo que la falta de respuesta a uno de ellos no implica necesariamente la ineficacia de otro. En este sentido, existen datos que demuestran cómo pacientes que no han respondido a un antagonista del TNF pueden responder satisfactoriamente a otro<sup>28,29</sup>. 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, estudios recientes controlados doble ciego con etanercept e infiximab<sup>8,30</sup> indican que ambos son más eficaces cuando se administran junto con MTX a dosis altas (15 a 20 mg semanales). Por otra parte, el adalimumab también se recomienda asociarlo con MTX. Por tanto, la combinación de antagonistas del TNF con MTX a dosis terapéuticas es actualmente la pauta más aconsejable, a no ser que el paciente presente toxicidad o intolerancia al MTX. No existen estudios que indiquen que la combinación de otro FAME distinto del MTX con antagonistas del TNF mejore su eficacia.

Respecto al anakinra, aunque nunca se 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 el contrario, algunos de los problemas de seguridad observados con los antagonistas del TNF, tales como enfermedad desmielinizante, tuberculosis o insuficiencia cardíaca, no se han detectado hasta

ahora con anakinra, aunque conviene resaltar que la experiencia acumulada con este agente es mucho menor. Por ello, teniendo en cuenta su grado de eficacia y perfil de seguridad, posiblemente diferente, el Panel considera que su principal indicación sería en pacientes en los que están contraindicados los antagonistas del TNF, tales como pacientes con insuficiencia cardíaca o enfermedad desmielinizante. En un estudio muy reciente en 26 pacientes con AR de larga evolución (media 15 años) refractaria a varios FAME así como a antagonistas del TNF<sup>31</sup>, ha demostrado que estos enfermos casi nunca responden a tratamiento con anakinra. Por tanto, este agente no sería una alternativa terapéutica en pacientes con AR de larga evolución refractaria a antagonistas del TNF. La terapia combinada de antagonistas del TNF con anakinra está contraindicada.

### **Indicaciones de terapia biológica en pacientes previamente tratados con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad**

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

- Si se ha tratado correctamente y no se ha alcanzado el objetivo terapéutico, se recomienda iniciar terapia con un antagonista del TNF, asociado siempre que sea posible con MTX a dosis terapéuticas.
- Si no se ha tratado correctamente, se recomienda antes de considerar terapia con antagonistas del TNF, completar o reiniciar el tratamiento con FAME siguiendo las pautas recomendadas.
- En el caso particular de pacientes en los que la AR hubiese entrado en remisión con un FAME concreto, éste se hubiese suspendido 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 tratamiento con antagonistas del TNF, se evaluará la respuesta terapéutica a los 4 meses. Si con el agente utilizado se obtiene el objetivo terapéutico, se continuará el tratamiento de forma indefinida, y cada 3-4 meses se realizarán las evaluaciones anteriormente indicadas.

Si a los 4 meses no se ha conseguido el objetivo terapéutico, o bien el paciente deja de responder

posteriormente, el Panel considera las siguientes opciones:

- Si el antagonista del TNF se está utilizando en monoterapia, antes de cambiar a otro agente biológico se puede considerar la posibilidad de añadir al tratamiento MTX con *escalada* rápida de dosis.
- Si está en tratamiento con etanercept se puede cambiar a otro antagonista del TNF.
- Si está en tratamiento con un anticuerpo monoclonal anti-TNF, también se puede cambiar a otro antagonista del TNF. No obstante, antes también se puede considerar la posibilidad en el caso de infliximab de acortar el intervalo entre infusión a 6 semanas o bien aumentar la dosis a 5 mg/kg por infusión<sup>29</sup>, o si está con adalimumab sin MTX, se pueden acortar los intervalos a una inyección semanal.

Si una vez agotadas las opciones de tratamiento con agentes biológicos no se ha alcanzado el objetivo terapéutico, pero se observa una mejoría superior al 20% en la evaluación global de la enfermedad por el paciente y el médico 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, tanto con antagonista del TNF como con anakinra. La presencia de una infección activa, sistémica o localizada, constituye una contraindicación absoluta para el inicio de terapia biológica. Se aconseja prestar atención a las úlceras por presión en los pies que, como consecuencia de deformidades por el daño estructural articular, presentan frecuentemente los enfermos con AR y que pueden ser asiento de infección local poco evidente clínicamente. El antecedente de infección en una prótesis articular que no se ha retirado es una contraindicación al 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 AR en terapia biológica que se vayan a someter a cirugía mayor se aconseja suspender temporalmente dicho tratamiento, sin que en la bibliografía existan datos específicos al respecto. En cualquier caso, para los antagonistas del TNF se considera suficiente interrumpirlo durante 2 sema-

nas antes y 2 después de la intervención. No existen estudios en humanos sobre la seguridad de los agentes biológicos durante el embarazo y la lactancia, por lo que no deberán emplearse en estas situaciones. También se desconoce su efecto sobre pacientes vacunados con virus atenuados y en pacientes con infección crónica por virus de la hepatitis B, por lo que estas vacunas se evitarán y no se administrarán en pacientes con infección por el virus de la hepatitis B. En lo que respecta al virus de la hepatitis C, se empieza a disponer de datos, procedentes de ensayos clínicos fase II<sup>32</sup>, con un número reducido de pacientes, y de observaciones clínicas en series limitadas<sup>33</sup>, que sugieren que el tratamiento con antagonistas del TNF no modifica la evolución de la infección por el virus de la hepatitis C. Por ello, y con la información actualmente disponible, el Panel considera que en casos concretos en los que se considere que la terapia biológica es la mejor opción terapéutica, se puede iniciar tratamiento con antagonistas del TNF en monoterapia tras una evaluación previa cuidadosa y con un seguimiento estrecho de la evolución de las transaminasas y, si es posible, de la carga viral. Teniendo en cuenta la mayor predisposición a infecciones de los pacientes en tratamiento biológico, se recomienda la vacunación antineumocócica y antigripal en pacientes en tratamiento con estos agentes<sup>34</sup>. En el caso de la vacuna antigripal, se evitará la vacuna con virus atenuado, disponible recientemente en algunos países.

Debe tenerse una especial precaución con los antagonistas del TNF en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva moderada o grave, ya que ésta puede agravarse. En pacientes con insuficiencia cardíaca leve deberá vigilarse estrechamente al paciente y suspenderse en caso de que aparezcan datos sugestivos de empeoramiento de su insuficiencia cardíaca. Se han descrito casos de enfermedad desmielinizante con antagonistas del TNF, especialmente con etanercept<sup>35</sup>. Por todo ello, el Panel, recomienda que en pacientes con AR en los que esté indicada la terapia biológica y se encuentren en insuficiencia cardíaca congestiva moderada o grave, así como en aquellos con historia de enfermedad desmielinizante, se evalúe la posibilidad de indicar anakinra.

Se debe prestar una atención muy especial al posible desarrollo de infecciones durante el tratamiento. En esta situación, su diagnóstico y tratamiento temprano, así como la supresión temporal de la terapia biológica son fundamentales. Especial consideración merece el mayor riesgo de tuberculosis frecuentemente con clínica y localización atípicas, en pacientes tratados con antagonistas del TNF, especialmente con los anticuerpos monoclonales<sup>36,37</sup>. Aunque este riesgo es menor con etanercept y no hay datos al respecto con anakinra, 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, deberá recogerse en la historia clínica la existencia de antecedentes de tuberculosis, posibles contactos recientes con pacientes con tuberculosis, realizar una radiografía de tórax para descartar tuberculosis activa o signos radiográficos consistentes con una antigua infección tuberculosa, así como realizar una prueba de la tuberculina (PPD). Si el PPD es positivo, se considera como tal en estos pacientes con AR una induración  $\geq 5$  mm a las 48-72 h, se considerará que presenta infección tuberculosa latente. Si se detectara anergia o una induración inferior a 5 mm se debe realizar una nueva prueba de tuberculina (*booster*), 1-2 semanas después, especialmente en personas mayores de 50 años. Si a las 48-72 h del *booster* la induración es  $\geq 5$  mm, se considerará igualmente que el paciente presenta infección tuberculosa latente<sup>38,39</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, deberán seguirse las mismas recomendaciones que en los no vacunados. En todo paciente con infección tuberculosa latente, evidenciada por lesiones radiográficas residuales en la radiografía de tórax y/o un PPD positivo, debe instaurarse tratamiento específico antes de iniciar terapia biológica. Se desconoce el intervalo mínimo necesario entre el inicio del tratamiento de la infección tuberculosa latente y el tratamiento con antagonistas del TNF. Aunque se ha recomendado iniciarlo 1 mes antes, probablemente es suficiente un intervalo mucho menor, sólo de días, o incluso iniciar ambos tratamientos simultáneamente. La pauta de elección para el tratamiento de la infección tuberculosa latente<sup>40</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, pues se ha demostrado que el tratamiento durante 6 meses es menos efectivo. En caso de intolerancia a la isoniazida se recomienda rifampicina a dosis de 10 mg/kg/día (máximo de 600 mg diarios) durante 4 meses. Por su mayor riesgo de hepatotoxicidad, el tratamiento con rifampicina a la misma dosis más pirazinamida (15-20 mg/kg/día) durante 2 meses, es actualmente poco recomendable. La efectividad de estas normas para la prevención de reactivación de una infección tuberculosa latente, se ha demostrado en España por la importante disminución de nuevos casos de tuberculosis recogidos en BIOBADASER<sup>41</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 con antagonistas del TNF o anakinra. Si es posi-

ble, el Panel recomienda consultar previamente con un especialista en enfermedades infecciosas la conveniencia de asociar, en un caso concreto, tratamiento de una posible infección tuberculosa latente.

También se han descrito otras infecciones oportunistas como listeriosis, aspergilosis diseminada<sup>42,43</sup> y otras poco frecuentes en España como histoplasmosis y coccidioidomicosis<sup>44,45</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 inmigrante y, en función de su procedencia geográfica, valorar la posible reactivación de infecciones poco habituales en nuestro entorno.

### Consideraciones finales

La AR es una enfermedad grave, aunque el arsenal terapéutico actualmente disponible ha mejorado sensiblemente las posibilidades de detener o al menos enlentecer su evolución. 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 el control de la enfermedad en la mayor cuantía posible, por lo que la respuesta al tratamiento debe ser evaluada de forma rigurosa, con procedimientos estandarizados. La no consecución del objetivo terapéutico tras la correcta utilización de 2 FAME relevantes es indicador de un curso desfavorable y constituye una indicación para la terapia biológica, preferentemente con antagonistas del TNF.

Pese a que el Panel considera indicado el tratamiento con antagonistas del TNF sólo en pacientes refractarios a FAME, a la luz de estudios recientes que demuestran su elevada eficacia clínica y capacidad para prevenir o detener las lesiones radiográficas en pacientes con AR de inicio reciente y marcadores de mal pronóstico<sup>7,8</sup>, en un futuro próximo es probable que algunos enfermos con AR grave e indicadores de mal pronóstico, sean candidatos a terapia con antagonistas del TNF desde el inicio de la enfermedad.

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 que deben continuar revisándose periódicamente conforme aparezca mayor información sobre los actuales agentes biológicos o se disponga de nuevas opciones terapéuticas.

### Miembros del Panel de expertos

J.M. Álvaro-Gracia Álvaro (Madrid), J.L. Andreu Sánchez (Madrid), F.J. Ballina García (Oviedo), E. Batlle Gualda (Alicante), R. Cáliz Cáliz (Granada), J.D. Cañete Crespillo (Barcelona), J. Carbonell Abe-

lló (Barcelona), L. Carreño Pérez (Madrid), M. Figueroa Pedrosa (San Sebastián), J. Gómez-Reino Carnota (Santiago), T. González García (Santa Cruz de Tenerife), A. Laffon Roca (Madrid), J.L. Marenco de la Fuente (Sevilla), E. Martín Mola (Madrid), J. Mulero Mendoza (Madrid), E. Pascual Gómez (Alicante), V. Rodríguez-Valverde (Santander), J.M. Salazar Vallinas (Badajoz), R. Sanmartí Sala (Barcelona), J. Tornero Molina (Guadalajara) y J. Valverde García (Barcelona).

## Bibliografía

1. 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.
2. Van Jaarsveld CHM, Jacobs JWG, Van der Veen MJ, et al. Aggressive treatment in early rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2000;59:468-77.
3. Mottenen T, Hannonen P, Korpela M, et al. Delay in institution of therapy of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:894-8.
4. 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 MTX. *N Engl J Med* 1999;340:253-9.
5. Lipsky PE, Van der Heijde DM, St Clair EW, 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.
6. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, 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.
7. Bathon JM, Martin RW, Fleischman RM, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1586-93.
8. Smolen JS, Emery P, Bathon J, et al. Treatment of early rheumatoid arthritis with infliximab plus methotrexate or methotrexate alone. Preliminary results of the ASPIRE trial. *Ann Rheum Dis* 2003;62(Suppl 1):64.
9. Cohen S, Hurd E, Cush J, 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.
10. Miembros del Panel. Actualización de la Conferencia de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre Terapia Anti-TNF en Artritis Reumatoide. *Rev Esp Reumatol* 2002;29:51-5.
11. Welsing PMJ, Van Gestel AM, Swinkels HL, et al. The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:2009-17.
12. Van Riel PLCM. Provisional guidelines for measuring disease activity in RA clinical trials [editorial]. *Br J Rheumatol* 1992;31:793-4.
13. McGonagle D, Conaghan PH, O'Connor P, et al. The relationship between synovitis and bone changes in early, untreated rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:1706-11.
14. Fuchs HA, Pincus T. Reduced joint counts in controlled clinical trials in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:470-5.
15. Prevoo 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.
16. Esteve-Vives J, Batlle-Gualda E, Reig A, por el 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.
17. Wolfe F, Pincus T. Listening to the patient: a practical guide to self-report questionnaires in clinical care. *Arthritis Rheum* 1999;42:1797-808.
18. Batlle-Gualda E, Chalmeta Verdejo I. Calidad de vida en la artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol* 2002;(Supl 1):9-21.
19. Van der Heijde D, 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.
20. Quinn MA, Conaghan PG, Emery P. The therapeutic approach of early intervention for rheumatoid arthritis: what is the evidence? *Rheumatology* 2001;40:1211-20.
21. Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, et al. Factors predicting the response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. *Arthritis Rheum* 2000;43:22-9.
22. Boers M, Verhoeven AC, Markuse HM, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997;350:309-18.
23. Green M, Marzo Ortega H, McGonagle D, et al. Persistence of mild, early inflammatory arthritis. The importance of disease duration, rheumatoid factor and the shared epitope. *Arthritis Rheum* 1999;42:214-8.
24. Tunn EJ, Bacon PA. Differentiating persisting from self limiting symmetrical synovitis in an early arthritis clinic. *Br J Rheumatol* 1993;32:97-103. In early rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2000;59:468-77.
25. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996;334:1287-91.
26. Kremer JM, Genovese MC, Cannon WC, et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with early rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate: a randomized comparison of efficacy, safety and tolerability compared to methotrexate alone. *Ann Intern Med* 2002;137:726-35.
27. Jundt JW, Browne BA, Fiocco GP, Steele AD, Mock D. A comparison of low dose methotrexate bioavailability: oral solution, oral tablet, subcutaneous and intramuscular dosing. *J Rheumatol* 1993;20:1845-9.
28. Shergy WJ, Phillips RM, Hunt RE, Hernández J. Safety and efficacy of infliximab therapy after etanercept failure: a case series. *Arthritis Rheum* 2001;44(Suppl):S81.
29. Vollenhoven RF, Gullstrom E, Brannemark S, Klareskog L. Dose escalation of infliximab in clinical practice: data from the Stockholm TNF $\alpha$  registry. *Arthritis Rheum* 2001;44(Suppl):S82.
30. Klareskog L, Van der Heijde D, De Jager JP, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;28,363:675-81.
31. Buch MH, Bingham SJ, Seto Y, et al. Lack of response to anakinra in rheumatoid arthritis following failure to tumor necrosis factor  $\alpha$  blockade. *Arthritis Rheum* 2004;50:725-8.
32. Zein NN. The Etanercept Study Group. A phase II randomized, double blind, placebo controlled study of tumor necrosis factor antagonist (etanercept, Enbrel $\text{\textcircled{R}}$ ) as an adjuvant to interferon and ribavirin in naive patients with chronic hepatitis C. 53th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Boston, MA: 2002: Abstract 101808.
33. 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.

34. Ellerin T, Rubin RH, Weinblatt ME. Infections and anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy. *Arthritis Rheum* 2003;48:3013-22.
35. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ, Sanberg G, Crayton H, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 2001;44:2862-9.
36. 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.
37. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Rodríguez-Valverde V, 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.
38. Grupo de Trabajo sobre Tuberculosis. Consenso nacional para el control de la tuberculosis en España. *Med Clin (Barc)* 1992;98:24-31.
39. Grupo de Trabajo del área TIR de SEPAR. Recomendaciones SEPAR. Normativa sobre la prevención de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 2002;38:441-51.
40. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S221-47 (update 2001;164:1319-20).
41. Comité Científico de BIOBADASER. BIOBADASER: informe de situación semestral. *Rev Esp Reumatol* 2003;30:554-64.
42. Slifman NR, Gershon SK, Lee JH, et al. *Listeria monocytogenes* infection as a complication of treatment with anti tumor necrosis factor a-neutralizing agents. *Arthritis Rheum* 2003;48:319-24.
43. Warris A, Bjorneklett A, Gaustad P. Invasive pulmonary aspergillosis associated with infliximab therapy. *N Eng J Med* 2001;344:1099-100.
44. Lee JH, Slifman NR, Gherson SK, et al. Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor  $\alpha$  antagonists infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2002;46:2565-70.
45. Bergstrom L, Tocum DE, Tesser J, et al. Coccidiomycosis (valley fever) occurring during infliximab therapy. *Arthritis Rheum* 2002;46(Suppl 9):S169.