

Original

RECOMENDACIONES DE LA SOCIEDAD PARAGUAYA DE REUMATOLOGÍA SOBRE EL USO DE TERAPIAS BIOLÓGICAS EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

Paloma de Abreu Trigueros¹

¹Sociedad Paraguaya de Reumatología, Asunción, Paraguay

RESUMEN

Fecha de envío
15/03/2015
Fecha de aprobación
15/04/2015

Palabras claves
tratamiento biológico,
artritis reumatoide,
terapia inmune, enfer-
medades autoinmunes,
fármacos, guías

Objetivo: La intención de estas recomendaciones, es la de servir como referencia entre los profesionales de nuestro país, que vayan a utilizar o consideren la utilización de terapias biológicas en el manejo de pacientes con Artritis Reumatoide.

Método: Para la búsqueda del material bibliográfico se utilizaron buscadores como Pubmed y paginas web de distintas sociedades científicas de reumatología a nivel internacional, y se seleccionó según el grado de evidencia. El documento se aprobó por consenso entre los miembros de la Sociedad Paraguaya de Reumatología (SPR).

Resultados: Se realizaron recomendaciones sobre el uso de terapias biológicas para el tratamiento de la artritis reumatoide. Incluyen la evolución de la enfermedad, objetivos terapéuticos, esquema de tratamiento, indicación, evaluación previa, eficacia y vigilancia de posibles eventos adversos.

Conclusiones: Se presentan las recomendaciones de la SPR para el uso de terapias biológicas. Estas recomendaciones no tratan de servir como protocolo de tratamiento, si no mejorar la calidad asistencial y ayudar en la toma de decisiones terapéuticas.

PARAGUAYAN SOCIETY OF RHEUMATOLOGY GUIDELINES ON USE OF BIOLOGIC THERAPIES IN RHEUMATOID ARTHRITIS

ABSTRACT

Keywords
biologic treatment,
rheumatoid Arthritis,
immunotherapy,
autoimmune diseases,
drugs, guidelines

Objective: the aim of these recommendations is to be a reference for rheumatologists and other professionals involved in the treatment of rheumatoid arthritis, who are using or are about to use biologic therapy (BT).

Methods: for the search of bibliographic material a web search was performed using web-databases such as Pubmed and websites of various scientific societies of rheumatology and the data was classified according to quality of evidence. The document was approved by consensus between all the members of the Paraguayan Society of Rheumatology (SPR).

Results: recommendations were produced for use of biological therapy on patients with rheumatoid arthritis. These include: disease evolution, therapeutic objective, treatment plan, indication of BT, risk management before the use of BT, risk management during follow-up, attitude to adverse events, and attitude to special situations.

Conclusions: the SPR recommendations for the use of biologic therapies are presented. These recommendations are not intended to serve as a therapeutic protocol but to improve the quality of care and help in making therapeutic decisions.

Autor para correspondencia
Correo electrónico:
pdeabreut@gmail.com
(P. de Abreu Trigueros)

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad caracterizada por inflamación crónica de las articulaciones. En la mayoría de los casos el curso es progresivo y conduce a daño articular irreversible, lo que causa deterioro funcional de los pacientes, disminución de la calidad de vida y mortalidad progresiva. El tratamiento de la AR debe dirigirse a controlar la actividad inflamatoria, evitar el daño articular y prevenir la discapacidad funcional. El tratamiento de esta enfermedad se basa en la utilización de los denominados fármacos modificadores de la enfermedad (FAME). Estos son los únicos agentes que en estudios controlados han mostrado capacidad para actuar contra las distintas manifestaciones de la AR. Hay dos grandes grupos: FAME tradicionales y los FAME biológicos (terapias biológicas).

La introducción de las Terapias Biológicas en el tratamiento de las enfermedades reumáticas ha representado un cambio drástico en las coordenadas en las que antes se movían las expectativas de resultados tanto por parte el paciente como por parte del médico. Sin embargo estas nuevas terapias no están exentas de efectos secundarios, representan un aumento significativo del gasto farmacéutico y no en todos los casos resultan efectivas. Por estas razones, su indicación debe atenerse a unos criterios llevados a la práctica con la mayor rigurosidad posible y su administración debe realizarse bajo una estrecha monitorización de la aparición de efectos secundarios y de su eficacia. Uno de los mayores avances que se ha producido en los últimos años en la AR es la modificación de la estrategia terapéutica. Ha sido clave el uso precoz de FAME y establecer un objetivo terapéutico concreto, como alcanzar la remisión o grados bajos de actividad de la enfermedad¹. La aplicación de estas estrategias ha sido clave para modificar la evolución de la enfermedad.

La intención de estas recomendaciones es describir los tratamientos biológicos disponibles hasta el momento en Artritis Reumatoide, y sobre todo en nuestro país. Haciendo hincapié en su indicación, evaluación previa, eficacia y vigilancia de posibles eventos adversos. Estas recomendaciones no tratan de servir como protocolo de tratamiento, si no mejorar la calidad asistencial y ayudar en la toma de decisiones terapéuticas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para la búsqueda del material bibliográfico se utilizaron buscadores como PubMed y páginas web de

distintas sociedades científicas de reumatología a nivel internacional. Posteriormente se seleccionaron los distintos artículos, según el nivel de evidencia. Tras la elaboración de un borrador se realizaron reuniones, convocando a todos los socios de la Sociedad Paraguaya de Reumatología, en las cuales se discutieron punto por punto las recomendaciones y posteriormente se aceptaron por consenso.

Fármacos disponibles

Se disponen en la actualidad de los siguientes agentes para el tratamiento de la AR: cinco antagonistas del TNF α (Adalimumab, Etanercept, Certolizumab, Golimumab e Infliximab), un anticuerpo monoclonal contra linfocitos B (Rituximab), un inhibidor de la señal co-estimuladora del linfocito T (Abatacept), un inhibidor del receptor de la interleucina 6 (Tocilizumab), un inhibidor de la interleucina 1 (Anakinra) y un inhibidor oral de la Jan Kinasa (Tofacitinib). La tabla 1 recoge las principales características de estos agentes.

Indicación para iniciar tratamiento en la AR

Hay evidencia que un tratamiento intensivo y precoz mejora la evolución de la AR por lo que se debe iniciar el tratamiento con FAMEs lo antes posible.² Se recomienda iniciar con Metotrexato (MTX) o Leflunomida (LFM) como FAMEs de primera elección. Según la evidencia recogida en la literatura, la asociación de una pauta corta de corticoides puede contribuir a disminuir la progresión radiológica y se establece como terapia puente mientras se consigue el efecto del FAME^{3,4}. Según precise se puede asociar con terapia sintomática con analgésicos y antiinflamatorios. Se recomienda un seguimiento estrecho con controles frecuentes del paciente, para realizar los pertinentes ajustes de tratamiento en estas fases iniciales. El objetivo de ello es alcanzar el objetivo terapéutico lo más precozmente posible e identificar lo antes posible los casos resistentes a la terapia inicial.

En la evaluación de la AR se recomiendan las siguientes medidas: 1. Actividad: Número de articulaciones dolorosas 28 (NAD) y tumefactas 28 (NAT), Valoración global de la enfermedad por el médico (VGM) y el paciente (VGP), Reactantes de fase aguda: VES y PCR. 2. Daño estructural: evaluación radiológica que incluya manos y pies anualmente, durante los primeros años de la enfermedad y cuando se inicien terapias biológicas. 3. Función: HAQ u otros cuestionarios una vez al año^{5,6}.

Tabla 1 Terapias biológicas disponibles para artritis (según ficha técnica*)

Principio activo	Estructura y mecanismo de acción	Posología y administración	Contraindicaciones	Eventos adversos [^]
Abatacept	<ul style="list-style-type: none"> Proteína de fusión Inhibición de la señal co-estimuladora del Linfocito T 	<ul style="list-style-type: none"> Administración intravenosa o subcutánea. Infusión intravenosa durante 30 minutos. Se administra la semana 0, 2 y 4 y a continuación cada 4 semanas. La dosis se ajusta al peso corporal: <60 kg 500 mg, de 60 a 100 Kg 750 mg y >100 kg 1000mg. Subcutánea: dosis de carga IV 10 mg/ Kg, después subcutáneo de forma semanal 125 mg. Se puede pasar de la intravenosa a la subcutánea semanal directamente, cuando correspondiera la siguiente dosis La administración con MTX mejora la respuesta terapéutica 	<ul style="list-style-type: none"> Hipersensibilidad al principio activo o excipientes Infecciones graves o no controladas 	<ul style="list-style-type: none"> Muy frecuentes: cefalea, rash cutáneo Frecuentes: náuseas, herpes infección respiratoria/urinaria
Adalimumab	<ul style="list-style-type: none"> Anticuerpo monoclonal humano recombinante Bloqueo del TNFα 	<ul style="list-style-type: none"> 40 mg/14 días vía subcutánea. Algunos pacientes requieren acortar el intervalo a cada 7-10 días. La adición de MTX puede mejorar la respuesta terapéutica 	<ul style="list-style-type: none"> Hipersensibilidad al principio activo o excipientes TBC activa Infecciones graves Insuficiencia Cardíaca moderada o severa (grado III/IV de NHA) 	<ul style="list-style-type: none"> Muy frecuentes: reacción en el lugar de inyección Frecuentes: cefalea, herpes, infección urinaria/respiratoria, diarrea Poco frecuentes: LES, arritmia, citopenia, TBC, sepsis Raros: ICC, linfoma, Esclerosis múltiple, neoplasia
Anakinra	<ul style="list-style-type: none"> Molécula recombinante no glicosilada versión de IL-1RA Inhibidor de la IL-1 	<ul style="list-style-type: none"> Dosis: 100 mg/día Vía: subcutánea 	<ul style="list-style-type: none"> Hipersensibilidad al principio activo o excipientes o proteínas derivadas de E. Coli IR grave 	<ul style="list-style-type: none"> Muy frecuentes: reacción en el lugar de inyección Frecuentes: neutropenia, infecciones graves
Certolizumab	<ul style="list-style-type: none"> Fragmento Fab de anticuerpo humanizado pegilado Bloqueo del TNFα 	<ul style="list-style-type: none"> 400 mg en las semanas 0, 2 y 4; seguido de una dosis de 200 mg cada 2 semanas. Vía subcutánea Durante el tratamiento se recomienda continuar con MTX 	<ul style="list-style-type: none"> Hipersensibilidad al principio activo o excipientes TBC activa infecciones graves Insuficiencia Cardíaca moderada o severa (grado III/IV de NHA) 	<ul style="list-style-type: none"> Frecuentes: infección, cefalea HTA, hepatitis, exantema, reacción en el lugar de inyección, astenia, pirexia, dolor Poco frecuentes: TBC, tumores sólidos, cáncer de piel no melanoma, LES Raros: linfoma, neumonitis
Etanercept	<ul style="list-style-type: none"> Proteína de fusión humana recombinante compuesta por receptor p75 del TNF y la porción fc de la IgG1 humana Bloqueo del TNFα 	<ul style="list-style-type: none"> 25 mg dos veces a la semana o bien 50 mg una vez a la semana. Vía subcutánea. 	<ul style="list-style-type: none"> Hipersensibilidad al principio activo o excipientes TBC activa infecciones graves Insuficiencia Cardíaca moderada o severa (grado III/IV de NHA) 	<ul style="list-style-type: none"> Muy frecuentes: reacción en el lugar de inyección, infección respiratoria, urticaria cutánea Frecuentes: alergia, anticuerpos Poco frecuentes: Psoriasis, infecciones graves, trombopenia Raros: LES, TBC, pancitopenia
Golimumab	<ul style="list-style-type: none"> Anticuerpo monoclonal humano recombinante Bloqueo del TNFα 	<ul style="list-style-type: none"> 50 mg/mes, el mismo día de cada mes. Vía subcutánea. Debe administrarse de forma conjunta con MTX 	<ul style="list-style-type: none"> Hipersensibilidad al principio activo o excipientes TBC activa infecciones graves Insuficiencia Cardíaca moderada o severa (grado III/IV de NHA) 	<ul style="list-style-type: none"> Muy frecuentes: infección respiratoria Frecuentes: anemia, alergia, depresión, HTA, cefalea Poco frecuentes: neoplasia, aumento lípidos, ICC, trastorno Desmielinizante Raros: pancitopenia, linfoma, reactivación hepatitis B
Infliximab	<ul style="list-style-type: none"> Anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico recombinante Bloqueo del TNFα 	<ul style="list-style-type: none"> Dosis: 3-5 mg/Kg en perfusión intravenosa durante un periodo de dos horas. Se administraran la semana 0, 2 y 6, después dosis de mantenimiento cada 8 semanas. La dosis puede aumentarse a 5 mg/Kg en caso de ineficacia o bien acortar el intervalo a cada 4-6 semanas, en lugar de las 8 semanas recomendadas. Debe administrarse concomitantemente con MTX u otro Inmunomodulador 	<ul style="list-style-type: none"> Hipersensibilidad al principio activo o excipientes TBC activa infecciones graves Insuficiencia Cardíaca moderada o severa (grado III/IV de NHA) 	<ul style="list-style-type: none"> Muy frecuentes: infección respiratoria Frecuentes: anemia, alergia, depresión, HTA, cefalea Poco frecuentes: neoplasia, aumento lípidos, ICC, trastorno Desmielinizante Raros: pancitopenia, linfoma, reactivación hepatitis B
Rituximab	<ul style="list-style-type: none"> Anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico recombinante Depleción infocitos CD 20 positivos 	<ul style="list-style-type: none"> Dosis: 1000 mg Vía: perfusión iv. Se recomienda administrar 30 minutos antes 100 mg de metilprednisolona o equivalente Frecuencia: otra infusión a las 2 semanas, se puede repetir ciclo a los 6-12 meses 	<ul style="list-style-type: none"> Hipersensibilidad al principio activo o excipientes Infecciones graves Insuficiencia Cardíaca moderada o severa (grado III/IV de NHA) o enfermedades cardíacas graves no controladas 	<ul style="list-style-type: none"> Muy frecuente: reacción infusional leve, infección respiratoria superior Frecuentes: migraña, infección urinaria Poco frecuente: reacción infusional grave, infecciones graves Raro: enfermedad cardíaca grave
Tocilizumab	<ul style="list-style-type: none"> Anticuerpo monoclonal humano recombinante Bloqueo receptor IL-6 	<ul style="list-style-type: none"> Dosis: 8 mg/kg cada 4 semanas. Para individuos cuyo peso corporal sea mayor de 100kg, no se recomiendan dosis que excedan 800 mg. La dosis se debe ajustarse según enzimas hepáticas, recuento de neutrófilos y plaquetas. 	<ul style="list-style-type: none"> Hipersensibilidad al principio activo o excipientes Infecciones grave y activas 	<ul style="list-style-type: none"> Muy frecuente: infección respiratoria superior Frecuentes: hipercolesterolemia, herpes, elevación de transaminasas, HTA, neutropenia Poco frecuentes: hipertriglicidemia, elevación de bilirrubina total

*Ficha técnica de la agencia española del medicamento;

[^]Eventos adversos: muy frecuentes (al menos 1 de cada 10 pacientes), frecuentes (al menos 1 de cada 100 pacientes), poco frecuentes (al menos 1 de cada 1000 pacientes y menos de 1 de cada 100), raros (al menos 1 de cada 10.000 pacientes y menos de 1 de cada 1000) Abreviaturas: HTA: hipertensión arterial, ICC: insuficiencia cardíaca congestiva, Ir: insuficiencia renal, LES: lupus eritematoso sistémico, NHA: New York Heart Association. TBC: tuberculosis.

La recogida sistemática de estas variables permite el cálculo de los siguientes índices validados para la evaluación objetiva de la actividad de la enfermedad: DAS 28, SDAI y CDAI⁹⁻¹⁰. En base a los resultados de estos índices se puede clasificar la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento de un modo objetivo (tabla 2 y 3). El objetivo terapéutico de la AR es conseguir la remisión de la enfermedad o en su defecto un índice bajo de actividad inflamatoria (DAS28 < 3,6 o SDAI < 11)⁶. No se considera alcanzado el objetivo terapéutico si a pesar de un bajo grado de actividad hay inflamación persistente, no resuelta por medidas terapéuticas locales, en articulaciones importantes para la función del paciente o progresión significativa de lesiones radiológicas. Se debe también tener en cuenta a la hora de instaurar el tratamiento la valoración de factores de mal pronóstico de la enfermedad. Ya que su presencia puede indicar un tratamiento más agresivo desde el principio. Se consideran factores de mal pronóstico, Factor Reumatoide (FR) positivo a títulos altos, anticuerpos Citrulinados (anti-CCP) positivos a títulos altos, alta actividad de la enfermedad al inicio, daño estructural temprano⁶.

Tabla 2 Clasificación de la enfermedad basada en índices

Puntos de corte	Remisión	Actividad Baja	Actividad Moderada	Actividad Alta
DAS28	<2,6	<3,6	3,6 < DAS28 <5,1	≥5,1
SDAI	<3,3	<11	11 < SDAI < 26	≥ 26
CDAI	<2,8	≤10	≤22	>22

Pautas de tratamiento (grafico 1)^{3,5,7}

Ante un paciente con diagnóstico clínico de AR, se recomienda iniciar en caso del MTX a dosis de 10 a 15 mg/semana con escalada rápida hasta 20-25 mg/semana, según la actividad de la enfermedad del paciente. En caso de la LFM a una dosis de 20 mg/d. A los 3-6 meses se debe evaluar la respuesta al tratamiento y la intolerancia o toxicidad al fármaco. Si se ha conseguido el objetivo terapéutico se continuará el tratamiento y se volverá a reevaluar a los 3-6 meses. Si no se ha conseguido el objetivo terapéutico sumar otro FAME pudiendo llegar hasta tres FAME. Si hay intolerancia o toxicidad al fármaco, se recomienda el cambio de FAME. El paciente se volverá a reevaluar a los 3-6 meses y si tras el cambio de tratamiento no ha conseguido el objetivo terapéutico se podrá iniciar tratamiento con terapias biológicas (TB). Se recomienda iniciar con un anti-TNF α o Tolicizumab (TCZ) como primera opción. A los 3-6 meses se debe evaluar la

Tabla 3 Criterios de mejoría EULAR

DAS28 Actual	Disminución en el DAS28		
	> 1,2	1,2-0,6	< 0,6
< 3,2	Satisfactoria	Moderada	No respuesta
3,2 - 5,1	Moderada	Moderada	No respuesta
> 5,1	Moderada	No respuesta	No respuesta

respuesta al tratamiento y la intolerancia o toxicidad al fármaco. Si se ha conseguido el objetivo terapéutico se continuará el tratamiento y se volverá a reevaluar a los 3-6 meses. Si no se ha conseguido el objetivo terapéutico o bien hay intolerancia o toxicidad al fármaco, se recomienda el cambio a otro agente anti-TNF α , Rituximab (RTX), Abatacept (ABT) o TCZ (si no se hubiera usado previamente). Antes de cambiar de agente biológico se recomienda en caso de que el agente biológico esta siendo utilizado en monoterapia, se debe considerar la posibilidad de añadir al tratamiento un FAME (MTX o LFM). Si ya estuviera con FAME, valorar aumentar dosis de FAME antes de cambiar el agente biológico. Si el paciente esta en tratamiento con IFX se puede aumentar la dosis (hasta 5mg/Kg) y/o disminuir el intervalo entre dosis (hasta cada 4-6 semanas). A los 3-6 meses de iniciar el segundo agente biológico se debe evaluar la respuesta al tratamiento y la intolerancia o toxicidad al fármaco. Si se ha conseguido el objetivo terapéutico se continuará el tratamiento y se volverá a reevaluar a los 3-6 meses. Si no se ha conseguido el objetivo terapéutico o bien hay intolerancia o toxicidad al fármaco, se recomienda el cambio a otro agente biológico que no se hubiera utilizado previamente. Se recomienda que en fallo de dos agentes anti-TNF α se cambie de diana terapéutica (ABT, TCZ o RTX); de este modo se puede usar un agente biológico tras de otro, sin implicar que la falta de respuesta a uno vaya a implicar fallo en otro.

EVALUACIÓN INICIAL Y VIGILANCIA DEL PACIENTE CON TB

Hay que tener en cuenta que estos fármacos se utilizan en pacientes con AR de moderada a grave que, ya de por sí, tienen riesgo mayor a padecer infecciones, linfomas y enfermedad cardiovascular. Antes de iniciar la primera dosis, se debe realizar una evaluación previa para estimar y prevenir posibles riesgos y el paciente debe ser monitorizado de modo regular durante el tratamiento. Así mismo se debe instruir al paciente

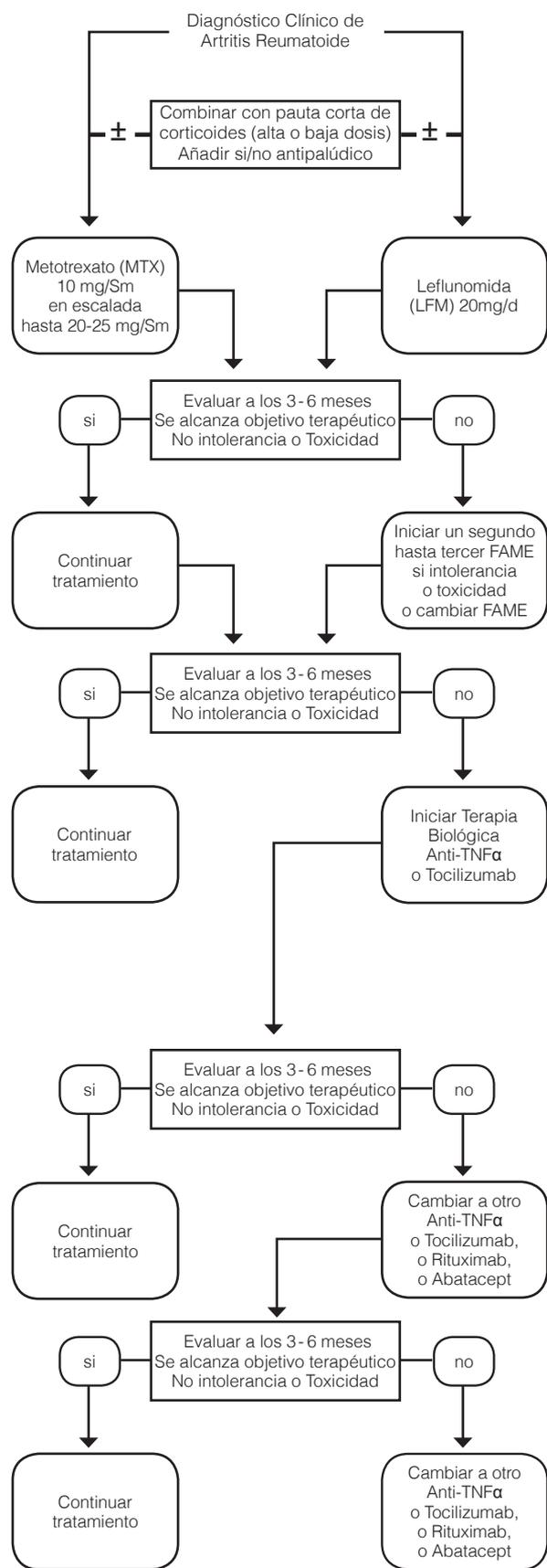


Grafico 1 Pautas de tratamiento en artritis reumatoide

sobre los síntomas que debe observar y como actuar, en caso que se presenten. En la tabla 4 se exponen los requisitos pre-tratamiento⁸.

Se ha publicado en distintas fuentes, la mayor frecuencia de infecciones en pacientes con AR que reciben TB^{11,12}. Este aumento se relaciona especialmente con determinadas comorbilidades (diabetes mellitus, altas dosis de glucocorticoides y uso concomitante de otras inmunosupresores). Las infecciones se suelen localizar en el tracto respiratorio y genitourinario; así mismo se ha comunicado mayor frecuencia de herpes zoster y gérmenes oportunistas.

Antes de iniciar tratamiento biológico se debe evaluar la posible existencia de una infección activa⁸. La presencia de la misma supone una contraindicación de la terapia biológica. Una vez resuelta la infección se puede iniciar el tratamiento. En caso de antecedentes de infecciones de repetición se requiere una evaluación de riesgo/beneficio adecuado (conjunta con infectólogo) y tener una máxima vigilancia durante el tratamiento. En el caso de antecedentes de prótesis articular infectada obliga antes de iniciar el tratamiento, cirugía con eliminación radical de la infección y en caso necesario reemplazamiento protésico. Se recomienda mantener normas de higiene de manos, higiene domiciliaria, ropa de cama, ropa de baño y consumir alimentos cocinados (evitar embutidos y quesos frescos). Durante el tratamiento con TB se debe prestar una especial atención al posible desarrollo de infecciones durante el tratamiento. Las infecciones son el acontecimiento adverso más frecuente con el uso de estas terapias y en ocasiones pueden debutar con cuadros complicados y/o graves, por lo que es fundamental siempre sospecharlas. En esta situación, el diagnóstico y el tratamiento precoces, así como la suspensión temporal del agente biológico, son fundamentales. Una vez resultado el proceso infeccioso se puede reiniciar el tratamiento biológico.

Se ha detectado una mayor incidencia de tuberculosis (TBC)¹³ en pacientes en terapia con anti-TNF α . En la mayoría de las veces a los tres meses del inicio del tratamiento, lo cual indica reactivación de TBC latente, y se presenta con un patrón inusual (extra-pulmonar y TBC diseminada). Por ello se debe excluir el contacto reciente con enfermos de tuberculosis o TBC activa y se debe investigar la posibilidad de infección tuberculosa latente (gráfico 2).

Para ello se hará el interrogatorio pertinente sobre dichos antecedentes y se realizará valoración conjunta con el infectólogo. Se debe realizar una radiografía de tórax (para descartar TBC activa o signos concordantes).

Tabla 4 Requisitos pre-tratamiento con terapias biológicas

1. Aspectos Clínicos:

- Descartar infección activa (incluyendo tuberculosis)
- Descartar contacto reciente con enfermos con tuberculosis
- Investigar riesgo de paludismo, micosis y parásitos
- Comorbilidades: Insuficiencia Cardíaca, Neumopatía Intersticial, Enfermedades desmielinizantes o antecedentes de haberla padecido
- Antecedentes de tumores sólidos y cutáneos, enfermedades linfoproliferativas.
- Exploración general completa

2. Clinimetría:

- Numero de articulaciones 28, dolorosas y/o tumefactas
- VAS (escala analógico visual) dolor del paciente
- VAS global de la enfermedad del paciente
- VAS global de la enfermedad del medico
- HAQ, DAS28 y/o SDAI y/o CDAI

3. Laboratorio:

- Hemograma y bioquímica
- Eritrosedimentación, PCR
- Anticuerpos: FR, Anti-CCP, ANA
- Serologías: HIV, HCV, HBV, HAV, sífilis, Chagas, VZH

4. Estudio de tuberculosis latente:

- Mantoux (si negativo repetir a los 7-10 días)
- Radiografía de tórax

5. Descartar embarazo

6. Estudio coproparasitológico

7. Examen de orina y cultivo

FR: factor reumatoide; anti-CCP: anticuerpos antipeptido citrulinados; ANA: anticuerpos antinucleares; HIV: virus de la inmunodeficiencia humana, HCV: virus de la hepatitis c, HVB: virus de la hepatitis B; HAV: virus de la hepatitis A; VZH: virus herpes zoster-varicela.

tes con una antigua infección tuberculosa), así como una prueba cutánea de la tuberculosis (PPD), que debe ser repetida (re-test) en 1 o 2 semanas si es < 5 mm (el resultado es independiente de vacunación previa). Se debe instaurar tratamiento para infección latente en las siguientes circunstancias: contacto reciente con paciente con TBC documentada, antecedentes de TBC antigua parcialmente tratada, PPD o re-test positivo (> 5 mm), RX de tórax con lesiones residuales compatibles con TBC. La pauta de tratamiento es isoniazida en dosis 5 mg/Kg/día (hasta un máximo de 300 mg/día) con suplementos diarios de vitamina B6, durante 9 meses. En caso de intolerancia a la isoniazida, se recomienda rifampicina en dosis de 10mg/Kg/día (hasta un máximo de 600mg/día), durante 4 meses. Se recomienda iniciar el tratamiento al mes del inicio de la profilaxis. Si el paciente ha recibido tratamiento adecuado de infección latente o activa, no es necesario hacer profilaxis, ni PPD; sin embargo se recomienda seguimiento estrecho.

Se recomienda realizar serologías Virus hepatitis A (VHA) y en caso de ser negativas vacunar: así mismo serologías de virus hepatitis C (VHC)⁸ y marcadores del virus de la hepatitis B (VHB)⁸, si estos son negativos se recomienda vacunación previa al inicio del

tratamiento. En el caso del VHC¹⁶, no esta claro que el uso de agentes biológicos origine un deterioro de la función hepática o aumento de la carga viral y se han descrito mejorías en algunas pruebas funcionales. Por ello se recomienda, individualizar cada caso y realizar una valoración previa conjunta con el infectólogo y el hepatólogo. Durante el seguimiento se recomiendan realización de serologías carga viral y pruebas de función hepática. En pacientes con VHB^{8,15} y tratamiento con antagonistas del TNF se han descrito casos de reactivación de la infección e incluso fracaso hepático fulminante. Se recomienda una valoración previa y conjunta por el hepatólogo e infectólogo para monitorización de riesgo de reactivación y la decisión de inicio y mantenimiento de los antivirales.

Se recomienda realizar serologías virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) antes de iniciar el tratamiento. En relación con el VIH, existen series de casos en los que los agentes biológicos han mostrado eficacia, pero en las que también en otros, se ha visto un aumento del numero de infecciones⁸. Se recomienda la valoración previa y conjunta con el infectólogo, individualizando cada caso. Durante el seguimiento se recomienda realización periódica de carga viral y CD4 y asociar siempre tratamiento antiretroviral.

Se han reportado en distintos registros la aparición de micosis en pacientes que reciben terapia biológica¹². La presentación generalmente se produce a los 4-12 meses luego de iniciada la terapia con biológicos. La Histoplasmosis es la infección fúngica invasiva más frecuente. También existen reportes de Aspergilosis, Coccidioidiomycosis, infecciones por Cándida y Criptococosis. En caso de sospecha de infección activa iniciar tratamiento dirigido y suspender terapia biológica.

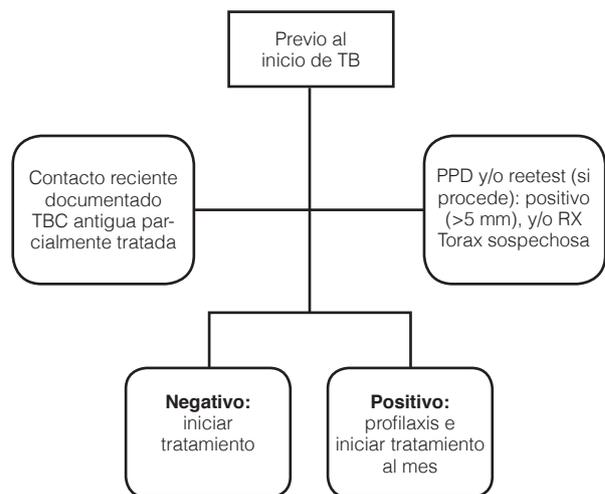


Grafico 2 Investigación de tuberculosis latente previo al tratamiento

Antes del inicio de terapia con biológicos se debe descartar infecciones parasitarias, especial interés suscita el caso del *Strongyloides stercoralis*⁸, capaz de causar hiperinfestación y diseminación en pacientes inmunodeprimidos. Se recomienda al inicio y durante el tratamiento realizar estudio coproparasitológico seriado. Se recomienda realizar tratamiento profiláctico con ivermectina 200 µg/kg/d dos días seguidos, aunque la búsqueda en heces sea negativa y repetir la misma pauta a los 15 días, dado que el país se considera zona endémica para *Strongyloides stercoralis*. Otros antiparasitarios no son eficaces contra este parásito. Se debe investigar la presencia de Triatomíneos (vinchuca) y realizar serologías para enfermedad de Chagas en zonas endémicas; si previo al tratamiento las serologías son positivas no contraindican las TB ni es indicación de profilaxis, pero permite ante elementos sugestivos de reactivación la rápida sospecha y conducta consecuente.

Vacunaciones: Se debe constatar el estado de vacunación de los pacientes al inicio. Las vacunas con virus vivos atenuados están contraindicadas durante el tratamiento, por lo que se recomienda vacunar 1 mes antes del inicio de las TB. Las vacunas inactivadas se pueden utilizar durante el tratamiento, si bien la respuesta puede ser menor. En el caso de RTX, la vacunas deben administrarse antes de iniciar el tratamiento; en caso de administrarse durante el tratamiento se debe esperar al menos 6 meses desde la última dosis y antes de 4 semanas del siguiente ciclo^{8,17}. Ver tabla 5.

Neoplasias: Antes de iniciar la TB se debe tener en cuenta la historia de tumores malignos⁸. Cuando existe un antecedente de cáncer sólido se debe valorar su biología y comportamiento del mismo en colaboración conjunta con el oncólogo. Si el paciente desarrolla un cáncer durante el tratamiento debe ser suspendido. Se recomienda ante antecedentes de tumor maligno la siguiente conducta: 1) antecedente de Linfoma: anti-TNF α contraindicados, 2) antecedente de cáncer < 5 años: anti-TNF α contraindicados, 3) antecedente de cáncer > 5 años: individualizar cada caso, discutir riesgos con paciente y oncólogo, valorar biología del cáncer y grado de certeza de curación⁷.

Insuficiencia Cardíaca: Antes de iniciar el tratamiento se debe evaluar la función cardíaca. En caso de insuficiencia cardíaca se recomiendan las siguientes actuaciones (datos disponibles con anti-TNF α y RTX): 1) la TB esta contraindicada en insuficiencia cardíaca moderada o grave (grado III/IV de NYHA). 2) en caso insuficiencia cardíaca leve se puede iniciar pero con estrecha vigilancia y en caso de empeoramiento suspenderla misma⁸.

Enfermedad Pulmonar Intersticial: se debe individualizar, tras consulta con neumólogo, la administración de TB en pacientes con enfermedad pulmonar subyacente; dado que puede asociarse un riesgo de empeoramiento y desenlace fatal. Aun falta evidencia científica a este respecto⁸.

Citopenias: Antes de iniciar tratamiento con TB se debe evaluar la existencia de citopenias, y si existieran no se iniciara tratamiento con TB hasta su resolución. Hay que tener en cuenta que la citopenia puede ser debida a la enfermedad de base, por lo que se debe estudiar su origen y actuar en consecuencia⁸.

Enfermedad Desmielinizante: Antes de iniciar el tratamiento con TB se debe evaluar la existencia de enfermedades desmielinizantes y en general se debe evitar su uso en personas con antecedentes claros de dichos procesos. En caso de dudar se recomienda consulta con neurólogo⁸.

Embarazo y Lactancia: Se debe desaconsejar el embarazo o lactancia a los pacientes que vayan a iniciar TB. Se recomienda el uso de medidas anticonceptivas. En caso de embarazo suspender el tratamiento⁸. En caso de deseo gestacional se recomienda la suspensión previa de la TB antes de iniciar la gestación según las siguientes pautas (periodo de lavado que varia en función de cada agente); IFM suspender 6

Tabla 5 Vacunas y su recomendación con el uso de terapias biológicas

Vacunas	Clasificación microbiológica	Recomendación
Varicela	Microorganismo vivo atenuado	Contraindicada
Parotiditis, rubéola, sarampión	Microorganismo vivo atenuado	Contraindicada
Fiebre amarilla	Microorganismo vivo atenuado	Contraindicada
Fiebre tifoidea	Microorganismo vivo atenuado	Contraindicada
	Polisacárido simple	Posible
Poliomielitis	Microorganismos inactivados	Posible
Gripe	Microorganismos fraccionados	Recomendada
Haemofilus Influenza B	Conjugada	Posible
Hepatitis A	Microorganismos inactivados	Posible
Hepatitis B	Recombinante	Recomendada
Papiloma humano (VPH)	Recombinante	Posible
Neumococo	Polisacáridos conjugada	Recomendada
Difteria	Toxoide	Posible
Tétanos	Toxoide	Posible
Tosferina	Toxoide	Posible

meses antes, ETN suspender 1 mes antes, ADM suspender 5 meses antes, Golimumab suspender 6 meses antes, Certolizumab suspender 5 meses antes, RTX suspender 12 meses antes, ABT suspender 12 meses antes, TCZ suspender 3 meses antes.

Cirugía mayor programada: en caso que el paciente requiera intervención quirúrgica durante el tratamiento con TB, se recomienda suspender temporalmente la TB según la siguiente pauta: IFM, ADM, Golimumab y Certolizumab: suspender 4 semanas antes, ETN: suspender 2 semanas antes, Biológicos no anti-TNF (no recomendación específica), considerar la vida media del fármaco, reiniciar: si no complicación o contraindicación, a los 10-14 días⁹.

Alteraciones autoinmunes: En caso de aparición de Síndromes Lupus-Like u otros trastornos inmunológicos relevantes se recomienda suspender la TB⁸. Aunque es poco frecuente, se debe monitorizar la aparición de estos fenómenos. La presencia de anticuerpos típicos de lupus en ausencia de otros signos o síntomas no es motivo de suspensión.

CONSIDERACIONES FINALES

La intención del documento es la de servir como guía entre los profesionales de nuestro país, que utilizan en algún momento las terapias biológicas para tratar a pacientes con Artritis Reumatoide. Las distintas recomendaciones son de carácter general y su uso debe atenerse a la posterior individualización de las características de cada paciente y a los medios disponibles en cada situación.

1. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid (the TOCIRA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364:263-9.
2. Nell VP, Machold KP, Elberg G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of a very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:906-914.
3. Josef S Smolen, Robert Landewé, Ferdinand C Breedveld et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:964-975.
4. Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P, et al. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retard radiographic progression over two years: multicenter, double blind placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3371-80
5. Jesús Tornero Molina , Raimon Sanmartí Sala , Vicente Rodríguez Valverde et al. Actualización del documento consenso de la Sociedad Española de reumatología sobre el uso de terapias biológicas en artritis reumatoide. *Reumatol clin* 2010; 6 (1): 23-36

6. Sociedad Española de Reumatología. Actualización de la guía práctica para el manejo de la artritis reumatoide en España 2011. <http://www.ser.es>.
7. Jasvinder A. Singh, Daniel E. Furst, Aseem Bharat et al. 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology Recommendations for the Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Biologic Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research* 2012; 64 (5): 625-639.
8. Juan Gómez Reino, Estibaliz Loza, José Luis Andreu et al. Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin* 2011; 7(5): 284-298.
9. Smolen JS, Breedveld FC, Shiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42:244-57.
10. Aletha D, Smolen J, The Simplified Disease activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(Suppl 39):100-8
11. Medina Rodríguez F, Terapia biológica e infecciones. *Reumatol Clin*. 2006;2(6):302-12
12. Rodríguez Lozano C. Seguridad de las terapias biológicas: nuevos datos de BIOBADASER. *Reumatol Clin*. 2011;6(3):1-6
13. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD, on behalf of the BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2122-7.
14. 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.
15. Carol MB, Forgione MA, Use of tumor necrosis factor alpha inhibitors in hepatitis B surface antigen-positive patients: a literature review and potential mechanisms of action. *Clin Rheumatol* 2010;29:1021-9
16. Ferri C, Ferraccioli G, Ferrari D, Galeazzi M, Lapadula G, Montecucco C, et al. Safety on anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C virus infection. *J Rheumatol*. 2008;35:1944-9
17. van Assen S, Agmon - Levin N, Elkayam O y col. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 414-422