RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE LA TERAPIA BIOLÓGICA EN PERSONAS QUE PADECEN PATOLOGÍA INFLAMATORIA CRÓNICA ARTICULAR (ARTRITIS REUMATOIDE, ARTRITIS PSORIÁSICA Y ESPONDILOARTRITIS AXIAL)

ACTUALIZACIÓN 2018

Noviembre de 2018

Sociedad Valenciana Reumatología

GOCNETWORKING.COM

Autores de la actualización

Dr. José A. Román (coordinador) – Hospital Universitari i Politècnic la Fe, Valencia

Dr. Juan José Alegre – Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia

Dr. Enrique Batlle – Hospital Universitario San Juan de Alicante

Dr. Miguel Belmonte – Hospital General Universitario de Castellón

Dr. Javier Calvo – Hospital General Universitario de Valencia

Dra. Ana Carro – Hospital Universitario de La Plana, Villarreal, Castellón

Dr. Juan A. Castellano – Hospital Arnau de Vilanova, Valencia

Dr. José Ivorra – Hospital Universitari i Politècnic la Fe, Valencia

Dr. José Rosas – Hospital de Villajoyosa, Alicante

Dra. Francisca Sivera – Hospital General de Elda, Alicante

Dra. Pilar Trénor – Hospital Clínico Universitario de Valencia

Dra. Paloma Vela – Hospital General Universitario de Alicante

Autores de la versión de 2012

Dr. José A. Román (coordinador) – Hospital Universitari i Politècnic la Fe, Valencia

Dr. Miguel Ángel Belmonte – Hospital General Universitario de Castellón

Dr. Javier Calvo – Hospital General Universitario de Valencia

Dra. Cristina Campos – Hospital General Universitario de Valencia

Dr. Juan Antonio Castellano – Hospital Arnau de Vilanova, Valencia

Dra. Nagore Fernández – Hospital Arnau de Vilanova, Valencia

Dr. José Ivorra – Hospital Universitari i Politècnic la Fe, Valencia

Dra. Vega Jovani– Hospital General Universitario de Alicante

Dr. José Rosas – Hospital de Villajoyosa, Alicante

Dr. José Miguel Senabre – Hospital Marina Baixa, Villajoyosa, Alicante

Dra. Pilar Trénor – Hospital Clínico Universitario de Valencia

ÍNDICE

ÍNDICE **3**

ABREVIATURAS **5**

1 INTRODUCCIÓN **6**

2 JUSTIFICACIÓN DE LA ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA **8**

3 OBJETIVOS **9**

3.1 GENERALES 9
3.2 ESPECÍFICOS 9

4 ÁMBITO **10**

4.1 ÁMBITO POBLACIONAL 10
4.2 ÁMBITO SANITARIO 10
4.3 ÁMBITO ASISTENCIAL 10
4.4 ÁMBITO TEMÁTICO 11
4.5 ASPECTOS CLÍNICOS EXCLUIDOS EN LA GUÍA 11
4.6 USUARIOS FINALES DE LA GUÍA 11

5 PARTICIPANTES **12**

5.1 COORDINADOR CLÍNICO (CC) 12
5.2 GRUPO ACTUALIZADOR DE LA GUÍA (GAG) 12
5.3 ASESOR METODOLÓGICO Y SECRETARÍA TÉCNICA 13
5.4 PROMOTOR Y DIRECCIÓN 13
5.5 REVISORES EXTERNOS 14

6 METODOLOGÍA **14**

6.1 MÉTODO DE OBTENCIÓN DE LA GUÍA ORIGINAL (AÑO 2012) 14
6.2 MÉTODO DE ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA 14
6.3 FASES DE LA ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA 15

FASE 1 **15**

6.3.1 Definición de la actualización *15*
6.3.2 Constitución del grupo de trabajo *15*
6.3.3 Protocolo de actualización *16*
6.3.4 Mapeo y priorización de preguntas *16*

FASE 2 **17**

6.3.5 Revisión de la evidencia *17*
6.3.6 Modificación de las recomendaciones *18*
6.3.7 Proceso de consenso *19*
6.3.8 Elaboración del informe final *20*

6.4 SISTEMA DE GRADUACIÓN DE LAS EVIDENCIAS 20

7 CALENDARIO **23**

8 RESULTADOS **24**

8.1 PRINCIPALES DIFERENCIAS CON LA VERSIÓN DE 2012 24
8.2 GUÍA PARA LA LECTURA DE LOS RESULTADOS 33

8.3 RECOMENDACIONES GENERALES 35
8.3.1 Introducción 35
8.3.2 Escenario actual 35
8.3.3 Concepto de FAME 37
8.3.4 FAME biológicos en España 38
8.3.5 Consideraciones previas a la terapia biológica 40
8.3.6 Contraindicaciones 51
8.3.7 Monitorización y seguimiento de la terapia biológica 54
8.3.8 Situaciones clínicas específicas 57
8.3.9 Consideraciones legales ante la prescripción de la terapia biológica. 62
8.3.10 Fármacos biológicos biosimilares 63
8.3.11 FAME sintéticos 69
8.4 RECOMENDACIONES EN TERAPIA BIOLÓGICA PARA AR 75
8.4.1 Evaluación clínica del paciente con AR y diagnóstico 75
8.4.2 Evaluación radiográfica y funcional del paciente con AR. 83
8.4.3 Objetivos de la terapia biológica 86
8.4.4 Criterios de indicación de la terapia biológica 86
8.4.5 Evidencias y criterios de uso de la terapia biológica 87
8.4.6 Monitorización 92
8.4.7 Seguimiento y toma de decisiones 95
8.4.8 Particularidades de la gestión 99
8.4.9 Modelos organizativos y procesos asistenciales específicos 102
8.5 RECOMENDACIONES EN TERAPIA BIOLÓGICA PARA ARTRITIS PSORIÁSICA (APS) 106
8.5.1 Introducción sobre al APs 106
8.5.2 Evaluación clínica del paciente con APs. 107
8.5.3 Objetivos de la terapia biológica 116
8.5.4 Terapia convencional inicial 121
8.5.5 Criterios de indicación de la terapia biológica en APs 122
8.5.6 Evidencias en terapia biológica sobre pacientes con APs 126
8.5.7 Criterios de elección del agente biológico 132
8.5.8 Monitorización 134
8.5.9 Seguimiento y toma de decisiones 135
8.6 RECOMENDACIONES EN TERAPIA BIOLÓGICA PARA ESPONDILOARTRITIS AXIAL 138
8.6.1 Introducción sobre la EsA 138
8.6.2 Evaluación clínica del paciente con espondiloartritis. 139
8.6.3 Objetivo de la terapia biológica en la espondiloartritis 155
8.6.4 Evidencias en terapia biológica sobre pacientes con espondiloartritis 158
8.6.5 Criterios de elección de la terapia biológica en pacientes con espondiloartritis 159
8.6.6 Monitorización 166
8.6.7 Toma de decisiones una vez iniciada la terapia biológica 170
8.6.8 Particularidades en la gestión 173

9 BIBLIOGRAFÍA 177

ABREVIATURAS

ABA Abatacept

ADA Adalimumab

AINE Antiinflamatorio no esteroideo

ANK Anakinra

APs Artritis psoriásica

AR Artritis reumatoide

Are Artritis reactiva.

BASRI The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index

CASPe Critical Appraisal Skills Programme España

CER Certolizumab

CMBE Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford

EA Espondilitis anquilosante

AIJ Artritis idiopática juvenil

EII Enfermedad inflamatoria intestinal

EMA Agencia Europea del Medicamento

EPI Enfermedad pulmonar intersticial

EsA Espondiloartritis axial

EspAx-nr Espondiloartritis axial no radiográfica

ETN Etanercept

FAME Fármaco antirreumáticos modificadores de la enfermedad

GAG Grupo actualizador de la guía

GLM Golimumab

IFX Infliximab

IGRAs Interferon Gamma Release Assays

LEF Leflunomida

MAE Mínima actividad de la enfermedad

MBE Medicina Basada en la Evidencia

MTX Metotrexato

PICO Patient, Intervention, Control, Outocomes

RFA Reactantes de fase aguda

RM Resonancia magnética nuclear

RM Resonancia magnética

RSL Revisión sistemática de la literatura

RSLD Revisión sistemática de la literatura dirigida por expertos

RTX Rituximab

SCK Secukinumab

SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network

SNS Sistema nacional de salud

SSZ Salazopirina o sulfasalazina

SVR Sociedad Valenciana de Reumatología

TB Terapia biológica

TCZ Tocilizumab

UAA Uveítis anterior aguda

UST Ustekinumab

1 Introducción

La necesaria gestión autonómica del gasto farmacéutico y las continuas nuevas evidencias en el ámbito terapéutico de estas enfermedades inflamatorias crónicas, promovió la inquietud de la Sociedad Valenciana de Reumatología (SVR) a publicar en el 2012 el documento de referencia para la Comunidad Valenciana en lo que se refiere a las recomendaciones para el manejo de la terapia biológica en personas que padecen estas enfermedades. Este documento contribuyó de forma significativa a homogeneizar la toma de decisiones tanto en el enfoque clínico y terapéutico, como también sirvió de referencia en las decisiones en el ámbito de la gestión de recursos y en la cadena de provisión terapéutica, ya sea a nivel de la *Conselleria de Sanitat*, de las gerencias hospitalarias, de los departamentos de farmacia hospitalaria de los centros que son de referencia en este tipo de terapia u otros. Esta actualización 2018 responde a los mismos principios que promovieron el documento original, aportando a los profesionales de la salud involucrados en la asistencia de estos pacientes, especialmente a los reumatólogos, un marco de referencia basado en las evidencias disponibles, que repercuta en el incremento de la calidad asistencial de estos pacientes.

Las recomendaciones 2012 incluían la revisión y análisis de la evidencia disponible hasta esa fecha en el manejo de enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas como son la artritis reumatoide (AR), la artritis psoriásica (APs) y la espondilitis anquilosante (EA). En esta actualización se ha sustituido la espondilitis anquilosante por la espondiloartritis axial (EsA), que incluye a la espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica (EspAx-nr). La contribución de las terapias biológicas de entonces y de ahora está generando escenarios más esperanzadores para la sostenibilidad de la calidad de vida de estos pacientes crónicos.

Los retos siguen siendo importantes desde la perspectiva médica, ya que a una mayor prevalencia de estas patologías se suma la gestión de recursos limitados que obligan al clínico a ponderar su decisión terapéutica a partir de una visión más holística de estas enfermedades. Esto obliga a considerar todo el arsenal terapéutico disponible, en el que controlar la actividad inflamatoria sigue siendo el reto fundamental ante estas enfermedades y, en lo posible, regresarla a estados próximos a la normalidad, procurando limitar el impacto sobre la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes.

Sin duda, no se debe olvidar el importante papel que sigue jugando la terapia antinflamatoria no esteroidea, el metotrexato (MTX) y el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas, que han permitido introducir el concepto de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), es decir, que interfieren en el proceso patológico e influencian el curso natural de la enfermedad[1-3]. Estos fármacos actúan sobre el daño articular, suprimen la respuesta de fase aguda, disminuyen los niveles de autoanticuerpos y producen efectos funcionales a largo plazo.

En esta actualización sigue considerándose el término FAME inclusivo de los llamados FAME sintéticos tradicionales o convencionales (FAMEc) y las terapias biológicas o FAME biológicos (FAMEb). Los primeros agrupan a pequeñas moléculas de síntesis química cuyo mecanismo de acción en ocasiones está mal definido, y no actúan contra una diana terapéutica específica implicada en el proceso patogénico de la respuesta inmunitaria. Se mantiene la definición de las terapias biológicas como productos utilizados en el tratamiento de enfermedades y elaborados a partir de células cultivadas en bancos celulares, que actúan de forma específica contra una diana terapéutica considerada importante en el proceso patogénico de la

enfermedad, en este caso, contra el proceso de inflamación[4]. La variabilidad en la respuesta terapéutica hace que resulte esencial disponer y considerar de todo el arsenal terapéutico para estas enfermedades.

Otro reto que se ha agudizado en estos últimos años es el alto coste de estos medicamentos y la todavía escasa información sobre seguridad a largo plazo que obligan a utilizarlos racionalmente. Por ello, es aconsejable considerar su uso dentro de una estrategia terapéutica integral de la enfermedad.

La aparición de las terapias biológicas en los últimos años ha contribuido a la modificación de la estrategia terapéutica, fundamentada ahora en dos principios clave: la utilización precoz de los FAME para un mejor control estricto de la enfermedad y la determinación de un objetivo terapéutico concreto, como alcanzar la remisión o los mínimos grados de actividad inflamatoria posibles[5-7]. Este escenario sigue produciendo beneficios clínicos notables, que empiezan a aportar evidencias de mejora clínica y funcional, que influyen positivamente en el pronóstico de la enfermedad.

Por otro lado, la estimación de los costes de las patologías crónicas articulares demuestra que estas enfermedades generan un considerable consumo de recursos sanitarios y sociales. El uso generalizado de los FAME, la incorporación de los agentes biológicos al tratamiento de la AR, la exigencia de una monitorización estrecha en el manejo de la enfermedad, la comorbilidad asociada y la incapacidad laboral derivada de la enfermedad, son factores condicionantes del elevado impacto económico de estas enfermedades desde la perspectiva personal, familiar y para el conjunto de la sociedad[8]. Esta realidad tiene que hacer reflexionar, tanto a médicos como gestores de la salud, así como a la propia administración sanitaria, sobre lo que podríamos denominar la “ética de la eficiencia”, si entendemos esta como el cumplimiento, siempre de manera efectiva, de un objetivo bien definido, considerando que este incorpora contingentes de equidad, pues “no todo vale para minimizar costes”[9].

2 Justificación de la actualización de la guía

Las guías de práctica clínica (GPC), para ser útiles para la toma de decisiones de los profesionales de la salud y los ciudadanos, deben mantenerse actualizadas. La actualización de las GPC es un proceso iterativo y flexible con una metodología rigurosa y transparente que incorpora nueva información relevante mediante la revisión de la nueva literatura científica que pueda aportar cambios significativos en las preguntas clínicas o en los factores que influyen la formulación de las recomendaciones. Además, mejora la calidad de las GPC mediante la introducción de mejoras metodológicas o la corrección de errores.

Diferentes estudios empíricos demuestran que a los dos o tres años de publicarse una GPC muchas de sus recomendaciones ya no son vigentes[10-13]. Las instituciones que elaboran GPC recomiendan actualizarlas como mínimo cada dos o tres años[14,15], aunque reconocen la dificultad para cumplir estos plazos[16,17].

El Sistema Nacional de Salud (SNS) elabora GPC en el marco del Programa de Guías de Práctica Clínica, coordinado por GuíaSalud. La metodología utilizada en la versión original de las recomendaciones de 2012 se fundamentó en el Manual Metodológico de Elaboración de GPC en el SNS del 2007[18].

Recientemente, se ha publicado un Manual que es ahora la versión vigente para la elaboración de Guías y recomendaciones. Se trata de una versión más completa y en la que se incluye un apartado específico para actualización de guías[19], que servirá de base para la actualización de la presente GPC.

La actualización 2018 del documento publicado en mayo de 2012 “Recomendaciones para el manejo de la terapia biológica en personas que padecen patología inflamatoria crónica articular (artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante)”, se justifica por las aportaciones al arsenal terapéutico de nuevas evidencias en el uso de estos fármacos en práctica clínica habitual, la aparición de nuevos biológicos y nuevas indicaciones de los existentes en 2012 y el impacto que está teniendo este escenario sobre la sostenibilidad de la calidad de vida. Estos aspectos de la práctica clínica habitual están promoviendo cambios en la coordinación del plan terapéutico entre el especialista y el médico de atención primaria y aunque no sea objeto de este documento el impacto de estas intervenciones puede cambiar los escenarios asistenciales en un futuro próximo.

La metodología de actualización propuesta por GOC *Networking* se basó en la metodología RAND/UCLA, en la que se incluyó una 1ª fase de revisión sistemática de la literatura (RSL), seguido por una 2ª fase de proceso de consenso en dos partes: ronda Delphi + reunión presencial. Para la actualización de esta guía se acordó que se revisarían específicamente las preguntas relacionadas con la terapia biológica. El resto de preguntas no han sido revisadas, pero se mantienen en el documento para dar coherencia a todo el texto.

3 Objetivos

3.1 Generales

Actualizar la Guía Valenciana de "Recomendaciones para el manejo de la terapia biológica en personas que padecen patología inflamatoria crónica articular (AR, APs y EA[1])", publicada en 2012, según las nuevas directrices del Ministerio de Sanidad en elaboración y actualización de guías.

3.2 Específicos

1. Contribuir a una mayor homogeneización de criterios en la toma de decisiones en terapia con biológicos de las principales enfermedades reumáticas donde tienen indicación.
2. Optimización de la actividad asistencial hospitalaria y el uso de recursos proporcionados a estos pacientes.
3. Influenciar positivamente en los indicadores de morbilidad y mortalidad asociada, así como en la calidad asistencial de estos pacientes.

[1] En la versión de 2012 se consideró la espondilitis anquilosante (EA) mientras que en esta actualización se han considerado tanto la EA como la espondiloartritis axial no radiográfica (EspAx-nr) dentro del término de espondiloartritis axial (EsA).

4 Ámbito

4.1 Ámbito poblacional

Pacientes afectados de enfermedades reumáticas susceptibles de tratamiento con agentes biológicos. Estas enfermedades son: **artritis reumatoide (AR)**, **artritis psoriásica (APs)** y **espondiloartritis axial (EsA)**.

Incluyen los siguientes grupos poblacionales:

- Individuos diagnosticados de patología reumática poliarticular, tributarios de terapia biológica de primera instancia.
- Individuos diagnosticados de patología reumática poliarticular, tributarios de cambiar el tratamiento de terapia biológica (por refractariedad, ineficacia a otras terapias y problemas de tolerancia y seguridad).
- Individuos diagnosticados de patología reumática, en seguimiento y manejo de la terapia con agentes biológicos.

No están cubiertos:

- Individuos diagnosticados de otras patologías reumáticas sin significación para terapia biológica.
- Individuos con enfermedad reumática con potencial indicación de terapia biológica y en la actualidad tratados con FAME.

4.2 Ámbito sanitario

Profesionales de la salud que desarrollan su actividad en centros y departamentos de la *Conselleria de Sanitat* y son responsables de la atención y cuidados a las personas afectadas de patología inflamatoria articular crónica.

- Agentes sanitarios incluidos: especialistas en reumatología, enfermería especializada, personal del hospital de día.
- Agentes sanitarios inicialmente no incluidos: farmacia hospitalaria, gerencia y dirección médica.

4.3 Ámbito asistencial

1. La guía cubre la asistencia que los profesionales de atención especializada de la *Conselleria de Sanitat* proporcionan en contacto directo y tomando decisiones para el cuidado de los individuos con enfermedad reumática crónica.

2. La guía recoge áreas que requieren la colaboración entre profesionales hospitalarios de la *Conselleria de Sanitat*, incluyendo soporte ambulatorio especializado a la atención primaria.
3. Al ser una guía de la SVR en el ámbito del *Conselleria de Sanitat*, no hace recomendaciones específicas respecto a servicios externos a esta entidad.

4.4 Ámbito temático

La temática de la guía está distribuida en cuatro apartados:

1. **Recomendaciones generales**: incluye conceptos genéricos sobre las patologías articulares y las terapias existentes (FAME convencionales y biológicos), profundizando en estos últimos: consideraciones previas a su uso, contraindicaciones, monitorización y seguimiento, situaciones clínicas específicas y legales a considerar al pautar una terapia biológica.
2. **Recomendaciones en terapia biológica para artritis reumatoide** (**AR)**: incluye evaluación clínica, radiográfica y funcional del paciente y, sobre la terapia biológica, los objetivos, los criterios de indicación, el seguimiento y monitorización de estos pacientes, las particularidades de la gestión y los modelos organizativos y procesos asistenciales específicos.
3. **Recomendaciones en terapia biológica para artritis psoriásica (APs)**: incluye evaluación clínica del paciente, terapia convencional inicial y, sobre la terapia biológica, los objetivos, los criterios de indicación y elección del agente biológico, el seguimiento y monitorización de estos pacientes.
4. **Recomendaciones en terapia biológica para espondiloartritis axial** (**EsA)**[2]: incluye apartados de evaluación clínica del paciente y, sobre la terapia biológica, los objetivos, los criterios de elección de la terapia biológica, el seguimiento y monitorización de estos pacientes y particularidades en la gestión. Dentro de la EsA se han incluido referencias a la espondilitis anquilosante (EA) y a la espondiloartritis axial no radiográfica (EspAx-nr).

4.5 Aspectos clínicos excluidos en la guía

Quedan excluidos de esta guía los grupos específicamente indicados como *no incluidos* en el apartado "ámbito poblacional" y los agentes sanitarios *no incluidos* y detallados en el apartado "ámbito sanitario".

4.6 Usuarios finales de la guía

Quedan excluidos de esta guía los descritos en "agentes sanitarios inicialmente no incluidos" del apartado "ámbito sanitario".

[2] En la versión del consenso de 2012 el término incluido en el bloque 4 era "espondilitis anquilosante".

5 Participantes

Las personas y/o entidades que han intervenido en el proceso de actualización de la presente guía se describen a continuación:

5.1 Coordinador clínico (CC)

El coordinador clínico o CC está formado por un clínico experto en el tema objeto de la guía. Trabaja conjuntamente con el asesor metodológico y sus funciones son:

- Idear, conducir y supervisar el conjunto del proceso, con el apoyo del asesor metodológico y secretaría técnica.
- Asesoría científica durante todo el proceso.
- Participar en las decisiones sobre cuestiones metodológicas del proyecto.
- Colaborar en la preparación y asistir a las reuniones de trabajo vía webex o presenciales con el resto de expertos.
- Supervisar la búsqueda bibliográfica elaborada por el asesor metodológico.
- Validación de los productos intermedios elaborador por el asesor metodológico.
- Participar en el grupo actualizador de guía.

El CC está formado por:

- Dr. José A. Román Ivorra

5.2 Grupo actualizador de la guía (GAG)

El grupo actualizador de la guía o GAG está formado por clínicos expertos en el tema objeto de la guía y, en su mayoría, participantes del grupo elaborador de la guía original. Sus funciones son:

- Asistir y participar a las reuniones de trabajo vía webex o presenciales.
- Evaluar las preguntas clínicas de la guía según requieran actualización, deban eliminarse o deban incluirse por no estarlo en la versión previa mediante cuestionario online.
- Facilitar publicaciones de relevancia para la actualización de la guía.
- Aportar criterios y prioridades para la búsqueda y selección de literatura.
- Evaluación de la nueva evidencia y su impacto sobre las recomendaciones mediante cuestionario online.
- Evaluar y valorar la síntesis de la literatura realizada por GOC.
- Elaborar la propuesta de modificación de las recomendaciones argumentadas.

- Asesorar en la interpretación, contextualización y categorización de las recomendaciones.
- Instruir con una formación adaptada a pacientes en caso de que haya esta participación como colaborador externo.
- Revisar y validar el documento final resultante.

El GAG está formado por los expertos del panel de expertos (punto 1.9)

5.3 Asesor metodológico y secretaría técnica

El asesor metodológico realiza las funciones de soporte, apoyo y coordinación del proceso de consenso mediante las siguientes funciones:

- Coordinar y ofrecer soporte técnico durante todo el proceso de actualización de la guía.
- Participar en la planificación de las reuniones y gestionar el tiempo y el cumplimiento de los plazos.
- Moderar los debates de las reuniones con el resto de participantes.
- Realizar la revisión de la literatura y la lectura crítica de la bibliografía seleccionada durante el proceso de revisión bibliográfica.
- Realizar la síntesis de los artículos revisados en la lectura crítica.
- Ofrecer el soporte y coordinación durante el proceso de elaboración de recomendaciones realizada por el GAG.
- Redactar el documento final.

El asesor metodológico y secretaria técnica lo ha realizado:

GOC *Networking*
C/ Josep Irla i Bosch 5-7, 1ª pl. 08034 Barcelona. Tel. 93 205 27 27
http://www.gocnetworking.com

5.4 Promotor y dirección

Sociedad Valenciana de Reumatología (SVR)

Avda. de la Plata, 34

46013 Valencia - España

5.5 Revisores externos

Los revisores externos son profesionales clínicos, expertos en metodología, pacientes o representantes de algún target deficitario o inexistente en el GAG que, eventualmente, pueden formar parte de los participantes de la actualización de la guía. Su participación tiene lugar al final del proceso de elaboración de la guía, antes de la edición del texto; por tanto, su reclutamiento puede ser posterior. Puede incluir:

- Profesionales sanitarios o no sanitarios, con conocimientos y experiencia en el tema objeto de la GPC.
- Pacientes o cuidadores, que permiten incorporar una perspectiva diferente a la clínica.

Esta guía podrá ser sometida a revisión externa si se considera oportuno.

6 Metodología

6.1 Método de obtención de la guía original (año 2012)

La versión original de la guía fue realizada mediante metodología RAND/UCLA en lo que se refiere al diseño del proceso de consenso y siguiendo las recomendaciones del Manual metodológico para la elaboración de guías del SNS del año 2009, fundamentadas en el SIGN para la elaboración de recomendaciones y la categorización de los niveles de evidencia. De forma resumida, el método se basó en la evidencia científica y en el juicio colectivo y la experiencia clínica de un panel de expertos que combinaba la técnica Delphi con la de Grupos Nominales. Para ello, un panel de expertos acordó un índice temático con las preguntas clínicas que debía abordar la guía. Para poder responder a las preguntas, se realizó una búsqueda bibliográfica, una síntesis de las publicaciones relevantes que podían dar respuesta a cada pregunta y una propuesta de recomendaciones asociadas a cada pregunta. El panel de expertos valoró individualmente cada propuesta, votando SÍ cuando estaban conformes y NO cuando no lo estaban. Se agruparon los votos en ambas respuestas y se calcularon los porcentajes de acuerdo del SÍ. El porcentaje de acuerdo necesario para consensuar una recomendación se estableció del mismo modo que el de la actual guía (ver *Definición del porcentaje de acuerdo* del apartado *1.1.1 Proceso de consenso*). Finalmente, se celebró una reunión presencial final para debatir los puntos no consensuados y los comentarios relevantes.

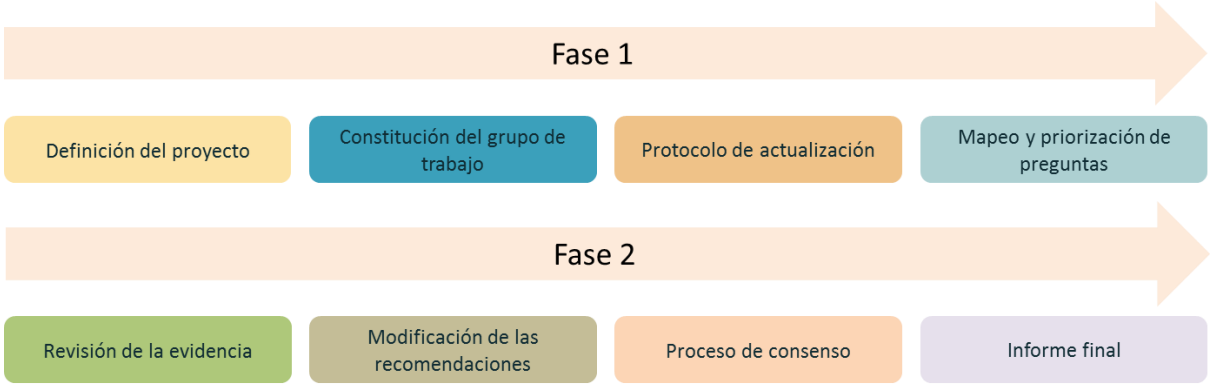
6.2 Método de actualización de la guía

Para la actualización de la presente guía se ha tomado como referencia el Manual para la elaboración de GPC del Ministerio de Salud 2016, cuyo capítulo 13 trata sobre la actualización de una guía[19], aunque el proceso fue ligeramente adaptado para hacerlo más viable en un periodo de tiempo corto. A efectos de no complicar el proceso de actualización y de mantener unos criterios homogéneos a lo largo de todo el documento, algunos aspectos metodológicos de la versión de 2012 (como la valoración general de los estudios, el

sistema de graduación de las evidencias y de las recomendaciones mediante SIGN) se han mantenido en esta versión. En los siguientes apartados se describe en proceso en mayor detalle.

6.3 Fases de la actualización de la guía

Esquema general del proceso:



FASE 1

6.3.1 Definición de la actualización

En esta fase se establecieron o revalidaron los objetivos y criterios marco de la guía a actualizar, considerando si ha cambiado algún aspecto o si se amplía el enfoque de algún bloque de la guía. En esta fase se identificaron los aspectos principales de la actualización (justificación, objetivos, población diana, ámbito de aplicación, temática de la guía, participantes y metodología). La actualización de la guía se centró en el tratamiento farmacológico con biológicos, aunque se apuntó la necesidad de incluir algunos aspectos relevantes de nuevas moléculas recientemente aprobadas para el tratamiento de las patologías reumáticas.

6.3.2 Constitución del grupo de trabajo

En esta fase, se definieron los integrantes del Grupo Actualizador de la Guía (GAG). Para su participación, se ha valorado positivamente la autoría de la versión anterior de la guía, su experiencia en el manejo de biológicos para las patologías articulares crónicas incluidas en la guía, su interés y su independencia de opinión. Algunos de los autores de la guía original de 2012 también han participado en esta actualización.

6.3.3 Protocolo de actualización

El protocolo de actualización incluye los diferentes pasos seguidos para la actualización de la guía e identificados en el punto 7.1.1 Definición de la actualización. Asimismo, se detalla el proceso metodológico seguido para la actualización, que está fundamentado en el Manual para la elaboración de GPC del Ministerio de Salud 2016 [19], con alguna adaptación.

6.3.4 Mapeo y priorización de preguntas

Mapeo y priorización de preguntas de forma individual

Para el cribado de las preguntas a actualizar en esta guía, se consideraron prioritariamente aspectos relativos al uso de biológicos en las enfermedades reumatológicas incluidas en la guía, si bien se apuntó la necesidad de incluir algunos aspectos relevantes de nuevas moléculas recientemente aprobadas para el tratamiento de las patologías reumáticas.

Se realizó una matriz de preguntas que fueron enviadas al GAG, con el fin de que identificaran si eran vigentes, requerían revisión o era necesario retirarlas por haber quedado obsoletas. Para aquellas que se debían revisar, se solicitó la prioridad con la que debía abordarse la revisión (prioridad alta, media o baja). Para la prioridad, se solicitó considerar la aparición de nuevos principios activos, la relevancia de la pregunta para la práctica clínica, el volumen y patrón de publicaciones que se incluyó en la versión original, el volumen y patrón de publicaciones esperado a partir de la anterior versión (conocimiento de uno o más estudios en marcha/publicaciones), la inclusión de recomendaciones con grado de recomendación bajo o que pudiera ser provisional, o la disponibilidad de recursos. También se recogieron propuestas de nuevas preguntas no incluidas en la primera versión de la guía y que se consideraron de interés para esta nueva versión.

Sesión de trabajo de selección de preguntas a actualizar

Se realizó una reunión entre el grupo GAG y el asesor metodológico, con el fin de presentar y validar la metodología, debatir la priorización de preguntas según los resultados del cuestionario previo, debatir la inclusión de preguntas nuevas, validar el cronograma y las funciones de cada experto. Tras esta reunión el número de preguntas que se acordó inicialmente revisar se muestran en la siguiente tabla[3]:

Tabla 1 Número preliminar de preguntas a actualizar/nuevas por bloque temático.

BLOQUE	SELECCIÓN PARA REVISAR	NUEVAS	TOTAL
Recomendaciones generales	6	12	18

[3] Tras el proceso completo de consenso, hubo algunas preguntas que se fusionaron o eliminaron. Del mismo modo, alguna pregunta no prevista actualizar se consideró necesario hacerlo por la relación con el resto de preguntas que sí habían sido seleccionadas. El detalle de las preguntas efectivamente revisadas se incluye en el apartado 9.1 Principales diferencias con la versión de 2012.

Recomendaciones AR	6	1	7
Recomendaciones APs	3	3	6
Recomendaciones EA	8	0	8
TOTAL	23	16	**39**

FASE 2

6.3.5 Revisión de la evidencia

Durante esta fase se realizaron las siguientes actividades:

Identificación de nueva evidencia

- En las preguntas a revisar, se realizó una búsqueda bibliográfica restrictiva en Pubmed, utilizando la misma estrategia de búsqueda que se usó en la primera búsqueda, cuando esto fue posible. Se ejecutó la búsqueda bibliográfica desde el año en el que se realizó la anterior búsqueda en adelante, con el filtro de idioma inglés y castellano. Se aplicaron criterios de prioridad de consensos, guías y revisiones sistemáticas. En caso de no haber información relevante, se amplió a ensayos clínicos o estudios observacionales.
- Para las preguntas nuevas se realizó una búsqueda específica, intentando utilizar al menos un término Mesh, sin filtro temporal y con el filtro de idioma inglés y castellano. Se aplicaron criterios de prioridad de consensos, guías y revisiones sistemáticas. En caso de no haber información relevante, se amplió a ensayos clínicos y estudios observacionales.
- Se realizó una búsqueda adicional de Guías de Práctica Clínica recientes y de calidad (en ACR, EULAR y SER, principalmente).
- También se realizó una búsqueda de documentos específicos de la Agencia Europea del Medicamento (EMA).
- Finalmente, se solicitó a los expertos y colaboradores publicaciones de su conocimiento que pudieran ser relevantes para la guía.

Una vez realizada la búsqueda bibliográfica, el listado de artículos resultante se analizó para la selección de las publicaciones a revisar. Estas publicaciones fueron seleccionadas en base al título y abstract para su lectura completa. Finalmente, se obtuvo un total de 54 publicaciones/documentos para su lectura completa.

Lectura y síntesis de las publicaciones priorizadas

Se realizó la lectura y síntesis de las publicaciones priorizadas como relevantes y claves para dar soporte a la modificación de las recomendaciones. Para sintetizar la información de los estudios seleccionados, se utilizaron plantillas de síntesis bibliográfica que incluyeron una breve descripción del estudio/trabajo, diseño y pacientes, intervenciones utilizadas, resultados principales y conclusiones. Los estudios fueron clasificados

según la calidad del trabajo (++,+, -), según una clasificación sencilla del SIGN. No se clasificaron las revisiones, las guías u otros documentos similares.

Tabla 2 Valoración general del estudio según SIGN.

Valoración general del estudio	
++	Se han cumplido todos o la mayoría de los criterios de calidad metodológica. En los puntos en que no se han cumplido, se considera muy poco probable que dicho incumplimiento pueda afectar a las conclusiones del estudio o revisión.
+	Se han cumplido algunos de los criterios de calidad metodológica. Se considera poco probable que los criterios que no se hayan cumplido o que no se describen de forma adecuada puedan afectar a las conclusiones
-	Se han cumplido solo unos pocos criterios de calidad metodológica, o ninguno de ellos. Se considera probable o muy probable que esto afecte a las conclusiones.

Cribado y clasificación de las referencias según la prioridad

Las referencias que se identificaron para cada pregunta priorizada, se clasificaron en tres categorías, con el fin de facilitar a los expertos la necesidad de actualizar las preguntas a revisar:

1. **Referencias no pertinentes**: referencias no relacionadas con el tema de interés o cuyo diseño de estudio no es adecuado para responder a la pregunta clínica. Estas referencias no serán concluyentes para la actualización de las preguntas, es decir, sólo se actualizarán las preguntas que tengan referencias relevantes o claves.
2. **Referencias relevantes**: referencias relacionadas con el tema de interés y con un diseño de estudio adecuado para responder a la pregunta clínica que se pueden utilizar para actualizar una recomendación pero que no necesariamente desencadenan una modificación por sí mismas. Pueden servir como referencias nuevas identificadas que siguen apoyando las recomendaciones originales (pregunta clínica vigente).
3. **Referencias clave:** referencias relevantes que potencialmente podrían conllevar una modificación de las recomendaciones por sí mismas. Se incluyen ensayos clínicos de calidad, estudios de mayor calidad que las referencias incluidas en la versión original y actualizaciones de guías clínicas que previamente se hubieran usado para responder una pregunta.

6.3.6 Modificación de las recomendaciones

Los miembros del GAG con el soporte del equipo metodológico, y basándose en el documento de síntesis de la literatura así como en los artículos completos, realizaron las modificaciones oportunas en las recomendaciones susceptibles de actualización o elaboraron nuevas recomendaciones para las preguntas nuevas identificadas en las fases previas.

6.3.7 Proceso de consenso

Evaluación individual

En esta fase se realizó una valoración individual de las respuestas y recomendaciones modificadas por el GAG. Para ello:

1. Se construyó un formulario *online* a través del cual cada miembro del GAG, valoró de forma individualizada la información remitida expresando su grado de acuerdo o desacuerdo a cada una de las modificaciones a las conclusiones o recomendaciones de las preguntas priorizadas para la actualización o de las preguntas nuevas.
2. Para cada recomendación o conclusión expresaron su grado de acuerdo o desacuerdo mediante una escala Likert del 1 al 4 (siendo 1 muy en desacuerdo y el 4 muy de acuerdo). Además pudieron expresar los motivos por los cuales discrepaban con cada una de las recomendaciones o conclusiones.

Análisis de los resultados

Posteriormente a la valoración individual por parte del GAG se analizaron dichas respuestas. Se agruparon los "muy en desacuerdo" y los "en desacuerdo" (votos 1 + 2) y se identificaron como "desacuerdo". De la misma manera se agruparon los "de acuerdo" y los "muy de acuerdo" (3 + 4) como "acuerdo". El grado de acuerdo se expresó como porcentaje de los "acuerdos" en relación con el total de respuestas.

Definición del porcentaje de acuerdo

Se aceptaron las recomendaciones en las que el porcentaje de acuerdo fue como sigue:

- Recomendación aceptada por unanimidad: Cuando todo el panel de expertos está de acuerdo al 100%.
- Recomendación aceptada por consenso: Cuando al menos el 80% del panel de expertos está de acuerdo, sin alcanzar la unanimidad.
- Recomendación en discrepancia: Cuando solamente entre el 60% y el 79% está de acuerdo con la recomendación.
- Recomendación rechazada: Cuando menos del 60% del panel de expertos está de acuerdo con la recomendación.

Sesión presencial de consenso

En esta fase el equipo metodológico y el GAG se reunieron para cerrar el proceso de consenso. Se debatieron las preguntas con disenso/rechazo, procediendo a la modificación de su redactado cuando se consideró oportuno y se volvieron a votar mediante un sistema de televotación. También se tuvieron en cuenta los comentarios de especial interés de preguntas consensuadas. Las recomendaciones se aceptaron o rechazaron según el porcentaje de acuerdo definido previamente. En algún caso concreto, el GAG acordó fusionar alguna pregunta o eliminarla.

6.3.8 Elaboración del informe final

En el presente informe final se incluyen tanto las preguntas vigentes (no actualizadas y, por tanto, de la versión del año 2012 pero que no han requerido de actualización), como las de la versión de 2012 (no revisadas), las nuevas y las actualizadas (versión de 2018). En alguna recomendación o pregunta actualizada en esta versión, los expertos realizaron aportaciones posteriores a la validación de grupo. Debido a que metodológicamente no se podían hacer modificaciones de texto de forma individual, se ha optado por presentar esos comentarios como notas debajo de la recomendación o texto referido.

6.4 Sistema de graduación de las evidencias

Para la categorización del nivel de evidencia (NE) evaluado, se ha utilizado el mismo sistema que se utilizó en la versión de 2012, es decir, el sistema SIGN modificado. Esto es, la clasificación propia del SIGN para los estudios de intervención, tratamiento y pronóstico y la del sistema Oxford para las consultas relativas a diagnóstico (Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford o CMBE)[20], con el fin de evitar la natural infraestimación del SIGN en este tipo de evidencias. La escala de SIGN utiliza dos atributos para evaluar la calidad de la evidencia científica (nivel de evidencia): el diseño del estudio y el riesgo de sesgo. Para la clasificación del diseño del estudio se utilizan los números del 1 al 4. El número 1 corresponde a ensayos clínicos o a revisiones sistemáticas de estos ensayos, y el 4 a la opinión de expertos. Para evaluar el riesgo de sesgo se utilizan signos que informan sobre el grado de cumplimiento de los criterios clave relacionados con ese potencial riesgo (++, + y -) (ver tablas siguientes).

Tabla 3 Niveles de evidencia científica para preguntas de intervención, tratamiento y pronóstico.

Niveles de evidencia científica	
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con alto riesgo de sesgo.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

Tabla 4 Grado de recomendación (GR) para preguntas de intervención, tratamiento y pronóstico.

Grados de recomendación	
A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ ó 1+.
C	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+, directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2++.
D	Evidencia científica de nivel 3 ó 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+.
✓	Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica y el consenso del equipo redactor.

Los estudios clasificados como 1- y 2- no deben usarse en el proceso de elaboración de recomendaciones por su alto potencial de sesgo.

Tabla 5 Niveles de evidencia para preguntas de diagnóstico.

Niveles de evidencia científica	
Ia	Revisión sistemática con homogeneidad de estudios de nivel 1.
Ib	Estudios de nivel 1.
II	Estudios de nivel 2. Revisión sistemática de nivel 2.
III	Estudios de nivel 3. Revisión sistemática de estudios de nivel 3.
IV	Consenso, opiniones de experto sin valoración crítica explícita
Estudios de nivel 1	Comparación enmascarada con una prueba de referencia (“patrón oro”) válida. Espectro adecuado de pacientes.
Estudios de nivel 2	Población no representativa (la muestra no refleja la población donde se aplicará la prueba). Comparación con el patrón de referencia (“patrón oro”) inadecuado (la prueba que se evaluará forma parte del patrón oro o el resultado de la prueba influye en la realización del patrón oro). Comparación no enmascarada.
Estudios de nivel 3	Presentan dos o más de los criterios descritos en los estudios de nivel 2.

Tabla 6 Grado de recomendación para preguntas de diagnóstico.

Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Ia o Ib	A
II	B
III	C
IV	D

7 Calendario

El proceso de actualización de la guía se ha llevado a cabo entre marzo de 2017 y julio de 2018.

8 Resultados

8.1 Principales diferencias con la versión de 2012

En esta actualización se acordó sustituir la espondiloartritis de la versión de 2012 por **espondiloartritis axial** (que incluye la espondilitis anquilosante y la espondiloartritis axial no radiográfica). En la versión de 2012 se incluía el término genérico espondiloartritis pero otras preguntas se referían específicamente a la espondilitis anquilosante. Debido a que solo se han revisado algunas preguntas específicas dentro del bloque de esta patología, solo se ha cambiado al término espondiloartitis axial las preguntas revisadas. El resto de preguntas del 2012 siguen manteniendo su referencia a la espondilitis anquilosante o espondiloartitis (general) debido a que la evidencia que la soporta hacía referencia a los términos previos.

Del mismo modo, en el 2012 se hacía referencia frecuentemente al uso de anti-TNF. La aparición en los últimos años de fármacos biológicos que no actúan con el mismo mecanismo de acción, hace necesario ampliar el término a "**terapia biológica**". Sin embargo, las preguntas no revisadas del 2012 que incluían el término "anti-TNF" no se han modificado a "terapia biológica" debido a que tampoco se modifican las evidencias incluidas.

En las siguientes tablas se incluyen las preguntas que se recogen en este informe clasificadas como: actualizadas, vigentes, nuevas y 2012 (preguntas no revisadas) para cada uno de los apartados de la guía, con el fin de facilitar al lector las principales diferencias con la versión de 2012. Este listado difiere ligeramente de los acuerdos alcanzados en la primera reunión del mapeo de preguntas (tabla 1) debido a que una vez se dispuso de la evidencia científica analizada, fueron necesarias algunas modificaciones adicionales.

BLOQUE GENERAL

PREGUNTA / APARTADO / SUBAPARTADO	ESTATUS
P1. ¿Qué son las enfermedades articulares inflamatorias crónicas?	2012
P2. ¿Qué consecuencias comporta ser una persona que padece una de estas enfermedades?	2012
P3. ¿Afecta a muchas personas?	2012
P4. ¿Cuál es la trascendencia médica que aportan las terapias biológicas a las personas que padecen estas enfermedades articulares crónicas?	2012
P5. ¿Qué nuevo escenario terapéutico abren las terapias biológicas?	2012
P6. ¿Qué son los FAME?	**ACTUALIZADA**
P7. ¿Qué se entiende por FAME convencional?	2012
P8. ¿Qué son las terapias biológicas?	VIGENTE
P9. ¿Qué productos constituyen las terapias biológicas con indicación específica para las enfermedades articulares inflamatorias crónicas, incluidas en esta revisión?	**ACTUALIZADA**
P10. ¿Quién es el responsable de la indicación, seguimiento y control de estos enfermos?	2012
P11. ¿Qué aspectos se deben considerar y evaluar previamente a la administración de la terapia biológica?	VIGENTE
P12. ¿Qué serologías deben realizarse previamente a la administración de la terapia biológica?	NUEVA
NA. 8.3.5.3 Planificación de la terapia biológica.	2012
NA. 8.3.5.4 Información al paciente ante la prescripción de terapia biológica.	2012
P13. Respecto a la TBC, ¿qué precauciones son convenientes considerar ante la necesidad de instaurar un tratamiento con agentes biológicos?	**ACTUALIZADA**
P14. ¿En qué situaciones será considerada la posibilidad de iniciar un tratamiento preventivo para la infección de la TBC?	2012
P15. Si se evidencia el antecedente de un adecuado tratamiento para la TBC, ¿cómo actuar?	VIGENTE
P16. ¿Cómo actuar ante pacientes previamente vacunados (BCG)?	**ACTUALIZADA**
P17. Vacunación preventiva previa a la administración de la terapia biológica	VIGENTE
P18. ¿Cómo se procede ante la prescripción de la terapia biológica en una mujer embarazada o en edad fértil?	**ACTUALIZADA**
P19. ¿Qué se debe considerar ante la decisión de retirar un FAME biológico?	2012
NA. 8.3.6.1 Contraindicaciones. Infección activa	VIGENTE
P20. ¿Qué actitud debe proceder ante la aparición de una infección en el curso de la terapia biológica?	VIGENTE
P21. ¿Qué actitud considerar en pacientes con antecedentes de tumor sólido maligno?	**ACTUALIZADA**
P22. ¿Qué actitud considerar ante la aparición de cáncer durante el tratamiento?	VIGENTE
NA. 8.3.6.3 Contraindicaciones. Enfermedad desmielinizante.	2012
NA. 8.3.6.4 Contraindicaciones. Vacunaciones con gérmenes vivos	VIGENTE
NA. 8.3.6.5 Contraindicaciones. Asociación de agentes biológicos	VIGENTE
P23. ¿Qué instrucciones son recomendables facilitar al paciente para el autocontrol de su prescripción con agente biológicos?	2012
P24. ¿Qué papel tiene la atención primaria en este tipo de monitorización?	2012
P25. ¿Cómo enfocar la atención asistencial en la población inmigrante emergente en nuestra sociedad?	VIGENTE
P26. ¿Qué aspectos se deben considerar ante la retirada de la terapia biológica?	2012

P27. Ante una cirugía, ¿qué precauciones o recomendaciones debemos tener en cuenta en un paciente que está tomando biológicos?	**NUEVA**
P28. ¿Qué expresión clínica debe hacer sospechar, cuadro compatible de amiloidosis?	2012
P29. ¿Cómo proceder ante un cuadro compatible de amiloidosis?	2012
P30. ¿Cómo proceder ante un cuadro compatible de depresión?	VIGENTE
P31. ¿Cómo prevenir la reactivación VHB/C?	2012
NA. 8.3.8.4 Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)	VIGENTE
NA. 8.3.8.5 Reactivación de tuberculosis en pacientes con AR	2012
8.3.8.6 Concomitancia con enfermedad pulmonar intersticial subyacente	**ACTUALIZADA**
P32. ¿Qué precauciones se deben considerar en pacientes con insuficiencia cardíaca ante la necesidad de terapia biológica?	2012
NA. 8.3.9 Consideraciones legales ante la prescripción de la terapia biológica.	VIGENTE
P33. ¿Qué condiciones técnicas debe considerar la prescripción de cualquier agente biológico?	VIGENTE
P34. ¿Qué obligaciones asumimos respecto al registro Nacional de Farmacovigilancia?	VIGENTE
P35. ¿Qué son los fármacos biosimilares?	**NUEVA**
P36. ¿Qué productos constituyen los FAMEbs con indicación específica para las enfermedades articulares inflamatorias crónicas incluidas en esta revisión?	**NUEVA**
P37. ¿Qué datos sobre eficacia se dispone de los FAMEbs en comparación con el FAMEbo?	**NUEVA**
P38. ¿Se pueden intercambiar los FAMEbs con el FAMEbo?	**NUEVA**
P39. ¿En qué perfiles de pacientes se puede administrar un FAMEbs en lugar del FAMEbo?	**NUEVA**
P40. ¿Qué son los FAMEst?	**NUEVA**
P41. ¿Qué productos constituyen los FAMEst con indicación específica para las enfermedades articulares inflamatorias crónicas incluidas en esta revisión?	**NUEVA**
P42. ¿En qué patologías tienen indicación los FAMEst?	**NUEVA**
P43. ¿En qué escalón terapéutico se recomienda el uso de los FAMEst?	**NUEVA**
P44. ¿Qué rasgos de toxicidad/seguridad presentan los FAMEts? ¿Existen diferencias entre ellos?	**NUEVA**

BLOQUE AR

PREGUNTA / APARTADO / SUBAPARTADO	ESTATUS
P45. ¿Cómo clasifica la EULAR/ACR, la enfermedad?	2012
P46. ¿Qué aspectos deben ser considerados en la 1ª evaluación clínica de un paciente con orientación diagnóstica de posible AR?	2012
P47. ¿Qué es la evaluación estandarizada de la AR?	2012
P48. ¿Cómo clasificamos el grado de actividad inflamatoria?	2012
P49. ¿Cómo define remisión la ACR/EULAR?	2012
P50. ¿Qué valores de los índices de actividad compuestos son los recomendados para considerar el grado de actividad y la situación de remisión?	2012
P51. ¿Por qué se requieren estos índices cuantitativos en la evaluación estandarizada de la AR?	2012
P52. ¿Cuándo realizamos una evaluación objetiva de los pacientes con AR?	2012
P53. ¿Con qué criterios se establecerá la periodicidad de estas pruebas?	2012
P54. ¿Con qué criterios prioritarios se indicaría la necesidad de realizar una ecografía (ECO)?	2012
P55. ¿Con qué criterios prioritarios se indicaría la necesidad de realizar una resonancia magnética?	2012
P56. ¿Cómo evaluamos la capacidad funcional del paciente?	2012
P57. ¿Qué aportan las determinaciones de anticuerpos ANTI-CCP2?	2012
P58. ¿Cuál debería ser el objetivo en el tratamiento de la AR?	2012
P59. ¿Qué pacientes son candidatos a terapia biológica?	VIGENTE
P60. ¿En qué circunstancias se puede considerar la terapia inicial con agentes biológicos?	2012
P61. ¿Qué principios activos están comercializados en España con la indicación de uso potencial, como 1ª prescripción en terapia biológica en pacientes con fracaso de FAME convencional?	**ACTUALIZADA**
P62. ¿Existe algún principio activo mejor que otro entre los que tienen indicación en terapia biológica para AR?	**ACTUALIZADA**
P63. ¿Cómo procedemos ante el fracaso terapéutico de la administración de un primer biológico en pacientes con AR?	**ACTUALIZADA**
P64. ¿Qué entendemos por ventana de oportunidad terapéutica?	2012
P65. ¿Cómo proceder ante una poliartritis que persiste más de 12 – 14 semanas?	2012
P66. ¿Cuál sería el escenario terapéutico alternativo?	VIGENTE
P67. ¿Cómo proceder ante una AR severa y con indicadores pronósticos de gravedad?	2012
P68. ¿Qué se considera una respuesta adecuada a la terapia biológica, que permita la continuidad de estos tratamientos?	2012
NA 8.4.6 Monitorización de los pacientes con AR	2012
P69. ¿Qué condiciones básicas debe cumplir la monitorización de un paciente?	2012
P70. ¿Qué medidas pueden considerarse útiles para la prevención de infecciones?	2012
P71. ¿Con qué periodicidad debe establecerse “a priori” la monitorización de un paciente con AR?	2012
P72. ¿Qué aspectos debemos considerar ante la evaluación de la respuesta al tratamiento?	2012
P73. ¿Qué deberemos considerar ante una recidiva debida a una retirada reciente de un FAME?	VIGENTE
P74. ¿Qué deberemos considerar ante control insuficiente con biológico (monoterapia o combinación)?	VIGENTE
P75. ¿Cómo actuar en el caso de una inadecuada respuesta de la combinación TCZ + MTX?	2012
P76. ¿Cómo actuar en el caso de una inadecuada respuesta a la combinación ABA + MTX?	**NUEVA**

P77. ¿Cómo actuar en caso de no conseguir el objetivo terapéutico, pero si mantener una mejoría superior al 20% en la evaluación integral de la enfermedad?	**ACTUALIZADA**
P78. ¿Cómo actuar en casos de remisión?	2012
P79. ¿Cómo actuar ante la aparición de procesos desmielinizantes en el paciente con terapia biológica?	VIGENTE
P80. ¿Qué actitud considerar ante la aparición durante el tratamiento de una citopenia grave?	VIGENTE
8.4.8.1 Naturaleza multidisciplinar de la atención asistencial.	2012
8.4.8.2 Educación al paciente.	2012
8.4.8.3 Asesoramiento especializado en terapia ocupacional	2012
8.4.9.1 Consultas específicas de AR.	2012
P81. Prioridad diagnóstica: “artritis de comienzo reciente”.	2012
P82. Formación y protocolos asistenciales.	2012
P83. Casos específicos de coordinación asistencial con atención primaria.	2012

BLOQUE APs

PREGUNTA / APARTADO / SUBAPARTADO	ESTATUS
P84. ¿Qué es la APs?	2012
P85. ¿Es una enfermedad frecuente en nuestro país?	2012
P86. ¿Cómo se diagnóstica?	2012
P87. ¿Todas las APs son susceptibles de la misma estrategia terapéutica?	2012
P88. ¿Quién es el responsable de establecer el diagnóstico de certeza de la APs?	2012
P89. ¿Con qué criterio se realiza la evaluación clínica antes de instaurar la terapia biológica?	2012
P90. ¿Cómo podemos clasificar la APs?	2012
P91. ¿Cómo asociamos la evaluación clínica de la enfermedad al pronóstico?	2012
P92. Ante una 1ª evaluación de los pacientes psoriásicos, ¿es conveniente algún tipo de prueba complementaria de control?	2012
P93. ¿Cómo sistematizamos la evaluación clínica ante la actividad articular periférica de la enfermedad?	2012
P94. ¿Qué se considera enfermedad activa en la APs de predominio periférico?	2012
P95. ¿Cómo sistematizamos la evaluación clínica ante la actividad articular de predominio axial de la enfermedad?	2012
P96. ¿Qué índices de actividad son adecuados considerar para la evaluación de la progresión de la enfermedad axial?	2012
P97. ¿Qué se considera enfermedad activa en la APs de predominio axial?	2012
P98. ¿Cuál debe ser el objetivo de la terapia con agentes biológicos en estos pacientes?	VIGENTE
P99. ¿Qué se considera fracaso terapéutico?	2012
P100. ¿Qué se considera mínima actividad de la enfermedad (MAE) en la APs de predominio periférico?	2012
P101. ¿Qué se considera respuesta clínica aceptable al tratamiento en la APs de predominio periférico?	2012
P102. ¿Qué se considera fracaso terapéutico desde una perspectiva clínica?	2012
P103. ¿Qué se considera mínima actividad de la enfermedad (MAE) en la APs de predominio axial?	2012
P104. ¿Qué se considera respuesta aceptable al tratamiento en la APs de predominio axial?	2012
P105. ¿Qué se considera respuesta de remisión clínica, al tratamiento en la APs de predominio axial?	2012
P106. ¿Qué criterios determinan el abordaje inicial de la APs de predominio periférico?	2012
P107. ¿Qué criterios determinan el abordaje inicial de la APs de predominio axial?	2012
8.5.5 Criterios de indicación de la terapia biológica en APs	VIGENTE
P108. ¿En qué condiciones específicas se considerará la prescripción de la tb, en pacientes con APs de predominio periférico?	2012
P109. ¿En qué condiciones específicas se considerará la prescripción de la terapia biológica, en pacientes con APs de predominio axial?	2012
P110. ¿Qué ocurre si no se ha completado adecuadamente el tratamiento previo o han existido errores en las pautas de prescripción del mismo, ante la posibilidad de la prescripción de la terapia biológica?	VIGENTE
P111 En APs, ¿es necesario descartar una EII antes de iniciar un tratamiento con un FAMEb en las espondiloartritis no asociadas a EEIC (enfermedad inflamatoria intestinal crónica)?	**NUEVA**
8.5.6.1 Evidencias básicas en terapia biológica sobre pacientes con APs	**ACTUALIZADA**
P112. ¿Qué aporta la terapia biológica a estos pacientes?	2012
P113. ¿Qué FAME biológicos presentan indicación aprobada en nuestro SNS?	**ACTUALIZADA**

P114 En APs, ¿existen evidencias de diferente respuesta entre biológicos en pacientes con entesitis, dactilitis, lesión cutánea extensa o ungueal?	**NUEVA**
P115. En caso de coexistencia de EII y APs, ¿qué fármacos biológicos serán de utilización preferente?	**NUEVA**
8.5.7 Criterios de elección del agente biológico	**ACTUALIZADA**
P116. ¿Qué particularidades se han de considerar en la monitorización de la APs?	VIGENTE
P117. ¿Con qué periodicidad se recomienda monitorizar la respuesta a la terapia biológica?	2012
P118. ¿Cómo proceder ante una respuesta mínima a la terapia biológica?	2012
P119. ¿Cómo valorar la respuesta mínima en pacientes con patrón periférico oligoarticular a la terapia biológica?	2012
P120. ¿Cómo proceder ante una respuesta de remisión?	2012
P121. ¿Cómo proceder ante la presencia de manifestaciones en piel y uñas?	2012

BLOQUE ESPONDILOARTRITIS AXIAL

PREGUNTA / APARTADO / SUBAPARTADO	ESTATUS
P122. ¿Qué es la espondiloartritis?	2012
P123. ¿Qué enfermedades incluye el término espondiloartritis axial?	**ACTUALIZADA**
8.6.2.1 Responsabilidad profesional en la evaluación clínica del paciente	2012
P124. ¿Qué criterios clínicos pueden aproximar el diagnóstico precoz de estas enfermedades?	2012
P125. ¿Qué aportan las tecnologías de la imagen al diagnóstico precoz?	2012
P126. ¿Qué son los criterios de nueva york modificados?	2012
P127. ¿Qué son los criterios de AMOR y de la ESSG?	2012
P128. ¿Qué criterios son los más aconsejables para establecer el diagnóstico de EsA?	2012
P129. ¿Qué criterios son los más aconsejables para establecer el diagnóstico de artritis reactiva (Are)?	2012
P130. ¿Cómo alcanzar el diagnóstico de espondiloartritis?	2012
P131. ¿Cómo abordaremos la evaluación clínica de un paciente con la sospecha diagnóstica de espondiloartritis?	2012
P132. ¿Cómo abordaremos la exploración física de un paciente con la sospecha diagnóstica de espondiloartritis?	2012
P133. ¿Cuál es la utilidad de las evaluaciones clínicas específicas en pacientes con la sospecha diagnóstica o diagnóstico de espondiloartritis?	2012
P134. ¿Utilidad de las evaluaciones en la calidad de vida de estos pacientes?	2012
P135. ¿Cómo manejar la comorbilidad con la osteoporosis de estos pacientes?	2012
P136. ¿Cómo manejar la comorbilidad cardiovascular de estos pacientes?	2012
P137. ¿Cuál es el objetivo de la terapia biológica en los pacientes con espondiloartritis?	VIGENTE
P138 (antigua 127) ¿Cómo evaluamos la respuesta al tratamiento en los pacientes con espondiloartritis?	2012
P139. ¿Qué fame biológicos presentan indicación aprobada en nuestro SNS para el tratamiento de la espondiloartritis axial?	**ACTUALIZADA**
P140. ¿Cuándo se considera iniciar la terapia biológica en espondiloartritis axial no radiográfica?	**ACTUALIZADA**
P141. ¿Cuándo se considera iniciar la terapia biológica en espondiloartritis?	**ACTUALIZADA**
P142 (antigua 130) ¿Qué criterios deben considerarse para elegir el biológico concreto, al iniciar el tratamiento con FAMEb en pacientes con espondiloartritis?	**ACTUALIZADA**
P143. ¿Qué principios y fundamentos deben considerarse ante la elección de cualquier agente biológico?	2012
P144. ¿Qué aspectos se deben considerar respecto a la revisión del tratamiento previo de un paciente antes de iniciar tratamiento con agentes biológicos?	VIGENTE
P145. En EsA, ¿es necesario descartar una EII antes de iniciar un tratamiento con un FAMEb en las espondiloartritis no asociadas a EIIC (enfermedad inflamatoria intestinal crónica)?	**NUEVA**
P146. En caso de coexistencia de EII y EsA, ¿qué fármacos biológicos serán de utilización preferente?	**NUEVA**
P147. ¿Es conveniente intensificar la monitorización habitual de una terapia biológica en pacientes ancianos?	VIGENTE
P148. ¿Qué periodicidad se considera adecuada para constatar la respuesta a la terapia biológica en pacientes diagnosticados de espondiloartritis axial?	**ACTUALIZADA**
P149. ¿Qué datos se consideran fundamentales para un adecuado seguimiento del plan terapéutico con agentes biológicos?	2012
P150. ¿Qué condiciones son recomendables en el registro de datos de seguimiento?	2012

P151. ¿Qué actitud se puede adoptar ante el fracaso terapéutico con un agente anti-TNFα?	**ACTUALIZADA**
P152. ¿Cómo valoramos la respuesta terapéutica en la forma axial?	**ACTUALIZADA**
P153. ¿Qué consideraciones se han de tener en cuenta ante la retirada de la terapia biológica?	VIGENTE
P154. ¿Qué actitud considerar ante la uveítis anterior aguda (UAA) asociada a la terapia biológica en pacientes con EsA?	2012
P155. ¿En qué situaciones se debe cuestionar la terapia biológica en pacientes con uveítis anterior aguda?	2012
8.6.8 Particularidades en la gestión	2012

8.2 Guía para la lectura de los resultados

Con el fin de facilitar una lectura ágil de los resultados de este informe, en este apartado de detalla el formato de presentación de los resultados, especialmente, las recomendaciones y conclusiones. En este documento se recogen las preguntas que han sido revisadas y actualizadas en esta versión, las que provienen de la versión de 2012 sin ser modificadas y las nuevas, exclusivas de esta versión. Para la correcta identificación de cada tipo de pregunta, recomendación o conclusión, se utilizan los siguientes símbolos:

- **NUEVAS:** Preguntas o recomendaciones nuevas, no abordadas en la anterior versión de la guía.
- **VIGENTES:** Preguntas o recomendaciones vigentes, para las que el GAG considera que no existen suficientes evidencias que conlleven una modificación necesaria.
- **ACTUALIZADAS:** Preguntas o recomendaciones actualizadas, con nuevas evidencias y/o texto.
- **2012:** Recomendaciones del informe de la versión del 2012 no revisadas en esta actualización pero que permanecen para dar coherencia al texto.

Para cada pregunta se expone un texto explicativo de la evidencia disponible al respecto y se concluye con recomendaciones o conclusiones. Las recomendaciones y conclusiones de las preguntas tienen el siguiente formato, de diferente color en función del bloque en el que se encuentren (azul: recomendaciones generales, lila: recomendaciones para AR; verde: recomendaciones para APs y naranja: recomendaciones para EsA).

A continuación, se muestra un ejemplo en azul:

Cada recomendación o conclusión lleva un número identificativo propio y correlativo a lo largo de todo el texto y se identifica como NUEVA, VIGENTE, ACTUALIZADA o 2012. En el extremo superior derecho se encuentra el porcentaje de acuerdo tras la fase final de consenso (reunión final). En el cuerpo central se identifica el texto de la recomendación o conclusión. Debajo se encuentran las referencias bibliográficas y el NE y GR. Existen dos tipos de referencias: las primeras (extremo inferior izquierdo) se refieren a recomendaciones que se han extraído o adaptado de otras fuentes. En la parte inferior central, se identifican las referencias originales (o primarias), que han permitido elaborar la recomendación. No tienen por qué

estar disponibles estos dos tipos de referencias (según el caso concreto habrá una, otra o las dos) y pueden coincidir o no con las referencias del extremo inferior izquierdo.

En algunas preguntas se incluyen también algunas evidencias de especial interés que se remarcan con un cuadro como el siguiente:

Texto de la evidencia	
Referencias 1-5	NE: 2+/1+

8.3 Recomendaciones generales

8.3.1 Introducción

El documento de recomendaciones de la Sociedad Valenciana de Reumatología para el manejo de la terapia biológica en personas que padecen patologías articulares inflamatorias crónicas, quiere ser un instrumento útil como marco de referencia científica, que aporte criterios guía, para adecuar y homogeneizar la toma de decisiones en el acceso y seguimiento a las terapias biológicas, a partir de la revisión sistematizada de las evidencias científicas publicadas.

La Sociedad Valenciana de Reumatología quiere recalcar su compromiso en la defensa ecuánime de los derechos de las personas afectadas por estas enfermedades y de los profesionales que los asisten, así como su total disposición a colaborar con las Autoridades Sanitarias de la Comunidad Autónoma Valenciana, con el objetivo de optimizar la calidad asistencial y racionalizar la gestión y el consumo de recursos en un ámbito terapéutico tan trascendente en la vida de las personas que padecen estas enfermedades.

8.3.2 Escenario actual

2012

PREGUNTA 01

¿QUÉ SON LAS ENFERMEDADES ARTICULARES INFLAMATORIAS CRÓNICAS?

Son enfermedades de carácter autoinmune, es decir, que en su desarrollo está involucrado el propio sistema de defensa del individuo, que puede atacar por error los propios tejidos de este. Son sistémicas, es decir, pueden afectar a otras estructuras del organismo, en este caso de forma característica a las articulaciones, y producen una inflamación crónica, que se expresa de manera variable toda la vida. Su origen es desconocido.

2012

PREGUNTA 02

¿QUÉ CONSECUENCIAS COMPORTA SER UNA PERSONA QUE PADECE UNA DE ESTAS ENFERMEDADES?

La evolución natural de estas enfermedades conlleva una actividad inflamatoria crónica sobre las articulaciones, que por su cronicidad puede llegar a producir alteraciones estructurales de la anatomía de las articulaciones y partes blandas afines, que en algunos casos alcanzan una destrucción articular difícilmente recuperable. Estos daños articulares que pueden llegar a producir estas enfermedades sobre los pacientes, pueden prolongarse durante décadas y llegar a ser irreversibles, limitando progresivamente su capacidad funcional y calidad de vida, y pudiendo condenar al paciente a una incapacidad absoluta y mortalidad prematura.

PREGUNTA 03
¿AFECTA A MUCHAS PERSONAS?

En España afecta al 0,5% de la población adulta[21], y puede presentarse a cualquier edad, aunque lo más frecuente en nuestro medio es que se manifieste y diagnostique entre los 30 y los 60 años.

PREGUNTA 04
¿CUÁL ES LA TRASCENDENCIA MÉDICA QUE APORTAN LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS A LAS PERSONAS QUE PADECEN ESTAS ENFERMEDADES ARTICULARES CRÓNICAS?

Hasta la aparición de la llamada terapia biológica (TB) estas enfermedades han sido consideradas crónicas y sin curación. Sin embargo, la aparición de estos nuevos principios activos ha representado una revolución en el tratamiento de las enfermedades reumáticas. El objetivo posible del tratamiento ha pasado a conseguir la remisión de la enfermedad, objetivo que se ha mostrado real en una proporción importante de enfermos, con las consecuencias que esta situación supone para la persona, entorno familiar y sistema sanitario.

Cuando la remisión no es posible se debe controlar la actividad de la enfermedad lo mejor que se consiga, buscando el alivio sintomático y la preservación de la capacidad funcional, tanto para las actividades cotidianas como las laborales y manteniendo la calidad de vida. Además se debe perseguir enlentecer o detener la lesión estructural articular y prevenir la comorbilidad y la mortalidad relacionadas con la AR[22].

En relación con la AR, la terapia biológica (TB) ha aportado los primeros fármacos que han superado en eficacia al MTX, como fármaco de referencia en reumatología desde la década de los 80 del siglo pasado.

En cuanto a la EA, prácticamente no se disponían de fármacos útiles a excepción de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que por otro lado no eran capaces de enlentecer la evolución de la enfermedad en un elevado número de pacientes.

En lo que respecta a la APs, la TB se ha mostrado más eficaz que los tratamientos habituales como el MTX o la leflunomida (LEF).

PREGUNTA 05
¿QUÉ NUEVO ESCENARIO TERAPÉUTICO ABREN LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS?

La aparición de las citadas alternativas terapéuticas en los últimos años ha aportado beneficios clínicos y funcionales notables, que han influido en la mejora del pronóstico de la enfermedad, lo que a su vez ha contribuido a la modificación de la estrategia terapéutica, fundamentada en dos principios clave:

- La utilización precoz de los FAME para un mejor control estricto de la enfermedad.
- La determinación de un objetivo terapéutico concreto, como es, alcanzar la remisión o los mínimos grados de actividad inflamatoria posibles[5-7].

Por otro lado, la estimación de los costes generales de estas enfermedades y, en concreto, de las terapias biológicas, ha generado un considerable aumento del gasto sanitario en relación con los costes directos de

estas enfermedades. Desde una perspectiva estrictamente sanitaria y asistencial, estos fármacos modificadores de la evolución de la enfermedad requieren de una monitorización estrecha en el manejo de la enfermedad y de la comorbilidad asociada, aunque no es menos cierto que comportan, en muchos casos, mejoras notables del impacto en costes directos e indirectos que estos enfermos suponen para el paciente, la familia y la sociedad.

Esta realidad tiene que hacer reflexionar, tanto a médicos como gestores de la salud, así como a la propia administración sanitaria, sobre lo que podríamos denominar la "ética de la eficiencia", si entendemos esta como el cumplimiento, siempre de manera efectiva, de un objetivo bien definido, pero considerando que dicho objetivo incorpora contingentes de equidad, de manera que "no todo vale para minimizar costes"[9].

2012

El cambio de estrategia terapéutica que supone la aparición de las terapias biológicas en el tratamiento de las enfermedades articulares inflamatorias crónicas, se fundamente en dos principios:

- *La utilización precoz de los FAME, para un control estricto de la enfermedad.*
- *El establecimiento de un objetivo terapéutico concreto, basado en alcanzar la remisión de la enfermedad o limitar su actividad a unos grados de intensidad baja.*

Referencias [5,9,22,23] NE: 2+/1+

8.3.3 Concepto de FAME

Durante décadas, la terapia antinflamatoria no esteroidea únicamente podía aportar un alivio sintomático marginal a estos pacientes, hasta que los avances en el conocimiento de nuevas indicaciones de fármacos ya conocidos, como el metrotexato, y el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas que abordaban de forma específica la fisiopatología, han permitido introducir el concepto de FAME.

ACTUALIZADA

PREGUNTA 06

¿QUÉ SON LOS FAME?

La aparición de biosimilares y las nuevas moléculas de FAME sintéticos, precisan modificar esta pregunta. Smolen y cols realizaron una propuesta en el 2013[24]. Asimismo, los nuevos datos aportados de la información de registro, hicieron que la EMA modificara la clasificación de FAME en este mismo sentido, incluyendo los conceptos de los nuevos biosimilares y de los sintéticos "dirigidos" [25].

Los FAME son fármacos que controlan los síntomas de la enfermedad y detienen o enlentecen la progresión del daño estructural. Son los únicos agentes que han mostrado capacidad para actuar contra las diferentes manifestaciones de estas enfermedades en estudios controlados. Existen cuatro grandes grupos de fármacos que reúnen estas características: los FAME sintéticos tradicionales o convencionales (FAMEcs), FAME sintéticos "targeted" (FAMEts), los biológicos (FAMEb) originarios (FAMEbo) y los biológicos biosimilares (FAMEbs)[24,25].

Conclusión N. 1	92 %

Los FAME se pueden clasificar en cuatro grupos: FAME convencionales sintéticos (FAMEcs), FAME sintéticos "targeted" (FAMEts), biológicos originarios (FAMEbo) y los biosimilares (FAMEbs).

Adaptada de - Referencias [24,25] NE: no evaluable

2012

PREGUNTA 07

¿QUÉ SE ENTIENDE POR FAME CONVENCIONAL?

Son pequeñas moléculas de síntesis química, cuyo mecanismo de acción en ocasiones está mal definido o no actúan contra una diana terapéutica específica implicada en el proceso patogénico de la respuesta inmunitaria[4].

2012

Los FAME son fármacos modificadores de la enfermedad, que han de demostrado mediante estudios controlados su capacidad para actuar contra las diferentes manifestaciones de las enfermedades en las que presenta indicación.

Referencias [4,5,9,22,23] NE: 4

8.3.4 FAME biológicos en España

VIGENTE

PREGUNTA 08

¿QUÉ SON LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS?

La EMA las define como los productos utilizados en el tratamiento de enfermedades, elaborados a partir de células cultivadas de bancos celulares, que han sido diseñadas de manera que actúan específicamente contra una diana terapéutica considerada importante en el proceso patogénico de la enfermedad. Se excluyen de esta definición, a modo de excepción, metabolitos microbianos como, por ejemplo, antibióticos, aminoácidos, hidratos de carbono y otras sustancias de bajo peso molecular[4].

VIGENTE

La terapia biológica la constituyen productos utilizados en el tratamiento de enfermedades, elaborados a partir de células cultivadas en bancos celulares, diseñadas para actuar específicamente contra una diana terapéutica considerada importante en el proceso patogénico de la enfermedad.

Referencias [4,5,9,22,23] NE: 4

PREGUNTA 09

¿QUÉ PRODUCTOS CONSTITUYEN LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS CON INDICACIÓN ESPECÍFICA PARA LAS ENFERMEDADES ARTICULARES INFLAMATORIAS CRÓNICAS, INCLUIDAS EN ESTA REVISIÓN?

En base a las nuevas indicaciones y a la llegada de nuevos fármacos biológicos, se incrementa el grupo de agentes terapéuticos disponibles. En la tabla que se presenta a continuación se resumen las características principales de los distintos principios activos para las diferentes indicaciones: AR, APs, espondiloartritis axial (EA y EspAx-nr), incluyendo ámbito de indicación, administración de referencia y mecanismo de acción[25-43].

Tabla 7 Principios activos biológicos con indicación en la AR, APs, EA y EspAx-nr.

PRINCIPIO ACTIVO	AR	APs	EA	EspA x-nr	ADMINISTRACIÓN DE REFERENCIA	MECANISMO DE ACCIÓN
Abatacept (ABA)	X	X			Vial de perfusión intravenosa de 30 min – semana 0, 2 y 4 y después cada 4 semanas Vía subcutánea – semanal	Proteína de fusión que inhibe la coestimulación de los linfocitos T, a nivel del antígeno CD28
Adalimumab (ADA)	X	X	X	X	Vía subcutánea – semanas alternas	Anticuerpo monoclonal inhibidor del TNF
Anakinra (ANK)	X				Vía subcutánea – diaria	Antagonista del receptor humano para la interleucina 1
Certolizumab (CER)	X	X	X	X	Vía subcutánea – cada 2 o semanas	Fragmento Fab' de un anticuerpo humanizado recombinante contra el TNFα conjugado con polietilenglicol
Etanercept (ETN)	X	X	X	X	Vía subcutánea – 1-2 dosis por semana	Proteína humana que inhibe el TNF
Golimumab (GLM)	X	X	X	X	Vía subcutánea – mensual	Anticuerpo monoclonal inhibidor del TNF
Infliximab (IFX)	X	X	X		Vial de perfusión intravenosa de 2h – semana 0, 2 y 6 y después cada 8 semanas	Anticuerpo monoclonal inhibidor del TNF
Rituximab (RTX)	X				Vial de perfusión intravenosa – ciclos de dos dosis cada 2 semanas y después nuevos ciclos cada 24 semanas	Anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano con unión específica al antígeno CD20 de los linfocitos B
Secukinumab (SCK)		X	X		Vía subcutánea – semana 0, 1, 2, 3 y 4 y después mensualmente	Anticuerpo monoclonal recombinante humano inhibidor de la interleucina 17A

Tocilizumab (TCZ)	X		Vial de perfusión intravenosa de 1h – cada 4 semanas Vía subcutánea – semanal	Anticuerpo monoclonal recombinante humanizado anti receptor de interleucina-6 (IL-6)
Ustekinumab (UST)		X	Vía subcutánea – semana 0 y 4 y después cada 12 semanas	Anticuerpo monoclonal humano anti interleucinas IL-12 e IL-23.
Sarilumab (SAR)	X[1]		Vía subcutánea – 200 mg cada 2 semanas (en caso de aparición de neutropenia, trombocitopenia o elevación de enzimas hepáticas, reducción de dosis a 150 mg cada 2 semanas)	Anticuerpo monoclonal recombinante selectivo anti receptor de interleucina-6 (IL-6)

[1]*A fecha de redacción de este informe, sarilumab ya dispone de indicación para AR, que no disponía a fecha de la revisión bibliográfica ni votación de recomendaciones.*

No se incluye el nombre de la marca comercial.

NOTA: Esta es una tabla genérica. Para más detalle, consultar las fichas técnicas.

8.3.5 Consideraciones previas a la terapia biológica

8.3.5.1 Responsabilidad de la indicación y seguimiento.

2012

PREGUNTA 10

¿QUIÉN ES EL RESPONSABLE DE LA INDICACIÓN, SEGUIMIENTO Y CONTROL DE ESTOS ENFERMOS?

Estas enfermedades se expresan de forma variable, en ocasiones insidiosa y enmascarada en una clínica inespecífica y anodina que puede pasar desapercibida a médicos no expertos en temas de inflamación, y enfermedades de etiopatogenia autoinmune. Si a ello se añade la naturaleza crónica de estas enfermedades, la potencial severidad de la propia enfermedad o de su comorbilidad y la importancia de una identificación precoz para un mejor pronóstico, para evaluar respuestas de oportunidad de los planes terapéuticos, parece oportuno considerar a los especialistas en reumatología como los competentes en la gestión del diagnóstico de certeza y prescripción del plan terapéutico consecuente[44,45].

2012

Recomendación N. 2	**100 %**
El reumatólogo es el responsable de controlar el proceso inflamatorio y debe vigilar la comorbilidad asociada a estas enfermedades, con el apoyo del médico de Atención Primaria y con el recurso necesario de otros especialistas.	
Adaptada de [45] Referencias [45]	NE/GR: 4/D

8.3.5.2 Consideraciones clínicas previas a la administración de la terapia biológica

PREGUNTA 11

¿QUÉ ASPECTOS SE DEBEN CONSIDERAR Y EVALUAR PREVIAMENTE A LA ADMINISTRACIÓN DE LA TERAPIA BIOLÓGICA?

La terapia con agentes biológicos, como ya ha sido comentado, supone la intervención sobre dianas terapéuticas que forman parte de los procesos fisiológicos de la respuesta inmunológica de un individuo. La experiencia alerta que estas intervenciones no siempre son inocuas y pueden generar iatrogenia, que se debe ponderar en términos de beneficio para el paciente. Por ello, es importante chequear de forma sistemática la condición del paciente respecto a determinados factores de riesgo, relacionados con el potencial efecto de la terapia biológica[44,46-53].

Recomendación N. 3	**100 %**
Ante un paciente que vaya a empezar un tratamiento biológico, se debe considerar la posible existencia de infecciones, cáncer, insuficiencia cardíaca, citopenias, enfermedad desmielinizante o cualquier otra comorbilidad relevante que se deba vigilar o sea una contraindicación para iniciar el tratamiento.	
Adaptada de [45] Referencias [44,46-53]	NE/GR: IIb/B

Algunos expertos, han incidido en la necesidad de considerar la comorbilidad relacionada con el riesgo cardiovascular, como aspecto relevante dada la naturaleza crónica e inflamatoria de estas enfermedades y la frecuencia con que la población desarrolla factores de riesgo cardiovascular que podrían interactuar con la terapia antinflamatoria y con agentes biológicos habituales en los planes terapéuticos de estos pacientes[44,46].

Recomendación N. 4	**100 %**
Los pacientes deben ser evaluados de sus factores de riesgo cardiovascular, con la consiguiente toma de decisiones terapéuticas.	
Adaptada de [45,54] Referencias [44,46]	NE/GR: IIb/B

PREGUNTA 12

¿QUÉ SEROLOGÍAS DEBEN REALIZARSE PREVIAMENTE A LA ADMINISTRACIÓN DE LA TERAPIA BIOLÓGICA?

El estudio serológico nos permite comprobar la situación inmunológica del individuo frente a diversos microorganismos infecciosos y diagnosticar infecciones latentes. Así, en pacientes no inmunizados, procederemos a la vacunación que esté indicada y, en caso de infección latente, tomaremos las medidas profilácticas oportunas según cada caso, antes de iniciar el tratamiento biológico[55].

Recomendación N. 5	100 %
En todos los pacientes con AR, APs o espondiloartritis, antes de iniciar tratamiento inmunosupresor o inmunomodulador con corticoides, FAMEc, FAMEbs, FAMEbo o FAMEst, recomendamos realizar las siguientes serologías: Hbs Ag, Anti-HBc, Anti-HBs, Anti-VHC y HIV.	
Adaptada de - Referencias [55]	NE/GR: 4/D

Recomendación N. 6	100 %
Otras serologías solo se determinarán en grupos de riesgo concretos	
Adaptada de - Referencias [55]	NE/GR: 4/D

Se han descrito infecciones graves e incluso mortales por virus varicela-zóster (VVZ) y del sarampión en pacientes inmunodeprimidos. Las vacunas del VVZ y del sarampión son vacunas de microorganismos vivos atenuados. Por este motivo, están contraindicadas en pacientes inmunodeprimidos y, de considerarse necesario su empleo, deberían administrarse al menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento inmunodepresor. Su empleo debe ser restrictivo y por eso, antes de administrarlas es conveniente conocer el estado de inmunización de los pacientes, especialmente cuando no existe certeza de haber sufrido varicela o sarampión en el pasado[55].

Recomendación N. 7	83 %
*Se sugiere medir los niveles de anticuerpos IgG del **virus varicela-zóster (VVZ)** y del **sarampión** solo cuando no exista certeza de haber sufrido dichas infecciones previamente y, así, poder evaluar la necesidad de vacunación antes de proceder al tratamiento inmunosupresor. En caso de duda se debe consultar con el Servicio de Medicina Preventiva.*	
Adaptada de - Referencias [55]	NE/GR: 4/D

Existen diferentes grupos de riesgo para adquirir una infección por virus de la hepatitis A (VHA) y son los siguientes: personas que realicen viajes a zonas de riesgo de alta-media endemia de la enfermedad, los usuarios de drogas por vía parenteral, varones homosexuales o heterosexuales con prácticas de riesgo, cuidadores de pacientes ingresados en Instituciones socio-sanitarias, trabajadores de determinado tipo de

laboratorios, hepatopatía crónica por VHB o VHC, receptores de transfusiones o hemoderivados de forma repetida y trabajadores en contacto con aguas residuales no tratadas [55].

Recomendación N. 8	92 %
*La vacunación de **hepatitis A** solo está indicada en individuos no inmunizados con factores de riesgo concretos. Se debe determinar la serología del virus de la hepatitis A (VHA), previamente a la vacunación, solo en los pacientes pertenecientes a esos grupos de riesgo. Los pacientes de riesgo que tengan inmunidad no necesitarán vacunación. En caso de duda se debe consultar con el Servicio de Medicina Preventiva.*	
Adaptada de - Referencias [55]	NE/GR: 4/D

Ante el aumento de la población inmigrante, y en función de su procedencia geográfica, pueden reactivarse infecciones poco habituales en nuestro entorno. Por ello, es conveniente evaluar el estado de inmunización frente a ciertas enfermedades según los países de procedencia [55].

Recomendación N. 9	100 %
*Recomendamos realizar la serología de la **enfermedad de Chagas** en pacientes con AR, APs o espondiloartritis provenientes de zonas endémicas, antes de iniciar un tratamiento inmunosupresor o inmunomodulador con corticoides, FAMEc, FAMEbs, FAMEbo o FAMEst.*	
Adaptada de - Referencias [55]	NE/GR: 4/D

En la Comunidad Valenciana se ha descrito una alta incidencia de infección por **Leishmania** en sujetos inmunodeprimidos. Por este motivo, en las áreas de mayor incidencia habría que plantearse la determinación serológica para el diagnóstico de leishmaniasis en los pacientes que vayan a iniciar un tratamiento inmunodepresor o inmunomodulador con corticoides, FAMEc, FAMEbs, FAMEbo o FAMEst[56].

8.3.5.3 Planificación de la terapia biológica.

Cualquier terapia biológica, implica la necesidad de un determinado chequeo basal, que constituirá la referencia de control para la evaluación individualizada, que permita valorar un plan terapéutico individualizado y observar su respuesta. También supone la necesidad de una monitorización y seguimiento del paciente, que permita la toma de decisiones más adecuada a largo plazo[54].

Recomendación N. 10	100 %
Los pacientes tributarios de una terapia biológica, necesitan un plan de tratamiento individualizado con decisiones a largo plazo en su monitorización y seguimiento.	
Adaptada de [54] Referencias [54]	NE/GR: 2++/C

Las características específicas de esta planificación dependerán del tipo de enfermedad, la severidad clínica con la que se exprese esta, la idiosincrasia de cada paciente y la respuesta a la propia terapia. Los detalles de esta planificación serán abordados, en los apartados específicos para cada enfermedad.

8.3.5.4 Información al paciente ante la prescripción de terapia biológica.

De forma general, se debe incidir en la necesidad de establecer un riguroso proceso de información al paciente, adaptado a las condiciones particulares de este, que le permita tomar conciencia sobre las características, condicionantes y potenciales riesgos y beneficios que va afrontar al iniciar este tipo de tratamientos. De forma específica también se le debe instruir sobre los síntomas de alerta y autovigilancia, que deben motivar su toma de decisiones[4,54,57].

2012

Recomendación N. 11		100 %
Siempre que se indique un tratamiento con terapia biológica en la AR, se debe instruir al paciente sobre los síntomas de alarma que debe vigilar como posible indicio de problemas de seguridad.		
Adaptada de [4,54,57]	Referencias [4,54,57]	NE/GR: 4/D

8.3.5.5 Situaciones específicas a considerar ante la administración de una terapia biológica.

8.3.5.5.1 TUBERCULOSIS

ACTUALIZADA

PREGUNTA 13

RESPECTO A LA TBC, ¿QUÉ PRECAUCIONES SON CONVENIENTES CONSIDERAR ANTE LA NECESIDAD DE INSTAURAR UN TRATAMIENTO CON AGENTES BIOLÓGICOS?

Se ha detectado una mayor incidencia de tuberculosis (TBC) en pacientes con AR que recibían fármacos anti-TNF, especialmente con los anticuerpos monoclonales[4-6,58]. En la mayoría de los casos, la TBC aparecía a los 3 meses de iniciado el tratamiento, lo cual indica reactivación de una TBC latente, y se presentaba con un patrón infrecuente (extra-pulmonar, TBC diseminada). El panel de expertos considera obligado excluir la existencia de TBC activa o contacto reciente con enfermos con TBC en todo paciente que va a iniciar tratamiento biológico, así como investigar la posibilidad de infección tuberculosa latente[59-62].

Recomendación N. 12	100 %

Se recomienda se recojan en la historia clínica los antecedentes de TBC y contactos recientes con pacientes con TBC y se realice una radiografía de tórax para descartar TBC activa o signos radiográficos concordantes con una antigua infección tuberculosa, así como una prueba de la tuberculina (PPD), que debe ser repetida a las 1–2 semanas si es <5 mm.

Adaptada de [4,45] Referencias 59-62 NE/GR: 2++/2+ / B

¿Qué utilidad tiene la determinación del Interferon Gamma Release Assays (IGRAs)?

Dependiendo de la disponibilidad de cada centro, para el despistaje de enfermedad tuberculosa latente, tenemos dos posibilidades igualmente recomendables:

a. Una es la opción más conocida, la determinación de la prueba cutánea de PPD y repetirla a la semana (efecto booster), la cual goza, en general, de alta sensibilidad y especificidad. Es el único método con el cual se ha demostrado que el tratamiento profiláctico con isoniacida reduce el riesgo de progresión de la enfermedad tuberculosa.

b. Una segunda posibilidad es realizar primero una determinación de IGRAs. Si resulta positiva se ha de realizar tratamiento profiláctico de tuberculosis. Si resulta negativa*, a continuación se recomienda hacer una prueba cutánea de PPD, sin necesidad de repetirla a la semana. Hemos de tener en cuenta que incluso siendo las dos pruebas negativas (IGRAs y PPD), se han descrito algunos casos de tuberculosis latente que no pudieron ser detectados.

**Comentario recibido tras la valoración de grupo: algún experto cuestiona la utilidad y aportación de una prueba Mantoux cuando IGRA es negativa, aumentado las visitas del paciente para la lectura y con la necesidad de que esta se realice por personas con experiencia.*

IGRAs tiene la ventaja de que detecta algunos casos adicionales de tuberculosis latente que podrían pasar inadvertidos con el test de PPD, sobre todo en pacientes que están siendo tratados con corticoides o inmunosupresores y en pacientes con otras causas de inmunosupresión como la insuficiencia renal crónica o la desnutrición[63-67]. Asimismo, IGRAs resulta más específico que PPD en sujetos vacunados con BCG en los cuales la prueba cutánea puede resultar en un falso positivo. Tampoco se afecta esta prueba en pacientes que han recibido terapia con BCG intravesical o en sujetos con infecciones por micobacterias atípicas. De este modo, IGRAs puede reducir el número de pacientes a los que se les indica quimioprofilaxis con isoniacida ya que permite excluir algunos falsos positivos de la prueba cutánea[63-67]. No obstante, su determinación no debe ser empleada como un test alternativo único al PPD, ya que se han observado resultados falsos negativos de la misma y, además, no disponemos de estudios que valoren su utilidad en términos de coste-efectividad. Por lo tanto, en la actualidad, los test de IGRAs y PPD se consideran pruebas diagnósticas complementarias, pero no excluyentes en las que se debe considerar su realización conjunta siempre que sea posible, prioritariamente en pacientes inmunodeprimidos y en los que han sido vacunados con BCG.

Recomendación N. 13	100 %

Se recomienda realizar a todos los pacientes despistaje de infección TBC según disponibilidad de pruebas en cada centro.

Adaptada de - | Referencias 63-67 | NE/GR: 2++/2+ / B

PREGUNTA 14

¿EN QUÉ SITUACIONES SERÁ CONSIDERADA LA POSIBILIDAD DE INICIAR UN TRATAMIENTO PREVENTIVO PARA LA INFECCIÓN DE LA TBC?

La última actualización de las recomendaciones de la SER para terapia biológica en AR revisa este tema respecto a la efectividad de instaurar tratamiento para infección TBC latente antes del inicio de la terapia biológica para prevenir la reactivación de esta. La efectividad de este tratamiento se ha demostrado en España por la importante disminución de nuevos casos de TBC recogidos en BIOBADASER[68], registro de terapias biológicas en España de la SER.

Recomendación N. 14	100 %

Se debe instaurar tratamiento para infección TBC latente antes del inicio de la terapia biológica en las siguientes circunstancias:

1. *Contacto reciente con paciente con tuberculosis documentada.*
2. *Antecedentes de tuberculosis parcialmente tratada.*
3. *Test de PPD o booster positivo.*
4. *Lesiones residuales en la radiografía de tórax.*

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

Adaptada de [4,45] | Referencias 68 | NE/GR: 2++/B

PREGUNTA 15

SI SE EVIDENCIA EL ANTECEDENTE DE UN ADECUADO TRATAMIENTO PARA LA TBC, ¿CÓMO ACTUAR?

Recomendación N. 15	100 %

No será necesario hacer profilaxis ni Mantoux. Sin embargo, se recomienda un seguimiento exhaustivo en este tipo de pacientes.

Adaptada de 4 | Referencias 4 | NE/GR: 4/D

PREGUNTA 16
¿CÓMO ACTUAR ANTE PACIENTES PREVIAMENTE VACUNADOS (BCG)?

En pacientes previamente vacunados contra la TBC, mediante el bacilo de Calmette-Guerin (Vacuna BCG), es imposible saber si un PPD positivo es consecuencia de la vacuna o indicativo de infección tuberculosa latente. Se considera un PPD o booster positivo en un paciente con AR con una induración > 5 mm, a las 72h[4]. La determinación de IGRAS en estos casos suele ser negativa y, por tanto, puede ayudar para la detección de falsos positivos del PPD debidos a la vacunación.

Recomendación N. 16		92 %
En estos casos se deben seguir las mismas recomendaciones que en los no vacunados. La determinación de IGRAs en estos casos suele ser negativa y, por tanto, puede ayudar para la detección de falsos positivos del PPD debidos a la vacunación.		
Adaptada de -	Referencias 4,63-66	NE/GR: 2++/2+ / B

PREGUNTA 17
VACUNACIÓN PREVENTIVA PREVIA A LA ADMINISTRACIÓN DE LA TERAPIA BIOLÓGICA

La inmunosupresión que provocan los fármacos biológicos favorece la aparición de infecciones, por lo que es conveniente vacunar a estos pacientes (nunca con vacunas que utilizan virus vivos). Sin embargo, en algunos casos las vacunas pueden tener una menor eficacia al estar disminuida la respuesta inmunológica del paciente. Existen diversos estudios al respecto y aunque distintas publicaciones han puesto de manifiesto una buena respuesta humoral en el caso de los anti-TNF para el virus de la influenza y los neumococos[69-71], los resultados hasta la fecha se muestran contradictorios[72,73], mientras se mantiene al individuo en terapia biológica, dado que las vacunas pueden mostrarse poco efectivas si el paciente mantiene una inmunodeficiencia intensa.

Recomendación N. 17		100 %
Se recomiendan las siguientes vacunas en pacientes que vayan a ser tratados con terapias biológicas: antineumocócica y antigripal. También es aconsejable la vacunación contra la hepatitis B.		
Adaptada de 4,74	Referencias 69-73	NE/GR: 2++/2+ / B

8.3.5.5.2 EMBARAZO

PREGUNTA 18

¿CÓMO SE PROCEDE ANTE LA PRESCRIPCIÓN DE LA TERAPIA BIOLÓGICA EN UNA MUJER EMBARAZADA O EN EDAD FÉRTIL?

Un porcentaje elevado de pacientes en tratamiento con fármacos biológicos se encuentran en edad fértil. Con frecuencia se plantea por las pacientes el deseo de gestación, e incluso en ocasiones ocurre una gestación no prevista estando en tratamiento con estos fármacos. La planificación de un posible embarazo es esencial para evitar posibles riesgos materno-fetales[75].

La mayoría de los fármacos biológicos son inmunoglobulinas y se sabe que van a poder atravesar la barrera placentaria a partir de la semana 20 de embarazo[76]. Es, por tanto, necesario que los pacientes reciban información y consejo preconcepcional adecuado y planificar de forma adecuada el posible embarazo, para disminuir los riesgos materno-fetales y asegurar, en gran medida el éxito del mismo evitando que la desinformación o la no adecuada información, lleve a tomar decisiones que aumenten los riesgos[75,77].

Los fármacos anti-TNF y UST se clasifican según la FDA en la categoría de riesgo B[78], del uso de fármaco en el embarazo. *Ver nota al pie de página.* Sin embargo, recientemente la EMA ha aprobado el uso CER pegol, en el embarazo y lactancia[79,80].

ABA, TCZ y RTX se clasifican como categoría C de la FDA[784].

Periodo preconcepcional:

En las enfermedades inflamatorias articulares, especialmente en la AR, algunos aspectos pueden dificultar la fertilidad, como la propia actividad de la enfermedad, el uso de AINE o dosis de prednisona >7,5 mg diarios[81]. Por tanto, son esenciales el control adecuado de la enfermedad (remisión clínica o baja actividad), evitar el uso de fármacos con potencial teratogénico (ejemplo: MTX, LEF, etc) y la planificación del embarazo[81-84].

En la actualidad, no hay datos en la literatura que indiquen que la fertilidad se afecte por la terapia biológica, en mujeres y en varones[85,86].

Recomendación N. 18		**100 %**
En un paciente en edad fértil que desea un embarazo, se debe intentar alcanzar previamente la remisión clínica o la menor actividad posible de la enfermedad.		
Adaptada de -	Referencias 81-83	NE/GR: 2+/C

[4] Nota:

- Categoría de riesgo B: No hay descritos riesgos en humanos. Estudios en animales no han evidenciado riesgo pero no existen estudios adecuados en embarazadas, o existen estudios en animales en los que se detectan efectos adversos pero estos no han sido confirmados en embarazadas).
- Categoría de riesgo C: No puede descartarse riesgo fetal. Su utilización debe realizarse valorando beneficio/riesgo. Estudios en animales han demostrado efectos adversos pero no existen estudios en embarazadas, o no se dispone de estudios ni en embarazadas ni en animales)

A continuación se indica la actitud en el período preconcepcional, según el fármaco:

Recomendación N. 19 **100 %**

En una paciente en tratamiento con anti-TNF, no es necesario retirar el tratamiento antes de la concepción.

Adaptada de - Referencias 82,83 NE/GR: 2+/C

Recomendación N. 20 **100 %**

En una paciente en tratamiento con tocilizumab se aconseja retirarlo 12 semanas antes de planear un embarazo.

Adaptada de - Referencias [42,83] NE/GR: 4/D

Recomendación N. 21 **100 %**

En una paciente en tratamiento con abatacept se aconseja retirarlo 14 semanas antes de planear un embarazo.

Adaptada de - Referencias [27,83] NE/GR: 4/D

Recomendación N. 22 **92 %**

En una paciente en tratamiento con rituximab se aconseja retirarlo 1 año antes de planear un embarazo, debido a su vida media larga.

Adaptada de - Referencias [39,40] NE/GR: 4/D

Recomendación N. 23 **100 %**

En una paciente en tratamiento con ustekinumab se aconseja retirarlo 15 semanas antes de planear un embarazo.

Adaptada de - Referencias [43] NE/GR: 4/D

Recomendación N. 24 **100 %**

En una paciente en tratamiento con secukinumab se aconseja retirarlo 20 semanas antes de planear un embarazo.

Adaptada de - Referencias [41] NE/GR: 4/D

Gestación y lactancia:

Los anti-TNF no atraviesan la placenta durante el primer trimestre de embarazo y, en general, se consideran fármacos de bajo riesgo (B). Se aconseja retirarlos antes del tercer trimestre del embarazo, para evitar interferencia y retraso en la vacunación de microrganismos vivos hasta el 7 mes de vida de los niños. No obstante, se deberá tener en cuenta el riesgo-beneficio de una posible reactivación de la enfermedad inflamatoria de base[76,83]. Para IFX, se aconseja su retirada antes del a semana 16[83]. Sin embargo, CER pegol, al carecer de porción Fc de la inmunoglobulina (fracción esencial para su paso placentario), se ha demostrado su casi nulo paso a través de la placenta y a la leche materna. Por este motivo, recientemente CER ha sido autorizado su uso potencial durante el embarazo y la lactancia por la EMA, basado en los resultados de los estudios CRIBB y CRADLE[79,80].

Un meta-análisis reciente realizado en pacientes con enfermedad de Crohn en tratamiento con fármacos anti-TNF, no encontró efectos adversos durante el embarazo superiores a los que aparecen en la población general[84].

A continuación se indica la actitud en el período de gestación y lactancia, según el fármaco:

Recomendación N. 25	**100 %**
En una paciente embarazada, se aconseja retirar infliximab antes de la semana 16 de embarazo y el resto de los anti-TNF antes del tercer trimestre de embarazo, con excepción de certolizumab pegol, valorando el riesgo-beneficio de una posible reactivación de la enfermedad inflamatoria de base.*	
Adaptada de - Referencias 76,83	NE/GR: 4/D

** Comentario recibido tras la valoración de grupo: algún experto sugirió incluir una nota sobre el uso de adalimumab en el embarazo. Según ficha técnica "Debido a la inhibición del TNFα, la administración de adalimumab durante el embarazo podría afectar a la respuesta inmune normal en el recién nacido.* ***Adalimumab solo debe usarse durante el embarazo en caso de ser claramente necesario****".*

Recomendación N. 26	**100 %**
No es necesario retirar el anti-TNF certolizumab pegol durante el embarazo y la lactancia debido a su casi nulo traspaso a la placenta y excreción a la leche materna.	
Adaptada de - Referencias 79,80	NE/GR: 2+/C

Recomendación N. 27	**100 %**
No se aconseja el tratamiento con abatacept, tocilizumab, rituximab, ustekinumab y secukinumab durante el embarazo y la lactancia.	
Adaptada de - Referencias -	NE/GR: 4/D

8.3.5.5.3 RETIRADA DE FAME BIOLÓGICO.

PREGUNTA 19

¿QUÉ SE DEBE CONSIDERAR ANTE LA DECISIÓN DE RETIRAR UN FAME BIOLÓGICO?

Recomendación N. 28	100 %
Los FAME convencionales y las terapias biológicas son tratamientos a medio y largo plazo, cuya retirada aumenta el riesgo de exacerbaciones y progresión de la enfermedad.	
Adaptada de [57] Referencias [57]	NE/GR: 2++/B

8.3.6 Contraindicaciones

Existen algunas circunstancias que constituyen contraindicación específica ante cualquier paciente al que se valore la posibilidad de realizar terapia con agentes biológicos. Las recomendaciones que a continuación referenciamos, especifican condiciones de contraindicación a la terapia biológica:

8.3.6.1 Infección activa

Existen evidencias derivadas de la práctica clínica habitual, que determinan que no se debe comenzar un tratamiento con estos fármacos si hay una infección activa, sistémica o localizada. En este sentido, a modo de ejemplo, el antecedente de una prótesis articular infectada obliga a realizar, antes del inicio de una terapia biológica, el adecuado abordaje terapéutico (cirugía con eliminación radical de la infección y, si está indicado, remplazo protésico[4,54].

Recomendación N. 29	100 %
Una infección activa, sistémica o localizada, constituye una contraindicación para el inicio de terapia biológica.	
Adaptada de [4,54] Referencias [4,54]	NE/GR: 2+/C

PREGUNTA 20

¿QUÉ ACTITUD DEBE PROCEDER ANTE LA APARICIÓN DE UNA INFECCIÓN EN EL CURSO DE LA TERAPIA BIOLÓGICA?

Ya se ha comentado la especial atención que merece la posibilidad de cualquier infección, ante la potencial prescripción de la TB, así como su monitorización. Es importante evitar la severidad de estos procesos, cuando por efecto de la medicación, el sistema inmunológico del individuo, se mantiene en una situación de vulnerabilidad, que podría permitir la virulencia exagerada de una infección “a priori” banal[4,54].

Recomendación N. 30 **100 %**

La adecuada atención en la monitorización de la terapia biológica debería permitir el diagnóstico precoz de cualquier proceso infeccioso, lo que conllevará el inicio de un tratamiento específico, así como la inmediata supresión temporal de la terapia biológica. Una vez resuelta la infección, se podrá reiniciar el tratamiento biológico.

Adaptada de [4,54] Referencias [4,54] NE/GR: 4/D

8.3.6.2 Antecedentes o aparición de tumor sólido maligno

PREGUNTA 21

¿QUÉ ACTITUD CONSIDERAR EN PACIENTES CON ANTECEDENTES DE TUMOR SÓLIDO MALIGNO?

El antecedente oncológico, constituye una circunstancia de especial atención, en la indicación de terapia biológica, dados los mecanismos de acción de esta. Es por ello que se deben considerar ciertas condiciones preventivas y la comunicación proactiva entre especialistas, reumatólogo y oncólogo[4,45,54].

Recomendación N. 31 **100 %**

Cuando haya antecedentes de cáncer asociados a patología inflamatoria crónica potencialmente invalidante, se deben considerar las relaciones de riesgo y beneficio que conlleva la prescripción de la terapia biológica. Por ello, se recomienda la discusión de estas circunstancias de forma transversal, entre especialistas y el propio paciente.

Adaptada de [4,54] Referencias [4,54] NE/GR: 4/D

Tras un periodo de seguimiento medio de 5 años de uso de un anti TNF o RTX para el control de la actividad de la AR en pacientes con neoplasias previas no se vio acompañado de un incremento ni de nuevas neoplasias ni de recidivas de la neoplasia previa con respecto a pacientes tratados con FAMEsc[87]. Ver nota al pie de página[5].

[5] Los pacientes no fueron incluidos de forma aleatorizada, pues proceden del registro inglés de AR. Los pacientes con FAMEsc presentaban menos actividad y menor tiempo de duración de la enfermedad. Hubo una tendencia de práctica clínica a tratar con rituximab a los pacientes con antecedente de neoplasia linfoide. Por otra parte, la neoplasia había sido diagnosticada al menos 3 años antes en el grupo de FAMEsc o rituximab y de 5,8 años antes en pacientes tratados con anti-TNF.

Recomendación N. 32 **92 %**

En pacientes con AR el antecedente previo de neoplasia no contraindica el uso de anti TNF ni de rituximab para el control de la enfermedad.

Adaptada de - Referencias 87 NE/GR: 2+/C

Recomendación N. 33 **92 %**

Dado que no hay evidencias que contraindiquen el uso de biológicos en los 5 años posteriores al diagnóstico de una neoplasia, se recomienda que la decisión sobre su uso sea consensuada entre el reumatólogo y el oncólogo en función del cuadro clínico del paciente.

Adaptada de - Referencias "opinión de experto" NE/GR: -/✓

PREGUNTA 22

¿QUÉ ACTITUD CONSIDERAR ANTE LA APARICIÓN DE CÁNCER DURANTE EL TRATAMIENTO?

Recomendación N. 34 **100 %**

Si el paciente contrae un cáncer durante el tratamiento con un agente biológico, se recomienda suspenderlo.

Adaptada de [4,45] Referencias [4,45] NE/GR: 2+/2++ / C

8.3.6.3 Enfermedad desmielinizante

Otra circunstancia especial que se debe perseguir ante la potencial indicación de la terapia biológica es la enfermedad desmielinizante[45].

Recomendación N. 35 **100 %**

Se recomienda que antes de empezar un tratamiento biológico, se evalúe la existencia de enfermedad desmielinizante y, en general, se debe evitar su uso en personas con antecedentes claros de tales procesos.

Adaptada de [45] Referencias [45] NE/GR: 2++/B

8.3.6.4 Vacunaciones con gérmenes vivos

Existen otras contraindicaciones específicas que se producen a partir del momento en que se ha iniciado la terapia biológica, como medida preventiva a situaciones de interacción medicamentosas, acontecimientos adversos, etc[4,74].

Recomendación N. 36	100 %
Una vez iniciada la terapia biológica no se deben utilizar vacunas que contengan gérmenes vivos.	
Adaptada de 4,74 — Referencias 4,74	NE/GR: 4/D

8.3.6.5 Asociación de agentes biológicos

La ausencia de evidencias científicas contrastadas conlleva también que sea considerada una contraindicación específica la utilización simultánea de los agentes biológicos incluidos en el presente documento[4].

Recomendación N. 37	100 %
Está contraindicada la utilización simultánea de los medicamentos biológicos que se describen en este documento.	
Adaptada de 4 — Referencias 4	NE/GR: 4/D

8.3.7 Monitorización y seguimiento de la terapia biológica

PREGUNTA 23

¿QUÉ INSTRUCCIONES SON RECOMENDABLES FACILITAR AL PACIENTE PARA EL AUTOCONTROL DE SU PRESCRIPCIÓN CON AGENTE BIOLÓGICOS?

Recomendación N. 38	100 %
Siempre que se indique terapia biológica, se debe instruir al paciente sobre los síntomas de alarma que debe vigilar, ya no sólo en relación a la severidad de la enfermedad, sino también, aquellos que pueden suponer posible indicio de problemas de seguridad, relacionados con el tratamiento biológico.	
Adaptada de 4 — Referencias 4	NE/GR: 4/D✓

PREGUNTA 24
¿QUÉ PAPEL TIENE LA ATENCIÓN PRIMARIA EN ESTE TIPO DE MONITORIZACIÓN?

Al tratarse de una enfermedad crónica, la evolución natural de estos pacientes conllevará comorbilidades y padecimientos de patologías comunes, propias de cada edad y género. Es por ello, que resulta aconsejable estrechar la colaboración con los médicos de atención primaria y especializada, como corresponsables de la salud del paciente[4].

Recomendación N. 39	100 %
Se debe realizar un seguimiento estrecho del curso de tratamiento, en colaboración y comunicación con el médico de atención primaria y, cuando fuese necesario, con cualquier otro facultativo que, por circunstancias, llegara a participar de la responsabilidad de la salud del paciente.	
Adaptada de 4 — Referencias 4	NE/GR: 4/D✓

PREGUNTA 25
¿CÓMO ENFOCAR LA ATENCIÓN ASISTENCIAL EN LA POBLACIÓN INMIGRANTE EMERGENTE EN NUESTRA SOCIEDAD?

Las condiciones cambiantes de una sociedad abierta, comunitaria e importadora de mano de obra de otros países, conlleva la implantación en nuestro ambiente de población con particularidades e idiosincrasias específicas y distintas a las naturales de nuestro país. Esto quiere decir que el facultativo se enfrenta a un escenario de nuevas enfermedades, nuevas condiciones y hábitos de vida, nuevas culturas, que no siempre son fáciles de considerar, en el contexto de la toma de decisiones que compete a los facultativos de los servicios asistenciales públicos de nuestro Sistema Nacional de Salud (SNS), a lo que se añaden dificultades propias del idioma, etc. En este sentido el panel quiere destacar de forma preventiva la siguiente recomendación previa ante la potencial necesidad de iniciar terapia biológica[4]:

Recomendación N. 40	100 %
Ante el aumento de población inmigrante, y en función de su procedencia geográfica, se recomienda valorar la posible reactivación de infecciones poco habituales en nuestro entorno. Una vez resuelta la infección, se puede reiniciar el tratamiento biológico.	
Adaptada de 4 — Referencias 4	NE/GR: 4/D✓

Aunque ya ha sido citado en el documento, no se debe olvidar el registro formal de cualquier toxicidad que se exprese durante la monitorización de la terapia biológica del paciente en las condiciones de fondo y forma que recomienda la Agencia Española del Medicamento para el registro nacional de farmacovigilancia.

PREGUNTA 26
¿QUÉ ASPECTOS SE DEBEN CONSIDERAR ANTE LA RETIRADA DE LA TERAPIA BIOLÓGICA?

Es conveniente no olvidar ante la retirada de cualquier agente biológico y en un paciente estable clínicamente, el riesgo de exacerbación de la enfermedad que este hecho puede comportar. Es por ello, que la terapia biológica bien tolerada es una medicación de carácter crónico, cuando aporta beneficios objetivos al paciente, como frenar la progresión de la enfermedad articular[54].

Recomendación N. 41 **100 %**

Se recomienda considerar una especial monitorización y control del paciente, ante la decisión de retirar un agente biológico, dado que puede implicar un aumento del riesgo de exacerbaciones y progresión de la enfermedad.

Adaptada de [54] Referencias [54] NE/GR: 2++/B

Las recomendaciones publicadas por el "Scottish Intercollegiate Guidelines Network", insisten en la importancia de ante la necesidad de retirar agentes biológicos en pacientes estables o con remisión clínica de la enfermedad, realizar una disminución de las dosis de forma progresiva, lenta y cuidadosa[57].

Recomendación N. 42 **100 %**

Se recomienda que en el marco de estrategias paralelas, en pacientes estables o en remisión, la disminución de dosis y/o retirada de los agentes biológicos, debe realizarse de forma cuidadosa y lenta, en los pacientes que están en remisión.

Adaptada de [57] Referencias [57] NE/GR: 4/D

En ocasiones pese a todas las precauciones, la retirada de un agente biológico en pacientes en remisión, supone la reactivación de la enfermedad[4]:

Recomendación N. 43 **100 %**

Se recomienda en aquellos casos de pacientes en remisión por un FAME concreto, que presentan una exacerbación de la clínica ante la retirada del FAME, la restauración de la prescripción del mismo, en un nuevo ciclo de tratamiento, antes de considerar otras alternativas terapéuticas.

Adaptada de 4 Referencias 4 NE/GR: 4/D

NUEVA NEW

PREGUNTA 27

ANTE UNA CIRUGÍA, ¿QUÉ PRECAUCIONES O RECOMENDACIONES DEBEMOS TENER EN CUENTA EN UN PACIENTE QUE ESTÁ TOMANDO BIOLÓGICOS?

No hay datos concretos respecto a recomendaciones de cirugía menor, en pacientes con AR. Alrededor del 35%-40% de los pacientes con AR que sufren una cirugía mayor, como la realización de artroplastia o prótesis de cadera o rodilla, están en tratamiento con fármacos biológicos[88]. En estos pacientes, el riesgo de infección es de 2-4 veces superior, comparado con los pacientes operados por artrosis[89,90]. Algunos estudios y meta-análisis, indican que la retirada del fármaco anti-TNF previo a la cirugía, reduce el riesgo de infección hasta un 40%[88,90] y en otros, su retirada no parece ser un factor significativo o relevante[91,92]. Sin embargo, el riesgo es superior entre los pacientes que reciben anti-TNF comparados con los que reciben otros fármacos biológicos[88].

Las recomendaciones, ante la realización de cirugía mayor, se basan en opiniones de expertos y no hay un consenso definitivo. Se recomienda, si es posible, retirar el tratamiento biológico 1 a 4 semanas antes de la cirugía, evitando alargar el tiempo sin fármaco para evitar un brote de la enfermedad, que hiciera precisar otros tratamientos como los corticoides e interfiera con la rehabilitación después de la cirugía[88].

NUEVA NEW

Recomendación N. 44	92 %
El tratamiento con fármacos anti-TNF incrementa el riesgo de infección entre los pacientes sometidos a cirugía protésica.	
Adaptada de - Referencias 88	NE: 2++

NUEVA NEW

Recomendación N. 45	91 %
En los pacientes que van a ser sometidos a cirugía protésica, se aconseja planear la retirada del biológico teniendo en cuenta la vida media del fármaco.	
Adaptada de - Referencias 88	NE/GR: 2++/B

8.3.8 Situaciones clínicas específicas

8.3.8.1 Amiloidosis

2012

PREGUNTA 28

¿QUÉ EXPRESIÓN CLÍNICA DEBE HACER SOSPECHAR, CUADRO COMPATIBLE DE AMILOIDOSIS?

La amiloidosis es un síndrome caracterizado por la presencia de depósitos insolubles, de proteínas normales del suero en la matriz extracelular de uno o más órganos. La amiloidosis secundaria a la AR, al igual que en otras enfermedades inflamatorias crónicas, se produce por el depósito de amiloide A sérico, un reactante de

fase aguda, cuya producción aumenta en la respuesta inflamatoria. El amiloide es degradado por los macrófagos en fragmentos más pequeños que se depositan en los tejidos[45].

Recomendación N. 46 2012 **100 %**

Se debe sospechar amiloidosis secundaria en los pacientes con patología articular inflamatoria crónica, que desarrollen proteinuria, insuficiencia renal, síntomas gastrointestinales, miocardiopatía y/o hepatomegalia, y en aquéllos en los que coexista una elevación de indicadores diagnósticos de estas con escasa actividad clínica.

Adaptada de [45] Referencias [45] NE/GR: 4/D

2012

PREGUNTA 29

¿CÓMO PROCEDER ANTE UN CUADRO COMPATIBLE DE AMILOIDOSIS?

Recomendación N. 47 2012 **100 %**

El tratamiento debe ser preventivo y dirigirse a suprimir la actividad inflamatoria. No existe una pauta única y clara de tratamiento de la amiloidosis establecida. Actualmente, varias series publicadas han demostrado mejorías importantes de la proteinuria y de la función renal en pacientes con amiloidosis secundaria, tratados con anti-TNF, por lo que, dada su menor toxicidad, es una buena alternativa de tratamiento.

Adaptada de [45] Referencias [45] NE/GR: 3/C

8.3.8.2 Depresión

VIGENTE

PREGUNTA 30

¿CÓMO PROCEDER ANTE UN CUADRO COMPATIBLE DE DEPRESIÓN?

Recomendación N. 48 VIGENTE **100 %**

Los pacientes con depresión coexistente deben ser considerados tributarios de terapia con antidepresivos y terapia cognitivo-conductual.

Adaptada de [54] Referencias [54] NE/GR: 2/B

8.3.8.3 Reactivación de infecciones víricas

PREGUNTA 31
¿CÓMO PREVENIR LA REACTIVACIÓN VHB/C?

Se han descrito casos de pacientes con VHB y anti-TNF en los que se ha producido una reactivación de la infección que incluso han originado situaciones clínicas de insuficiencia hepática, muchos de ellos, en pacientes que antes no presentaban anomalías en la función hepática[93]. Por todo ello es aconsejable incluir entre los requerimientos analíticos, la serología hepática para virus de la hepatitis B.

En lo que respecta al VHC, no está claro que el tratamiento anti-TNF origine un deterioro de la función hepática o aumento de la carga viral, y se ha descrito incluso mejoría en algunas pruebas funcionales[94-97]. No obstante, es recomendable hacer un seguimiento exhaustivo de los pacientes con AR e infección activa por el VHC si inician terapia biológica.

Recomendación N. 49	100 %
Ante una reactivación de la hepatitis se recomienda un seguimiento exhaustivo y monitorización de la serología VHC y marcadores de VHB. En estos casos, se debe valorar la asociación del tratamiento antiviral a la terapia biológica, considerando la posición de los distintos especialistas competentes.	
Adaptada de [45] Referencias 93-97	NE/GR: 2++/C✓

8.3.8.4 Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

En relación con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), existen series de casos en que los agentes biológicos se han mostrado eficaces, pero también se ha visto un aumento del número de infecciones[98].

Recomendación N. 50	100 %
Por ello, consideramos que se debe individualizar cada caso y valorar la relación riesgo/beneficio. En caso de reactivación, se debe valorar el tratamiento antiviral a la terapia biológica.	
Adaptada de 4 Referencias 98	NE/GR: 2+/C✓

8.3.8.5 Reactivación de tuberculosis en pacientes con AR

Se ha detectado una mayor incidencia de tuberculosis (TBC) en pacientes con AR que recibían fármacos anti-TNF, especialmente con los anticuerpos monoclonales[4-6,58]. En la mayoría de los casos, la TBC aparecía a los 3 meses de iniciado el tratamiento, lo cual indica reactivación de una TBC latente, y se presentaba con un patrón infrecuente (extra-pulmonar, TBC diseminada). El panel considera obligado excluir en todo paciente

que van a iniciar tratamiento biológico la existencia de TBC activa o contacto reciente con enfermos con TBC, así como investigar la posibilidad de infección tuberculosa latente[4].

Recomendación N. 51	100 %
Durante el seguimiento se recomienda preguntar por la posibilidad de contacto con pacientes con tuberculosis. En caso positivo o dudoso, se debe repetir el test cutáneo de tuberculosis o tratar la exposición con isoniazida.	
Adaptada de 4 — Referencias 4	NE/GR: 4/D

8.3.8.6 Concomitancia con enfermedad pulmonar intersticial subyacente

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI), es una complicación poco frecuente en la AR. En pacientes españoles con AR, la prevalencia en los pacientes de la cohorte EMECAR es de 3,7% (2,4-5,0)[99]. Su aparición se relaciona con un peor pronóstico y un aumento significativo de la mortalidad, que puede ser mayor del 20% en los primeros 2 años, tras su detección[100]. La EPI se debe sospechar en pacientes que inicien o estén en tratamiento, que presenten especialmente tos y disnea de esfuerzo[101-103]. Se debe aconsejar en todos los pacientes la retirada completa del tabaco.

En pacientes con AR se ha asociado la EPI con la edad avanzada, tabaquismo, títulos elevados de factor reumatoide y/o anticuerpos antipéptidos citrulinados[101,102]. Además, se ha relacionado la aparición y el empeoramiento –incluso mayor mortalidad- de la EPI con el tratamiento con FAME sintéticos (especialmente MTX y LEF) y/o con FAME biológicos, especialmente fármacos anti-TNF (aunque no está basado en estudios aleatorizados), en mucha menor medida con RTX o TCZ y de forma excepcional con ABA[103-107]. Sin embargo, estudios recientes obtienen resultados contradictorios, con diferencias de riesgo entre los fármacos biológicos.

En concreto ABA, presenta una escasa incidencia de EPI del 0,3%, con una tasa de incidencia de 0,11/100 pacientes/año[106] y una escasa progresión de la enfermedad pulmonar en el TAC de alta resolución (TACAR) (0%), respecto a pacientes en tratamiento con anti-TNF (30%)[107].

En los pacientes con AR y EPI en tratamiento con fármacos biológicos, se deberá valorar el riesgo beneficio de continuar o retirar el tratamiento y, en todo caso, si por su enfermedad precisa terapia biológica, se deberá considerar ABA como fármaco de elección por su menor riesgo.

Conclusión N. 52	92 %
En pacientes con AR en tratamiento con terapia biológica, la EPI presenta mayor incidencia entre los que reciben anti-TNF que entre los que reciben otros fármacos biológicos diferentes a los anti-TNF.	
Adaptada de - — Referencias 103-107	NE: 2+

Recomendación N. 53	91 %

En pacientes con AR y EPI en tratamiento biológico, se debe tener en cuenta el riesgo-beneficio del tratamiento y, en caso de precisar terapia biológica, se valorará preferiblemente un fármaco no anti-TNF.

Adaptada de - | Referencias 106,107 | NE/GR: 2+/C

Recomendación N. 54	92 %

La presencia de EPI se debe sospechar entre pacientes en terapia biológica que presenten tos y disnea de esfuerzo.

Adaptada de - | Referencias 101-103 | NE/GR: 2+/C

8.3.8.7 Insuficiencia cardíaca

PREGUNTA 32

¿QUÉ PRECAUCIONES SE DEBEN CONSIDERAR EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA ANTE LA NECESIDAD DE TERAPIA BIOLÓGICA?

En términos generales, se debe establecer una especial atención en la monitorización y seguimiento de los pacientes con AR e insuficiencia cardiaca ante cualquier inicio o alteración del plan terapéutico. De forma más específica la experiencia en agentes biológicos como los anti-TNF y el RTX, expresan un potencial riesgo de aumento de la severidad de origen cardiovascular[45].

Recomendación N. 55	92 %

En términos generales, se debe tener una especial precaución ante la necesidad de iniciar un protocolo terapéutico con cualquier agente biológico, tanto en su administración, como en su posterior seguimiento. De forma más específica, los anti-TNF y el RTX, en pacientes con insuficiencia cardíaca, es conocido que podrían producirse empeoramientos de la situación cardiovascular, en cuyo caso debe suspenderse el tratamiento.

Adaptada de [45] | Referencias 4 | NE/GR: 4/D

En pacientes psoriásicos con insuficiencia cardíaca, se deben extremar las precauciones ante la necesidad de administrar terapia con agentes biológicos, dado que en el caso de los anti-TNF, se ha demostrado que pueden agravar el cuadro clínico, obligando incluso a la suspensión del tratamiento. Esta y otras prevenciones comentadas en el apartado general de este documento deben ser consideradas ante la necesidad de iniciar una terapia con agentes biológicos[108].

Recomendación N. 56 2012 **92 %**

En pacientes con APs y antecedentes de insuficiencia cardíaca (IC) o con clínica de IC se recomienda que se evite, en lo posible, la terapia con agentes biológicos y, en caso de iniciarse la misma, se deben extremar las condiciones de control para suspender la medicación ante cualquier síntoma de agudización de la IC.

Adaptada de [108] Referencias [108] NE/GR: 4/D

Ante el empeoramiento de un cuadro clínico de insuficiencia cardíaca en pacientes con EsA:

Recomendación N. 57 2012 **92 %**

Se debe tener una especial precaución con los antagonistas del TNF en pacientes con insuficiencia cardíaca, ya que esta puede agravarse considerablemente, en cuyo caso debe suspenderse el medicamento.

Adaptada de [109] Referencias [109] NE/GR: 2+/C

8.3.9 Consideraciones legales ante la prescripción de la terapia biológica.

En nuestro sistema sanitario público actual de cobertura universal, la gestión de los recursos y la toma de decisiones respecto a su uso, debe responder a principios de responsabilidad profesional y experiencia adecuada, equidad en el acceso a las prestaciones y ética profesional en el manejo de la relación médico - paciente. En este contexto, no es trivial cómo los especialistas de reumatología deben considerar las circunstancias que rodean el ámbito de la prescripción de la terapia biológica, dadas las variables implícitas de los distintos agentes, las condiciones de administración diversas, las características de la evolución natural de la enfermedad en cada paciente, así como la necesaria consideración a la ponderación de sus decisiones ante limitaciones administrativas e, incluso, presupuestarias que conlleva el acceso a estas prescripciones. Por todo ello, este panel quiere destacar algún principio y consideración fundamental en la toma de decisiones de la terapia biológica[4].

Recomendación N. 58 VIGENTE **100 %**

En ningún caso esta decisión puede ser tomada con criterios exclusivamente economicistas o por personas que carecen de experiencia clínica o de responsabilidades directas en el tratamiento del paciente.

Adaptada de 4 Referencias 4 NE/GR: 4/D

PREGUNTA 33
¿QUÉ CONDICIONES TÉCNICAS DEBE CONSIDERAR LA PRESCRIPCIÓN DE CUALQUIER AGENTE BIOLÓGICO?

Recomendación N. 59	100 %

El biológico a administrar debe ser elegido en función de:

a) La indicación por ficha técnica.
b) La situación clínica y las condiciones generales del paciente.
c) La experiencia clínica del médico prescriptor.
d) Las preferencias del paciente.

Adaptada de [4,57] Referencias [4,57] NE/GR: 4/D✓

PREGUNTA 34
¿QUÉ OBLIGACIONES ASUMIMOS RESPECTO AL REGISTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA?

Recomendación N. 60	100 %

Ante cualquier toxicidad expresada por un agente biológico en el contexto del tratamiento, debe monitorizarse su seguimiento y registrarse en el registro Nacional de farmacovigilancia de la Agencia Española del medicamento.

Adaptada de [4,57] Referencias [4,57] NE/GR: 4/D

8.3.10 Fármacos biológicos biosimilares

PREGUNTA 35
¿QUÉ SON LOS FÁRMACOS BIOSIMILARES?

Un medicamento biológico similar (o biosimilar) es un producto bioterapéutico que se considera similar a un medicamento biológico innovador aprobado previamente en cuanto a calidad, caracterización físico-química, seguridad y eficacia frente al fármaco denominado innovador y basado en la similitud con el mismo de referencia (innovador) previamente autorizado en la UE y cuyo periodo de protección de datos ha expirado. Su equivalencia con el producto de referencia (innovador) se ha demostrado mediante estudios comparativos muy extensos y de garantía científica, que permiten aseverar que el principio activo de ambos medicamentos es en esencia el mismo. El peso específico de la fase clínica en la demostración de equivalencia, su extensión y diseño de los ensayos clínicos, difieren de los un producto original por dos razones: porque es principalmente la comparación de las características físico-químicas y de la actividad biológica lo que permite determinar el grado de similitud, y porque el desarrollo se sustenta en el conocimiento y la experiencia terapéutica previa al medicamento de referencia[24,110,111].

Desde el 2013 la aprobación de moléculas biosimilares en el campo de los biológicos, como los anticuerpos monoclonales de IFX, posteriormente de etarnecept y RTX y, en breve, de ADA, han supuesto un nuevo cambio en el paradigma del desarrollo científico y regulador de los fármacos biosimilares en el campo de la reumatología. Aunque muchos han considerado que la regulación en medicamentos biosimilares es una oportunidad para facilitar el acceso a medicamento de por sí caros, otros han planteado dudas acerca de su seguridad y eficacia. Sin embargo, no hay criterios científicos consistentes para justificar estas dudas. El principio más importante para su utilización es el criterio médico, así como la experiencia a largo plazo[24,110,111].

La ventaja que ofrece este grupo farmacológico se basa en la racionalización del gasto farmacéutico. Si bien el proceso de generación, evaluación y aplicación de los biosimilares están enmarcados por ciertas limitaciones relativas a su complejidad, la todavía escasa experiencia de uso, y las dudas suscitadas, el continuo desarrollo de estas moléculas guiado por directrices científicas específicas y una evaluación rigurosa facilitarán su adquisición progresiva[24,110,111].

Conclusión N. 61	NUEVA NEW	92 %
Los FAME biosimilares (FAMEbs) son moléculas consideradas bioquivalentes en comparación con el biológico innovador u original (FAMEbo).		
Adaptada de -	Referencias [24,110,111]	NE: 4

NUEVA NEW

PREGUNTA 36

¿QUÉ PRODUCTOS CONSTITUYEN LOS FAMEbs CON INDICACIÓN ESPECÍFICA PARA LAS ENFERMEDADES ARTICULARES INFLAMATORIAS CRÓNICAS INCLUIDAS EN ESTA REVISIÓN?

En los últimos años se ha producido la aprobación de moléculas biosimilares.

A continuación, se detalla una tabla con información actualizada de los medicamentos aprobados procedente de las fichas técnicas autorizadas (consultadas a 16/11/2017)[31,33,35,36,38,40,112,113].

Tabla 8 Principios activos biosimilares. Los que están comercializados en España se han consultado a fecha de junio de 2017[6].

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	AR	APs	EA	ESPAX-NR	ADMINISTRACIÓN DE REFERENCIA	COMERCIALIZADO EN ESPAÑA
Adalimumab	Amgevita®, Solymbic® Hyrimoz®	X	X	X	X	Vía subcutánea – semanas alternas	NO
Etanercept	Benepali®, Erelzi®	X	X	X	X	Vía subcutánea – 1-2 dosis por semana	SÍ
Infliximab	Flixabi®, Inflectra®, Remsima®	X	X	X		Vial de perfusión intravenosa de 2h – semana 0, 2 y 6 y después cada 8 semanas	SÍ
Rituximab	Truxima®, Rixathon®	X				Vial de perfusión intravenosa – ciclos de dos dosis cada 2 semanas y después nuevos ciclos cada 24 semanas	SÍ

NOTA: Esta es una tabla genérica. Para más detalle, consultar las fichas técnicas.

PREGUNTA 37

¿QUÉ DATOS SOBRE EFICACIA SE DISPONE DE LOS FAMEbs EN COMPARACIÓN CON EL FAMEbo?

El desarrollo de los FAMEbs recae fundamentalmente en la demostración de su biosimilitud con el original basado en un sustancial programa preclínico, sobre todo de calidad, que posteriormente se deberá confirmar con estudios de eficacia en una fase de desarrollo clínico que puede ser sensiblemente menor que la del biológico original. Basta con demostrar estas características en una indicación para posteriormente poder extrapolar al resto de las indicaciones[114,115]. El programa empieza con estudios de fase I, que analizan la farmacocinética y la farmacodinámica, que pueden ser suficientes, aunque más a menudo se seguirá con ensayos clínicos de fase III que comparan la eficacia y seguridad del FAMEbs con el original.

En el momento de esta revisión se habían publicado estudios comparando la eficacia de:

- IFX (Remicade®) y los FAMEbs CT-P13 (Inflectra®/Remsima®)[116-123] y SB2 (Flexabi®)[124-126]
- ETN (Enbrel®) con los FAMEbs SB4 (Benepali®/Brenzys®)[127-129] y GP2015 (Erelzi®)[130]
- ADA (Humira®) con SB5 (Imraldi®) [131,132], y ABP 501 (Amgevita®/Solymbic®) [133-135]

en pacientes con AR[114-118,122-127,129-131], con EA[119-121] y con psoriasis en placas[130,134,135]. Todos los FAMEbs citados se encuentran aprobados por la EMA. Para mayor información, consultar la ficha técnica de cada fármaco.

[6] En esta tabla aparecen nombres de marcas comerciales de forma excepcional (en el resto del documento no se han incluido).

La mayoría de estos estudios clínicos siguen un esquema similar, basado en un ensayo clínico doble ciego, en donde se compara el biológico original con el FAMEbs, con un tamaño muestral importante, seguidos de una fase abierta, que puede ser de un año adicional, en donde el brazo de los pacientes con el biológico original cambia al FAMEbs. Como variables de resultado se utilizan las respuestas ACR y EULAR, así como la cinética de la respuesta clínica, número de remisiones y variables de capacidad funcional y de calidad de vida. También se comparan la respuesta radiográfica, la seguridad y la inmunogenicidad. Los resultados hasta la fecha muestran una ausencia de diferencias significativas en las variables analizadas en todos los estudios anteriormente citados[116-135] . Una exhaustiva revisión de los artículos publicados hasta mediados de 2017 confirmó el alto nivel de comparabilidad entre los FAMEbs y sus respectivos biológicos originales[136].

Conclusión N. 62	100 %
Los estudios realizados comparando la eficacia, seguridad e inmunogenicidad de los biosimilares aprobados por la EMA, con sus respectivos biológicos originales, no han mostrado diferencias en las distintas poblaciones analizadas.	
Adaptada de - Referencias [116-136]	NE: 1+

PREGUNTA 38
¿SE PUEDEN INTERCAMBIAR LOS FAMEbs CON EL FAMEbo?

Los estudios de intercambio forman parte del programa de desarrollo de un FAMEbs. Los ensayos clínicos, tras finalizar su fase de doble ciego, pueden dar paso a una fase abierta en donde los pacientes que permanecían en el biológico original cambian al biosimilar con un seguimiento adicional que suele llegar al año. Sobre este esquema existen variaciones[137]. Pero en líneas generales el cambio se hace en un único sentido: biológico original a FAMEbs. No hay estudios de cambios múltiples. En ese período se evalúan, por una parte, si se mantiene la eficacia, la seguridad y la inmunogenicidad tras el cambio al biosimilar y, por otra, se obtiene información adicional sobre la eficacia y la seguridad a los dos años del grupo de pacientes que desde el inicio del ensayo ha permanecido en el FAMEbs.

Los resultados de los estudios PLANETRAS y PLANETAS mostraron ausencia de efecto negativo en la eficacia y seguridad al cambiar del IFX original a CT-P13 (Inflectra®/Remsima®) en pacientes con AR[119] y EA[123], respectivamente, y lo mismo ocurrió al cambiar de IFX original a SB2 (Flixabi®)[126], también en pacientes con AR. En ninguno de estos estudios se apreció un aumento en el porcentaje de pacientes con anticuerpos tras el cambio al biosimilar. La fase abierta de los ensayos de ETN frente a SB4 (Benepali®/Brenzys®)[129] y GP2015 (Erelzi®)[130], en pacientes con AR y psoriasis en placas, respectivamente, tampoco mostraron efectos negativos al cambiar al biosimilar en eficacia, seguridad e inmumogenicidad. A destacar que en el estudio Erelzi® se realizaron varios cambios sucesivos. Idénticos resultados se observaron al cambiar de ADA a SB5 (Imraldi®)[132] o ABP 501 (Amgevita®/Solymbic®)[135].

Los resultados de estos estudios sugieren que el perfil clínico de los biosimilares CT-P13 (Inflectra®/Remsima®), SB2 (Flixabi®), SB4 (Benepali®/Brenzys®), SB5 (Imraldi®) y ABP 501 (Amgevita®/Solymbic®), cuando se administran hasta dos años o tras un cambio, es comparable con el biológico original.

El hecho de si los FAMEbo y los FAMEbs son intercambiables entre sí fue afrontada por el gobierno noruego, en 2014, con la puesta en marcha del ensayo clínico NOR-SWITCH, doble ciego, de no inferioridad, en las seis indicaciones aprobadas para IFX[138]. El ensayo incluyó 481 pacientes, 77 con AR, 91 con espondiloartritis, 30 con APs, 35 con psoriasis en placas, 93 con colitis ulcerosa y 155 con enfermedad de Crohn, por lo menos seis meses estables en tratamiento con IFX original, aleatorizados a CT-P13 o seguir con IFX original, manteniendo las dosis y los intervalos previos de las perfusiones. Los resultados mostraron que el cambio al FAMEbs no fue inferior en eficacia, seguridad e inmunogenicidad a seguir con el original.

En Dinamarca, por razones de índole económica, a partir de mayo de 2015, se obligó, a nivel nacional, a todos los pacientes, con AR, EA-Ax y APs, en tratamiento con IFX (Remicade®) a realizar el cambio a CT-P13 (Remsima®). En esta decisión no intervinieron ni los médicos ni los enfermos. El registro nacional DANBIO incluye a >95% de los pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias en tratamientos biológicos de Dinamarca con una información de seguimiento muy detallada. Glintborg *et al* compararon el grado de actividad antes y después del cambio y el grado de retención del biosimilar durante el primer año[139]. Evaluaron 802 pacientes (403 AR / 120 APs / 279 SpA-Ax) sin encontrar diferencias en la actividad de la enfermedad entre tres meses antes y tres meses después del cambio. La retención cruda de CT-P13 al año (84,1%) fue parecida a la tasa de retención de la cohorte histórica de IFX (86,2%; p=0,22). Sin embargo, la tasa de retención absoluta ajustada fue algo inferior para CT-P13, de 83,4%, y de 86,8%, para IFX (p=0,03). Esta pequeña diferencia, del 3,4%, se ha atribuido al posible efecto nocebo[139,140]. Los pacientes con una duración previa >5 años del tratamiento con IFX tuvieron una retención mayor de CT-P13. Estos mismos autores en un subgrupo de 231 pacientes no encontraron diferencias en los niveles de IFX ni en la aparición de anticuerpos frente al biosimilar a los tres y seis meses del cambio[141].

Resultados preliminares del registro DANBIO presentados en forma de abstract, en 1.548 pacientes con varios tipos artritis tratados con etanercept (Enbrel®) que cambiaron a SB4 (Benepali®), a partir de abril de 2016, por razones no médicas, no mostraron diferencias en la actividad clínica a los tres meses del cambio[142]. Al año del cambio a Benepali el 18% de 1.623 había dejado el tratamiento[143].

Varios estudios observacionales basados en la práctica clínica de pacientes que cambiaron de forma voluntaria de IFX a CT-P13, con seguimientos entre 6 meses y 1 año, coinciden en la ausencia de diferencias objetivas en las variables de eficacia y seguridad pero con porcentajes de abandonos del biosimilar algo mayores de lo esperado, atribuidos a una percepción negativa, efecto nocebo o factores subjetivos[144-147].

El contenido de un par de revisiones[136,137], una especialmente centrada en el tema del cambio, coincide en la ausencia de diferencias en eficacia y seguridad, sin apreciar tampoco efectos negativos tras el cambio de un biológico original a un biosimilar. Los autores desaconsejan el cambio sistemático que a su juicio debe hacerse siempre bajo criterios del médico responsable del paciente y con su consentimiento.

En cuanto a las guías y documentos de consenso, ni el documento de consenso de la SER[148], ni la actualización de la guía de AR del ACR[149] incluyen los biosimilares en sus recomendaciones. La guía Europea coloca los biosimilares aprobados por la EMA/FDA al mismo nivel que los biológicos originales, aunque no se deben considerar una alternativa en el caso de ineficacia o efectos secundarios de la misma molécula[25].

Tras su comercialización, el biosimilar entra en una fase de seguimiento cercano que garantice la seguridad a largo plazo, basado en la trazabilidad del fármaco a lo largo de todo el proceso de prescripción médica, dispensación, administración, registros clínicos y notificaciones de sospechas de reacciones adversas, en donde las compañías farmacéuticas, las agencias reguladoras, los registros nacionales, los gestores, los farmacéuticos, los dispensadores y los clínicos tienen la responsabilidad de mantener esa trazabilidad y de

comunicar cualquier efecto adverso, especialmente si es grave y no conocido[114,115,150,151]. Por este motivo se considera relevante la prescripción del fármaco por su nombre de marca comercial, no el genérico[115,150-152.] La legislación española obliga a la prescripción por "denominación del medicamento si se trata de un medicamento biológico o el profesional sanitario prescriptor lo considera necesario desde un punto de vista médico[153].

Es importante destacar que la EMA no contempla en sus funciones evaluar la sustitución automática a biosimilares ni su posible intercambiabilidad en sus recomendaciones trasladando este asunto a las autoridades y organismos reguladores de cada país[114,115]. Se considera que a la luz de los datos anteriores, y de acuerdo a los posicionamientos de las sociedades científicas, que la práctica más cuidadosa sería considerar a los inicios de tratamiento como candidatos y valorar, caso a caso, los posibles cambios a un biosimilar en sujetos estables, siempre mediante criterio médico y nunca por sustitución automática desde la propia farmacia[154-159]. Se desaconseja por completo la intercambiabilidad con más de un biosimilar de la misma molécula circunstancia sobre la que no se dispone por el momento de información[136,137,156,160].

Conclusión N. 63	92 %
Los estudios demuestran que el cambio de un biológico original por un biosimilar es un práctica segura que no se acompaña de efectos negativos en la eficacia, seguridad e inmunogenicidad.	
Adaptada de - Referencias [119,123,126,129,130,132,135-147]	NE: 1+

Recomendación N. 64	100 %
El cambio de un FAMEbo al respectivo FAMEbs se debe hacer caso a caso, con criterios médicos y manteniendo la trazabilidad del biológico con prescripción por nombre comercial.	
Adaptada de - Referencias [114,115,150-153]	NE/GR: 4/D

PREGUNTA 39

¿EN QUÉ PERFILES DE PACIENTES SE PUEDE ADMINISTRAR UN FAMEbs EN LUGAR DEL FAMEbo?

Las propias características de los biosimilares y las agencias reguladoras obligan a emplear su desarrollo en demostrar su biosimilitud con el original sobre una exhaustiva fase preclínica pero con una menor fase clínica, la mayoría de las veces dirigida a una sola indicación, a partir de la cual se extrapolan al resto de las indicaciones[114,115].

Por ese mismo motivo, una vez demostrada su biosimilitud, el FAMEbs es aprobado por las agencias reguladoras con las mismas indicaciones que el FAMEbo, tal y como se puede ver en la ficha técnica, quedando sujeto a una larga fase de farmacovigilancia como cualquier otro fármaco.

Por las características de su desarrollo el número de ensayos clínicos y estudios en general es menor que para los FAMEbo y no se encuentran, por tanto, estudios que aborden perfiles de pacientes distintos a los del FAMEbo, teniendo en cuenta que en su indicación se considerarán los mismos aspectos y circunstancias

que las del FAMEbo según ficha técnica. En esencia la valoración de su posible eficacia y efectos adversos, así como las comorbilidades y la propia opinión y valores del enfermo en la decisión médica.

Conclusión N. 65	100 %
No existen estudios que evalúen perfiles de pacientes específicos para los FAMEbs.	
Adaptada de - Referencias -	NE: 4

Recomendación N. 66	92 %
El biosimilar se usará en las indicaciones aprobadas en su ficha técnica.	
Adaptada de - Referencias [31,33,35,36,38,40,112,113]	NE/GR: 1+/A

8.3.11 FAME sintéticos

PREGUNTA 40

¿QUÉ SON LOS FAMEst?

Son aquellos fármacos moduladores de la enfermedad sintéticos que se han desarrollado dirigidos a una estructura molecular determinada[25,161].

Conclusión N. 67	100 %
Son aquellos fármacos moduladores de la enfermedad sintéticos que se han desarrollado dirigidos a una estructura molecular determinada.	
Adaptada de - Referencias [25,161]	NE: 4

PREGUNTA 41

¿QUÉ PRODUCTOS CONSTITUYEN LOS FAMEst CON INDICACIÓN ESPECÍFICA PARA LAS ENFERMEDADES ARTICULARES INFLAMATORIAS CRÓNICAS INCLUIDAS EN ESTA REVISIÓN?

Los productos que consituyen los FAMEst son tofacitinib, bariticinib y apremilast[25,162].

Conclusión N. 68	100 %
Los productos que consituyen los FAMEst son tofacitinib, bariticinib y apremilast.	
Adaptada de - Referencias [25,162]	NE: 4

PREGUNTA 42
¿EN QUÉ PATOLOGÍAS TIENEN INDICACIÓN LOS FAMEst?

La siguiente tabla resume los principios activos y sus indicaciones terapéuticas que forman parte de los FAMEst[163-168].

Tabla 9 Principios activos FAMEst comercializados en España a fecha de noviembre de 2017.

PRINCIPIO ACTIVO	AR	APs	EA	EspA x-nr	ADMINISTRACIÓN DE REFERENCIA	MECANISMO DE ACCIÓN
Apremilast		X			Vía oral – 30 mg dos veces al día (cada 12h) mediante escalada de dosis	Inhibe la fosfodiesterasa 4 (PDE4)
Tofacitinib	X	X[1]			Vía oral – 5 mg dos veces al día	Inhibidor preferente de JAK1, JAK3 y, en menor medida, JAK2 y TyK2, atenuando las señales de transducción por las interleucinas (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15 y -21) y los interferones de tipo I y II.
Baricitinib	X				Vía oral – diaria. Dosis de 2[2]-4 mg	Inhibidor selectivo y reversible de JAK1 y JAK2.

[1] A fecha de redacción de este informe, tofacitinib ya tiene indicación para APs, pero no cuando se realizó la fase de votación de las recomendaciones. [2] La dosis recomendada es 4 mg en pacientes ancianos, con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes o que hayan alcanzado un control de la enfermedad sostenido con la dosis de 4 mg, se puede dar 2 mg.

No se incluye el nombre de la marca comercial.

NOTA: Esta es una tabla genérica. Para más detalle, consultar las fichas técnicas.

PREGUNTA 43

¿EN QUÉ ESCALÓN TERAPÉUTICO SE RECOMIENDA EL USO DE LOS FAMEst?

Recomendación N. 69 **92 %**

La Comisión Europea ha aprobado el tratamiento con tofacitinib por vía oral en combinación con metotrexato para el tratamiento de la AR activa de moderada a grave en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada o que son intolerantes a uno o más FAME. Tofacitinib puede administrarse en monoterapia en aquellos pacientes que no toleran o no respondan al metotrexato. (Ver nota debajo de la recomendación)*

Adaptada de - Referencias [169] NE/GR: no evaluable

**Nota: A la fecha de elaboración de este informe, tofacitinib ya tiene indicación para APs, indicación no autorizada cuando se votaron las recomendaciones. Concretamente y según ficha técnica: "Tofacitinib en combinación con metotrexato está también indicado para el tratamiento de la APs activa en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada o que han sido intolerantes a un tratamiento previo con un fármaco".*

Recomendación N. 70 **92 %**

Bariticinib está autorizado para el tratamiento de AR activa moderada-grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FAME. Bariticinib puede utilizarse en monoterapia o en combinación con metotrexato.

Adaptada de - Referencias [170] NE/GR: no evaluable

Recomendación N. 71 **92 %**

Apremilast está indicado en la artritis psoriática activa y psoriasis en placa que no ha respondido a FAME, psoralenos y PUVA, y puede utilizarse solo o en combinación con metotrexato.

Adaptada de - Referencias [171] NE/GR: no evaluable

PREGUNTA 44

¿QUÉ RASGOS DE TOXICIDAD/SEGURIDAD PRESENTAN LOS FAMEst? ¿EXISTEN DIFERENCIAS ENTRE ELLOS?

APREMILAST

Las reacciones adversas más frecuentes de apremilast son consideradas de intensidad leve o moderada y consisten en trastornos gastrointestinales (diarrea y náuseas). Estas reacciones adversas ocurren por lo general en las 2 primeras semanas de tratamiento y normalmente remiten en 4 semanas. Otras reacciones adversas frecuentes son las infecciones del tracto respiratorio superior, cefalea y cefalea tensional. Las reacciones adversas más frecuentes que dan lugar a la interrupción del tratamiento también son la diarrea y las náuseas. La incidencia global de reacciones adversas graves es baja y no indica afectación de ningún órgano ni sistema específico. Como efectos adversos particulares se han descrito la aparición de pérdida de

peso y la ideación suicida. Apremilast se asocia con un riesgo mayor de trastornos psiquiátricos como insomnio, depresión, ideación y comportamiento suicida, incluido el suicidio, en pacientes con y sin antecedentes de depresión[168].

Recomendación N. 72	100 %

En los pacientes tratados con apremilast se debe monitorizar periódicamente el peso de los pacientes, especialmente en aquellos que al comienzo del tratamiento, tengan un peso inferior al normal. En caso de una pérdida de peso clínicamente significativa y de causa desconocida, el médico debe evaluar a estos pacientes y considerar la interrupción del tratamiento.

Adaptada de - Referencias [168] NE/GR: 1+/1++ / A

Recomendación N. 73	100 %

Los riesgos y beneficios de iniciar o continuar el tratamiento con apremilast deben evaluarse detenidamente si los pacientes notifican síntomas psiquiátricos anteriores o actuales o si se ha previsto el tratamiento concomitante con otros medicamentos que puedan ocasionar trastornos psiquiátricos. Es preciso informar a pacientes y cuidadores de la necesidad de notificar al médico prescriptor cualquier cambio de comportamiento o estado de ánimo, así como cualquier episodio de ideación suicida. Si los pacientes presentan síntomas psiquiátricos nuevos o los que ya presentaban se agravan, o si se identifica un episodio de ideación suicida o intento de suicidio, se recomienda interrumpir el tratamiento.

Adaptada de - Referencias [168] NE/GR: 1+/1++ / A

TOFACITINIB

Las reacciones adversas más frecuentes de tofacitinib son consideradas de intensidad leve o moderada y consisten en infecciones del tracto respiratorio superior, nauseas, vómitos, dispepsia, dolor abdominal, diarrea, cefalea, insomnio, hipertensión arterial, erupción cutánea, linfopenia, anemia, dislipemia, aumento de enzimas hepáticas, aumento de creatinina reversible y aumento de CPK asintomático.

La tasa de incidencia de infecciones graves es de 3-4/100 pacientes-año, lo cual es similar a la de baricitinib y FAMEb. Las infecciones graves pueden ser debidas a cualquier microorganismo (bacterias, virus, micobacterias y gérmenes oportunistas). La infección por virus del herpes zóster es relativamente frecuente (3-9 casos/100 pacientes-año), en la mayoría de las ocasiones de carácter leve o moderado. Se han descrito algunos casos de perforación gastrointestinal. La tasa de abandonos por efectos adversos graves es de 7,5/100 pacientes-año[166].

Recomendación N. 74 NUEVA NEW **100 %**

En los pacientes tratados con tofacitinib debemos estar atentos ante la posible aparición de infecciones potencialmente graves. Se ha de ponderar la relación riesgo-beneficio en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes, infecciones graves o episodios previos de diverticulitis. Se recomienda suspender el tratamiento, al menos transitoriamente, en caso de infección grave activa o aparición de herpes zóster.

Adaptada de - Referencias [166] NE/GR: 1+/1++ / A

Recomendación N. 75 NUEVA NEW **100 %**

Se recomienda una monitorización analítica periódica del hemograma, perfil lipídico, enzimas hepáticas, niveles de creatinina y CPK en suero y suspender el tratamiento, al menos transitoriamente, en caso de linfopenia < 750 linfocitos/mm3, anemia con Hb < 9 mg/dl u otras alteraciones analíticas con relevancia clínica. La dislipemia debe ser tratada con estatinas cuando esté indicado según las guías clínicas actuales.

Adaptada de - Referencias [166] NE/GR: 1+/1++ / A

BARICITINIB

Las reacciones adversas más frecuentes de baricitinib son consideradas de intensidad leve o moderada y consisten en infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario, gastroenteritis, herpes zóster, herpes simple, nauseas, dislipemia, trombocitosis y aumento de transaminasas. Son poco frecuentes el aumento de peso, acné, hipertrigliceridemia, neutropenia, aumento de creatinina reversible y aumento de CPK asintomático.

La tasa de incidencia de infecciones graves es de 3,2/100 pacientes-año, lo cual es similar a la de tofacitinib y FAMEb. Las infecciones graves más frecuentemente descritas son herpes zóster y celulitis. Se han notificado casos de trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolismo pulmonar (TEP). La incidencia de linfopenia grave es menor que con tofacitinib[167].

Recomendación N. 76 NUEVA NEW **100 %**

En los pacientes tratados con baricitinib debemos estar atentos ante la posible aparición de infecciones potencialmente graves. Se ha de ponderar la relación riesgo-beneficio en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o infecciones graves. Se recomienda suspender el tratamiento, al menos transitoriamente, en caso de infección grave activa o aparición de herpes zóster.

Adaptada de - Referencias [167] NE/GR: 1+/1++ / A

NUEVA NEW

Recomendación N. 77 **100 %**

Se recomienda una monitorización analítica periódica del hemograma, perfil lipídico, enzimas hepáticas, niveles de creatinina y CPK en suero y suspender el tratamiento, al menos transitoriamente, en caso de neutropenia < 1.000/mm^3, linfopenia< 500/mm^3, anemia con Hb < 8 mg/dl u otras alteraciones analíticas con relevancia clínica. La dislipemia debe ser tratada con estatinas cuando esté indicado según las guías clínicas actuales.

Adaptada de - Referencias [167] NE/GR: 1+/1++ / A

NUEVA NEW

Recomendación N. 78 **100 %**

Se ha de ponderar la relación riesgo-beneficio en pacientes con antecedentes de trombocitosis o factores de riesgo de tromboembolismo venoso tales como edad avanzada, obesidad, antecedentes de TVP/TEP, o pacientes sometidos a cirugía e inmovilización. Si se presentan signos o síntomas compatibles con TVP/TEP, el tratamiento con baricitinib se debe interrumpir temporalmente, los pacientes deben ser evaluados inmediatamente y recibir el tratamiento adecuado.

Adaptada de - Referencias [167] NE/GR: 1+/1++ / A

8.4 Recomendaciones en terapia biológica para AR

8.4.1 Evaluación clínica del paciente con AR y diagnóstico

2012

PREGUNTA 45

¿CÓMO CLASIFICA LA EULAR/ACR, LA ENFERMEDAD?

En 1987, la ACR publicó originalmente 2 formas de clasificar la AR, un algoritmo, actualmente en desuso, y una tabla de criterios que han mostrado un buen comportamiento en pacientes con AR ya establecida pero que, sin embargo, se han mostrado poco útiles en la enfermedad de comienzo reciente[172].

Tabla 10 Criterios de clasificación de la AR de la ACR (1987)

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE LA AR DE LA ACR (1987)	
1 – Rigidez matutina	Rigidez matutina articular que dura al menos 1 hora.
2 – Artritis de 3 o más grupos articulares	Al menos 3 grupos articulares deben estar inflamados simultáneamente y ser objetivados por un médico. Los 14 grupos articulares son: interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, muñecas, codos, rodillas, tobillos y metatarsofalángicas.
3 – Artritis de articulaciones de las manos	Al menos una articulación de las manos debe estar inflamada (carpo, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales).
4 – Artritis simétrica	Afectación simultánea del mismo grupo articular (definido en el criterio 2) en ambos lados del cuerpo.
5 – Nódulos reumatoides	Nódulos subcutáneos en prominencias óseas, superficies de extensión o en zonas yuxta-articulares observados por un médico.
6 – Factor reumatoide en suero	Presencia de valores elevados de factor reumatoide por cualquier método con un resultado en controles inferior al 5%.
7 – Alteraciones radiográficas	Alteraciones radiográficas típicas de AR en radiografías posteroanteriores de las manos. Debe existir erosión u osteoporosis yuxta-articular clara y definida en articulaciones afectadas.

La necesidad de obtener unos criterios más sensibles para detectar pacientes con AR y favorecer el tratamiento más temprano obligó a EULAR y ACR, a considerar un consenso en unos nuevos criterios de clasificación de la AR.

Los nuevos criterios clasifican una enfermedad como AR definida si se presenta sinovitis en al menos una articulación, en ausencia de un diagnóstico que lo justifique y una puntuación de 6 (de un total de 10) en cuatro dominios:

- Número y lugar de afectación articular (0-5)
- Anormalidades serológicas (0-3)
- Elevación de reactantes de fase (0-1)

- Duración de la sintomatología (0-1)

Hay que tener en cuenta que:

- El punto de partida para la aplicación de estos criterios es la presencia de sinovitis. No se deben aplicar en pacientes con artralgias o clínica compatible con la normalidad.
- Sólo se deben aplicar a pacientes con sinovitis sin causa conocida, y la obligación de este diagnóstico diferencial es del médico que lleva al paciente.
- La simetría no es necesaria.
- Son criterios dinámicos. Un paciente que inicialmente no es clasificado como AR sí lo puede ser a lo largo del tiempo.
- No son válidos para que el médico de cabecera decida remitir a un paciente al reumatólogo.
- Son criterios basados en el conocimiento actual, por lo que deberán ser revisados si aparecen nuevos biomarcadores genéticos, serológicos o de imagen.
- El punto de corte probablemente pueda variarse para distintos usos de los criterios.
- Son criterios de clasificación, no de diagnóstico. El objetivo es poder discriminar de forma estandarizada en una población de pacientes con sinovitis indiferenciada cuál es el subgrupo que con mayor probabilidad puede desarrollar AR erosiva y persistente, para ser incluidos en ensayos clínicos u otros estudios que necesiten criterios uniformes. Estos sujetos son los que se van a beneficiar de un tratamiento con FAME.

2012

Recomendación N. 79	**100 %**
Se recomienda la utilización de los criterios de clasificación de la AR de la EULAR/ACR 2010, en pacientes con sinovitis indiferenciadas, considerando la prevención sobre sus resultados, al ser estos criterios recientes aún en fase de validación en la práctica clínica habitual.	
Adaptada de - Referencias -	NE/GR: ✓

8.4.1.1 EVALUACIÓN CLÍNICA GENERAL (orientación diagnóstica ante la sospecha clínica)

2012

PREGUNTA 46

¿QUÉ ASPECTOS DEBEN SER CONSIDERADOS EN LA 1ª EVALUACIÓN CLÍNICA DE UN PACIENTE CON ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA DE POSIBLE AR?

Ante la sospecha clínica de una AR, es fundamental, seguir rigurosamente y de forma ordenada los procesos de historia clínica, exploración física y pruebas complementarias preceptivas, para posicionar adecuadamente el diagnóstico de AR. En la recomendación 36, se expresa detalladamente esta evaluación[45]:

2012

Recomendación N. 80	100 %

La primera evaluación de un enfermo con AR debe incluir:

- *Historia clínica, que incluya: antecedentes familiares y personales, datos sociodemográficos, historia previa de la enfermedad actual y tratamientos (previos y concomitantes).*
- *Exploración física general y específica: examen habitual por órganos y aparatos, con una evaluación detallada del aparato locomotor.*
- *Pruebas complementarias:*
  - *Analítica de sangre: hemograma, VSG, PCR, FR, anti-CCP, bioquímica y serología hepática y función renal.*
  - *Análisis elemental de orina.*
  - *Mantoux y Booster*
  - *Radiografía simple de tórax, manos y pies mínimo.*

Adaptada de [45] Referencias [45] NE/GR: 4/D

8.4.1.2 EVALUACIÓN CLÍNICA ESTANDARIZADA

PREGUNTA 47
¿QUÉ ES LA EVALUACIÓN ESTANDARIZADA DE LA AR?

La toma de decisiones requiere una recogida sistemática de las variables que permita establecer parámetros basales de evaluación del paciente y poder comparar la actividad de la enfermedad y su respuesta ante el plan terapéutico prescrito. Es lo que se conoce como evaluación estandarizada una vez diagnosticada la AR. Incluye parámetros indicadores de la actividad inflamatoria, del daño articular y de la capacidad funcional que permite una evaluación integral de la situación del paciente[173-178].

Recomendación N. 81 **100 %**

La evaluación estandarizada de la AR incluye:

- *Evaluar la actividad inflamatoria:*
  - *Registrar el nº de articulaciones dolorosas (NAD)*
  - *Registrar el nº de articulaciones tumefactas (NAT).*
  - *Valoración global de la situación clínica por paciente.*
  - *Valoración global de la situación clínica por el médico.*
  - *Analizar niveles de indicadores de la fase aguda: VSG y PCR.*
  - *Síntesis de la información mediante cualquiera de los índices de actividad compuestos validados.*
- *Evaluar daño estructural: Cualquier evaluación radiográfica que incluya manos y pies, de forma anual y durante 3-4 años de la enfermedad o cuando inicie el tratamiento con algún agente biológico.*
- *Evaluación funcional: HAQ u otros cuestionarios, al menos una vez al año*

Adaptada de [4,45] Referencias [173-178] NE/GR:1b/A

La recogida sistemática de las variables recomendadas permite el cálculo de los diferentes índices que han sido validados para realizar una estimación objetiva de la actividad de la enfermedad: DAS, DAS28, SDAI, CDAI[174-177]. Los dos primeros se basan en cuatro de las seis variables mencionadas previamente: NAD y NAT (sobre 66/68 ó 28 articulaciones respectivamente), VSG y evaluación integral de la enfermedad efectuada por el paciente. El SDAI utiliza todas las variables con la PCR como reactante de fase aguda (no incluido en el CDAI), pero no realiza una ponderación de cada variable. Cuando apliquemos estos índices deben tenerse en cuenta unas consideraciones prácticas:

a. Las mujeres y los pacientes con enfermedad de larga evolución tienden a presentar valores más elevados de DAS28 en relación con niveles más elevados de VSG.

b. Otras variables como el NAD o la valoración integral de la enfermedad también pueden sesgar el resultado del DAS28 y el SDAI, especialmente en el caso del primero, donde las articulaciones dolorosas están ponderadas muy por encima de las tumefactas.

c. En el caso del SDAI, el valor de la PCR no está normalizado, y en algunos casos puede dar lugar a valores de SDAI excesivamente elevados.

8.4.1.3 CRITERIOS DE ACTIVIDAD INFLAMATORIA Y REMISIÓN

2012

PREGUNTA 48
¿CÓMO CLASIFICAMOS EL GRADO DE ACTIVIDAD INFLAMATORIA?

La actividad inflamatoria puede variar dependiendo del paciente, del momento evolutivo o de la respuesta al tratamiento. Clásicamente, se pueden diferenciar 4 niveles de actividad inflamatoria: remisión, actividad baja, moderada o alta. Para clasificar en alguna de estas fases, la situación del paciente, se han desarrollado diferentes criterios, entre ellos los de remisión clínica del ACR, y los criterios de remisión clínica y de actividad inflamatoria basados en índices combinados.

2012

PREGUNTA 49
¿CÓMO DEFINE REMISIÓN LA ACR/EULAR?

Históricamente, la ACR estableció 6 criterios para evaluar la remisión clínica de la AR. La presencia de al menos 5 de estos criterios durante 2 meses o más se consideraba suficiente para identificar a un paciente en remisión completa, con una sensibilidad del 72-80% y una especificidad del 96-100%.

Tabla 11 Criterios ACR de remisión clínica de la AR*

CRITERIOS ACR* DE REMISIÓN CLÍNICA DE LA AR
1. Rigidez matutina ausente o no superior a 15 minutos
2. Ausencia de cansancio
3. Ausencia de dolor articular en la anamnesis
4. Ausencia de dolor articular a la presión
5. Ausencia de tumefacción sinovial y tenosinovial
6. Velocidad de sedimentación normal

** La ACR considera remisión clínica cuando se cumple al menos 5 de los 6 criterios*

Sus principales inconvenientes son la ausencia de especificaciones sobre cómo medirlos, su valor dicotómico (lo que puede cambiar la clasificación con pequeñas modificaciones en la actividad clínica de la enfermedad), y que dos de los criterios (cansancio y rigidez matutina) no forman parte de los parámetros recomendados para evaluar pacientes con AR.

Recientemente, la ACR/EULAR, han publicado criterios para dos definiciones posibles de remisión a ser utilizados en los diferentes estudios y ensayos clínicos, con el objetivo de conseguir una mayor

homogeneidad entre los estudios en el futuro. EULAR /ACR proponen el uso de uno de los siguientes criterios[179]:

- Una puntuación inferior o igual a 1 en el recuento de las articulaciones afectadas, la PCR (mg/dl), y la evaluación global del paciente en escala análogo – visual (0-10 escala).
- Una puntuación en el Índice de Actividad de la Enfermedad Simplificado de ≤ 3,3.

Recomendación N. 82	2012	100 %

EULAR /ACR recomiendan el uso de uno de los siguientes criterios de remisión en AR:

- *Una puntuación inferior o igual a 1 en el recuento de las articulaciones afectadas, la PCR (mg / dl), y la evaluación global del paciente en escala análogo – visual (0-10 escala).*
- *Una puntuación en el Índice de Actividad de la Enfermedad Simplificado de ≤ 3,3.*

Adaptada de - Referencias [179] NE/GR: 4/✓

2012

PREGUNTA 50

¿QUÉ VALORES DE LOS ÍNDICES DE ACTIVIDAD COMPUESTOS SON LOS RECOMENDADOS PARA CONSIDERAR EL GRADO DE ACTIVIDAD Y LA SITUACIÓN DE REMISIÓN?

La cuantificación de actividad de la enfermedad y su resultado es importante para evaluar, comparar y estandarizar el tratamiento. Varias medidas compuestas de actividad de la enfermedad se han desarrollado y validado para su uso en la AR, los más utilizados en nuestro ámbito son:

- Disease Activity Score (DAS/DAS28).
- SDAI (Simplified Disease Activity Index).

Debe tenerse en cuenta que el inconveniente de utilizar el DAS28 para definir remisión es que su punto de corte es una mera transformación matemática del estimado para el DAS original. Ello ha originado que otros autores hayan propuesto para el DAS28 puntos de corte para remisión diferentes del propuesto por el grupo de Nijmegen[180] y oscilan entre 3,5 y 2,4 [181,182]. También para el caso del SDAI se han propuesto diferentes puntos de corte que oscilan entre 3,3 y 5[177,178]. La tabla de referencia muestra los valores que orientan un determinado nivel de actividad o la remisión clínica.

Tabla 12 Puntos de corte para las categorías de actividad según el DAS, DAS28 Y SDAI.

	CATEGORÍA	DEFINICIÓN ORIGINAL	NUEVA DEFINICIÓN PROPUESTA
DAS	Remisión	< 1,6	
	Actividad baja	< 2,4	
	Actividad moderada	2,4 < DAS < 3,7	
	Actividad alta	≥ 3,7	
DAS 28	Remisión	< 2,6	< 2,4
	Actividad baja	< 3,2	<3,6
	Actividad moderada	3,2 < DAS28 < 5,1	3,6 < DAS28 < 5,5
	Actividad alta	≥ 5,1	≥ 5,5
SDAI	Remisión	< 5	< 3,3
	Actividad baja	< 20	< 11
	Actividad moderada	20< SDAI < 40	11 < SDAI < 26
	Actividad alta	≥ 40	≥ 26

Recomendación N. 83 2012 **100 %**

Se recomienda la consideración de la tabla de referencia de índices compuestos (DAS, DAS28 y SDAI, para la evaluación del nivel de actividad inflamatoria o, en su caso, remisión en los pacientes de AR.

Adaptada de [45] Referencias [177,178,180-182] NE/GR: 4/✓

En las recomendaciones de la ACR, publicadas en 2008, se adjuntó la siguiente tabla orientativa, que compara además de los índices compuestos comentados anteriormente otros nuevos índices como el PAS y el "Routine Assessment Patient Index Data", RAPID[183].

Tabla 13 Instrumentos usados para medir la actividad de la AR.

		THRESHOLDS OF DISEASE ACTIVITY		
INSTRUMENT (REF.)	SCORE RANGE	LOW	MODERATE	HIGH
Disease Activity Score in 28 joints (253)	0-9.4	≤ 3.2	> 3.2 and ≤ 5.1	> 5.1
Simplified Disease Activity Index (103)	0.1-86.0	≤ 11	> 11 and ≤ 26	> 26
Clinical Disease Activity Index (103)	0-76.0	≤ 10	> 10 and ≤ 22	> 22
Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (254)	0-10	< 2.2	≥ 2.2 and ≤ 4.9	> 4.9 †
PAS or PASII (14)	0-10	< 1.9	≥ 1.9 and ≤ 5.3	> 5.3
Routine Assessment Patient Index Data (255)	0-30	<6	≥ 6 and ≤ 12	> 12

*Methods for calculating various instruments scores are show in Appendix E (avaible at the *Arthritis Care and Research* web site at http:// www.interscience .wiley.com/jpages0004-3591: 1/suppmat/index.html). PAS = Pacient Activity Scale. † Median.

PREGUNTA 51

¿POR QUÉ SE REQUIEREN ESTOS ÍNDICES CUANTITATIVOS EN LA EVALUACIÓN ESTANDARIZADA DE LA AR?

Existen claras evidencias de varios estudios, incluyendo los estudios TICORA, BeST, FinRaCo y CAMERA, que muestran que las decisiones de tratamiento basadas en parámetros y controles de orden cuantitativo son significativamente mejores que las tomadas sobre la base de la percepción subjetiva de experto, respecto a los resultados de mejora de los pacientes[23,184-187].

Recomendación N. 84	100 %
La incorporación de herramientas de evaluación cuantitativa en la gestión actual de la estrategia de seguimiento y monitorización mejora enormemente los resultados de los pacientes con AR.	
Adaptada de 4 — Referencias [23,184-187]	NE/GR: Ib/A

PREGUNTA 52

¿CUÁNDO REALIZAMOS UNA EVALUACIÓN OBJETIVA DE LOS PACIENTES CON AR?

Recomendación N. 85	100 %
Cada decisión terapéutica debe estar precedida por una evaluación objetiva de la actividad de la enfermedad, preferiblemente mediante el DAS28 y/o SDAI o, en su defecto, objetivando alguno de los componentes de dichos índices. La evaluación hay que realizarla al menos cada 3 meses, en tanto no se haya conseguido el objetivo terapéutico, y como mínimo cada 6 meses, una vez se haya alcanzado.	
Adaptada de 4 — Referencias 4	NE/GR: 4/D

Aunque cualquiera de los índices validados puede ser utilizado para monitorizar la actividad de la AR, los expertos consideran que los recuentos articulares necesarios para calcular el DAS clásico son muy extensos para llevarlos a cabo en la práctica clínica diaria. Por otra parte, disponer de puntos de corte para el DAS28 y el SDAI, que clasifican la intensidad de la actividad de la AR, permite una visión más objetiva que la simple evaluación aislada de sus componentes[4].

Recomendación N. 86	100 %
Se considera que tanto el DAS28 como el SDAI son los índices idóneos para evaluar el objetivo terapéutico, aunque no se desaconseja el uso de los otros índices validados.	
Adaptada de 4 — Referencias 4	NE/GR: 4/D

8.4.2 Evaluación radiográfica y funcional del paciente con AR.

8.4.2.1 CRITERIOS EN TÉCNICAS DE LA IMAGEN. EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON AR

Tras la visita inicial de orientación diagnóstica que como recordamos se recomendó la realización de una exploración radiográfica basal de manos, pies y tórax:

2012

PREGUNTA 53

¿CON QUÉ CRITERIOS SE ESTABLECERÁ LA PERIODICIDAD DE ESTAS PRUEBAS?

2012

Recomendación N. 87	100 %

Las radiografías de manos y pies se repetirán con una periodicidad anual, durante los tres primeros años de evolución de la enfermedad y, posteriormente, cada vez que se estime oportuno.

Adaptada de [45] Referencias [45] NE/GR: 4/D

2012

PREGUNTA 54

¿CON QUÉ CRITERIOS PRIORITARIOS SE INDICARÍA LA NECESIDAD DE REALIZAR UNA ECOGRAFÍA (ECO)?

2012

Recomendación N. 88	100 %

La ecografía permite evaluar sinovitis y detectar erosiones de forma temprana, por lo que es una técnica recomendable en el diagnóstico de AR. Se recomienda su utilización cuando la exploración física plantea dudas sobre la existencia de signos inflamatorios articulares, o la detección ecográfica de sinovitis, derrame, o erosiones vaya a modificar el manejo terapéutico del paciente

Adaptada de [45] Referencias [45] NE/GR: Ib/A

PREGUNTA 55

¿CON QUÉ CRITERIOS PRIORITARIOS SE INDICARÍA LA NECESIDAD DE REALIZAR UNA RESONANCIA MAGNÉTICA?

Recomendación N. 89 **100 %**

La RM identifica sinovitis, tenosinovitis, erosiones óseas y edema óseo, por lo que es una técnica recomendable en el diagnóstico de AR. Se recomienda su utilización para detectar sinovitis, derrame y erosiones cuando se considere que su información va a ser de relevancia clínica.

Adaptada de [45] Referencias [45] NE/GR: Ib/A

PREGUNTA 56

¿CÓMO EVALUAMOS LA CAPACIDAD FUNCIONAL DEL PACIENTE?

La AR es una enfermedad potencialmente incapacitante, que se expresa de forma variable y que en sus grados de mayor severidad, afectará a la capacidad laboral del paciente y a las actividades propias de su vida cotidiana. Es, por tanto, fundamental conocer en cada caso cómo el paciente autopercibe estas limitaciones y, para ello, se utilizan cuestionarios específicos validados para nuestro entorno[45].

Recomendación N. 90 **100 %**

Se recomienda la utilización del cuestionario HAQ como instrumento de evaluación de la discapacidad de forma estandarizada, por su amplia difusión, aceptación y características métricas comprobadas.

Adaptada de [45] Referencias [45] NE/GR: 4/D

A las comentadas limitaciones que en el ambiente laboral puede padecer el paciente con AR, se le pueden añadir alteraciones del estado de ánimo, que expresen ansiedad o depresión, que se debe considerar para una mejor orientación integral del plan terapéutico.

Recomendación N. 91 **100 %**

Se recomienda considerar estos aspectos psicológicos y del estado de ánimo, valorando la necesidad de apoyo social, que pueden ser condicionantes importantes de la adherencia al tratamiento y, por tanto, de la respuesta del paciente. Se recomienda tener en cuenta estos aspectos para valorar la necesidad de intervenciones adicionales.

Adaptada de [45] Referencias [45] NE/GR: 4/D

PREGUNTA 57
¿QUÉ APORTAN LAS DETERMINACIONES DE ANTICUERPOS ANTI-CCP2?

En ocasiones, en las personas afectadas de poliartritis, no resulta fácil alcanzar un diagnóstico de certeza, por lo que algunos estudios han analizado indicadores que nos permitan aproximar las probabilidades de diagnóstico de AR[188-191].

Dos metaanálisis concluyen que en pacientes con una alta probabilidad clínica de desarrollar la artritis reumatoide, los anticuerpos antipeptidos citrulinados (anti-CCP) pueden identificar a aquéllos con una mayor probabilidad de desarrollar daños radiológicos[190,191]. Pocos estudios incluyeron pacientes con AR temprana y ni el examen proporcionó una estimación de la sensibilidad y la especificidad de anticuerpos anti-CCP en la enfermedad temprana.

Referencias [188,189] NE: II

Una revisión sistemática concluyó que el anti-CCP2 es útil en el diagnóstico temprano de la AR, debido a su mayor especificidad, pero tiene una sensibilidad similar a factor reumatoide (FR)74. De los ocho estudios de cohortes incluidos, el FR y la IgM alcanzaron una especificidad del 86% (95% IC del 78 a 92) y el anti-CCP2 tuvo una especificidad del 96% (IC 95%: 93 a 97). Esta revisión se vio limitada por la baja calidad de los estudios.

Referencias [190] NE: II

Considerando estas evidencias:

Recomendación N. 92 **100 %**

Los anticuerpos anti-CCP2 pueden ser utilizados como parte de la evaluación de un paciente con sospecha de una poliartritis inflamatoria temprana, como la AR.

Adaptada de [45,57] Referencias [45,57] NE/GR: II/B

8.4.3 Objetivos de la terapia biológica

PREGUNTA 58

¿CUÁL DEBERÍA SER EL OBJETIVO EN EL TRATAMIENTO DE LA AR?

A partir de las evidencias obtenidas por los FAMEs en términos generales y de forma más específica y controlada, por los productos que denominamos terapia biológica, el tratamiento de la AR, debe aspirar a inducir la remisión completa de la enfermedad o, en su caso, limitar actividad de la enfermedad a niveles lo más bajo posibles[5,45,177,178].

Recomendación N. 93	100 %

El objetivo del tratamiento de la AR debe ser inducir la remisión completa de la enfermedad o, en su defecto, un bajo grado de actividad de la enfermedad, definido de forma cuantitativa mediante los puntos de corte de índices de actividad contrastados.

No se considera alcanzado el objetivo terapéutico si a pesar de un bajo grado de actividad hay inflamación persistente, no resuelta con medidas terapéuticas locales, en articulaciones importantes para el paciente o progresión significativa de las lesiones radiográficas.

Adaptada de 4 | Referencias [5,45,177,178] | NE/GR: Ib/A

8.4.4 Criterios de indicación de la terapia biológica

PREGUNTA 59

¿QUÉ PACIENTES SON CANDIDATOS A TERAPIA BIOLÓGICA?

La reciente actualización de las recomendaciones de la SER sobre el uso de terapias biológicas en pacientes con AR, incide en que el tratamiento inicial de la AR debe incluir uno de los FAME relevantes, de los cuales un buen ejemplo es el MTX. El MTX hay que administrarlo en escalada rápida hasta llegar a los 15–20 mg semanales y, si no se observa respuesta clínica, alcanzar incluso los 25 mg semanales en unas 8 semanas. Se tienen evidencias muy aceptables de buenos resultados con esta pauta y en caso de respuesta insuficiente o intolerancia al MTX, la LEF es una buena alternativa[4].

Recomendación N. 94	100 %

Se deben considerar candidatos a terapia biológica a los pacientes en los que el tratamiento con al menos un FAME convencional, tipo metotrexato o leflunomida, a dosis adecuadas y en monoterapia (en caso de contraindicación del fármaco de anclaje o tratamiento combinado), no haya conseguido el objetivo terapéutico.

Adaptada de 4 | Referencias 4 | NE/GR: Ib/A

2012

PREGUNTA 60

¿EN QUÉ CIRCUNSTANCIAS SE PUEDE CONSIDERAR LA TERAPIA INICIAL CON AGENTES BIOLÓGICOS?

En ocasiones, la AR se expresa especialmente agresiva, con compromiso de la articulación por potencial daño estructural de la misma. Es en estos casos cuando, de forma excepcional y sobre la base de la evidencia disponible de los actuales agentes en la terapia biológica con indicación para AR, se puede plantear el tratamiento inicial con la misma[4].

2012

Recomendación N. 95		100 %
Se considera justificado evaluar la posibilidad de iniciar el tratamiento con un agente biológico, ya sea en combinación, como en monoterapia, en pacientes con AR de menos de 1 año de evolución, en quienes se sospeche un desarrollo de la enfermedad especialmente grave.		
Adaptada de 4	Referencias 4	NE/GR: 4/D

8.4.5 Evidencias y criterios de uso de la terapia biológica

ACTUALIZADA

PREGUNTA 61

¿QUÉ PRINCIPIOS ACTIVOS ESTÁN COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA CON LA INDICACIÓN DE USO POTENCIAL COMO 1ª PRESCRIPCIÓN EN TERAPIA BIOLÓGICA EN PACIENTES CON FRACASO DE FAME CONVENCIONAL?

Los siguientes fármacos tienen la indicación en España de uso como primer biológico en pacientes con fracaso de FAME convencional.

Tabla 14 Principios activos con indicación en la AR.

PRINCIPIO ACTIVO	ADMINISTRACIÓN DE REFERENCIA	MECANISMO DE ACCIÓN
Abatacept	Vial de perfusión intravenosa de 30 min – semana 0, 2 y 4 y después cada 4 semanas. Dosis ajustada por peso (entre 500-1.000 mg). Vía subcutánea – semanal (con o sin dosis de carga intravenosa inicial). Dosis de 125 mg independiente del peso.	Proteína de fusión que inhibe selectivamente los linfocitos T, a nivel de antígeno CD28
Adalimumab	Vía subcutánea – semanas alternas. Dosis de 40 mg.	Anticuerpo monoclonal inhibidor del TNF
Anakinra	Vía subcutánea – diaria. Dosis de 100 mg.	Antagonista del receptor humano para la interleucina 1
Certolizumab	Vía subcutánea – 400 mg en las semanas 0, 2 y 4 y después 200 mg cada 2 semanas o 400 mg cada 4 semanas según respuesta.	Fragmento Fab' de un anticuerpo humanizado recombinante contra el TNFα conjugado con polietilenglicol
Etanercept	Vía subcutánea – 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana	Proteína humana que inhibe el TNF
Golimumab	Vía subcutánea – 50 mg una vez al mes (ajustar dosis por peso)	Anticuerpo monoclonal inhibidor del TNF
Infliximab	Vial de perfusión intravenosa de 2h – semana 0, 2 y 6 y después cada 8 semanas. Dosis de 3 mg/kg.	Anticuerpo monoclonal inhibidor del TNF
Rituximab*	Vial de perfusión intravenosa – Ciclos de dos dosis de 1.000 mg separadas dos semanas y después nuevos ciclos cada 24 semanas.	Anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano con unión específica al antígeno CD20 de los linfocitos B
Tocilizumab	Vial de perfusión intravenosa de 1h – cada 4 semanas. Dosis de 8 mg/kg (en pacientes de peso > 100 kg no se aconseja superar la dosis de 800 mg) Vía subcutánea – semanal. Dosis de 162 mg.	Anticuerpo monoclonal recombinante humanizado anti receptor de interleucina-6 (IL-6)
Sarilumab[1]	Vía subcutánea – 200 mg cada 2 semanas (en caso de aparición de neutropenia, trombocitopenia o elevación de enzimas hepáticas, reducción de dosis a 150 mg cada 2 semanas)	Anticuerpo monoclonal recombinante selectivo anti receptor de interleucina-6 (IL-6)

**Según la última actualización de las guías EULAR, RTX solo se puede utilizar en pacientes naïve a biológicos en situaciones especiales[25].*

[1]A fecha de redacción de este informe, sarilumab ya dispone de indicación para AR, que no disponía a fecha de la revisión bibliográfica ni votación de recomendaciones.

No se incluye el nombre de la marca comercial.

NOTA: Esta es una tabla genérica. Para más detalle, consultar las fichas técnicas.

Algunos de estos fármacos tienen disponibles sus correspondientes biosimilares. Para información relativa a la posibilidad de intercambio entre un fármaco original y el biosimilar correspondiente, se remite a las preguntas sobre biosimilares.

PREGUNTA 62

¿EXISTE ALGÚN PRINCIPIO ACTIVO MEJOR QUE OTRO ENTRE LOS QUE TIENEN INDICACIÓN EN TERAPIA BIOLÓGICA PARA AR?

Aunque en los desarrollos clínicos se muestran diferencias entre los distintos agentes en cuanto a propiedades farmacológicas, mecanismo de acción, etc. no son frecuentes los estudios controlados que comparen estos agentes biológicos entre sí y las pocas experiencias publicadas, no permiten establecer patrones de superioridad entre ellos.

Recomendación N. 96	100 %
No hay datos que avalen la superioridad de un tratamiento con agentes biológicos sobre otro, por lo que la elección concreta depende del criterio médico y de las circunstancias particulares de cada paciente.	
Adaptada de - Referencias "opinión de experto"	NE/GR: -/✓

PREGUNTA 63

¿CÓMO PROCEDEMOS ANTE EL FRACASO TERAPÉUTICO DE LA ADMINISTRACIÓN DE UN PRIMER BIOLÓGICO EN PACIENTES CON AR?

Diferentes agentes biológicos[192-199], incluidos los anti-TNFs y los FAMEts (tofacitinib o baricitinib)[165,200], han demostrado su eficacia ante el fallo a un anti-TNF en pacientes con AR.

Algunos agentes biológicos han demostrado en estudios controlados, aleatorizados y a doble ciego, su eficacia tras fracaso de los anti-TNF: ABA, RTX, TCZ, GLM, CTZ, ADA, por lo que son de elección en las mencionadas circunstancias[53,192,194-199,201-204].

No existen evidencias suficientes que permitan avalar la superioridad de cualquiera de los agentes biológicos o de los nuevos FAMEts (tofacitinib o baricitinib) con indicación en AR en pacientes que han fracasado a un anti-TNF.

Recomendación N. 97	100 %
Si el paciente no estaba en tratamiento con FAME o llevaba una dosis baja, se deberá contemplar la posibilidad de añadirlo o incrementar la dosis.	
Adaptada de - Referencias "opinión de experto"	NE/GR: -/✓

Recomendación N. 98	92 %
Se puede utilizar cualquier agente biológico, incluidos los anti-TNF y los FAMEst (tofacitinib o baricitinib), ante el fracaso a un primer anti-TNF.	
Adaptada de - Referencias [165,192-200]	NE/GR: 1++/A

PREGUNTA 64
¿QUÉ ENTENDEMOS POR VENTANA DE OPORTUNIDAD TERAPÉUTICA?

Podría definirse como aquel periodo de la evolución clínica de una enfermedad, en que una determinada intervención permite maximizar los beneficios de esta sobre la clínica, la calidad de vida y el pronóstico del paciente. En la actualidad se dispone de evidencias (2++/2+) que apuntan que, cuanto más enérgico y precoz sea el tratamiento, mejores resultados se obtienen[5-8]. De hecho, la respuesta y la evolución de la enfermedad posterior al tratamiento, iniciado a los 3 meses, es muy superior a la obtenida cuando este se retrasa hasta los 12 meses[6].

Recomendación N. 99	100 %
En la actualidad, disponemos de suficientes evidencias respecto a que una indicación precoz e intensiva con FAMEs mejora la evolución de la AR, por lo que se recomienda la instauración del tratamiento con FAMEs, lo antes posible.	
Adaptada de 4 — Referencias [5-8]	NE/GR: 2++/2+ / B

PREGUNTA 65
¿CÓMO PROCEDER ANTE UNA POLIARTRITIS QUE PERSISTE MÁS DE 12 – 14 SEMANAS?

La mayor objeción al tratamiento precoz con FAME es la posibilidad de tratar como AR a pacientes con poliartritis transitorias, dado que en ocasiones el diagnóstico diferencial de estas patologías reumáticas no resulta fácil de establecer, pero en todo caso, una poliartritis que persiste más de 12 ó 14 semanas tiene una alta probabilidad de ser persistente. En estos casos los expertos recomiendan no desaprovechar las oportunidades que nos ofrece la ventana terapéutica, ante la presunción de un diagnóstico probable, aun cuando los indicadores diagnósticos no lo han podido especificar con certeza[4].

Recomendación N. 100	100 %
En aquellos pacientes con poliartritis, que persiste más de 12 – 14 semanas, está justificado iniciar tratamiento con FAME, dada la alta probabilidad de que se trate de una AR, aunque no cumpla los criterios diagnósticos de clasificación como AR del ACR 2010.	
Adaptada de 4 — Referencias 4	NE/GR: 4/D

Como se ha comentado, la indicación precoz y a dosis altas de los FAMEs muestra una ventana de oportunidad terapéutica que es conveniente aprovechar. En esta condición terapéutica se prioriza inicialmente a los FAMEs convencionales Sin embargo, en ocasiones la respuesta clínica y funcional en el paciente es insuficiente. Ante esta situación, con FAMES convencionales en general y con MTX en particular,

las evidencias de las que disponemos, priorizan terapias alternativas en las que se introduce la terapia biológica, en concreto, los anti TNFs.

PREGUNTA 66
¿CUÁL SERÍA EL ESCENARIO TERAPÉUTICO ALTERNATIVO?

Estudios controlados de pacientes con AR y respuesta insuficiente al tratamiento convencional con FAME, principalmente en terapia con MTX, los tres anti-TNF, especialmente cuando se combinan con MTX, son superiores a ese fármaco usado en monoterapia, tanto desde el punto de vista de la actividad clínica como de la progresión radiográfica[205-207].

En algunas de las experiencias controladas y a doble ciego, en las que se compara como alternativa terapéutica un anti-TNF en monoterapia o en asociación con MTX, indican que éstos son más eficaces cuando se administran en asociación[51,208,209].

Algunos estudios controlados han demostrado además de la superioridad de la terapia combinada MTX + anti-TNF, desde una perspectiva estrictamente clínica, que esta mejoría también se traduce en un enlentecimiento de la progresión radiográfica de la enfermedad, por el daño articular inducido[51,205-209].

Recomendación N. 101	100 %
Cuando se administren anti-TNF, la combinación con metotrexato es actualmente la pauta más aconsejable, a no ser que el paciente presente toxicidad o intolerancia a dicho fármaco.	
Adaptada de 4 — Referencias [51,205-209]	NE/GR: 1++/A

En ocasiones el seguimiento de los protocolos terapéuticos disponibles, pueden mostrarse insuficientes para controlar una AR que se expresa de forma severa y cuyos indicadores pronósticos hacen sospechar al clínico una evolución especialmente grave, en estos casos:

PREGUNTA 67
¿CÓMO PROCEDER ANTE UNA AR SEVERA Y CON INDICADORES PRONÓSTICOS DE GRAVEDAD?

Recomendación N. 102	100 %
Dada la evidencia disponible con los agentes biológicos inhibidores del TNFα o de la inteleucina 6 (IL-6) y ABA, de cómo inducen una rápida supresión de la inflamación y de su mayor eficacia para evitar el daño estructural, el panel considera justificado evaluar la posibilidad de iniciar el tratamiento con estos agentes, ya sea en combinación con metotrexato o en monoterapia (en caso de contraindicación de esta), en pacientes con AR de menos de 1 año de evolución, que cumplan criterios pronósticos de gravedad de la enfermedad.	
Adaptada de 4 — Referencias [208-217]	NE/GR: 1++/A

PREGUNTA 68

¿QUÉ SE CONSIDERA UNA RESPUESTA ADECUADA A LA TERAPIA BIOLÓGICA, QUE PERMITA LA CONTINUIDAD DE ESTOS TRATAMIENTOS?

El tratamiento con agentes biológicos en la AR, se debe continuar sólo si hay evidencia de una respuesta adecuada al tratamiento continuo en los primeros 6 meses. Una respuesta adecuada se define en función de lo que consideramos remisión clínica, o bajo nivel de actividad, según los criterios de EULAR/ACR 2010[179], los criterios de remisión de la ACR y los criterios de punto de corte de remisión o de baja actividad, para los índices combinados validados, que se utilicen en cada caso. La valoración es referida siempre a los parámetros de control basal del propio paciente.

Recomendación N. 103 **100 %**

Se considera un respuesta adecuada a la terapia con agentes biológicos si durante los 6 primeros meses de prescripción de la terapia, se consigue alcanzar lo que llamamos objetivo terapéutico, es decir, una remisión de la enfermedad según los criterios ACR/EULAR 2010 o, en su caso, se alcanzan unos niveles de actividad baja de la enfermedad, en función de los puntos de corte que definen remisión y/o baja actividad en los índices compuestos de valoración de la AR, validados.

Adaptada de [218,219] Referencias [179] NE/GR: 1b/A

8.4.6 Monitorización

Como ya se comentó en el apartado general del documento, la prescripción de la terapia biológica, independientemente de la enfermedad, supone un plan terapéutico individualizado, a partir de una evaluación basal y el inicio de un proceso de monitorización específico para las condiciones de cada paciente y la expresión de su enfermedad[219].

Recomendación N. 104 **100 %**

Los pacientes con AR deben ser seguidos de forma indefinida:

- *Los casos con AR establecida y en remisión completa de la enfermedad deben ser evaluados cada 6-12 meses.*
- *Los pacientes con brotes frecuentes o con actividad persistente y los que presentan enfermedad de reciente comienzo, deben ser valorados "a demanda" (en general, cada uno a tres meses) hasta conseguir la remisión o alcanzar la mínima actividad inflamatoria posible durante un periodo mantenido.*

Adaptada de [219] Referencias [219] NE/GR: 4/D

PREGUNTA 69
¿QUÉ CONDICIONES BÁSICAS DEBE CUMPLIR LA MONITORIZACIÓN DE UN PACIENTE?

La gestión del riesgo durante el tratamiento con terapias biológicas incluye una evaluación clínica y examen físico completo así como pruebas complementarias (laboratorio, de imagen, etc.) en función de cada fármaco y situación clínica.

Existen evidencias que apuntan ciertas condiciones en las que el paciente encuentra un beneficio añadido del seguimiento sistemático y protocolizado. Un ensayo clínico aleatorio ciego (n = 110) comparó el tratamiento de rutina con un tratamiento ambulatorio intensivo durante 18 meses en pacientes con alta actividad de la enfermedad. El tratamiento intensivo incluía revisiones mensuales, la evaluación formal de la actividad de la enfermedad utilizando el DAS, el uso de vía parenteral (intra-articular o intramuscular) con corticosteroides y la escalada de la terapia DMARD.

Para el grupo intensivo, las puntuaciones de actividad de la enfermedad y mejoras en la función física, así como relacionadas con la salud y con la calidad de vida, además de la progresión radiográfica, fueron estadísticamente significativas en comparación al grupo con la pauta de rutina[23,220].

Recomendación N. 105 **100 %**

Se recomienda una revisión en la que se evalúe la actividad inflamatoria de la enfermedad, los daños en las articulaciones, el impacto funcional, las percepciones del paciente y la evaluación de la comorbilidad.

En aquellos pacientes con actividad de moderada a grave de la enfermedad:

- *Deben ser evaluados de su actividad utilizando un sistema de puntuación estandarizado como el DAS/DAS28.*
- *Deben ser revisados mensualmente hasta la remisión o hasta que se logre una baja puntuación de actividad de la enfermedad.*
- *Deben recibir tratamiento con FAME, ajustado con el objetivo de lograr la remisión o una baja puntuación en el DAS/DAS28.*

Adaptada de [57,219] Referencias [23,220] NE/GR: 1+/B

PREGUNTA 70
¿QUÉ MEDIDAS PUEDEN CONSIDERARSE ÚTILES PARA LA PREVENCIÓN DE INFECCIONES?

Ya hemos comentado la trascendencia que para estos pacientes tiene la prevención de infecciones, para garantizar la continuidad del tratamiento con agentes biológicos[45].

Recomendación N. 106	100 %
Se deben extremar las precauciones para la prevención de infecciones en pacientes con AR. Entre otras medidas, se recomienda aplicar las vacunas habituales pero nunca con microorganismos atenuados si está en tratamiento inmunosupresor, evitar contactos con enfermos tuberculosos y hacer quimioprofilaxis con isoniazida cuando corresponda, así como mantener una higiene dental escrupulosa.	
Adaptada de [45] Referencias [45]	NE/GR: 4/D

PREGUNTA 71
¿CON QUÉ PERIODICIDAD DEBE ESTABLECERSE "A PRIORI" LA MONITORIZACIÓN DE UN PACIENTE CON AR?

En la última actualización de las recomendaciones de la SER en terapia biológica de la AR, se hace referencia específica a los periodos de seguimiento aconsejables, para cada circunstancia[4,221].

Recomendación N. 107	100 %
Se debe evaluar la respuesta terapéutica del primer biológico a los 3–4 meses de iniciado el tratamiento. • *Si se ha logrado el objetivo terapéutico, se recomienda seguir con evaluaciones periódicas al menos cada 3–6 meses.* • *Si no se ha conseguido el objetivo terapéutico o el paciente deja de responder, el panel recomienda tomar una nueva decisión terapéutica*	
Adaptada de [4,221] Referencias [4,221]	NE/GR: 1+/A

8.4.7 Seguimiento y toma de decisiones

8.4.7.1 Respuesta terapéutica

2012

PREGUNTA 72

¿QUÉ ASPECTOS DEBEMOS CONSIDERAR ANTE LA EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO?

Como ya se ha comentado la valoración de la respuesta terapéutica se establece sobre la base del cumplimiento de lo que hemos definido objetivo terapéutico, que no es otro que la remisión de la enfermedad o, en su caso, la disminución de la actividad de la misma a niveles considerados de baja intensidad. También hemos descrito cómo evaluamos esta respuesta.

Es importante no olvidar que la particularidad con la que se expresa la enfermedad en cada paciente, está condicionada por las características e idiosincrasia de cada paciente y es, por tanto, la objetivación del estado clínico del paciente, a través de los índices combinados de valoración de la enfermedad, quien mejor nos calibrará la respuestas antes y después de la administración de la terapia. Es decir, cada paciente es el control en el que evaluar la respuesta y evolución de la enfermedad[45].

2012

Recomendación N. 108	100 %

Los criterios de respuesta al tratamiento se aplicarán a cada paciente individualmente, por lo que se deben tener en consideración el cambio en la actividad de la enfermedad y su grado de actividad actual.

Adaptada de [45] | Referencias [45] | NE/GR: 4/D

Sin embargo, no podemos olvidar que el criterio clínico más utilizado en la práctica clínica diaria, es la percepción subjetiva del médico sobre la actividad de la enfermedad, por lo que se debe recordar la adecuación de complementar esta evaluación subjetiva con los índices combinados que, al ser paramétricos, se han mostrado útiles para establecer comparaciones entre visitas, más eficientes que las comparación de dos evaluaciones subjetivas del médico[45].

2012

Recomendación N. 109	100 %

La valoración subjetiva del médico sobre la actividad de la enfermedad, es el criterio clínico más utilizado en la práctica diaria. No es aconsejable su utilización como criterio exclusivo en la evaluación de la respuesta.

Adaptada de [45] | Referencias [45] | NE/GR: 4/D

8.4.7.2 Casos específicos

RECIDIVA ANTE RETIRADA DE FAME

Ante la toma de decisión en la que el facultativo se enfrenta a una recidiva de la enfermedad, como consecuencia de una reciente retirada de la medicación con medicamento del tipo FAME ya sea convencional o biológico:

PREGUNTA 73

¿QUÉ DEBEREMOS CONSIDERAR ANTE UNA RECIDIVA DEBIDA A UNA RETIRADA RECIENTE DE UN FAME?

El primer criterio a considerar es que si el FAME retirado que ha desencadenado la recidiva había conseguido anteriormente el control de la enfermedad, su restitución es la mejor manera de controlar el brote[4].

Recomendación N. 110	100 %
En el caso particular de los pacientes en los que la AR hubiese entrado en remisión con un FAME concreto, se hubiese suspendido este 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 agentes biológicos.	
Adaptada de 4 — Referencias 4	NE/GR: 4/D

CONTROL INSUFICIENTE CON BIOLÓGICO (MONOTERAPIA O COMBINACIÓN)

PREGUNTA 74

¿QUÉ DEBEREMOS CONSIDERAR ANTE CONTROL INSUFICIENTE CON BIOLÓGICO (MONOTERAPIA O COMBINACIÓN)?

Si un FAME biológico en monoterapia no acaba de lograr el control sobre la enfermedad, se aconseja que la 1ª decisión se oriente a la terapia combinada, añadiendo el FAME convencional por excelencia "goold standard", el MTX, en unas condiciones de escalada rápida de dosis[4].

Recomendación N. 111	100 %
Si el anti-TNF está siendo utilizado en monoterapia, antes de cambiar a otro agente biológico se debe considerar la posibilidad de añadir al tratamiento metotrexato con escalada rápida de dosis.	
Adaptada de 4 — Referencias 4	NE/GR: 4/D

PREGUNTA 75

¿CÓMO ACTUAR EN EL CASO DE UNA INADECUADA RESPUESTA DE LA COMBINACIÓN TCZ + MTX?

Recomendación N. 112	100 %

Si el paciente estaba en tratamiento con TCZ en primera línea, no hay información disponible para una recomendación específica, aunque la experiencia acumulada en estos últimos años con los agentes biológicos no hace suponer que vaya a haber un patrón de comportamiento diferente de lo que ha ocurrido con los otros anti-TNF.

Adaptada de 4 | Referencias 4 | NE/GR: 4/D

PREGUNTA 76

¿CÓMO ACTUAR EN EL CASO DE UNA INADECUADA RESPUESTA A LA COMBINACIÓN DE ABA Y MTX EN AR?

Recomendación N. 113	92 %

Se recomienda que, después de una respuesta inadecuada al tratamiento con abatacept y metotrexato, el paciente sea tratado con un FAME sintético, preferentemente metotrexato, asociado a otro FAMEb (anti-TNF, tocilizumab o rituximab), FAMEbo o a un FAMEst (tofacitinib o baricitinib). En dicha elección hemos de tener en cuenta las características clínicas del paciente, los fármacos que han sido empleados anteriormente, su eficacia y tolerabilidad.

Adaptada de - | Referencias "opinión de experto" | NE/GR: -/✓

PREGUNTA 77

¿CÓMO ACTUAR EN CASO DE NO CONSEGUIR EL OBJETIVO TERAPÉUTICO, PERO SI MANTENER UNA MEJORÍA SUPERIOR AL 20% EN LA EVALUACIÓN INTEGRAL DE LA ENFERMEDAD?

Recomendación N. 114	92 %

En estas condiciones debe individualizarse la decisión de mantener el mismo tratamiento o cambiar a otro fármaco biológico. Se deben tener en cuenta otros factores como la progresión radiográfica, comorbilidades, preferencias del paciente o las líneas de tratamiento agotadas.

Adaptada de - | Referencias "opinión de experto" | NE/GR: -/✓

CASOS DE REMISIÓN

PREGUNTA 78
¿CÓMO ACTUAR EN CASOS DE REMISIÓN?

Las recomendaciones de la SER, en su reciente actualización, comentan que cualquier modificación de la terapia de un paciente en remisión requiere que esta situación clínica se mantenga, aún sin definir el periodo de cobertura terapéutica de mantenimiento. Las probabilidades de recidiva del paciente ante la retirada de la terapia, no son predecibles, por lo que ante la retirada de la terapia, apunta una serie de condiciones[4]:

Recomendación N. 115 **100 %**

Antes de la retirada o disminución de la dosis del agente biológico, se deben considerar las siguientes condiciones:

- *Se ha debido constatar, durante un tiempo prudencial, la estabilidad de la situación clínica del paciente.*
- *En caso de que la cobertura incluya corticoesteroides, se recomienda su reducción o supresión de dosis, antes de modificar la dosis del agente biológico.*
- *NO se recomienda la reducción del FAME convencional concomitante antes de haber reducido la dosis del agente biológico, salvo que esté justificada por toxicidad del FAME.*

Adaptada de 4 | Referencias 4 | NE/GR: 4/D

8.4.7.3 Causas de suspensión del tratamiento.

PATOLOGÍA DESMIELINIZANTE

PREGUNTA 79
¿CÓMO ACTUAR ANTE LA APARICIÓN DE PROCESOS DESMIELINIZANTES EN EL PACIENTE CON TERAPIA BIOLÓGICA?

Ya se ha comentado anteriormente la contraindicación de la terapia biológica en pacientes con antecedentes o con factores de riesgo que hacen sospechar una elevada posibilidad de expresar **patología desmielinizante**[4].

Recomendación N. 116 **100 %**

Se deben suspender la administración de cualquier agente biológico, ante la aparición de un cuadro compatible con proceso desmielinizante o neuritis óptica y se debe evitar su uso en personas con antecedentes claros de tales procesos.

Adaptada de 4 | Referencias 4 | NE/GR: 4/D

CITOPENIA

También hemos comentado la contraindicación explícita para la terapia biológica de padecer una citopenia, pero:

PREGUNTA 80

¿QUÉ ACTITUD CONSIDERAR ANTE LA APARICIÓN DURANTE EL TRATAMIENTO DE UNA CITOPENIA GRAVE?

Recomendación N. 117	100 %
No se recomienda la utilización de terapias biológicas en las AR en caso de citopenia grave. Si esta apareciese durante el tratamiento, se recomienda suspenderlo y buscar otras causas posibles antes de imputarla a la terapia biológica.	
Adaptada de 4 — Referencias 4	NE/GR: 2+/2++ / C

8.4.8 Particularidades de la gestión

8.4.8.1 Naturaleza multidisciplinar de la atención asistencial.

La naturaleza de una enfermedad crónica inflamatoria, como es la AR, condiciona la aportación asistencial de diversos agentes sanitarios, según el estadio de la enfermedad y cómo se exprese esta en cada paciente. Esta atención multidisciplinar requiere de una comunicación transversal y sistemática entre los distintos especialistas y agentes asistenciales y de la adecuada coordinación de cada uno de ellos en el plan terapéutico del paciente.

Recomendación N. 118	100 %
Se recomienda que para una gestión eficaz de la enfermedad se implique en el plan terapéutico la colaboración cercana entre los profesionales sanitarios del equipo de reumatología, incluyendo fundamentalmente los roles de la enfermera y el reumatólogo. Este enfoque multidisciplinar permite forjar relaciones únicas con los pacientes y examinar los diferentes elementos de la enfermedad, incluyendo los aspectos clínicos, físicos, psicológicos, sociales, y económicos. La ventaja añadida de utilizar un enfoque de equipo es que permite una aproximación global de la evolución del paciente y su respuesta terapéutica.	
Adaptada de [45] — Referencias [45]	NE/GR: - / ✓

El paciente con AR se beneficia directamente de la parametrización de la actividad inflamatoria que padece, mediante el uso de cualquiera de los índices combinados validados para nuestro país. Esta parametrización

desde la 1ra visita permite obtener medidas de control basal comparables, con la que determinar su nivel de actividad en el transcurso de la evolución de la enfermedad. De alguna manera es un índice que nos permite la objetivación de la actividad de la AR. Estos índices requieren el recuento de articulaciones con la presencia de unos determinados atributos que constituirán el resultado del índice. Este proceso requiere a su vez, de su tiempo asistencial y, es por ello, que a menudo es un rol que se delega en lo que llamamos enfermería especializada, es decir, profesionales de la enfermería instruidos para este objetivo, lo que permite agilizar la atención del paciente con su médico[45].

Recomendación N. 119 2012 **100 %**

Se recomienda la realización en la consulta de enfermería de los recuentos articulares así como la recogida de los demás parámetros incluidos en la evaluación clínica sistemática del enfermo.

Adaptada de [45] Referencias [45] NE/GR: 4/D

La colaboración entre reumatólogos y enfermería ha permitido la especialización de esta última, a un nivel de colaboración asistencial más amplio, en el que colaboran con actividades de control de la adherencia al tratamiento, monitorización de acontecimientos adversos, educación al paciente, entre otras actividades de soporte asistencial[45].

Recomendación N. 120 2012 **100 %**

Se recomienda monitorizar los efectos adversos del tratamiento en la consulta de enfermería. La aparición objetiva o subjetiva de cualquier posible efecto adverso, se pondrá en conocimiento del reumatólogo responsable del enfermo.

Adaptada de [45] Referencias [45] NE/GR: 4/D

8.4.8.2 Educación al paciente.

Las particularidades de esta enfermedad y las condiciones de vida que el paciente debe afrontar, han hecho considerar a los especialistas, en la necesidad de un programa sistemático de formación e información al paciente, que permita mejorar su compromiso, constancia y adherencia al plan terapéutico propuesto[45].

Recomendación N. 121 2012 **100 %**

Se recomienda la implementación de un programa de educación del paciente que contemple al menos los siguientes aspectos:

1. *Monitorización y control de los efectos adversos de los FAMEs y de los tratamientos biológicos.*
2. *Ejercicio.*
3. *Control del dolor.*
4. *Protección articular.*

Adaptada de [45] Referencias [45] NE/GR: 4/D

8.4.8.3 Asesoramiento especializado en terapia ocupacional

Las limitaciones funcionales que desgraciadamente se producen en la evolución natural de esta enfermedad, requieren del consejo de especialistas en terapia ocupacional, que sepan instruir a cada paciente en función de sus limitaciones, de nuevas formas y maneras de paliar esa limitación. Sólo una alta disciplina y arduo trabajo rehabilitador permitirá aliviar y compensar las limitaciones funcionales a las que se va enfrentando el paciente, en la esperanza que las nuevas opciones terapéuticas limiten, en gran medida, el destino invalidante de esta enfermedad[54,57].

Recomendación N. 122 2012 **100 %**

El consejo especializado en terapia ocupacional debe estar disponible ante la aparición de limitaciones funcionales en los pacientes.

Adaptada de [57] Referencias [57] NE/GR: 4/D

Recomendación N. 123 2012 **100 %**

En aquellos pacientes con dificultades en su actividad cotidiana se debe promover la terapia ocupacional con el objetivo de conseguir el mayor nivel de independencia funcional posible, facilitando soluciones específicas, ejercicios de movilidad y adaptación de las tareas tanto en el ámbito familiar, como laboral.

Adaptada de [54] Referencias [54] NE/GR: 2+/2++ / C

Recomendación N. 124 2012 **100 %**

El ejercicio, adaptado a la edad y condiciones del paciente, debe ser realizado de forma continua, para que resulte eficaz en la mejora de la funcionalidad del individuo y la reducción de la tasa de pérdida ósea.

Adaptada de [57] Referencias [57] NE/GR: 1+/2++ / B

8.4.9 Modelos organizativos y procesos asistenciales específicos

8.4.9.1 Consultas específicas de AR.

A partir de las nuevas opciones terapéuticas, la AR se enfrenta a un escenario de oportunidad en la evolución natural de la enfermedad.

Anteriormente, en la mayoría de los casos estos pacientes se enfrentaban a una asistencia paliativa, en una enfermedad de largo recorrido, invalidante y con elevada y severa movilidad, que condicionaba el uso creciente de recursos asistenciales. El nuevo escenario posible permite observar el control de la enfermedad en muchos casos para invertir la pirámide de requerimientos asistenciales, es decir, asegurar una adecuada asistencia a los pacientes en AR, multidisciplinar y disciplinada en todos sus ámbitos del plan terapéutico. Esto puede suponer un aumento de los recursos a corto plazo, pero con un objetivo de normalización de la expectativa de vida de estos pacientes, alejándolos de su natural trayecto a la invalidez, con el consecuente beneficio global para el paciente y la sociedad[57].

Recomendación N. 125 2012 **100 %**

Para optimizar los resultados terapéuticos, el panel considera de especial importancia que los pacientes con AR tengan la posibilidad de un acceso rápido a un tratamiento especializado (unidades de artritis precoz). La respuesta al tratamiento debe ser evaluada de forma rigurosa y periódica, con procedimientos estandarizados. Se recomienda que se establezcan consultas específicas de AR.

Adaptada de [57] Referencias [57] NE/GR: 4/D

Dada la especial idiosincrasia de la enfermedad, los pacientes requieren de un acceso rápido a las múltiples intervenciones terapéuticas que debe afrontar en el inicio del plan terapéutico y hasta su mejoría objetiva[54].

Recomendación N. 126 2012 **100 %**

Los pacientes necesitan un acceso rápido, desde la inicial orientación diagnóstica e intervención educativa en la atención primaria, hasta las intervenciones de gestión y control terapéutico de los especialistas, incluyendo servicios de atención telefónica y asesoramiento personalizado.

Adaptada de [54] Referencias [54] NE/GR: 2+/2++ / C

Respecto al periodo de tiempo de espera en un paciente con sospecha de AR[45]:

Recomendación N. 127	100 %
El tiempo máximo que debe esperar un paciente con sospecha de AR para ser atendido en una consulta de reumatología no debería superar las dos semanas.	
Adaptada de [45] Referencias [45]	NE/GR: 4/D

8.4.9.2 Coordinación asistencial con atención primaria

PREGUNTA 81

PRIORIDAD DIAGNÓSTICA: "ARTRITIS DE COMIENZO RECIENTE".

Existe una "ventana de oportunidad" para iniciar un tratamiento precoz en la que se puede cambiar el curso de la enfermedad. Esta ventana puede ser tan ajustada como de 3 a 4 meses[222], desde el inicio de la actividad inflamatoria de la AR. Las directrices internacionales han identificado pruebas sustanciales de que en la AR, la destrucción articular comienza a las pocas semanas. El tratamiento precoz disminuye la tasa de progresión de la enfermedad[222-224]. Por lo tanto, es importante alcanzar un diagnóstico precoz de la AR e iniciar el tratamiento con FAME tan pronto como sea posible.

Recomendación N. 128	100 %
Los médicos generales deben derivar a los pacientes al reumatólogo si hay inflamación persistente de entre 4 y 6 semanas, incluso si la AR no está confirmada. La derivación precoz permite una intervención agresiva con fármacos modificadores de la enfermedad, lo que supone la reducción a largo plazo de daños en las articulaciones y discapacidades.	
Adaptada de [57,222,225] Referencias [222-224]	NE/GR: 2+/B ✓

PREGUNTA 82
FORMACIÓN Y PROTOCOLOS ASISTENCIALES.

Se puede mejorar la rentabilidad diagnóstica desde atención primaria si previamente se discuten los pacientes con la unidad especializada, o con el reumatólogo de referencia, y/o si se elaboran conjuntamente unos protocolos de derivación con criterios definidos[45,225].

Recomendación N. 129	100 %
Se recomiendan acciones de formación continuada entre reumatólogos y médicos de atención primaria, así como la colaboración de estos colectivos, en la elaboración de protocolos consensuados, con una comunicación fluida, que permita evaluar el grado de eficacia de los protocolos, recordar su vigencia, demostrar su utilidad y mejorar su actualización periódicamente.	
Adaptada de [45,225] Referencias [45,225]	NE/GR: 4/D

PREGUNTA 83
CASOS ESPECÍFICOS DE COORDINACIÓN ASISTENCIAL CON ATENCIÓN PRIMARIA

En aquellos pacientes que presentan dolor en las articulaciones e inflamación, susceptibles del diagnóstico de AR[225]:

Recomendación N. 130	100 %
Los médicos de atención primaria deben apoyar el examen clínico, con las pruebas apropiadas para excluir otras formas de artritis y establecer el adecuado diagnóstico diferencial, que permita discriminar a aquellos pacientes propensos a desarrollar enfermedad erosiva. Las investigaciones de base deben incluir: • *VSG y / o PCR* • *FR* • *Anticuerpos anti-CCP*	
Adaptada de [225] Referencias [225]	NE/GR: 1+/A ✓

La ausencia de cualquier signo o síntoma clave, así como de cualquier indicador específico de las pruebas analíticas, no necesariamente excluye el diagnóstico de la AR. Por lo que sería conveniente ampliar los parámetros exploratorios para poder definir mejor el diagnóstico diferencial[225].

Recomendación N. 131 2012 **100 %**

Los médicos de atención primaria deben apoyar la investigación adicional dado que puede ser necesaria para eliminar otras causas que expliquen la presentación de los síntomas. Esta investigación puede incluir:

- *Un recuento sanguíneo completo (FBC)*
- *Un análisis de orina*
- *La radiografía simple de manos y pies*
- *La identificación de anticuerpos antinucleares (ANA) y otros de acuerdo a la historia y el contexto del paciente.*
- *Bioquímica renal y hepática*

Adaptada de [225] Referencias [225] NE/GR: 4/D

8.5 Recomendaciones en terapia biológica para artritis psoriásica (APs)

8.5.1 Introducción sobre al APs

2012

PREGUNTA 84

¿QUÉ ES LA APs?

La APs es una enfermedad inflamatoria crónica musculoesquelética, habitualmente seronegativa, asociada a la presencia de psoriasis cutánea. Se expresa de forma variable, pudiendo afectar a articulaciones periféricas y axiales, discos intervertebrales, tejidos blandos periarticulares, piel, uñas, etc. Aunque tradicionalmente se ha considerado una forma de artritis menos grave que la AR, los estudios más rigurosos que últimamente se han realizado, apuntan a que en algunos casos puede llegar a ser tan severa como la AR. Según sea el predominio de su expresión clínica podemos clasificar a la APs en periférica, axial o mixta.

2012

PREGUNTA 85

¿ES UNA ENFERMEDAD FRECUENTE EN NUESTRO PAÍS?

La APs afecta aproximadamente al 7% de los pacientes con psoriasis cutánea cuya prevalencia estimada en la población general se encuentra entre el 0,1% - 2,8%. Estimar la prevalencia de APs es complicado por la falta de criterios diagnósticos precisos, que permitan a los facultativos orientar el diagnóstico diferencial de la artritis, aunque esta se estima entre el 0,04 – 0,1% de la población general, siendo su incidencia de 3,4 casos por cada 100.000 habitantes y año[226-229].

2012

PREGUNTA 86

¿CÓMO SE DIAGNÓSTICA?

Son requerimientos fundamentales la confirmación diagnóstica de psoriasis y la objetivación clínica de artritis. La confirmación se obtiene a partir de las características clínicas y radiográficas propias de las APs, como la asimetría clínica, la localización en interfalángicas distales, etc. El perfil analítico es de tipo inflamatorio inespecífico.

PREGUNTA 87
¿TODAS LAS APs SON SUSCEPTIBLES DE LA MISMA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA?

Dada la escasez de ensayos clínicos de calidad sobre tratamientos biológicos en la APs, la estrategia terapéutica en esta enfermedad está condicionada por la experiencia y la evidencia de estos tratamientos en la AR o en la EA, por lo que la estrategia terapéutica dependerá del tipo de manifestación predominante, ya sea **periférica**, cuando la afectación articular es únicamente de articulaciones periféricas y no existe afectación del eje axial; **axial**, ante la presencia de dolor vertebral inflamatorio y, al menos, la objetivación de una sacroilitis (en radiografía simple o RM), y **mixta**, cuando se expresa conjuntamente[108,230].

Recomendación N. 132	100 %
El tratamiento utilizado en la APs dependerá, además del tipo de manifestación predominante (periférica, axial, mixta), de la gravedad de la enfermedad, entendiendo que la gravedad incluye la actividad de la APs, extensión e impacto sobre el individuo.	
Adaptada de [108,230] Referencias [108,230]	NE/GR: 4/D

8.5.2 Evaluación clínica del paciente con APs.

8.5.2.1 Responsabilidad profesional

PREGUNTA 88
¿QUIÉN ES EL RESPONSABLE DE ESTABLECER EL DIAGNÓSTICO DE CERTEZA DE LA APs?

En los procesos inflamatorios crónicos de las articulaciones, los especialistas se enfrentan con frecuencia a cuadros confusos, que dificultan el diagnóstico diferencial. La variabilidad con la que se expresa en ocasiones la clínica de la psoriasis, hace necesaria y prudente, la confirmación diagnóstica de psoriasis por un dermatólogo y la constatación de la afectación articular por el reumatólogo[230].

Recomendación N. 133	100 %
El diagnóstico de la psoriasis debe ser confirmado por un dermatólogo y las enfermedades inflamatorias músculo-esqueléticas por un reumatólogo.	
Adaptada de [230] Referencias [230]	NE/GR: 4/D

8.5.2.2 Evaluación clínica: criterios generales

PREGUNTA 89

¿CON QUÉ CRITERIO SE REALIZA LA EVALUACIÓN CLÍNICA ANTES DE INSTAURAR LA TERAPIA BIOLÓGICA?

La expresión clínica de la APs, en lo que respecta a su afectación articular, puede llegar a ser severa y con gran afectación de la funcionalidad articular, así como de su estructura musculo-esquelética. Ante la posibilidad de decidir el inicio de una terapia con agentes biológicos, es conveniente establecer un escenario de situación clínica y pronóstica, a modo de escenario basal, que permita evidenciar el efecto del plan terapéutico posteriormente a su administración[108].

Recomendación N. 134	100 %
En estos pacientes, antes de instaurar una terapia con agentes biológicos, y al igual que para la indicación de terapia convencional, además de evaluar la actividad de la APs se establecerá el pronóstico de acuerdo con los parámetros de gravedad (número de articulaciones con sinovitis activa, HAQ, enfermedad erosiva, etc.).	
Adaptada de [108] Referencias [108]	NE/GR: 4/D

La evaluación clínica de estos pacientes, obliga al reumatólogo a sistematizar su exploración sobre la base de la potencial expresión clínica de la enfermedad, que en el caso de la APs, se ha clasificado según su predominio sobre articulaciones periféricas o sobre las del eje axial del paciente[108].

Recomendación N. 135	100 %
Se recomienda evaluar la actividad de la APs con un conjunto mínimo de parámetros adaptados al tipo de manifestación clínica predominante, articular periférica, axial o entésica.	
Adaptada de [108] Referencias [108]	NE/GR: 4/D

PREGUNTA 90

¿CÓMO PODEMOS CLASIFICAR LA APs?

En no pocas ocasiones la insidiosa clínica, sobre todo inicial, con la que se expresa la APs, complica la orientación diagnóstica, por parte del facultativo. Sólo cuando la APs ya está establecida, resulta útil clasificar su afectación clínica. Los criterios CASPAR son un instrumento de evaluación clínica, que nos permite homogeneizar la percepción y exploración de los facultativos, evaluando la existencia de antecedentes familiares, afectaciones de la piel y articulaciones de localización vertebral, periférica, dactilitis, entesitis y afectaciones cutáneo – ungueales[231,232].

Tabla 15 Criterios CASPAR para la clasificación de la APs.

CRITERIOS CASPAR PARA LA CLASIFICACIÓN DE LA APs	
Enfermedad inflamatoria articular (periférica, vertebral o entesítica), con 3 o más puntos obtenidos en las siguientes categorías:	
a) Categorías:	
Presencia actual de psoriasis, historia personal o familiar de psoriasis	
Presencia actual definida como psoriasis en la piel o cuero cabelludo evaluado por un reumatólogo o dermatólogo	2 puntos
La historia personal es la historia de psoriasis obtenida del paciente, dermatólogo, médico de cabecera, reumatólogo u otro personal sanitario cualificado	1 punto
La historia familiar es la historia de psoriasis en un familiar de primer o segundo grado referido por el paciente	1 punto
b) Distrofia psoriásica ungueal, incluidos onicólisis, pitting e hiperqueratosis, observados en la exploración actual	1 punto
c) Factor reumatoide negativo, determinado por cualquier método excepto el látex, preferible ELISA o nefelometría. Los valores serán los del laboratorio local de referencia	1 punto
d) Historia actual de dactilitis, definida como inflamación de todo el dedo o una historia de dactilitis recogida por un reumatólogo	1 punto
e) Evidencia radiográfica de neoformación ósea yuxtaarticular cerca de los márgenes de la articulación (manos y pies): osificación mal definida (excluidos osteofitos)	1 punto

Recomendación N. 136 2012 **100 %**

La APs ya establecida se clasifica de acuerdo a los criterios CASPAR.

Adaptada de [108] Referencias [231,232] NE/GR: 4/D

2012

PREGUNTA 91
¿CÓMO ASOCIAMOS LA EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD AL PRONÓSTICO?

En 2006, a partir de las revisiones de los estudios controlados y aleatorizados, realizados en el desarrollo de los antiTNFs disponibles en aquel momento, Fransen J y col.[233], pudieron apuntar una serie de factores asociados que mostraban relación con el pronóstico de la APs de expresión periférica, cuando esta evolucionaba de forma severa, produciendo mayor daño articular. En las recomendaciones sobre APs del "Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis" (GRAPPA), publicadas en 2009, se formalizaron como recomendación de expertos.

Recomendación N. 137 2012 **100 %**

Los factores asociados con un mal pronóstico en relación con la progresión de la enfermedad y el daño articular periférico en pacientes con APs incluyen:

1. *El número de articulaciones inflamadas activamente (es decir, una afectación poliarticular, a diferencia de la enfermedad monoarticular).*
2. *La elevación de la VSG.*
3. *Los antecedentes de resistencia a planes terapéuticos previos.*
4. *La presencia de daños articulares, manifestados de forma clínica u objetivados por la radiografía.*
5. *Una pérdida de la funcionalidad de las articulaciones afectadas, que objetiva una disminución de la calidad de vida evaluada por cualquiera de los índices validados en nuestro país (SF-36, HAQ, Dermatology Life Quality Index (DLQI), o por PsAQoL).*

Adaptada de [230] Referencias [233] NE/GR: 1+/A

En estas mismas recomendaciones los autores propusieron unos criterios de estratificación que permitieran la clasificación de la APs, según criterios de severidad en: leve, moderada y severa. Esta clasificación consideraba la evaluación de las articulaciones periféricas, de la enfermedad dermatológica, de la enfermedad axial – espinal, de la entesitis y dactilitis[230].

Recomendación N. 138 2012 **100 %**

Los pacientes pueden ser estratificados en las categorías de "leve", "moderado", o "grave" a partir de la evaluación de la artritis periférica, enfermedad de la piel, enfermedad espinal, la entesitis y dactilitis de acuerdo a la presencia de criterios señalados en la tabla:

	LEVE	MODERADA	SEVERA
Artritis periférica	<5 articulaciones No daño en rayos X No pérdida de función física Mínimo impacto en la CV Pt. evaluación leve	≥5 articulaciones (inflamadas o dolorosas). No daño en rayos X Respuesta al tratamiento inadecuada o leve Moderada pérdida de función física Moderado impacto en la CV Pt. evaluación moderada	≥5 articulaciones (inflamadas o dolorosas). Daño severo en rayos X Respuesta al tratamiento inadecuada o leve-moderada Severa pérdida de función física Severo impacto en la CV Pt. evaluación severa
Enfermedad cutánea	BSA <5, PASI <5, asintomático	No respuesta a agentes tópicos, DLQI, PASI < 10	BSA >10, DLQI >10 PASI >10
Enfermedad vertebral	Dolor leve No pérdida de función	Pérdida de función o BASDAI > 4	Fallo de respuesta
Entesitis	1-2 lugares No pérdida de función	>2 lugares o pérdida de función	Pérdida de función o >2 lugares y fallo de respuesta
Dactilitis	Dolor ausente a leve Función normal	Enfermedad erosiva o pérdida funcional	Fallo de respuesta

BSA: superficie corporal, body surface area; BASDAI: Bath Ankilosing Spondylitis Disability Activity Index; PASI: Psoriasis Activity Severity Score; CV: calidad de vida; DLQI: Dermatology Life Quality Index.
** Tabla traducida del inglés pero no validada al español.*

Adaptada de [230] Referencias [230] NE/GR: 4/D

2012

PREGUNTA 92

ANTE UNA 1ª EVALUACIÓN DE LOS PACIENTES PSORIÁSICOS, ¿ES CONVENIENTE ALGÚN TIPO DE PRUEBA COMPLEMENTARIA DE CONTROL?

No siempre resulta evidente la afectación axial de la enfermedad articular de origen psoriásico. Sí consideramos fundamental el seguimiento sistemático de la afectación axial, cuando esta se expresa en un paciente y afecta a su movilidad. Es recomendable descartar cualquier afectación incluso radiográfica en estos pacientes, que nos pueda poner sobre la pista de una afectación limitante en el futuro, por lo que se recomienda realizar una radiografía de sacroilíacas para establecer una clasificación basal del paciente, como control de su evolución futura[108].

2012

Recomendación N. 139	100 %

Puesto que la manifestación axial en la APs puede ser silente, en la primera evaluación de los pacientes con APs se recomienda una radiografía de sacroilíacas para clasificar al paciente.

Adaptada de [108] Referencias [108] NE/GR: 4/D

8.5.2.3 Patrón periférico:

2012

PREGUNTA 93

¿CÓMO SISTEMATIZAMOS LA EVALUACIÓN CLÍNICA ANTE LA ACTIVIDAD ARTICULAR PERIFÉRICA DE LA ENFERMEDAD?

La situación clínica a la que se enfrenta el reumatólogo ante una APs, tiene similares retos a los que ya comentamos en el caso de la AR. Con el objetivo de poder diferenciar en perspectiva temporal, las distintas percepciones clínicas que se suceden en la evolución natural de la enfermedad, se miden una serie de parámetros clínicos, que permiten establecer índices compuestos de evaluación de la actividad, similares a los comentados en el caso de la AR. Estos instrumentos nos permiten objetivar la sucesión de percepciones clínicas subjetivas, además de comparar el impacto de las medidas terapéuticas adoptadas en cada momento[108].

Recomendación N. 140 2012 **100 %**

Se recomienda evaluar en pacientes con manifestaciones articulares periféricas:

1. *Recuentos de articulaciones tumefactas (de 66) y dolorosas (de 68).*
2. *Recuento de dactilitis.*
3. *Valoración global de la enfermedad por parte del paciente con una escala visual numérica (EVN 0-10 última semana) o escala visual analógica (EVA 0-10 última semana).*
4. *Valoración global de la enfermedad por parte del médico con EVN o EVA (0-10).*
5. *Valoración global del dolor con EVN o EVA (0-10 última semana).*
6. *Valoración de la astenia con EVN o EVA (0-10 última semana), mediante el BASDAI (cuestión n.◦ 1) o cuestionarios específicos validados como el Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT).*
7. *PCR y/o VSG.*
8. *HAQ o cuestionarios similares.*
9. *Cuestionarios de calidad de vida validados de tipo genérico, como el SF-12, el SF-36 o EQ-5D, o específicos como el PsAQolRadiografías de manos y pies u otras articulaciones afectadas.*

Adaptada de [108] Referencias [108] NE/GR: 4/D

Las variables enumeradas permiten además el cálculo de índices compuestos de valoración de la actividad y respuesta como el ACR, el DAS, el DAS28 o el PsARC.

2012

PREGUNTA 94
¿QUÉ SE CONSIDERA ENFERMEDAD ACTIVA EN LA APs DE PREDOMINIO PERIFÉRICO?

En términos generales, se acepta como enfermedad activa la presencia de articulaciones inflamadas o, al menos, la actividad moderada de la enfermedad, según una escala compuesta de evaluación de la actividad de la APs.

De forma más específica y en función de la forma clínica predominante, se define un criterio más específico como de referencia del término “enfermedad activa”. En el caso de los pacientes que expresan un patrón periférico, podemos diferenciar[108]:

- Patrón poliarticular (> 4 articulaciones afectadas): DAS28 ≥ 3,2.
- Patrón oligoarticular (≤ 4 articulaciones afectadas): si existe artritis/entesitis/dactilitis y la valoración global del médico es (EVN) ≥4 y al menos uno de los siguientes: valoración global del paciente (EVN) ≥4 o los reactantes de fase aguda están elevados.

Recomendación N. 141 2012 **100 %**

Se recomienda considerar como "enfermedad activa", para los pacientes con APs de predominio periférico:

1. *Patrón poliarticular (> 4 articulaciones afectadas): DAS28 ≥ 3,2.*
2. *Patrón oligoarticular (≤ 4 articulaciones afectadas): si existe artritis/entesitis/dactilitis y la valoración global del médico es (EVN) ≥4 y al menos uno de los siguientes: valoración global del paciente (EVN) ≥4 o los reactantes de fase aguda están elevados*

Adaptada de [108] Referencias [108] NE/GR: 4/D

8.5.2.4 Patrón axial:

2012

PREGUNTA 95

¿CÓMO SISTEMATIZAMOS LA EVALUACIÓN CLÍNICA ANTE LA ACTIVIDAD ARTICULAR DE PREDOMINIO AXIAL DE LA ENFERMEDAD?

Las recomendaciones del grupo de expertos GRAPPA, publicadas en 2009 hacen referencia a criterios de evaluación del patrón axial de la APs[108].

Recomendación N. 142 2012 **100 %**

El diagnóstico de la enfermedad axial debe basarse en la presencia de dos de los tres siguientes criterios:

- *Dolor de espalda inflamatorio (características como edad de inicio, anterior a los 45 años, los síntomas de >3 meses, rigidez matutina >30 min, inicio insidioso, mejora con el ejercicio, dolor alternante en ambas nalgas).*
- *Limitación de la movilidad cervical, dorsal o de columna lumbar en planos sagital y frontal, expresando diferencias de menos dolor, menor limitación en el movimiento y menos simetría que la espondiloartritis. El índice inspiratorio se ha mostrado fiable en las evaluaciones de la enfermedad de la columna axial por APs.*
- *Criterios radiológicos: por ejemplo, la presencia de sacroileítis unilateral grado 2 o mayor de 2 por radiología simple, sindesmofitos, cambios en la RM de las articulaciones sacroilíacas, signos compatibles con edema, erosiones, asociadas a estrechamiento del espacio intervertebral, etc. (Criterios modificados de conformidad con los datos de Helliwell et al.)*

Adaptada de [230] Referencias [108] NE/GR: 4/D

Se recomienda también recoger el número y localización de las entesis sintomáticas.

Recomendación N. 143	100 %

Se recomienda recoger el número y la localización de las entesitis sintomáticas preferiblemente mediante un índice validado.

Adaptada de [108] Referencias [108] NE/GR: 4/D

PREGUNTA 96

¿QUÉ ÍNDICES DE ACTIVIDAD SON ADECUADOS CONSIDERAR PARA LA EVALUACIÓN DE LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD AXIAL?

Para determinar la futura evolución de la enfermedad es conveniente obtener índices paramétricos, que permitan objetivar su progresión. (Ver web de la Sociedad Valenciana de Reumatología)[108].

Recomendación N. 144	100 %

Se recomienda evaluar en pacientes con manifestaciones axiales:

- *Cuestionario BASDAI en escala análogo – numérica (EVN) o escala análogo – visual (EVA) (0-10).*
- *Valoración global de la enfermedad por parte del paciente (EVA o EVN 0-10) en la última semana.*
- *Dolor axial nocturno debido a la espondiloartritis (EVA o EVN 0-10) en la última semana.*
- *PCR y VSG.*
- *Valoración global de la enfermedad por el médico (EVA o EVN 0-10).*

Adaptada de [108] Referencias [108] NE/GR: 4/D

2012

PREGUNTA 97

¿QUÉ SE CONSIDERA ENFERMEDAD ACTIVA EN LA APs DE PREDOMINIO AXIAL?

Aun reconociendo lo controvertida de esta afirmación y a falta de instrumentos mejores, que la actividad de la enfermedad a nivel axial puede ser evaluada de forma fiable mediante el BASDAI, estableciéndose como criterio de enfermedad activa una puntuación de BASDAI> 4[108].

2012

Recomendación N. 145	100 %

Se define enfermedad activa en pacientes con afectación axial si el BASDAI y la valoración global del médico (EVN) son ≥ 4 y existe al menos uno de los siguientes criterios: valoración global del paciente (EVN) ≥ 4, dolor axial nocturno (EVA) ≥ 4 ó elevación de los reactantes de fase aguda.

Adaptada de [108] | Referencias [108] | NE/GR: 4/D

8.5.3 Objetivos de la terapia biológica

8.5.3.1 Criterios generales

VIGENTE

PREGUNTA 98

¿CUÁL DEBE SER EL OBJETIVO DE LA TERAPIA CON AGENTES BIOLÓGICOS EN ESTOS PACIENTES?

El objetivo terapéutico, para los pacientes con APs ante el uso de la terapia con agentes biológicos, no puede ser otro "a priori", que el de remisión de la enfermedad o, en su defecto, una reducción al mínimo de la actividad inflamatoria de la enfermedad (MAE), que permita una mejoría significativa de la clínica y la funcionalidad del paciente[108].

VIGENTE

Recomendación N. 146	100 %

El objetivo del tratamiento de la APs es la remisión de la enfermedad o, en su defecto, reducir al mínimo la actividad inflamatoria (MAE) para alcanzar una mejoría significativa de los síntomas y signos, preservar la capacidad funcional, mantener una buena calidad de vida y controlar el daño estructural de las articulaciones afectadas.

Adaptada de [108] | Referencias [108] | NE/GR: 4/D

PREGUNTA 99
¿QUÉ SE CONSIDERA FRACASO TERAPÉUTICO?

En términos generales el fracaso terapéutico se circunscribe a las características de situación clínica basal del paciente, condiciones del plan terapéutico, en cuanto a tipo de agente, estrategia de asociación o no, dosis y periodo de tiempo mínimo de respuesta esperada, tolerabilidad del producto, etc.[108].

Recomendación N. 147	100 %
Se recomienda considerar como fracaso del tratamiento con un FAME, cuando siendo este prescrito para 3 meses, su administración durante un período de tiempo apropiado (mínimo > 2 meses), a las dosis adecuadas, de forma individual o en combinación, en un paciente con un perfil farmacocinético / farmacodinámico, compatible con la normalidad, no demuestra mejoría clínica aceptable en el paciente	
Adaptada de [108] Referencias [108]	NE/GR: 4/D

Dentro de esta concepción de fracaso terapéutico se debe considerar, la persistencia de expresiones clínicas como, monoartritis, entesopatía o dactilitis persistentes e incapacitantes o las manifestaciones extraarticulares relevantes no controladas o recurrentes, pese a darse las condiciones mínimas de administración de los agentes prescritos.

La categorización de estos pacientes evaluados durante la monitorización de su tratamiento, puede estratificarse según el grado de respuesta en situaciones clínicas concretas, que permitan una mayor homogeneidad en la toma de decisiones, respecto al plan terapéutico prescrito en cada caso. Términos y definiciones como las de “enfermedad activa”, “remisión clínica”, “mínima actividad de la enfermedad (MAE)”, así como la de “fracaso terapéutico”, en los pacientes con formas mixtas vendrán condicionadas por el patrón clínico predominante o relevante que exprese el paciente.

8.5.3.2 Patrón periférico. Niveles de actividad y respuesta

PREGUNTA 100
¿QUÉ SE CONSIDERA MÍNIMA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD (MAE) EN LA APs DE PREDOMINIO PERIFÉRICO?

Para considerar una MAE en la APs de predomino periférico, se deben reunir al menos 5 de los siguientes 7 criterios[108]:

- Número de Articulaciones Dolorosas (NAD): ≤ 1;
- Número de Articulaciones Tumefactas (NAT): ≤ 1;
- Psoriasis Area Severity Index (PASI): ≤ 1 ó el área de superficie corporal ≤ 3%;
- Escala Visual Numerada (EVN) de dolor percibido por el paciente ≤ 15;
- EVN de actividad percibida por el paciente ≤ 20;

- Health Assessment Questionaire (HAQ) ≤ 0,5
- y un número de entesis dolorosas ≤ 1.

Recomendación N. 148 2012 **100 %**

Para alcanzar una MAE, los pacientes con APs periférica deben reunir al menos 5 de los siguientes 7 criterios:

- *NAD ≤1.*
- *NAT ≤1.*
- *PASI ≤1 o área de superficie corporal ≤3%.*
- *EVN dolor paciente ≤15.*
- *EVN actividad paciente ≤20.*
- *HAQ ≤0,5.*
- *Número de entesis dolorosas ≤1.*

Adaptada de [108] Referencias [108] NE/GR: 4/D

2012

PREGUNTA 101

¿QUÉ SE CONSIDERA RESPUESTA CLÍNICA ACEPTABLE AL TRATAMIENTO EN LA APs DE PREDOMINIO PERIFÉRICO?

En términos generales se considera una respuesta aceptable, alcanzar el objetivo terapéutico, es decir, la remisión de la enfermedad o, en su defecto, alcanzar una mínima actividad inflamatoria (MAE), en el tiempo esperado, según el plan terapéutico prescrito.

En términos específicos se considera la definición de esta respuesta, en función de la expresión clínica predominante de la enfermedad articular psoriásica[108].

- Para el patrón periférico poliarticular, un DAS28 < 2,6 (casi remisión), o en su defecto un DAS28 <3,2 (baja actividad) y/o una MAE.
- En las formas oligoarticulares, se considera remisión la desaparición completa de la inflamación, o, en su defecto alcanzar, un MAE.

Recomendación N. 149 2012 **100 %**

En formas de predominio periférico POLIARTICULAR se recomienda considerar aceptable un valor del índice compuesto del DAS28 < 2,6 lo que es considerado como casi remisión o, en su defecto, un DAS28 < 3,2 lo que es considerado como baja actividad y/o una MAE.

En las formas periféricas con patrón OLIGOARTICULAR (< 4 articulaciones), se recomienda considerar aceptable, la desaparición completa de la inflamación o, en su defecto, alcanzar una MAE.

Adaptada de [108] Referencias [108] NE/GR: 4/D

PREGUNTA 102
¿QUÉ SE CONSIDERA FRACASO TERAPÉUTICO DESDE UNA PERSPECTIVA CLÍNICA?

La presencia o coexistencia de determinados indicadores clínicos que no se corresponden con los criterios que definen objetivo terapéutico, anulan la consideración de respuesta aceptable. Este es el caso de la objetivación de la progresión radiográfica articular y/o monoartritis y/o artritis aislada de las IFD, dactilitis y/o entesitis, que ocasione una marcada impotencia funcional o altere de forma importante la actividad laboral o calidad de vida del paciente, que es considerada como fracaso terapéutico. Igualmente, la existencia de manifestaciones extraarticulares no controladas (uveítis anterior de repetición, extensa afección cutánea, manifestaciones gastrointestinales, etc.) se considera fracaso al tratamiento[108].

Recomendación N. 150	100 %
Se recomienda considerar como fracaso terapéutico, independientemente de que los parámetros de respuesta adecuada se hayan cumplido, la objetivación de la progresión radiográfica articular y/o monoartritis y/o artritis aislada de las IFD, dactilitis y/o entesitis, que ocasione una marcada impotencia funcional o altere de forma importante la actividad laboral o calidad de vida del paciente, así como la existencia de manifestaciones extraarticulares no controladas (uveítis anterior de repetición, extensa afección cutánea, manifestaciones gastrointestinales, etc.).	
Adaptada de [108] Referencias [108]	NE/GR: 4/D

8.5.3.3 Patrón axial. Niveles de actividad y respuesta

PREGUNTA 103
¿QUÉ SE CONSIDERA MÍNIMA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD (MAE) EN LA APs DE PREDOMINIO AXIAL?

Ya se ha comentado la controvertida utilización del BASDAI, como instrumento evaluador en la monitorización de la evolución clínica de la APs. También nos hemos referido al criterio establecido de considerar un BASDAI > 4, como enfermedad activa. Se considera como una MAE, un BASDAI, valoración global del médico y una valoración general de la enfermedad por el paciente y del dolor axial nocturno ≤ 4 en la EVN[108].

Recomendación N. 151	100 %
Se recomienda considerar una mínima actividad de la enfermedad, un valor del BASDAI, valoración global del médico y una valoración general de la enfermedad por el paciente y del dolor axial nocturno ≤ 4 en la EVN.	
Adaptada de [108] Referencias [108]	NE/GR: 4/D

PREGUNTA 104

¿QUÉ SE CONSIDERA RESPUESTA ACEPTABLE AL TRATAMIENTO EN LA APs DE PREDOMINIO AXIAL?

En términos generales, ante el inicio de una terapia con agentes biológicos, es conveniente registrar el valor basal del BASDAI y realizar una evaluación a las 6 semanas del inicio del tratamiento, considerando como respuesta aceptable al tratamiento un valor de 3, o una reducción del valor del BASDAI de 2 puntos[108].

Recomendación N. 152	100 %
Se recomienda considerar una respuesta adecuada al tratamiento, como una puntuación BASDAI de 3 o una reducción de 2 puntos.	
Adaptada de [108] Referencias [108]	NE/GR: 4/D

PREGUNTA 105

¿QUÉ SE CONSIDERA RESPUESTA DE REMISIÓN CLÍNICA, AL TRATAMIENTO EN LA APs DE PREDOMINIO AXIAL?

Sería aquella respuesta que se corresponde con un índice BASDAI y valoración global del médico ≤2 y una valoración general de la enfermedad por el paciente ≤2 y del dolor axial nocturno ≤2, en la EVN[108].

Recomendación N. 153	100 %
Se recomienda considerar remisión clínica, aquella evaluación del paciente previamente activo, que se corresponde con un índice BASDAI y valoración global del médico ≤2 y una valoración general de la enfermedad por el paciente ≤2 y del dolor axial nocturno ≤2, en la EVN.	
Adaptada de [108] Referencias [108]	NE/GR: 4/D

8.5.4 Terapia convencional inicial

8.5.4.1 Forma periférica

2012

PREGUNTA 106

¿QUÉ CRITERIOS DETERMINAN EL ABORDAJE INICIAL DE LA APs DE PREDOMINIO PERIFÉRICO?

Evidencias empíricas y algunas revisiones sistemáticas de la literatura apuntan los criterios más aceptados en el abordaje terapéutico inicial, de las APs de predominio periférico, en función de la severidad con que se manifiesta la enfermedad[234-239].

2012

Recomendación N. 154	100 %

En el abordaje inicial de la APs de predominio periférico, se recomienda:

1. *En formas leves de la manifestación articular, entesitis o dactilitis, la utilización de un AINE para el control de los signos y síntomas de la enfermedad.*
2. *En formas moderadas y severas de la manifestación articular (≥3 articulaciones dolorosas (NAD) o inflamadas (NAT) o casos de entesitis /dactilitis refractarios), se utiliza un FAME o una combinación de ellos: sulfasalazina, leflunomida, metotrexato y ciclosporina A.*
3. *Los glucocorticoides orales pueden utilizarse a dosis bajas asociados a los FAME para el control de la clínica de la APs.*
4. *En casos de monoartritis, oligoartritis o poliartritis con articulaciones especialmente sintomáticas o entesitis o dactilitis pueden ser útiles las infiltraciones locales de glucocorticoides.*

Adaptada de [108] Referencias [234-239] NE/GR: 2++/B

8.5.4.2 Forma axial

PREGUNTA 107

¿QUÉ CRITERIOS DETERMINAN EL ABORDAJE INICIAL DE LA APs DE PREDOMINIO AXIAL?

De la misma manera en la que la experiencia en el abordaje de los pacientes con AR, ha permitido extrapolar experiencia a las formas periféricas de la APs de predominio periférico, las tendencias en el abordaje terapéutico de la APs de predominio axial se basan en gran medida en las experiencias sobre la espondilitis[108].

Recomendación N. 155	100 %
Actualmente no hay suficiente evidencia disponible sobre el uso de muchos fármacos en general (incluyendo los anti-TNF) para el tratamiento de la afectación axial en los pacientes con APs. Por ello, se recomienda extrapolar la evidencia de la EA en el abordaje terapéutico inicial de la APs de predominio axial.	
Adaptada de [108] Referencias [108]	NE/GR: 3-4/D

8.5.5 Criterios de indicación de la terapia biológica en APs

Las evidencias de referencia en el ámbito de la terapia biológica de estos pacientes, en muchas ocasiones han estado soportadas por la experiencia empírica y científica de estos agentes en el tratamiento de la AR.

Como ya hemos apuntado ante la posibilidad de iniciar una terapia con FAME ya sea convencionales o biológicos, se deberá evaluar la actividad basal de la enfermedad y sus indicadores pronósticos. De forma general, se acepta que la terapia previa incluirá AINE e incluso infiltraciones con corticoides además de algún FAME convencional que haya demostrado eficacia frente a la APs y, únicamente ante el fracaso a estas estrategias terapéuticas, se iniciará el tratamiento con algún agente biológico, ya sea de forma asociada o en monoterapia[108].

Recomendación N. 156	100 %
La TB está indicada en pacientes activos y refractarios a la terapia convencional (AINE, infiltraciones, FAME convencional), excepto en circunstancias particulares en las que la gravedad de la APs (extensión de la psoriasis, dactilitis, entesitis, monoartritis, uveítis, etc.) limiten de modo claro la calidad de vida, las capacidades de ocio o laborales del individuo, lo que planteará la posibilidad de indicar la TB sin necesidad de agotar las posibilidades del tratamiento convencional.	
Adaptada de [108] Referencias [108]	NE/GR: 4/D

Es pertinente recordar que en pacientes con formas periféricas de APs previas al uso de TB, es necesario un tratamiento correcto con al menos un FAME del que dispongamos de evidencia documentada de su eficacia (MTX y LEF a dosis óptimas no tóxicas)[230,235,236].

Recomendación N. 157	100 %
En pacientes con APs y manifestaciones periféricas, los FAME convencionales recomendados por su perfil riesgo-beneficio son el metotrexato y la leflunomida.	
Adaptada de [108] Referencias [230,235,236]	NE/GR: 2++/B

Como se comenta en el documento de recomendaciones de la SER, aunque no hay evidencia sólida para el uso de la terapia combinada en APs, esta podría ser una opción válida en aquellos pacientes que no se controlen con monoterapia o en quienes exista una progresión del daño estructural a pesar del tratamiento.

8.5.5.1 Patrón periférico. Especificaciones de la indicación.

PREGUNTA 108

¿EN QUÉ CONDICIONES ESPECÍFICAS SE CONSIDERARÁ LA PRESCRIPCIÓN DE LA TB, EN PACIENTES CON APs DE PREDOMINIO PERIFÉRICO?

Ante un paciente en tratamiento convencional de su APs de predomino periférico, se considerará el inicio de la terapia con agentes biológicos, cuando tengamos una clara evaluación de su situación clínica y esta sea compatible con los criterios de fracaso terapéutico[108].

Recomendación N. 158	100 %
Se recomienda la indicación de la terapia con agentes biológicos, ante pacientes con APs de predominio periférico en los que la terapia convencional no ha producido una respuesta adecuada a un FAME o a la combinación entre ellos, durante al menos 3 meses, de los cuales al menos 2 meses deben haber sido administrados a dosis plena (salvo que problemas de tolerancia o toxicidad condicionen la limitación de la misma).	
Adaptada de [108] Referencias [108]	NE/GR: 4/D

8.5.5.2 Patrón axial. Especificaciones de la indicación

PREGUNTA 109

¿EN QUÉ CONDICIONES ESPECÍFICAS SE CONSIDERARÁ LA PRESCRIPCIÓN DE LA TERAPIA BIOLÓGICA, EN PACIENTES CON APs DE PREDOMINIO AXIAL?

Ante un paciente en tratamiento convencional de su APs de predomino axial, se considerará el inicio de la terapia con agentes biológicos, cuando tengamos una clara evaluación de su situación clínica y esta sea compatible con los criterios de fracaso terapéutico[108].

Recomendación N. 159	100 %
En APs de predomino axial se considerará el uso de terapia biológica ante el fallo de al menos 2 AINE con potencia antiinflamatoria demostrada durante un periodo de 4 semanas cada AINE a la dosis máxima recomendada o tolerada, excepto que haya evidencia de toxicidad o contraindicación a los AINE.	
Adaptada de [108] Referencias [108]	NE/GR: 4/D

8.5.5.3 Eventualidades en la indicación de la terapia biológica

PREGUNTA 110

¿QUÉ OCURRE SI NO SE HA COMPLETADO ADECUADAMENTE EL TRATAMIENTO PREVIO O HAN EXISTIDO ERRORES EN LAS PAUTAS DE PRESCRIPCIÓN DEL MISMO, ANTE LA POSIBILIDAD DE LA PRESCRIPCIÓN DE LA TERAPIA BIOLÓGICA?

En estos casos se recomienda reiniciar y completar el tratamiento, corrigiendo las pautas de la forma más adecuada, antes de considerar fracaso terapéutico[108]

Recomendación N. 160	100 %
Si no ha sido tratado correctamente, antes de considerar la terapia biológica se recomienda completar o reiniciar el tratamiento siguiendo las pautas recomendadas.	
Adaptada de [108] Referencias [108]	NE/GR: 4/D

PREGUNTA 111

EN APs, ¿ES NECESARIO DESCARTAR UNA EII ANTES DE INICIAR UN TRATAMIENTO CON UN FAMEb EN LAS ESPONDILOARTRITIS NO ASOCIADAS A EIIC (ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL CRÓNICA)?

Las espondiloartritis se asocian a la enfermedad inflamatoria intestinal (EII)[240]. Algunos FAMEb utilizados para tratar la espondiloartritis deben ser empleados con precaución en pacientes con EII. Según la ficha técnica del SCK se debe "tener precaución cuando se prescriba … a pacientes con enfermedad de Crohn", puesto que en los ensayos clínicos se ha observado exacerbaciones en algunos casos graves[41]. Sin embargo, esto se observó tanto en el grupo de pacientes en tratamiento con SCK como en el grupo de placebo, dificultando la interpretación de los resultados. Con el resto de fármacos biológicos utilzados en las espondiloartritis no se han observado empeoramientos de la EII; algunos de ellos son eficaces tanto para controlar la actividad inflamatoria de la espondiloartritis como la intestinal de la EII. Por ello, es importante recabar cualquier diagnóstico de EII establecido previo al inicio de un FAMEb.

No queda establecido el esfuerzo diagnóstico que se debe realizar en pacientes con espondiloartritis sin diagnóstico previo de EII, pero con síntomas sugerentes, o incluso asintomáticos. La mayoría de los estudios evalúan la existencia de diagnósticos musculoesqueléticos en pacientes con un diagnóstico previo de EII[240]. Por otro lado, la prevalencia de EII en EA se ha estimado en 6,8%[241]. La asociación con APs parece menor que con EA[242-244].

El diagnóstico de una EA (y, en menor medida, de una APs), es una oportunidad para la detección precoz en estos pacientes. La sospecha clínica de la EII se establece fundamentalmente mediante la anamnesis y la exploración física. Existe una herramienta propuesta por un grupo de trabajo multidisciplinar formada por reumatólogos y digestólogos (PIIASER) sobre cómo realizar el cribaje clínico de la EII en pacientes con diagnóstico previo de EA (Tabla 1)[240]. Actualmente, no hay datos que apoyen la utilización de análisis específicos (e.g. calprotectina fecal) o pruebas invasivas en el cribado[240].

Tabla 16 Criterios de derivación del proyecto PIIASER [240].

Se derivará al gastroenterólogo si se cumple UNO de los criterios mayores o AL MENOS DOS de los criterios menores:

CRITERIOS MAYORES	CRITERIOS MENORES
• Rectorragia salvo que la semiología hemorroidal sea evidente y haya hemorroides en la exploración física. • Diarrea crónica (más de 4 semanas de evolución) de características orgánicas. [a] • Enfermedad perianal. [b]	• Dolor abdominal crónico (más de 4 semanas de evolución; persistente o recidivante). • Anemia ferropénica o ferropenia. • Manifestaciones extraintestinales. [c] • Fiebre o febrícula, sin focalidad aparente y de más de una semana de duración. • Pérdida de peso no explicable. • Antecedentes familiares de enfermedad inflamatoria intestinal

[a] Características de organicidad: diarrea acuosa, o que despierta al paciente por la noche, o con síntomas acompañantes (pérdida de peso, fiebre, o signos de malabsorción), o que se acompaña de manifestaciones extraintestinales (las indicadas).
[b] Enfermedad perianal: conjunto de anomalías que de forma aislada o en combinación aparecen en la zona del ano y del recto de pacientes con enfermedad de Crohn. Pueden ser la forma de debut de la enfermedad y preceder en años a la aparición de los síntomas intestinales. El espectro de lesiones incluye: fisuras, fístulas, abscesos, pliegues cutáneos y maceración (e incluso ulceración) perianal.
[c] Manifestaciones extraintestinales: eritema nodoso, pioderma gangrenoso, aftas orales, colangitis.

Recomendación N. 161 NUEVA NEW **100 %**

En pacientes con espondiloartritis con síntomas sugerentes de EII, se debe descartar su existencia.

Adaptada de - Referencias "opinión de experto" NE/GR: -/✓

8.5.6 Evidencias en terapia biológica sobre pacientes con APs

8.5.6.1 Evidencias básicas

La terapia biológica se ha mostrado efectiva para el tratamiento de la AR, la APs y las espondiloartropatías en relación con las manifestaciones articulares y cutáneas incluso en pacientes con enfermedad grave o muy grave[245-249].

Conclusión N. 162 ACTUALIZADA **100 %**

La terapia biológica se ha mostrado efectiva para el tratamiento de la APs en relación con las manifestaciones articulares y cutáneas incluso en pacientes con enfermedad grave o muy grave

Adaptada de - Referencias [245-249] NE: 1+

La terapia biológica ha demostrado eficacia independientemente de la perspectiva temporal del tratamiento, ya sea a corto plazo[250-252] como incluso a los 5 años[253]. Sin embargo, no existen estudios suficientes que hayan evaluado la eficacia de la terapia biológica más allá de 5 años.

Conclusión N. 163	100 %
La terapia biológica ha demostrado eficacia independientemente de la perspectiva temporal del tratamiento, ya sea a corto plazo como incluso a los 5 años.	
Adaptada de - Referencias [250-253]	NE: 1+

La APs puede conducir a la destrucción articular con el consiguiente impacto sobre la capacidad funcional y la calidad de vida. En series con enfermedad de corta duración (≤ 2 años) se identifican erosiones articulares en casi el 50% de los pacientes[254,255].

Es importante identificar factores de pronóstico adversos en las primeras visitas que realiza el paciente, pues estos factores pueden guiar la decisión terapéutica. Las intervenciones farmacológicas precoces podrán prevenir el daño estructural, manteniendo la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes con APs[256-262].

La terapia biológica también mejora la función, calidad de vida y parámetros de laboratorio como la VSG y la PCR[247-249,263-266].

A los estudios con radiografías simples que muestran una disminución en la progresión de la enfermedad en articulaciones periféricas de ADA, INF, ETN y GOL[267-269], se han añadido evidencias de la eficacia de UST y SCK para frenar la progresión radiográfica de la APs periférica, a corto plazo[270-273].

Conclusión N. 164	100 %
En pacientes con APs, los agentes biológicos ADA, INF, ETN, GLM, UST y SEK han demostrado su efecto en la disminución de la progresión de la enfermedad articular periférica, evaluada mediante radiografía simple.	
Adaptada de - Referencias [267-273]	NE: 1+

Finalmente, en ESPOGUIA se concluye y se recomienda lo siguiente:

Conclusión N. 165	92 %
Las terapias biológicas en monoterapia han demostrado mayor eficacia que los FAME o placebo en el tratamiento de los pacientes con APs en sus diferentes manifestaciones: periférica, axial, entesitis, dactilitis y uveítis.	
Adaptada de [274] Referencias [274]	NE: 4

Recomendación N. 166	100 %

Se recomienda la utilización de tratamiento con terapia biológica tanto en monoterapia como combinado en pacientes con APs refractaria a FAME. La terapia combinada con metotrexato podría aumentar la supervivencia de los fármacos anti-TNF, especialmente los anticuerpos monoclonales.

Adaptada de [274] Referencias [274] NE/GR: 3/C

PREGUNTA 112
¿QUÉ APORTA LA TERAPIA BIOLÓGICA A ESTOS PACIENTES?

La terapia biológica se ha mostrado efectiva para el tratamiento de la APs en relación con las manifestaciones articulares y cutáneas incluso en pacientes con enfermedad grave o muy grave, independientemente de la perspectiva temporal del tratamiento, ya sea a corto plazo, como al año, a los 2 años e, incluso, a los 5 años de tratamiento. También se ha mostrado eficaz en mejorar la capacidad funcional, la calidad de vida y los parámetros de laboratorio, propios de una inflamación inespecífica, como la VSG y la PCR. Algunos estudios han comprobado que los anti TNFs disminuyen la progresión de la enfermedad en las articulaciones periféricas, mediante la exploración radiográfica [245-249,263-266].

Recomendación N. 167	100 %

Se recomienda la disponibilidad de los anti-TNFα en el arsenal terapéutico de los pacientes con APs, sin ningún tipo de prioridad o jerarquía ajena a la de la propia evidencia científica.

Adaptada de [108] Referencias [245-249,263-266] NE/GR: 4/D

PREGUNTA 113
¿QUÉ FAMES BIOLÓGICOS PRESENTAN INDICACIÓN APROBADA EN NUESTRO SNS?

Actualmente, siete terapias biológicas tienen indicación aprobada por las agencias reguladoras para el tratamiento de los síntomas y signos de la APs activa refractaria a la terapia convencional.

Estos agentes actúan bloqueando el efecto de diversas citokinas: TNF [ETN, IFX, ADA, CER y GLM], IL17a [SCK] e IL12-23 [UST]. Estas terapias se especifican en Tabla siguiente[27,28,30-38,41,43,275,276]:

Tabla 17 Principios activos con indicación en la APs.

PRINCIPIO ACTIVO	ADMINISTRACIÓN DE REFERENCIA	MECANISMO DE ACCIÓN
Abatacept	Vial – perfusión intravenosa de 30 min. Semana 0, semana 2 y semana 4 y después cada 4 semanas. Dosis ajustada por peso (entre 500-1.000 mg). Vía subcutánea – semanal (sin dosis de carga intravenosa inicial). Dosis de 125 mg.	Proteína de fusión que inhibe la coestimulación de los linfocitos T, a nivel del antígeno CD28
Adalimumab	Vía subcutánea – semanas alternas. Dosis de 40 mg.	Anticuerpo monoclonal inhibidor del TNF
Certolizumab	Vía subcutánea – 400 mg en las semanas 0, 2 y 4 y después 200 mg cada 2 semanas o 400 mg cada 4 semanas según respuesta.	Fragmento Fab' de un anticuerpo humanizado recombinante contra el TNFα conjugado con polietilenglicol
Etanercept	Vía subcutánea – 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana	Proteína humana que inhibe el TNF
Golimumab	Vía subcutánea – 50 mg una vez al mes (ajustar dosis por peso)	Anticuerpo monoclonal inhibidor del TNF
Infliximab	Vial de perfusión intravenosa de 2h. Semana 0, 2 y 6 y después cada 8 semanas. Dosis de 5 mg/kg.	Anticuerpo monoclonal inhibidor del TNF
Secukinumab	Vía subcutánea – semana 0, 1, 2, 3 y 4 y después mensualmente. Dosis de 150-300 mg.	Anticuerpo monoclonal recombinante humano inhibidor de la interleucina 17A
Ustekinumab	Vía subcutánea – semana 0 y 4 y después cada 12 semanas. Dosis de 45 mg (ajustar dosis por peso).	Anticuerpo monoclonal humano anti interleucinas IL-12 e IL-23.

No se incluye el nombre de la marca comercial.

NOTA: Esta es una tabla genérica. Para más detalle, consultar las fichas técnicas.

8.5.6.2 Casos especiales

PREGUNTA 114

EN APs, ¿EXISTEN EVIDENCIAS DE DIFERENTE RESPUESTA ENTRE BIOLÓGICOS EN PACIENTES CON ENTESITIS, DACTILITIS, LESIÓN CUTÁNEA EXTENSA O UNGUEAL?

La APs puede tener una presentación clínica muy heterogénea que incluye manifestaciones articulares y extraarticulares. Entre ellas se incluyen la afectación cutánea y ungueal, la entesitis, la uveítis y la dactilitis. Aunque no hay consenso sobre la mejor herramienta para monitorizar la actividad clínica, se recomienda el uso de índices validados que consideren las diferentes dimensiones de la enfermedad ya que pueden tener una eficacia diferenciada en cada uno de los dominios de la enfermedad[277,278].

Los estudios publicados muestran la eficacia de los fármacos anti-TNF, UST, SCK y ABA para el tratamiento de la entesitis y la dactilitis en APs[279-281]. Sin embargo, no se han identificado estudios de comparación directa (head-to-head) en pacientes con entesitis o dactilitis. Además, los instrumentos de medida son heterogéneos, lo que dificulta la comparación indirecta entre estudios[282]. La evidencia actual no permite dilucidar si existe un diferente grado de respuesta entre los fármacos biológicos disponibles respecto a las entesitis y las dactilitis[277].

Aunque frecuentemente infravalorada por los reumatólogos, la psoriasis cutánea y ungueal puede tener un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes, por lo que debe ser considerada como un dominio más de la APs[278]. No existen comparaciones directas (head-to-head) en pacientes con psoriasis cutánea extensa o psoriasis ungueal en el contexto de una APs. Sin embargo, existen estudios que evalúan la eficacia de fármacos biológicos en la psoriasis cutánea o ungueal[283].

Un reciente meta-análisis de comparaciones indirectas en psoriasis cutánea que incluye todos nuestros biológicos de interés (excepto el ABA) muestra una mayor probabilidad de alcanzar el PASI90 con SCK frente a UST (RR 1,33; IC 95%: 1,11-1,61), a ADA (RR 1,79; IC 95%: 1,15-2,77), a ETN (RR 2,46; IC 95%: 2,01-3,02) y a IFX (2,38; IC 95%: 1,14-4,95), pero no frente a CER (RR 1,08; IC 95%: 0,15-7,82). Además, el UST se muestra superior al ETN (RR 1,85; IC 95%: 1,50-2,27), pero no frente al resto de fármacos biológicos; las comparaciones entre fármacos biológicos inhibidores del TNF no muestran diferencias en su eficacia[281].

Respecto a la psoriasis ungueal, un único estudio prospectivo de 42 pacientes con psoriasis ungueal severa, compara el porcentaje de pacientes con mejoría en el índice NAPSI de valoración de psoriasis ungueal (IFX 89% (p<0,001) vs ETN 64% (p<0,005), ADA 65% (p<0,001)). Los resultados sugieren que IFX es más eficaz y más rápido de acción que ETN y ADA[284].

Recomendación N. 168	**92 %**
La evidencia actual no permite establecer si existen respuestas diferentes entre fármacos biológicos en pacientes con APs y entesitis, dactilitis, lesiones cutaneas extensas o psoriasis ungueal.	
Adaptada de - Referencias -	NE/GR: no aplica

PREGUNTA 115

EN CASO DE COEXISTENCIA DE EII Y APs, ¿QUÉ FÁRMACOS BIOLÓGICOS SERÁN DE UTILIZACIÓN PREFERENTE?

Desde un punto de vista terapéutico, existen recomendaciones internacionales y nacionales sobre el tratamiento de la EII (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y de las espondiloartritis o APs. Sin embargo, existen pocas publicaciones que exploran la estrategia terapéutica cuanto coexisten. Queda patente, que la estrategia en las espondiloartritis debe ser modulada en caso de que el paciente también presente una EII. Sin embargo, no se han identificado estudios en pacientes con EII asociada a espondiloartritis o APs, por lo que las recomendaciones se establecen por extrapolación[285].

Para la EII están aprobados los fármacos ADA, IFX y vedolizumab (para enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), UST (para enfermedad de Crohn) y GLM (para colitis ulcerosa). El ETN no es eficaz en EII. En caso de coexistencia de ambas enfermedades serán de utilización preferente los anticuerpos monoclonales antagonistas de TNF; el UST también ha demostrado ser eficaz en ambas enfermedades y puede plantearse como alternativa[286].

Respecto a la seguridad, el SCK incluye en su ficha técnica una recomendación de precaución en la utilización en pacientes con enfermedad de Crohn[41]. Se han observado exacerbaciones en los ensayos clínicos, en algunos casos graves, tanto en el grupo de pacientes de SCK como en el de placebo. Por tanto, se recomienda vigilar estrechamente los pacientes tratados con SCK con enfermedad de Crohn mientras se recaban nuevos datos[275]. El ETN también ha reportado casos aislados de desarrollo de EII en pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ) que recibían ETN[32].

Recomendación N. 169	92 %
En caso de coexistencia de EII y EsA o APs, serán de utilización preferente aquellos biológicos que hayan demostrado eficacia en ambas enfermedades (adalimumab, infliximab (para enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), ustekinumab (para enfermedad de Crohn) y golimumab (para colitis ulcerosa).	
Adaptada de - Referencias "opinión de experto"	NE/GR: -/✓

Recomendación N. 170	92 %
El secukinumab se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad de Crohn al haberse observado exacerbaciones en los ensayos clínicos.	
Adaptada de - Referencias [41]	NE/GR: 1+/A

8.5.7 Criterios de elección del agente biológico

Los cinco fármacos biológicos anti-TNF tienen indicación aprobada para el tratamiento de la APs axial y periférica. Recientemente han recibido también aprobación **tres** nuevos agentes biológicos: ABA (anti-CD28), UST (anti-IL12-23) y SCK (anti-IL17a) tras sus respectivos ensayos pivotales.

Tanto los anti-TNF como los nuevos biológicos pueden utilizarse como fármacos de primera línea.

Adicionalmente, UST tiene aceptada la indicación del tratamiento de la enfermedad de Crohn, pero no así SCK. Los anti-TNF pueden usarse tanto para Crohn como para colitis ulcerosa, asociadas o no a psoriasis. **ABA** no está indicado para enfermedad inflamatoria intestinal.

Debido a la mayor experiencia actual, los anti-TNF suelen usarse como 1º elección para el tratamiento de la APs. En caso de fracaso o intolerancia, es válido probar otro anti-TNF o bien cambiar de diana terapéutica a **ABA**, UST o SEK.

Se han establecido recomendaciones al respecto por la SER, EULAR y GRAPPA [108,278,287].

A continuación se incluyen recomendaciones relativas al uso de los diferentes biológicos para el manejo de pacientes con APs:

Recomendación N. 171 — ACTUALIZADA — **100 %**

En pacientes con APs periférica en los que haya fallado al menos un FAME, está indicado iniciar terapia con un agente biológico.

Adaptada de - | Referencias [277,279] | NE/GR: 1+/B

Recomendación N. 172 — ACTUALIZADA — **92 %**

No hay datos que avalen la superioridad de un anti-TNF sobre otro, ni de éstos sobre ABA, UST o SEK, por lo que la elección concreta dependerá del criterio médico y las circunstancias particulares de cada paciente.

Adaptada de [275,288] | Referencias [250,275,288-292] | NE/GR: 1+/A

Recomendación N. 173 — ACTUALIZADA — **92 %**

En los pacientes con afectación ocular (uveítis) es preferible utilizar anti-TNF monoclonales a otros fármacos biológicos.

Adaptada de [288] | Referencias [288,293] | NE/GR: 2b*/B*

** Graduación según niveles de evidencia del Centro Oxford de Medicina basada en la evidencia CEBM (fuente de la recomendación)*

Recomendación N. 174 **92 %**

En los pacientes con mayor riesgo de infección por TBC es preferible utilizar ETA, ABA, SEK o UST mejor que anti-TNF monoclonales.

Adaptada de [288] Referencias [288,294] NE/GR: 2b*/B*

** Graduación según niveles de evidencia del Centro Oxford de Medicina basada en la evidencia CEBM (fuente de la recomendación)*

Recomendación N. 175 **100 %**

En los pacientes con afectación axial en los que ha fracasado los AINE, no se recomienda usar FAME sino iniciar tratamiento con biológicos.

Adaptada de [277] Referencias [277] NE/GR: 1b*/B*

** Graduación según niveles de evidencia del Centro Oxford de Medicina basada en la evidencia CEBM (fuente de la recomendación)*

Recomendación N. 176 **92 %**

En los pacientes con afectación de dactilitis o entesitis y en los que han fracasado los AINE y los FAME está indicado iniciar anti-TNF, UST o SEK.

Adaptada de [275] Referencias [275,277,278] NE/GR: 4/D

8.5.8 Monitorización

Tanto en la parte general de este documento, como en la correspondiente a la AR, se ha hecho mención en diversos apartados de las características, actitudes y procesos relacionados con la monitorización de este tipo de tratamientos, por lo que sólo recordaremos algunos aspectos que son más específicos de la enfermedad psoriásica.

VIGENTE

PREGUNTA 116

¿QUÉ PARTICULARIDADES SE HAN DE CONSIDERAR EN LA MONITORIZACIÓN DE LA APs?

La naturaleza multidisciplinar de esta enfermedad introduce particularidades diferenciadas de otras patologías articulares inflamatorias crónicas, como es la necesidad de un control de los síntomas dermatológicos que puede expresar esta enfermedad. Por consiguiente, a las normales condiciones de monitorización comentadas anteriormente se deberá añadir la de incluir la evaluación especializada del reumatólogo y del dermatólogo en el seguimiento del paciente, así como las adecuadas instrucciones de alerta y seguimiento a los médicos de atención primaria y al propio paciente[108].

VIGENTE

Recomendación N. 177	100 %
Se recomienda un seguimiento estrecho de la TB y la evaluación multidisciplinar de dermatólogo y reumatólogo en la indicación y seguimiento de la misma, en colaboración con el médico de atención primaria.	
Adaptada de [108] Referencias [108]	NE/GR: 4/D

2012

PREGUNTA 117

¿CON QUÉ PERIODICIDAD SE RECOMIENDA MONITORIZAR LA RESPUESTA A LA TERAPIA BIOLÓGICA?

El documento de consenso de la SER, hace referencia a que un periodo de 3 a 4 meses sería conveniente antes de evaluar la respuesta a la terapia biológica[108].

2012

Recomendación N. 178	100 %
En la APs se recomienda evaluar la respuesta a la TB cada 3 – 4 meses utilizando criterios adecuados para cada patrón clínico.	
Adaptada de [108] Referencias [108]	NE/GR: 4/D

8.5.9 Seguimiento y toma de decisiones

8.5.9.1 Forma periférica. Poliarticular

2012

PREGUNTA 118

¿CÓMO PROCEDER ANTE UNA RESPUESTA MÍNIMA A LA TERAPIA BIOLÓGICA?

Ya ha sido comentada la importancia de los valores de los índices compuestos en la evaluación de la progresión de la enfermedad tras la puesta en marcha de un tratamiento, como la importancia de considerar una respuesta aceptable a la terapia biológica, la disminución de 1 ó 2 puntos del valor basal del DAS28. Sin embargo, es importante recordar, que esta respuesta mínima debe contrastarse con las obtenidas por otros FAME previamente administrados, al tiempo que plantearse la posible restitución de éstos, si hubieran demostrado niveles de respuesta mayores[108,230,295].

2012

Recomendación N. 179	100 %

Se aceptaría como suficiente un descenso del DAS28 de 1 ó 2 puntos (respecto al basal), para mantener el tratamiento con la TB 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.

Adaptada de [108,230,295] Referencias [108,230] NE/GR: 4/D

8.5.9.2 Forma periférica. Oligoarticular

2012

PREGUNTA 119

¿CÓMO VALORAR LA RESPUESTA MÍNIMA EN PACIENTES CON PATRÓN PERIFÉRICO OLIGOARTICULAR A LA TERAPIA BIOLÓGICA?

En las formas oligoarticulares, los índices de valoración compuesta no son útiles para la valoración paramétrica del nivel de actividad de la enfermedad y/o de respuesta a la terapia prescrita, por lo que el clínico deberá evaluar de forma individual la respuesta al tratamiento y la evaluación de la enfermedad[108].

2012

Recomendación N. 180	100 %

En las formas oligoarticulares, no existe ningún criterio claro de respuesta a anti-TNF, por lo que el clínico deberá evaluar individualmente al paciente y tener en cuenta el tipo de articulación afectada y el impacto que esta produce en el sujeto para tomar decisiones.

Adaptada de [108] Referencias [108] NE/GR: 4/D

Ante la evidencia de una no obtención del objetivo terapéutico de un agente biológico tipo anti TNF, o la pérdida de su efecto, se recomienda cambiar de agente biológico tipo anti TNF[296].

Recomendación N. 181	100 %
Cuando no se ha logrado el objetivo terapéutico o este se ha perdido, se recomienda cambiar a otro anti-TNFα1.	
Adaptada de [108] Referencias [296]	NE/GR: 2++/B

PREGUNTA 120
¿CÓMO PROCEDER ANTE UNA RESPUESTA DE REMISIÓN?

Ante la respuesta de remisión completa al tratamiento, no existen evidencias que justifiquen un proceder concreto, respecto a si se debería disminuir la dosis de la terapia que se ha mostrado efectiva o sencillamente alargar los periodos de tratamiento, etc., por lo que los expertos consideran recomendable la toma de decisiones individualizada y controlada[108].

Recomendación N. 182	100 %
No hay evidencia actual, en pacientes con APs que se encuentren en situación de remisión con terapia biológica que permita recomendar la reducción de dosis o alargamiento del periodo entre dosis. Se recomienda una toma de decisiones individualizada y controlada, sobre la base de la experiencia empírica de cada especialista.	
Adaptada de [108] Referencias [108]	NE/GR: 4/D

8.5.9.3 Situaciones específicas

PREGUNTA 121

¿CÓMO PROCEDER ANTE LA PRESENCIA DE MANIFESTACIONES EN PIEL Y UÑAS?

La aparición de una sintomatología compatible con la expresión dermatológica de la enfermedad psoriásica, debe anotarse en la hoja de seguimiento clínico del paciente, especificando de forma descriptiva la extensión y localización de la superficie de la piel afectada así como de la onicopatía observada, procediéndose a cuidados de carácter general y derivando al paciente a su dermatólogo para mejor control y tratamiento de estas manifestaciones clínicas[108].

Recomendación N. 183	100 %
No se recomienda ningún instrumento concreto para la evaluación de la afectación cutánea y ungueal en la práctica diaria, pero se recomienda anotar la presencia o ausencia de onicopatía, y consultar con un dermatólogo en caso de duda.	
Adaptada de [108] Referencias [108]	NE/GR: 4/D

8.6 Recomendaciones en terapia biológica para espondiloartritis axial

Tal como se comenta en el apartado 9.1 Principales diferencias con la versión de 2012, este bloque ahora abarca la espondiloartritis axial, que incluye la espondilitis anquilosante (incluida en su mayoría en las preguntas de la versión de 2012) y la espondiloartritis axial no radiográfica. En las preguntas de 2012 no se ha realizado ningún cambio de terminología cuando estas se referían a espondilitis anquilosante o espondiloartitis (general), para no incurrir en un posible error de concordancia con las evidencias científicas, pero sí se ha añadido "axial" en las preguntas nuevas o actualizadas.

8.6.1 Introducción sobre la EsA

2012

PREGUNTA 122

¿QUÉ ES LA ESPONDILOARTRITIS?

La SER, en su edición de la ESPOGUÍA[109], ya estableció las diferencias y matices entre los términos que, con mayor frecuencia, se utilizan al referirse a la patología inflamatoria crónica de los tejidos blandos de inserción, periféricos a las articulaciones. En este documento seguiremos estos mismos criterios. Espondiloartritis es el término más aceptado al referirse a enfermedades inflamatorias crónicas de las entesis, es decir, las zonas de inserción periarticular de tendones, fascias, ligamentos, etc., predominantemente de articulaciones del eje axial. Pueden acabar produciendo anquilosamiento, pérdida de la elasticidad y, en fases avanzadas, discapacidad funcional de las articulaciones, que puede llegar a ser severa e incapacitante.

Estas enfermedades se caracterizan por:

a. Agregación familiar.
b. Mecanismos patogénicos similares.
c. Asociación con el HLA-B27.
d. Asociación con infecciones generalmente del trato gastrointestinal o genitourinario.
e. Afectación de la entesis (zona de inserción de tendones, fascias y ligamentos), tanto en articulaciones periféricas como en la columna vertebral).
f. Síntomas y signos propios de la inflamación crónica periarticular.

PREGUNTA 123
¿QUÉ ENFERMEDADES INCLUYE EL TÉRMINO ESPONDILOARTRITIS AXIAL?

El término espondiloartiritis axial incluye dos entidades:

Conclusión N. 184	90 %
*La **espondiloartritis axial** (EsA) engloba dos entidades: la **espondilitis anquilosante** (EA) y la **EsA no radiográfica** (EspAax-nr). Ambas se caracterizan por afectar primordialmente al esqueleto axial y, específicamente, a las articulaciones sacroilíacas, y comparten características clínicas, patogénicas, genéticas, epidemiológicas y de respuesta terapéutica.*	
Adaptada de - Referencias [274]	NE/GR: no evaluable

8.6.2 Evaluación clínica del paciente con espondiloartritis.

8.6.2.1 Responsabilidad profesional

Dada la dificultad en el diagnóstico y el tratamiento, el manejo de estos pacientes debe ser realizado por médicos especializados en patología inflamatoria crónica del aparato músculo esquelético.

Recomendación N. 185	100 %
El panel considera que el tratamiento de esta enfermedad debe ser realizado por médicos que tengan experiencia con el uso de agentes biológicos y estén habituados al manejo de las enfermedades inflamatorias crónicas de naturaleza autoinmune y fármacos como los que se exponen en este documento.	
Adaptada de [109] Referencias [109]	NE/GR: 4/D

La aparición de los agentes biológicos en el escenario terapéutico de estas enfermedades ha supuesto una puerta de esperanza para estos pacientes. Algunos investigadores a partir de su experiencia en práctica clínica habitual, apuntan la importancia de establecer un diagnóstico de certeza lo más pronto posible, al considerar determinante el inicio temprano del tratamiento, para frenar la progresión de la enfermedad de forma más efectiva[297].

Recomendación N. 186 2012 **100 %**

Se recomienda considerar el diagnóstico precoz de los pacientes con espondiloartritis una prioridad en la atención reumatológica.

Adaptada de [109] Referencias 297 NE/GR: 2+/C

Este objetivo requiere de la colaboración y formación por parte de los especialistas a los médicos de atención primaria.

8.6.2.2 Evaluación clínica: criterios generales

2012

PREGUNTA 124

¿QUÉ CRITERIOS CLÍNICOS PUEDEN APROXIMAR EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE ESTAS ENFERMEDADES?

Establecer criterios clínicos generales que permitan la identificación precoz de estos pacientes es fundamental para alcanzar de forma efectiva en nuestro SNS, el diagnóstico en fases precoces de la enfermedad. Recientemente, expertos del "ASessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) international working group", han seleccionado los criterios que mejor definen el dolor lumbar inflamatorio para ayudar a los médicos de atención primaria, en la identificación y derivación al especialista en fases más precoces de la enfermedad[298].

Recomendación N. 187 2012 **100 %**

*Se recomienda definir **dolor lumbar inflamatorio** si se cumplen ≥4 de los siguientes criterios en pacientes con dolor lumbar de más de 3 meses:*

1. *Aparición anterior a los 40 años.*
2. *Comienzo insidioso.*
3. *Mejoría con el ejercicio.*
4. *No mejoría con el reposo*
5. *Dolor nocturno.*

Adaptada de [109] Referencias 298 NE/GR: 4/D✓

Otros aspectos a considerar en la orientación diagnóstica precoz de estas enfermedades, son la presencia en sangre de antígeno HLA-B27 (se asocia a un 90% de las EA y a un 70% de la ESI), o la expresión clínica de uveítis anterior aguda.

Algunas experiencias con técnicas de la imagen se están mostrando útiles en el diagnóstico precoz, aunque aún existe poca evidencia científica para consolidar su uso como un referente. Estas pruebas, como la resonancia magnética y la ecografía, objetivan las entesitis,

La entesitis es muy frecuente en las espondiloartritis y puede estar presente en fases precoces. La ecografía de alta resolución permite una visualización muy detallada de las mismas, incluso permite detectar alteraciones en las entesis asintomáticas desde el punto de vista clínico y de exploración[299,300]. Desde el punto de vista diagnóstico de las espondiloartritis, un estudio español demostró la validez de un **índice entesítico ecográfico (MASEI)** para la evaluación de las entesis con fines diagnósticos[301].

Recomendación N. 188	2012	100 %

En pacientes con alta sospecha de espondiloartritis y duda diagnóstica (incluyendo radiografía simple sin alteraciones sugestivas, HLA-B27 y otros parámetros clínicos) se puede recomendar la realización de un estudio ecográfico por manos expertas, en el que se valore tanto el número como el grado de afectación de las entesis.

Adaptada de [109] | Referencias 299-301 | NE/GR: II/B

2012

PREGUNTA 125
¿QUÉ APORTAN LAS TECNOLOGÍAS DE LA IMAGEN AL DIAGNÓSTICO PRECOZ?

No se recomiendan el uso de la tomografía axial computarizada, así como la gammagrafía ósea, como pruebas de referencia en el diagnóstico precoz de las espondiloartritis. Sin embargo, en situaciones concretas, puede ser útil el uso de la resonancia magnética (RM), dado que permite visualizar precozmente las lesiones inflamatorias de las sacroilíacas y de las estructuras vertebrales. Los expertos recomiendan obtener imágenes con alta resolución (matriz de imagen de 512 píxeles, espesor de corte 3 o 4 mm) e incluir secuencias con supresión de grasa como la secuencia short tau inversión recovery (STIR) y, eventualmente, las secuencias en T1 con inyección de gadolinio[302].

Actualmente, todavía hay pocos datos acerca del valor diagnóstico de la RM para el diagnóstico precoz de las espondiloartritis. Se han publicado 2 pequeños estudios de cohortes prospectivas que incluyeron pacientes con lumbalgia inflamatoria. En ambos se utilizó la misma técnica de STIR. Uno de ellos presenta importantes sesgos metodológicos ya que se evalúa la sacrolileitis mediante radiografía convencional con los criterios modificados de Nueva York, por lo que sus resultados no son del todo fiables[303]. En el segundo[304] se utiliza un score (Leeds score system) validado para detectar edema óseo, que es un signo de inflamación aguda. En este estudio se sugiere que una sacroilitis grave al inicio en pacientes HLA-B27 positivos es muy específica pero menos sensible para el desarrollo posterior de EA, con una razón de verosimilitud positiva de 8.

Recomendación N. 189	2012	100 %

Sólo las alteraciones claramente ostensibles de inflamación aguda (edema/osteítis) de las sacro ilíacas en la RM deben de ser consideradas para el diagnóstico de espondiloartritis.

En pacientes con alta sospecha de espondiloartritis y duda diagnóstica (incluyendo radiografía simple sin alteraciones sugestivas, HLA-B27 y otros parámetros clínicos) se puede recomendar la realización de una RM de sacro ilíacas.

Adaptada de [109] | Referencias 302-304 | NE/GR: II/B

8.6.2.3 Criterios de confirmación diagnóstica

Es conocida la amplia variabilidad en la que pueden expresarse clínicamente cuadros de sospecha de espondiloartritis y lo complejo que resulta establecer unos criterios diagnósticos consistentes, que se mantengan durante la progresión de la enfermedad. También conocemos la importancia de establecer unos criterios suficientemente sólidos para una adecuada toma de decisiones terapéutica. Es por ello que han sido muchas las propuestas de criterios diagnósticos que han permitido mejorar nuestro conocimiento sobre la expresión clínica de estas enfermedades.

2012

PREGUNTA 126

¿QUÉ SON LOS CRITERIOS DE NUEVA YORK MODIFICADOS?

Es una formulación de criterios clínicos, orientada a conseguir un diagnóstico de certeza, que en su validación como instrumento diagnóstico, en práctica clínica habitual[4], ha presentado una sensibilidad del 83% y una especificad del 98%. Sin embargo, su uso en el diagnóstico precoz de estos pacientes se encuentra limitado, por la tardía presentación de aspectos clínicos como la limitación de la movilidad lumbar, la disminución de la expansión torácica y, fundamentalmente, por la tardía objetivación de las sacroilitis en la radiografía simple. Aunque esta inflamación constituye una expresión clínica que está presente en ocasiones de forma precoz, no se manifiesta radiográficamente en ocasiones hasta transcurridos periodos de 10 años[109].

Tabla 18 Criterios de Nueva York modificados para el diagnóstico de la EA

1. Criterios clínicos
a) Dolor lumbar y rigidez > 3 meses de duración que mejora con el ejercicio pero no se alivia con el reposo
b) Limitación de movimientos de la columna lumbar en plano sagital y frontal
c) Limitación de la expansión torácica con respecto a los valores normales corregidos para edad y sexo†
2. Criterio radiológico
a) Sacroilitis bilateral de al menos grado 2 o unilateral grado 3-4

• **Interpretación**: Se establece el diagnóstico de EA si se cumple el criterio radiológico y al menos uno de los clínicos.
†<2,5 centímetros

Recomendación N. 190	100 %

A pesar de sus limitaciones para el diagnóstico precoz, se recomienda utilizar los criterios de Nueva York modificados para establecer el diagnóstico de la EA.

Adaptada de [109] Referencias [109] NE/GR: 4/D

PREGUNTA 127
¿QUÉ SON LOS CRITERIOS DE AMOR Y DE LA ESSG?

Con el objetivo de superar las limitaciones de los criterios de Nueva York, respecto al diagnóstico en fases precoces de estas enfermedades, se propusieron nuevos criterios a validar, entre ellos los criterios de Amor y los de la European Study Spondylarthropathy Group (ESSG). Ambas propuestas permiten una clasificación más temprana de la enfermedad.

Tabla 19 Criterios de Amor para la clasificación de las espondiloartritis

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN	PUNTOS
A. Signos clínicos, historia clínica	
1. Dolor lumbar/dorsal nocturno, rígidez matutina lumbar/dorsal, o ambos	1
2. Oligoartritis asimétrica	2
3. Dolor difuso, no bien precisado, en regiones glúteas; dolor difuso en región glútea derecha o izquierda, alterno	1 ó 2
4. Dactilitis	2
5. Talalgia u otra entesopatía	2
6. Iritis	2
7. Antecedente de uretritis no gonocócica o cervicitis un mes antes del inicio de la artritis	1
8. Antecedentes de diarrea un mes antes del inicio de la artritis	1
9. Presencia o antecedente de psoriasis, balanitis, enteropatía crónica o todas ellas	2
B. Signos radiológicos	
10. Sacroileítis (si bilateral grado 2 o superior, unilateral grado 3 o superior)	3
C. Predisposicón genética	
11. HLA-B27 positivo, antecedentes familiares de EA, síndrome de Reiter, psoriasis, uveítis o enteropatía	2
D. Respuesta al tratamiento	
12. Mejoría franca de los síntomas en 48 h con el empleo de AINE, recaída rápida (48 h) de las molestias con su interrupción, o ambos factores.	2

• Interpretación: Se diagnostica espondiloartritis si la suma de los puntos de los 12 criterios es ≥6 puntos.

EA: Espondilitis Anquilosante; AINE: Antiinflamatorio no esteroideo

Los criterios de la ESSG tienen un problema de validez en el seguimiento longitudinal. Un estudio español estableció que al cabo de cinco años, sólo el 53% de los casos previamente definidos con los criterios ESSG de espondiloartritis seguían siendo enmarcados en este grupo, por lo que actualmente no se consideran lo suficientemente consistentes[295].

Tabla 20 Criterios para la clasificación para las espondiloartritis del Grupo Europeo de Estudio de las espondiloartritis (ESSG)

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN
1. Dolor lumbar inflamatorio o sinovitis y al menos uno de los siguientes:
a) Historia familiar positiva
b) Psoriasis
c) Enfermedad inflamatoria intestinal
d) Uretritis / cervicitis / diarreas agudas en el mes anterior al inicio de la artritis
e) Dolor en las regiones glúteas alternante
f) Entesopatía
g) Sacroilitis

• **Interpretación**: Se diagnostica espondiloartritis si se cumple el primer criterio y al menos uno de los restantes (a-g).

Recomendación N. 191 2012 **100 %**

No se recomiendan los criterios de ESSG ni los de Amor para la clasificación de las espondiloartritis.

Adaptada de [109] Referencias [295] NE/GR: II/B

2012

PREGUNTA 128

¿QUÉ CRITERIOS SON LOS MÁS ACONSEJABLES PARA ESTABLECER EL DIAGNÓSTICO DE ESPONDILOARTRITIS AXIAL?

El grupo Ankylosing Spondilytis Assessment Study (ASAS) estableció unos criterios de clasificación de EsA, para pacientes con dolor lumbar de más de 3 meses de evolución y edad de inicio < 45 años, a partir de los que se clasifica como espondiloartritis axial si se cumple el criterio de sacroilitis en imagen, y al menos uno de los criterios clínicos, o bien, si el criterio de HLA-B27 positivo se asocia al menos a 2 criterios clínicos. Se considera lumbalgia inflamatoria en pacientes con dolor lumbar crónico (>3 meses) si se cumplen al menos 4 de las siguientes condiciones[109]:

1) edad de inicio < 40 años;
2) inicio insidioso;
3) mejoría con el ejercicio;
4) no mejoría con el reposo;

5) dolor nocturno (con mejoría tras levantarse).

Tabla 21 Criterios de clasificación de la EsA del grupo ASAS (Ankylosing Spondilytis Assessment Study)

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE ESPONDILOARTRITIS AXIAL EN PACIENTES CON DOLOR LUMBAR >3 MESES DE EVOLUCIÓN Y EDAD DE INICIO < 45 AÑOS
A. Criterios clínicos
1. Lumbalgia inflamatoria
2. Artritis periférica (sinovitis activa presente o pasada diagnosticada por un médico)
3. Entesitis (entesitis en talón: presencia o historia de dolor espontáneo o tumefacción a la exploración en la inserción del tendón de Aquiles o fascia plantar en el calcáneo)
4. Dactilitis (presencia o historia de dactilitis diagnosticada por un médico)
5. Buena respuesta a AINE (franca mejoría o desaparición del dolor lumbar a las 24-48 horas de la administración de dosis máximas de un AINE)
6. Historia familiar (presencia familiar de primer o segundo grado de cualquiera de: EA, psoriasis, uveítis, Are, EII)
7. Uveítis anterior (presencia o historia de uveítis anterior confirmada por un oftalmólogo)
8. Psoriasis (presencia o historia de psoriasis diagnosticada por un médico)
9. EII (presencia o historia de enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa diagnosticada por un médico)
10. HLA -B27 (test positivo utilizando técnicas de laboratorio estándar)
11. Aumento de PCR (PCR elevada a en presencia de dolor lumbar, y tras exclusión de otras causas de elevación de PCR)
B. Sacroilitis en imagen
1. Sacroilitis (radiográfica, RM): sacroilitis definitiva de acuerdo con los criterios de Nueva York modificados o inflamación aguda en RM (altamente sugestiva de sacroilitis)
C. Predisposición genética
1. HLA-B27 positivo

2012

Recomendación N. 192 **100 %**

Se recomienda seguir los criterios del grupo ASAS para la clasificación de espondiloartritis axial.

Adaptada de [109] Referencias [109] NE/GR: II/B

PREGUNTA 129

¿QUÉ CRITERIOS SON LOS MÁS ACONSEJABLES PARA ESTABLECER EL DIAGNÓSTICO DE ARTRITIS REACTIVA (Are)?

Se recomienda para el diagnóstico de la artritis reactiva (Are), la consideración de los criterios de Berlín 1999, por la que se establecen los criterios de probabilidad diagnóstica[305].

Tabla 22 Criterios diagnósticos de la artritis reactiva (Are) de Berlín 1999

Criterios mayores:
1. Artritis (2 de 3) Asimétrica, mono u oligoartritis, en miembros inferiores 2. Clínica de infección previa (1 de 2) a. Enteritis (diarrea de al menos un día de duración, y de 3 días a 6 semanas antes de la artritis) b. Uretritis (disuria / secreción de al menos un día de duración, y de 3 días a 6 semanas antes de la artritis)
Criterios menores:
1. Evidencia de infección desencadenante (1 de 3) a. Coprocultivos, positivos para enterobacterias relacionadas con las Are (*Salmonella enteritidis, Shigella flexneri, Yersinia enterocolitica, Campylobacter jejuni*) b. Detección de *Chlamydia trachomatis* en orina de la mañana, líquido cefaloraquídeo o en exudado uretral/cervical) c. Considerar como causa de artritis reactiva posible en casos de antecedente de infección por *Chlamydia pneumoniae, Ureaplasma urealyticum, mycoplasma hominis, Clostridium difficile* 2. Evidencia de infección sinovial persistente (inmunohistología) con detección de PCR para *Chlamydia trachomatis*

Are probable: 2 criterios mayores ó 1 criterio mayor + 1 criterio menor

Are definida: 2 citerios mayores + 1 criterio menor

Criterios de exclusión: Se deben excluir otras enfermedades reumáticas definidas mediante historia clínica y exámenes complementarios específicos

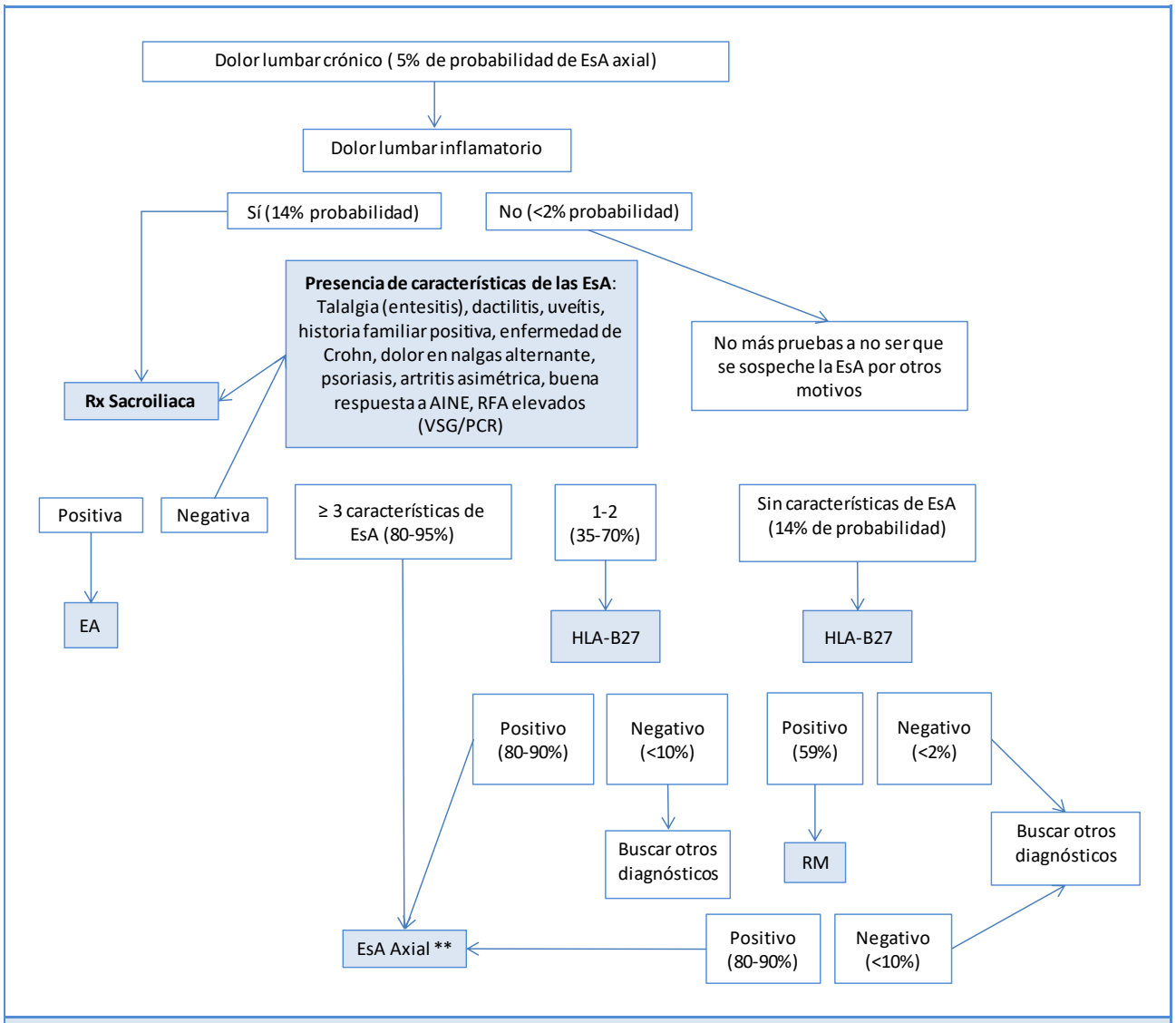
Recomendación N. 193	**100 %**
Se recomienda seguir los criterios de Berlin 1999 para el diagnóstico de Are.	
Adaptada de [109] Referencias 305	NE/GR: II/B

PREGUNTA 130
¿CÓMO ALCANZAR EL DIAGNÓSTICO DE ESPONDILOARTRITIS?

Hay pacientes que pueden tardar incluso años en tener un diagnóstico definitivo. Por ello, se ha sugerido que se denomine "EsA", a los pacientes con espondiloartritis y afectación predominantemente axial, independientemente de que tengan o no sacroilitis radiográfica definitiva (para cumplir criterios de EA u otra espondiloartritis). Y, al subgrupo de pacientes con EsA que no tienen (al menos todavía) sacroilitis radiográfica definitiva, "EsA pre- radiográfica".

Siguiendo el método epidemiológico (basado en estudios de prevalencia y probabilidad para desarrollar una enfermedad) se ha generado un algoritmo diagnóstico que ayuda a identificar pacientes con EsA en aquellas poblaciones con dolor lumbar crónico[305,306]. *Nota: En la siguiente figura, la EsA se refiere a "espondiloartritis" (versión de 2012).*

Árbol de decisión para el diagnóstico de EsA axial (y sus probabilidades)*



* El punto de partida es la presencia de dolor lumbar inflamatorio en pacientes con lumbalgia crónica. En general se sugiere una probabilidad del 90% para hacer el diagnóstico definitivo de EsA Axial.
** Si la probabilidad es >90% se considera que el diagnóstico de EsA axial es definitivo. Si está en el 80-90% como probable.

Recomendación N. 194 2012 **100 %**

Se recomienda utilizar el árbol de decisión probabilístico de EsA, en aquellos casos con dolor lumbar crónico en los que resulta complejo establecer un diagnóstico.

Adaptada de [109] Referencias 305,306 NE/GR: II/B

8.6.2.4 Evaluación de la situación clínica inicial de un paciente con espondiloartritis.

Conocidos los criterios más aceptados para la identificación y seguimiento de estos pacientes, se establecen unas recomendaciones útiles en la evaluación de la situación clínica del paciente con espondiloartritis.

2012

PREGUNTA 131

¿CÓMO ABORDAREMOS LA EVALUACIÓN CLÍNICA DE UN PACIENTE CON LA SOSPECHA DIAGNÓSTICA DE ESPONDILOARTIRITIS?

En términos generales, la evaluación inicial de estos pacientes debe recoger indicadores de actividad inflamatoria, funcionalidad, daño articular específico y, si procediera, también indicadores de toxicidad y respuesta al tratamiento[109].

Recomendación N. 195 2012 **100 %**

Se recomienda que la primera evaluación de un enfermo con sospecha de espondiloartritis debe incluir: historia clínica, exploración física, análisis de laboratorio (al menos: hemograma, bioquímica, VSG, PCR, inmunología), estudio radiológico, una evaluación del pronóstico y del tratamiento (si es que está pautado).

Adaptada de [109] Referencias [109] NE/GR: 4/D

En lo que respecta a la historia clínica de los pacientes con espondiloartritis:

Recomendación N. 196 2012 **100 %**

Se recomienda que la historia clínica de los pacientes con espondiloartritis deberá incluir: antecedentes familiares y personales, datos sociodemográficos, historia previa de la enfermedad, sintomatología actual y tratamientos (previos y concomitantes).

Adaptada de [109] Referencias [109] NE/GR: 4/D

PREGUNTA 132

¿CÓMO ABORDAREMOS LA EXPLORACIÓN FÍSICA DE UN PACIENTE CON LA SOSPECHA DIAGNÓSTICA DE ESPONDILOARTIRITIS?

En los pacientes con espondiloartritis la exploración física, además del examen general por órganos y aparatos, deberá incluir los parámetros clínico-epidemiológicos generales y una evaluación detallada del aparato locomotor, es decir, la situación del eje esquelético axial afectado, la identificación de las articulaciones afectadas y la afectación de las entesis y dactilitis[109].

Recomendación N. 197 2012 **100 %**

En todos los pacientes con sospecha de espondiloartritis se deberá explorar la columna cervical, dorsal y lumbar para detectar la presencia de dolor a la palpación/movilización, tono de la musculatura paravertebral, tumefacción o deformidades, siendo especialmente relevante la correcta evaluación de la movilidad espinal.

Adaptada de [109] Referencias [109] NE/GR: 4/D

Evaluación de la actividad inflamatoria:

Recomendación N. 198 2012 **100 %**

Para evaluar la actividad inflamatoria, se recomienda hacer: valoración del dolor espinal (global y nocturno), valoración global del paciente (VGP), valoración global del médico (VGM), recuento de articulaciones tumefactas y entesopatías (incluyendo la dactilitis), y reactantes de fase aguda (VSG, PCR).

Se recomienda realizar la VGP y la VGM mediante una escala horizontal de 10 cm dividida en 10 segmentos iguales de 1 cm, en la que las mediciones se acompañen de descriptores numéricos del 0 al 10, con indicadores en los extremos que marquen "No activa" (0) y "Muy activa" (10).

Adaptada de [109] Referencias [109] NE/GR: 4/D

Evaluación del dolor percibido:

Recomendación N. 199 2012 **100 %**

Se recomienda evaluar el dolor espinal (tanto global como nocturno por separado) mediante una escala horizontal de 10 cm dividida en 10 segmentos iguales de 1 cm, en la que las mediciones se acompañen de descriptores numéricos del 0 al 10, con indicadores en los extremos que marquen "Ningún dolor" (0) y "Máximo dolor" (10).

Adaptada de [109] Referencias [109] NE/GR: 4/D

Evaluación del perfil analítico general:

Recomendación N. 200 2012 **100 %**

Se recomienda incluir en la analítica de la primera evaluación de los pacientes con espondiloartritis: un hemograma completo, bioquímica básica que incluya perfil hepático (GOT, GPT, GGT, fosfatasa alcalina, albúmina), función renal (urea y creatinina), calcio, reactantes de fase aguda (VSG, PCR), análisis de orina elemental con sedimento, FR, ANA y HLA-B27.

Adaptada de [109] Referencias [109] NE/GR: 4/D

Evaluación radiográfica inicial:

Recomendación N. 201 2012 **100 %**

El examen radiológico básico inicial debe incluir radiografías simples (rayos X) cuya localización variará en función de la espondiloartritis de base y que incluyen: APs de pelvis (articulaciones sacroilíacas y caderas), APs y lateral de columna vertebral en sus tres segmentos, tórax y articulaciones periféricas afectadas.

Adaptada de [109] Referencias [109] NE/GR: 4/D

Evaluación pronóstica:

Recomendación N. 202 2012 **100 %**

Se recomienda realizar una evaluación del pronóstico del paciente con espondiloartritis que debe incluir factores sociodemográficos, socioeconómicos y laborales, marcadores genéticos (si es accesible), factores dependientes de la enfermedad, tratamiento y factores psicológicos.

Adaptada de [109] Referencias [109] NE/GR: 4/D

8.6.2.5 Evaluaciones clínicas específicas paramétricas

PREGUNTA 133

¿CUÁL ES LA UTILIDAD DE LAS EVALUACIONES CLÍNICAS ESPECÍFICAS EN PACIENTES CON LA SOSPECHA DIAGNÓSTICA O DIAGNÓSTICO DE ESPONDILOARTRITIS?

Las evaluaciones específicas paramétricas son instrumentos de evaluaciones clínicas diseñadas para identificar las manifestaciones clínicas más relevantes y, en particular, el estado de las articulaciones a nivel de actividad inflamatoria, afectación funcional y lesión estructural que permiten determinar mediciones de severidad de la enfermedad crónica y proporcionar la toma de decisiones en el ámbito terapéutico y rehabilitador. Estos instrumentos cuentan el nº de articulaciones afectadas, el estado de las entesis y dactilitis, establecen medidas sobre el grado de tumefacción e inflamación de las mismas, miden la movilidad y definen el proceso como agudo o crónico[109].

Recomendación N. 203 **100 %**

Se recomienda el uso de instrumentos clínico específicos paramétricos, que permitan el registro del nº de articulaciones inflamadas, describan las lesiones estructurales y el grado de limitación funcional y movilidad preservada, para garantizar un mejor seguimiento clínico y terapéutico de los pacientes.

Adaptada de [109] Referencias [109] NE/GR: 4/D✓

Se recomiendan el uso de instrumentos específicos paramétricos:

Recomendación N. 204 **100 %**

Se recomienda el uso de instrumentos clínico específicos paramétricos, como son el BASDAI, para la valoración global de la enfermedad y el BASFI, como instrumento de la evaluación de la función física de estos pacientes.

Adaptada de [109] Referencias [109] NE/GR: 4/D✓

Recientemente se ha desarrollado el índice ASDAS, una nueva herramienta para la valoración de la actividad de la enfermedad en pacientes con EA que incluye parámetros analíticos como la PCR con el fin de mejorar la veracidad y discriminar entre alta y baja actividad. Su uso está siendo validado en diferentes cohortes de pacientes con EA[307].

BASDAI (versión española) utilizando una escala con descriptores numéricos

Por favor, marque con una X el recuadro que representa su respuesta.
Las siguientes preguntas se refieren a cómo se ha sentido usted en la ÚLTIMA SEMANA.

Fatiga

1. ¿Cuánta fatiga o cansancio ha tenido usted?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Ninguna — Muchísima

Dolor espinal

2. ¿Cuánto dolor ha tenido usted en cuello, espalda o caderas debido a su espondilitis?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Ninguno — Muchísim

Artritis periférica

3. ¿Cuánto dolor o inflamación ha tenido usted en las otras articulaciones (sin contar cuello espalda y

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Ninguno — Muchísim

Entesitis

4. ¿Cuánto malestar ha tenido usted en las partes de su cuerpo que le duelen al tocarlas o

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Ninguna — Muchísima

Intensidad de la rígidez matutina

5. ¿Cuánta rígidez matutina ha tenido usted al despertarse?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Ninguna — Muchísima

Duración de la rígidez matutina

6. Cuánto tiempo le dura la rígidez matutina desde que se levanta?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

0 horas — media hora — 1 hora — 1 hora y media — 2 horas o más

BASFI (versión española) utilizando una escala con descriptores numéricos.

Por favor, marque con una X el recuadro que mejor representa su respuesta a estas actividades, mientras más a la izquierda quiere decir que le resulta FÁCIL realizar la actividad y mientras más a la derecha significa que le resulta DIFÍCIL o incluso IMPOSIBLE realizar dicha actividad. Todas las preguntas se refieren a la ÚLTIMA SEMANA:

1. Ponerse los calcetines (o medias) sin ayuda

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Fácil — Imposible

2. Recoger un bolígrafo del suelo sin ayuda, inclinándose hacia delante (doblando la cintura)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Fácil — Imposible

3. Coger una estantería un objeto situado por encima de su cabeza, sin ayuda

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Fácil — Imposible

4. Levantarse de una silla sin apoyar las manos ni utilizar ninguna otra ayuda

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Fácil — Imposible

5. Estar acostado sobre su espalda y levantarse del suelo sin ayuda

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Fácil — Imposible

6. Estar a pie firme durante 10 minutos, sin apoyarse en nada y no tener molestias

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Fácil — Imposible

7. Subir 12-15 escalones poniendo un pie en cada escalón, sin agarrarse al pasamanos y sin usar bastón o muletas

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Fácil — Imposible

8. Mirarse un hombro girando solo el cuello (sin girar el cuerpo)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Fácil — Imposible

9. Realizar actividades que supongan esfuerzo: ejercicios, deporte, jardinería

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Fácil — Imposible

10. Realizar actividades que requieran dedicación plena todo el día (en casa o en el trabajo)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Fácil — Imposible

PREGUNTA 134
¿UTILIDAD DE LAS EVALUACIONES EN LA CALIDAD DE VIDA DE ESTOS PACIENTES?

Aspectos más subjetivos y cotidianos de la evaluación del paciente se pueden registrar mediante la utilización de cuestionarios de calidad de vida de carácter genérico, es decir, cuestionarios validados en nuestro estado y para la lengua castellana, que miden el impacto en términos de calidad de vida de las dimensiones generales en la vida de cualquier persona. Otros cuestionarios se han diseñado de forma más específica y han sido validados para medir dimensiones de la calidad de vida de los pacientes que podrían ser afectadas de forma específica por las características patogénicas de la enfermedad analizada[109].

Recomendación N. 205	100 %
Cuando proceda, se recomienda la evaluación de la calidad de vida de los pacientes con espondiloartritis, mediante la utilización de cuestionarios genéricos validados como el SF-12, o específicos como el ASQoL o el PsAQoL.	
Adaptada de [109] Referencias [109]	NE/GR: 4/D

8.6.2.6 Comorbilidad. Actitudes específicas

Es reconocida la sinergia, tanto positiva como negativa, que el proceso inflamatorio puede desarrollar sobre la comorbilidad propia de pacientes con espondiloartritis. La actividad inflamatoria influye en una mayor o menor severidad de las comorbilidades y estas agravan el pronóstico del paciente. Es por ello que es muy recomendable que el reumatólogo vigile y controle la comorbilidad asociada a las espondiloartritis, para lo que es conveniente contar con la colaboración del médico de atención primaria y, en caso necesario, con la ayuda de otros especialistas e, incluso, procurar la participación activa del propio enfermo.

PREGUNTA 135
¿CÓMO MANEJAR LA COMORBILIDAD CON LA OSTEOPOROSIS DE ESTOS PACIENTES?

En los pacientes con espondiloartritis es importante considerar la posibilidad de desarrollar una osteoporosis. Ambos procesos crónicos pueden influirse negativamente en su evolución a largo plazo, por lo que las actitudes preventivas a partir del diagnóstico de una de estas entidades, serán importantes para determinar un plan preventivo que retrase o evite la comorbilidad de ambas, para una más óptima evolución global del paciente[109].

Recomendación N. 206 2012 **100 %**

Se recomienda tener muy presente la posibilidad de desarrollar osteoporosis en los enfermos con espondiloartritis y valorar la necesidad de pruebas diagnósticas adicionales para su diagnóstico y evaluación según los factores de riesgo y las características clínicas de cada caso. Dado que la interpretación de la densitometría mineral ósea lumbar puede verse dificultada por la presencia de calcificaciones en las entesis espinales, se recomienda valorar la densitometría de cadera en este caso.

Adaptada de [109] Referencias [109] NE/GR: 4/D

2012

PREGUNTA 136
¿CÓMO MANEJAR LA COMORBILIDAD CARDIOVASCULAR DE ESTOS PACIENTES?

En estos pacientes es importante actuar preventivamente en todos los factores de riesgo cardiovascular que se identifiquen, dadas las necesidades habituales de terapia antinflamatoria, que podría comprometer la salud del paciente[109].

Recomendación N. 207 2012 **100 %**

Se recomienda tener muy presente el control de los factores de riesgo cardiovascular en los enfermos con espondiloartritis, así como la adecuación de las terapias antinflamatorias.

Adaptada de [109] Referencias [109] NE/GR: 4/D✓

8.6.3 Objetivo de la terapia biológica en la espondiloartritis

El tratamiento de la espondiloartritis debe ajustarse a las manifestaciones clínicas y severidad con que se expresa la enfermedad. El tratamiento de 1ª línea lo constituyen los AINE, que frecuentemente se complementan con analgésicos para un adecuado control del dolor. Las particularidades de la respuesta determinarán el mejor tipo de AINE en cada caso y la necesidad de mantener un régimen continuo de administración del mismo. Existen evidencias que apuntan a una disminución de la progresión radiográfica del daño estructural, sin claro aumento de la toxicidad con respecto al tratamiento a demanda[308]. La terapia biológica se prescribe por el reumatólogo, en pacientes que presentan signos de mal pronóstico o no respuesta a los AINE.

VIGENTE

Existen evidencias que apuntan a una disminución de la progresión radiográfica del daño estructural en la administración en régimen continuo de AINE, sin claro aumento de la toxicidad con respecto al tratamiento a demanda.

Referencias 308 NE: 1+

En los casos con afectación periférica inicialmente, ante la no respuesta a los AINE o bien ante la severidad del cuadro están indicados los FAME convencionales. Únicamente cuando éstos no responden adecuadamente, se inicia el tratamiento con terapia biológica.

PREGUNTA 137

¿CUÁL ES EL OBJETIVO DE LA TERAPIA BIOLÓGICA EN LOS PACIENTES CON ESPONDILOARTRITIS?

La terapia biológica se suma al objetivo terapéutico general en los pacientes con espondiloartritis, es decir, la remisión de la enfermedad o, en su defecto, la reducción a un mínimo de actividad inflamatoria y clínica, entendiéndose esta como la que correspondería idealmente a un BASDAI ≤ 2 y una VGP < 2, lo que sería indicativo de prácticamente la ausencia de dolor y rigidez articular[109]. En el caso del índice ASDAS, por debajo de 1,3 se considera enfermedad inactiva.

Recomendación N. 208	100 %
El objetivo del tratamiento ante las espondiloartritis es la remisión de la enfermedad o, en su defecto, reducir al mínimo la actividad inflamatoria para alcanzar una mejoría significativa de los síntomas y signos (inflamación articular, dolor, rigidez axial y periférica, etc.), preservar la capacidad funcional, mantener una buena calidad de vida y control del daño estructural.	
Adaptada de [109] Referencias [109]	NE/GR: 4/D✓

PREGUNTA 138

¿CÓMO EVALUAMOS LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN LOS PACIENTES CON ESPONDILOARTRITIS?

A partir de la definición de objetivo terapéutico, es conveniente estimar algunos criterios que permiten matizar su respuesta en el transcurrir del plan terapéutico[109].

Recomendación N. 209	100 %
Se considerará que un paciente con espondiloartritis y afectación axial responde a anti-TNF si tras 3-4 meses de tratamiento se consigue la remisión de la enfermedad o se produce una disminución relativa del BASDAI del 50% (o una disminución absoluta de 2 puntos respecto a los valores previos) y una disminución relativa del 50% (o absoluta de 2 puntos respecto a los valores previos) en al menos uno de los siguientes: VGP, dolor axial nocturno (si ambos eran >4 previo al tratamiento), o disminución de VSG y/o PCR (si previamente estaban elevadas).	
Adaptada de [109] Referencias [109]	NE/GR: 4/D✓

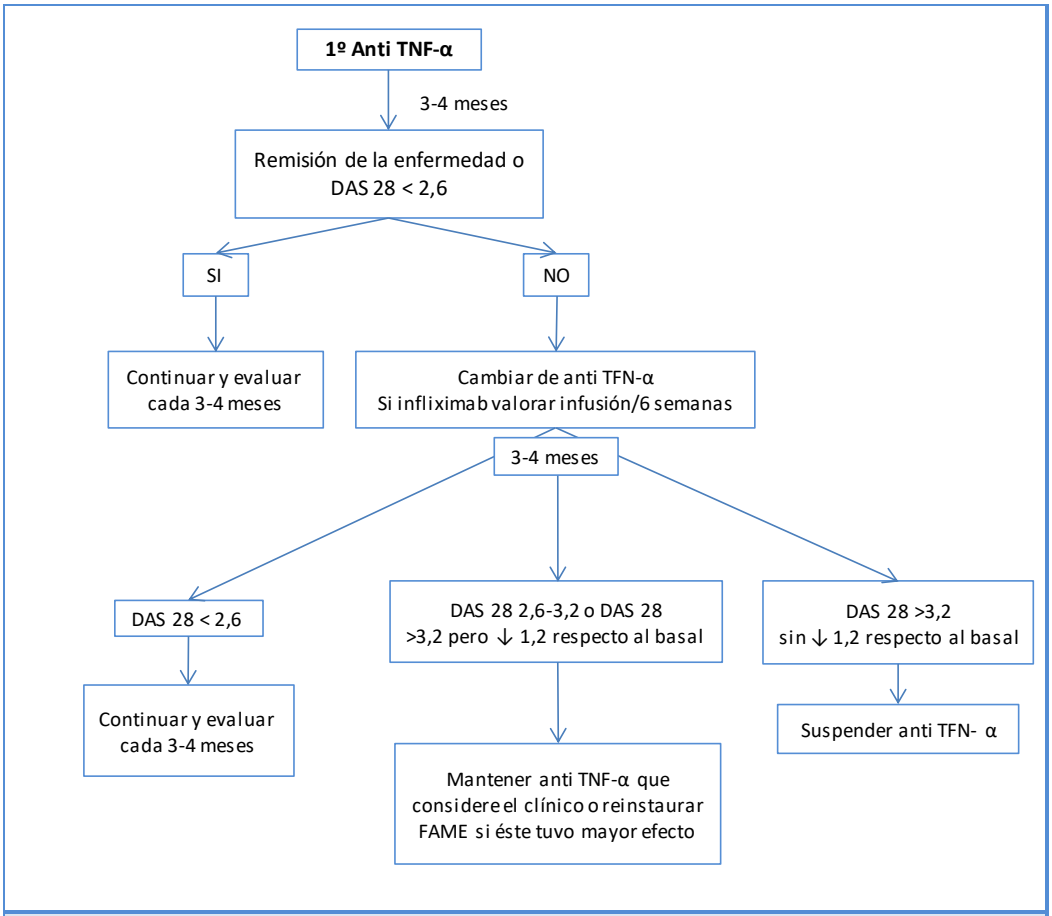
Las condiciones en las que se estima la respuesta terapéutica también varían en función de la forma clínica de la espondiloartritis. En el caso de la espondiloartritis con afectación poliarticular periférica se recomienda considerar los siguientes criterios:

Recomendación N. 210 2012 **100 %**

En las espondiloartritis y afectación poliarticular periférica, el paciente con anti-TNF deberá conseguir la remisión clínica (DAS28 <2,6) o, al menos, reducir su actividad inflamatoria hasta un DAS 28 <3,2. En casos en los que este no se alcance, se aceptaría como suficiente un descenso del DAS de 1,2 (desde el nivel previo), para mantener el tratamiento con anti-TNF 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.

Adaptada de [109] Referencias [109] NE/GR: 4/D✓

Monitorización de los anti-TNF en las forma poliarticulares:



Abreviaturas: FAME=fármaco modificador de la enfermedad

Sobre las bases conceptuales de respuesta terapéutica en las formas de espondiloartritis periférica, podemos considerar las siguientes definiciones de remisión de la enfermedad, actividad de la enfermedad y menor actividad clínica posible:

Recomendación N. 211 2012 **100 %**

Se recomienda utilizar las siguientes definiciones a la hora de evaluar la respuesta a un tratamiento.

- *Remisión de la enfermedad: ausencia de síntomas, signos y cualquier otro dato indicativo de actividad de la espondiloartritis.*
- *Actividad de la enfermedad: en las formas axiales, la presencia a los 3-4 meses de un BASDAI ≥4 y al menos uno de: VGP >4, dolor espinal nocturno >4, aumento de reactantes de fase aguda. En las formas periféricas, la persistencia de artritis y/o entensitis en ≥ 1 localización y al menos uno de: VGP >4, aumento de reactantes de fase aguda.*
- *Menor actividad clínica posible: BASDAI ≤2, VGP <2, alternativamente BASDAI, VGP y dolor espinal nocturno < 4.*

Adaptada de [109] Referencias [109] NE/GR: 4/D✓

8.6.4 Evidencias en terapia biológica sobre pacientes con espondiloartritis

ACTUALIZADA

PREGUNTA 139

¿QUÉ FAME BIOLÓGICOS PRESENTAN INDICACIÓN APROBADA EN NUESTRO SNS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ESPONDILOARTRITIS AXIAL?

Actualmente, todos los fármacos anti-TNF disponen de indicación en el tratamiento de la espondilitis anquilosante, y sólo IFX carece de la misma en el tratamiento de la EsA no radiográfica. El bloqueo de la IL17 también ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la espondilitis anquilosante y SCK también ha conseguido esta indicación[26,28,30-38,41].

Tabla 23 Principios activos con indicación en la EsA.

PRINCIPIO ACTIVO	ADMINISTRACIÓN DE REFERENCIA	MECANISMO DE ACCIÓN
Adalimumab	Vía subcutánea – semanas alternas. Dosis de 40 mg.	Anticuerpo monoclonal inhibidor del TNF
Certolizumab	Vía subcutánea – 400 mg en las semanas 0, 2 y 4 y después 200 mg cada 2 semanas o 400 mg cada 4 semanas según respuesta.	Fragmento Fab' de un anticuerpo humanizado recombinante contra el TNFα conjugado con polietilenglicol
Etanercept	Vía subcutánea – 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana	Proteína humana que inhibe el TNF
Golimumab	Vía subcutánea – 50 mg una vez al mes (ajustar dosis por peso)	Anticuerpo monoclonal inhibidor del TNF
Infliximab	Vial de perfusión intravenosa de 2h. Semana 0, 2 y 6 y después cada 6-8 semanas. Dosis de 5 mg/kg.	Anticuerpo monoclonal inhibidor del TNF
Secukinumab	Vía subcutánea – semana 0, 1, 2, 3 y 4 y después mensualmente. Dosis de 150 mg.	Anticuerpo monoclonal recombinante humano inhibidor de la interleucina 17A

No se incluye el nombre de la marca comercial.

NOTA: Esta es una tabla genérica. Para más detalle, consultar las fichas técnicas.

8.6.5 Criterios de elección de la terapia biológica en pacientes con espondiloartritis

ACTUALIZADA

PREGUNTA 140

¿CUÁNDO SE CONSIDERA INICIAR LA TERAPIA BIOLÓGICA EN ESPONDILOARTRITIS AXIAL NO RADIOGRÁFICA?

La terapia biológica se prescribe por el reumatólogo, en pacientes que presentan signos de mal pronóstico o no respuesta al tratamiento de 1ª línea con AINE [109].

En la ESPOGUÍA de 2009 se realizan las siguientes recomendaciones relacionadas con este tema:

- Recomendación 63. En los pacientes con espondiloartritis de predominio axial, están indicados los antiTNFα si, a los 3 meses de tratamiento con AINE, persiste un BASDAI ≥4 junto con al menos uno de los siguientes criterios: a) VGP ≥4; b) dolor nocturno ≥4; c) elevación de los RFA. Es fundamental en cualquier caso la opinión de un reumatólogo o médico experto en espondiloartritis [5, D, 87,1%)
- Recomendación 64. En las formas periféricas de las espondiloartritis, están indicados los anti-TNFα si, a pesar de tratamiento con al menos 2 AINE, SSZ (EA y Aps), u otros FAME (Aps) y tratamientos locales, persisten durante más de 3-4 meses artritis, o entesitis, además de una VGP≥ 4 y/o una VSG/PCR elevados, y en las formas poliarticulares puras, si el paciente presenta un DAS-28 ≥ 3,2 [5, D, 85,7%].

Recomendación N. 212 **83 %**

Se recomienda la utilización de terapia biológica con anti-TNF y anti-IL-17A en pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica activa (inflamación definida por PCR y/o RMN) refractarios a tratamiento con AINE.

Adaptada de [274] Referencias [274] NE/GR: ND*/A*

** Graduación según niveles de evidencia del Centro Oxford de Medicina basada en la evidencia CEBM (fuente de la recomendación)*

Recomendación N. 213 **83 %**

La elección del anti-TNF (original o biosimilar), será responsabilidad del reumatólogo, en función de su criterio y de las circunstancias particulares de cada paciente, pero no basándose en criterios solo económicos.

Adaptada de - Referencias [154,309] NE/GR: 4/D

PREGUNTA 141
¿CUÁNDO SE CONSIDERA INICIAR LA TERAPIA BIOLÓGICA EN ESPONDILOARTRITIS?

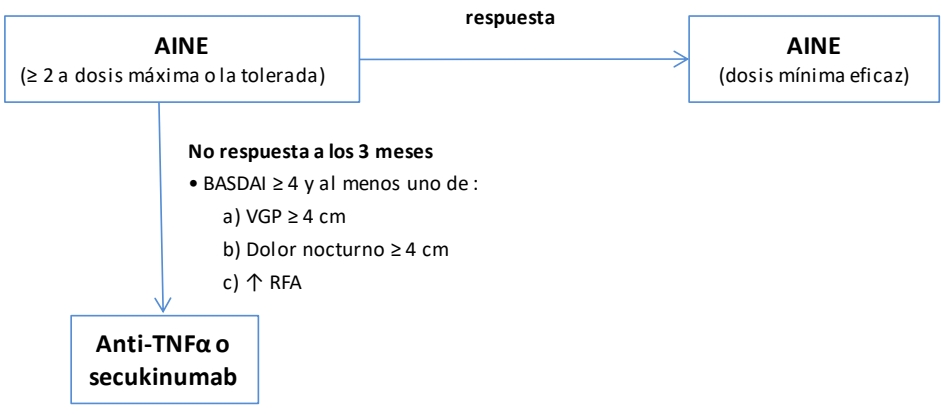
El criterio dependerá en gran medida de la forma clínica en la que se exprese la espondiloartritis.

En los pacientes con espondiloartritis de predominio axial:

Recomendación N. 214 **100 %**

En los pacientes con espondiloartritis de predominio axial, están indicados los biológicos tras fracaso al tratamiento con AINE.

Adaptada de - Referencias [109,274] NE/GR: 4/D



Abreviaturas: AINE= antiinflamaorio no esteroideo; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; VGP= valoración global del paciente de la enfermedad; RFA = reactantes de fase aguda; cm=centímetro

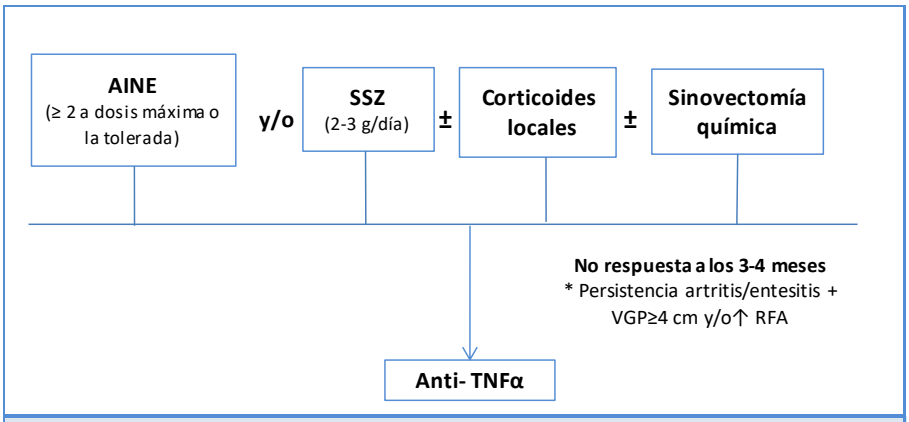
En la espondiloartritis de predominio periférico:

Recomendación N. 215 **100 %**

En las formas periféricas de las espondiloartritis, están indicados los anti-TNFα (originarios o biosimilares) si, a pesar de tratamiento con al menos 2 AINE, SSZ (EA y APs), u otros FAME (APs) y tratamientos locales, persisten durante más de 3-4 meses artritis, o entesitis, además de una VGP≥ 4 y/o una VSG/PCR elevados, y en las formas poliarticulares puras, si el paciente presenta un DAS-28 ≥ 3,2.

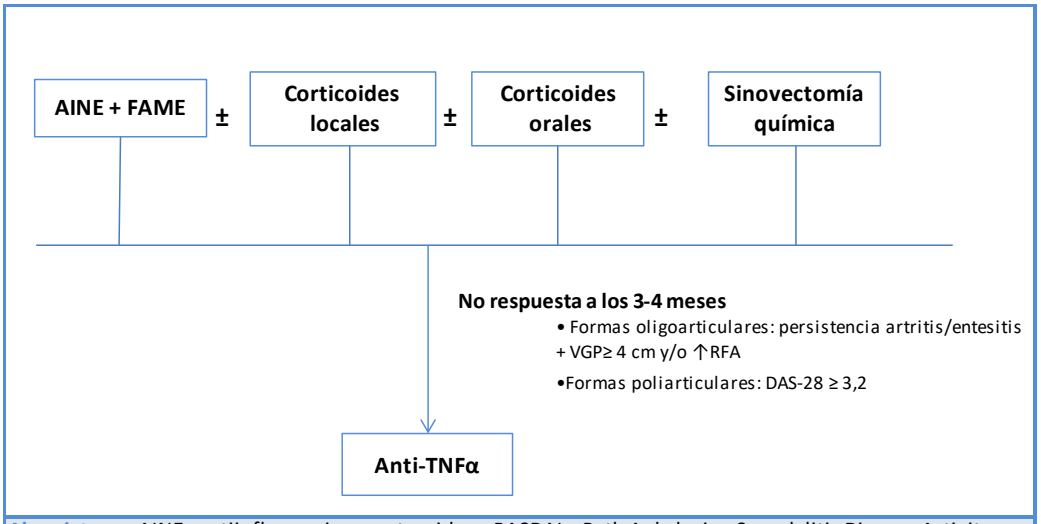
Adaptada de [109] Referencias [109] NE/GR: 4/D

Formas periféricas:



Abreviaturas: AINE= antiinflamaorio no esteroideo; SSZ=sulfasalacina; VGP= valoración global del paciente de la enfermedad; RFA= reactantes de fase aguda; cm=centímetros; g=gramo.

Formas oligoarticulares-poliarticulares:



Abreviaturas: AINE= antiinflamaorio no esteroideo ; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; VGP= valoración global del paciente de la enfermedad; RFA= reactantes de fase aguda; cm= centímetro; FAME=fármaco modificador de la enfermedad

VIGENTE

Recomendación N. 216 **100 %**

Se recomienda el uso de cualquiera de los anti-TNFα (originarios o biosimilares), con indicación en espondiloartitis, en pacientes que expresen una espondiloartitis refractaria a AINE y a otros tratamientos sintomáticos (analgésicos, infiltraciones locales de glucocorticoides), en las formas axiales y aquéllos que expresen resistencia a los AINE, FAME convencionales y tratamientos sintomáticos (analgésicos, infiltraciones locales de GC, sinovioertesis) en las formas periféricas.

Adaptada de [109] Referencias [109] NE/GR: 1++/A

En algunos casos las recomendaciones especifican las opciones de tratamiento más concretas antes de considerar el uso de anti-TNF.

Recomendación N. 217	100 %
En las espondiloartritis se recomienda el uso de AINE, fisioterapia y ortesis como tratamientos de elección en las entesitis. Las infiltraciones locales de glucocorticoides se pueden considerar en casos refractarios/intolerancia a AINE. Si todo lo anterior falla se puede considerar el uso de tratamiento biológico.	
Adaptada de [109] Referencias [109]	NE/GR: 2B/4* / B/C*

** Graduación según niveles de evidencia del Centro Oxford de Medicina basada en la evidencia CEBM (fuente de la recomendación)*

Ante la no respuesta a un anti-TNF:

Recomendación N. 218	100 %
Los pacientes con espondiloartritis y afectación axial que no han respondido a un anti-TNFα pueden cambiar a un segundo anti-TNFα o secukinuamb.	
Adaptada de [109] Referencias [109]	NE/GR: 2+/C

PREGUNTA 142

¿QUÉ CRITERIOS DEBEN CONSIDERARSE PARA ELEGIR EL BIOLÓGICO CONCRETO, AL INICIAR EL TRATAMIENTO CON FAMEb EN PACIENTES CON EsA?

Como ocurre en otras patologías reumáticas, no existen evidencias que permitan avalar la superioridad de cualquiera de los agentes biológicos con indicación en espondiloartritis.

Dadas sus diferentes estructuras, antigenicidad y mecanismos de acción, la falta de respuesta a uno de los fármacos no implica necesariamente la ineficacia de otro. Existen algunas series de casos que muestran evidencias en las que este aspecto se ratifica, tanto en espondiloartritis, como en otras patologías inflamatorias crónicas[310-313].

Conclusión N. 219	100 %
No hay datos que avalen la superioridad de un biológico sobre otro, por lo que la elección dependerá del criterio médico y de las circunstancias particulares de cada paciente (comorbilidades).	
Adaptada de - Referencias [109]	NE: 5

Recomendación N. 220	83 %

Se recomienda el uso de cualquiera de los biológicos con indicación en las espondiloartritis refractaria a AINE y a otros tratamientos sintomáticos (analgésicos, infiltraciones locales de glucocorticoides), en las formas axiales, y aquellos que expresen resistencia a los AINE, FAME convencionales, analgésicos, infiltraciones locales de glucocorticoides, sinoviortesis en las formas periféricas.

Adaptada de - Referencias [109] NE/GR: ND*/A*

*ND: no disponible; * Graduación según niveles de evidencia del Centro Oxford de Medicina basada en la evidencia CEBM (fuente de la recomendación)*

PREGUNTA 143

¿QUÉ PRINCIPIOS Y FUNDAMENTOS DEBEN CONSIDERARSE ANTE LA ELECCIÓN DE CUALQUIER AGENTE BIOLÓGICO?

Dado que las evidencias científicas son las que asientan la confianza de uso de estos agentes biológicos en los especialistas que las prescriben, no se debe olvidar la importancia de considerar ciertos requisitos, principios y fundamentos que son la base de la elección de uno u otro agente[57]:

Recomendación N. 221	100 %

La elección del anti-TNF, debe estar asentada en:

1. *La indicación por ficha técnica.*
2. *La situación clínica y condiciones generales del paciente.*
3. *La experiencia clínica del médico prescriptor.*
4. *La aceptación informada del paciente, en cuanto a riesgos e impacto potencial en las comorbilidades y salud general del individuo.*

Adaptada de [57] Referencias [57] NE/GR: 4/D

8.6.5.1 Contraindicación y condiciones clínicas previas a la terapia biológica en pacientes con espondiloartritis.

En términos generales, ya se ha incidido en el primer apartado de los resultados del consenso, que hace referencia a los aspectos comunes en el manejo de la terapia biológica independientemente de la patología. Sin embargo, creemos que es conveniente revisarlo, para una mejor comprensión de los comentarios que puedan surgir en las recomendaciones de este apartado dedicado a la terapia biológica en espondiloartritis.

Complementando este apartado, a continuación se revisan algunos aspectos que, aunque pudieran ser genéricos, presentan también connotaciones específicas de la enfermedad espondiloartritis y en ocasiones reforzarán los criterios comentados en el apartado de recomendaciones generales. Incidiendo en la necesidad de informar al paciente, recordar de forma específica:

VIGENTE

PREGUNTA 144

¿QUÉ ASPECTOS SE DEBEN CONSIDERAR RESPECTO A LA REVISIÓN DEL TRATAMIENTO PREVIO DE UN PACIENTE ANTES DE INICIAR TRATAMIENTO CON AGENTES BIOLÓGICOS?

VIGENTE

Recomendación N. 222	100 %
En los pacientes con espondiloartritis que se considere no han seguido un tratamiento correcto, previo a la indicación de un anti-TNFα, este debe reiniciarse/completarse correctamente.	
Adaptada de [109]	Referencias [109] NE/GR: 4/D

VIGENTE

Recomendación N. 223	100 %
En el caso particular de los pacientes en los que la espondiloartritis hubiese entrado en remisión con un FAME concreto, se hubiese suspendido este 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 agentes biológicos.	
Adaptada de [109]	Referencias [109] NE/GR: 4/D

NUEVA NEW

PREGUNTA 145

EN EsA, ¿ES NECESARIO DESCARTAR UNA EII ANTES DE INICIAR UN TRATAMIENTO CON UN FAMEb EN LAS ESPONDILOARTRITIS NO ASOCIADAS A EIIC (ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL CRÓNICA)?

Esta misma pregunta ha sido respondida en el bloque de APs (P111). Sus conclusiones y recomendaciones son válidas para este apartado. Ver apartado correspondiente.

PREGUNTA 146

EN CASO DE COEXISTENCIA DE EII Y EsA, ¿QUÉ FÁRMACOS BIOLÓGICOS SERÁN DE UTILIZACIÓN PREFERENTE?

Esta misma pregunta ha sido respondida en el bloque de APs (P115). Sus conclusiones y recomendaciones son válidas para este apartado. Ver apartado correspondiente.

8.6.6 Monitorización

Las características generales que se deben considerar en la monitorización de las terapias biológicas, han sido explicadas en el apartado inicial de las recomendaciones. Por lo que a continuación únicamente se hace referencia a aquellos aspectos que complementan las informaciones ya referidas o aspectos más específicos de los pacientes diagnosticados de espondiloartritis.

PREGUNTA 147

¿ES CONVENIENTE INTENSIFICAR LA MONITORIZACIÓN HABITUAL DE UNA TERAPIA BIOLÓGICA EN PACIENTES ANCIANOS?

Aunque una exhaustiva información al paciente siempre ayudará a concienciar a éstos, sobre los criterios de vigilancia y alerta que deben considerar al iniciar un terapia con agentes biológicos, se ha de insistir en una actitud más específica de observación y monitorización en los pacientes ancianos, cuyas capacidades pueden estar disminuidas como consecuencia de la edad[109].

Recomendación N. 224	100 %
En los ancianos con espondiloartritis y tratamientos inmunosupresores se monitorizará de forma especialmente estricta la posible aparición de eventos adversos, con especial atención a las infecciones, neoplasias, insuficiencia cardiaca y la interacción con sus fármacos habituales.	
Adaptada de [109] Referencias [109]	NE/GR: 4/D

PREGUNTA 148

¿QUÉ PERIODICIDAD SE CONSIDERA ADECUADA PARA CONSTATAR LA RESPUESTA A LA TERAPIA BIOLÓGICA EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE ESPONDILOARTRITIS AXIAL?

Aunque no existen criterios estrictos respecto a la frecuencia del seguimiento clínico-terapéutico, se pueden establecer recomendaciones basadas en opinión de expertos[314,315].

Recomendación N. 225	100 %
Se recomienda evaluar la respuesta a la terapia biológica en la espondiloartritis axial inicialmente cada 1-3 meses hasta alcanzar el objetivo terapéutico y, posteriormente, cada 3-6 meses.	
Adaptada de - Referencias [314,315]	NE/GR: 4/D

PREGUNTA 149

¿QUÉ DATOS SE CONSIDERAN FUNDAMENTALES PARA UN ADECUADO SEGUIMIENTO DEL PLAN TERAPÉUTICO CON AGENTES BIOLÓGICOS?

Recomendación N. 226	100 %
El seguimiento de un paciente con espondiloartritis debe estar sistematizado e incluir la recogida de datos socio-laborales, clínicos, analíticos, radiológicos y de respuesta/toxicidad del tratamiento.	
Adaptada de [109] Referencias [109]	NE/GR: 4/D

Tabla 24 Variables mínimas a recoger durante el seguimiento en las espondiloartritis

ÁREA	DESCRIPCIÓN	VARIABLES	PERIODICIDAD
Socio-económico	- Situación laboral - Apoyo psico-social y familiar	- Incapacidad laboral temporal, permanente	- En cada visita
Clínica y exploración	- Evolución de manifestaciones previas	- Dolor espinal global y nocturno*	- En cada visita
	- Aparición de nuevas manifestaciones	- Valoración global del paciente y del médico*	
	- Manifestaciones clínicas actuales:	- BASDAI	
	• Generales (astenia, anorexia, malestar, pérdida de peso, fiebre)	- BASFI	
	• Articulares y de partes blandas	- Recuento articular (44-78)	
	Actividad	- Índice de entesitis validado**	
	Función	- Dactilitis	
	• Extrarticulares *	- Distancia dedo-suelo, rotación cervical, distancia occipucio-pared y trago-pared, expansión torácica, test de Schöber, flexión lateral de columna, distancia intermaleolar	
Analítica		- Hemograma - Bioquímica - Orina - VSG, PCR	- Si FAME, anti-TNF o fármacos tóxicos cada 2-4 meses
Radiología	- Radiografía simple de columna, sacroiliacas, articulaciones periféricas	- mSASSS	- Anual a los 3 primeros años y posteriormente cuando se estime oportuno
		- BASRI	
		- Índice de Sharp-van der Heijde modificado para Aps	
Tratamiento	- Eficacia y toxicidad	- Ver capítulo de tratamiento	- En cada visita

* Escala horizontal de 1-10 con descriptores numéricos (alternativamente escala analógica visual). ** Índice de MASES, San Francisco, Berlín, etc. Abreviaturas: BASDAI= Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI= Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; Aps=artritis psoriásica; BASRI= Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index; FAME= fármacos modificadores de la enfermedad; VSG= velocidad de sedimentación globular; PCR= proteina C reactiva

Recomendación N. 227 2012 **100 %**

En todas las evaluaciones de los pacientes con espondiloartritis se deberán recoger un conjunto mínimo de parámetros (que pueden variar en función de la espondiloartritis de base) que permitan evaluar la actividad inflamatoria, función, daño estructural y toxicidad y respuesta al tratamiento, existiendo otros dominios de la enfermedad que serán optativos a la hora de evaluar al paciente.

Adaptada de [109] Referencias [109] NE/GR: 4/D

Tabla 25 Dominios básicos y optativos e instrumentos de evaluación

ÁREA	DOMINIO	MEDIDA/ INSTRUMENTO
Básicos		
Actividad	Dolor espinal (general y nocturno)	Escala horizontal con descriptores numéricos (1-10)
	Valoración global del paciente	Escala horizontal con descriptores numéricos (1-10)
		BASDAI
	Valoración global del médico	Escala horizontal con descriptores numéricos (1-10)
	Fatiga	Escala horizontal con descriptores numéricos (1-10)
	Recuento articular	Recuento del 44, 78/76 ó 68/66 ó 28 articulaciones
	Entesitis	Índice validado (MASES, San Francisco, Berlín, etc…)
	Dactilitis	Presente/ausente y aguda/crónica
	Reactantes de fase aguda	VSG, PCR
	Rígidez espinal	Escala horizontal con descriptores numéricos (1-10)
Función	Movilidad espinal	Expansión torácia
		Test de Schöber
		Distancia occipucio-pared
		Rotación cevical
		Flexión lateral de columna
	Función general	BASFI
		HAQ
Daño estructural	Rayos X	Escala basada en los criterios de Nueva York (articulaciones sacroilíacas)
		mSASSS (columna) o BASRI (columna y cadera)
		Índice de Sharp y van der Heijde modificado para Aps
Tratamiento	Respuesta y toxicidad	Ver capítulo de tratamiento
Optativos		
	- Calidad de vida	SF-12, SF-36, ASQoL, PsAQoL
	- Costes	
	- Mortalidad	

2012

PREGUNTA 150

¿QUÉ CONDICIONES SON RECOMENDABLES EN EL REGISTRO DE DATOS DE SEGUIMIENTO?

Las nuevas tecnologías han supuesto una revolución en el ámbito de la información, que también ha afectado al sistema sanitario. La posibilidad de aplicarlas al ámbito sanitario, no sólo está mejorando la información disponible y el tiempo de acceso, sino que está revolucionando las capacidades de registro controlado y, por tanto, está optimizando las capacidades de análisis e investigación del propio entorno sanitario. Es por ello, que resulta altamente recomendable sistematizar la información mediante formularios diseñados a tal fin, además de utilizar los formatos electrónicos, para un registro más preciso y actualizado.

Recomendación N. 228	100 %

Se recomienda utilizar formularios específicos que faciliten la recogida sistemática de datos de los pacientes con espondiloartritis, preferiblemente en formato electrónico.

Adaptada de [109] Referencias [109] NE/GR: 4/D

8.6.7 Toma de decisiones una vez iniciada la terapia biológica

PREGUNTA 151

¿QUÉ ACTITUD SE PUEDE ADOPTAR ANTE EL FRACASO TERAPÉUTICO CON UN AGENTE ANTI-TNFα?

En pacientes con EsA que han fallado a un anti-TNF previo, el tratamiento con un segundo anti-TNF o con anti-IL17 (SCK) es eficaz en un porcentaje elevado de pacientes, lo que justifica el cambio. La respuesta clínica es habitualmente inferior a la que experimentan los pacientes que reciben un primer biológico, en especial si ha habido fallo primario de respuesta a anti-TNF [313-322].

Recomendación N. 229	100 %

En los pacientes con EsA que presenten fracaso terapéutico a un primer agente anti- TNFα administrado en las condiciones adecuadas, se recomienda tratamiento con otro anti-TNF o con un anti-IL17 (secukinumab).

Adaptada de - Referencias [313-322] NE/GR: 4/D

PREGUNTA 152
¿CÓMO VALORAMOS LA RESPUESTA TERAPÉUTICA EN LA FORMA AXIAL?

Para valorar la respuesta terapéutica en las formas axiales de las espondiloartitis, se recomienda emplear índices compuestos que reflejen de una manera global la actividad de la enfermedad. Tradicionalmente, el índice empleado ha sido el *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI), pero tiene la limitación de ser un índice completamente subjetivo. El *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (ASDAS), que incluye tanto variables subjetivas como una variable objetiva de inflamación, es el índice actualmente recomendado por la mayoría de expertos para monitorizar la actividad de la enfermedad[314,323].

Se considera respuesta terapéutica: a) una disminución del BASDAI del 50%[324], o una disminución absoluta de más de 2 puntos respecto a los valores previos, o b) disminución del ASDAS ≥ 1,1 (mejoría clínicamente importante)[325]. Si esto no es posible, se considerará como respuesta mínimamente aceptable para mantener el fármaco una mejora del 20% respecto a la situación basal previa a iniciar el tratamiento biológico[314]. En todos los casos se tendrá en cuenta la opinión del médico basada en su experiencia y la opinión del paciente a la hora de decidir continuar o no con el tratamiento.

Recomendación N. 230 **92 %**

En los pacientes con EsA, se considerará respuesta terapéutica una disminución del BASDAI del 50% o una disminución absoluta de más de 2 puntos respecto a los valores previos, o una disminución del ASDAS ≥1,1. Si la respuesta alcanzada es <20% en el BASDAI, se valorará suspender el 2º agente biológico, teniendo en cuenta la opinión tanto del paciente como del médico.

Adaptada de - Referencias [314,324,325] NE/GR: 4/D

Recomendación N. 231 **100%**

En los pacientes con EsA, si con el resto de opciones en terapia anti-TNFα la respuesta alcanzada es < 50% pero >20% en el BASDAI y en la VGP, dado que ya se habrían utilizado las opciones terapéuticas más eficaces actualmente disponibles, 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.

Adaptada de [109] Referencias [109] NE/GR: 4/D

PREGUNTA 153

¿QUÉ CONSIDERACIONES SE HAN DE TENER EN CUENTA ANTE LA RETIRADA DE LA TERAPIA BIOLÓGICA?

Recomendación N. 232	100 %
En la terapia de medio y largo plazo con FAME en general y con terapias biológicas en particular, la retirada de la medicación aumenta el riesgo de exacerbaciones y progresión de la enfermedad.	
Adaptada de [54] Referencias [54]	NE/GR: 2++/B

8.6.7.1 Situaciones clínicas específicas en la terapia biológica

PREGUNTA 154

¿QUÉ ACTITUD CONSIDERAR ANTE LA UVEÍTIS ANTERIOR AGUDA (UAA) ASOCIADA A LA TERAPIA BIOLÓGICA EN PACIENTES CON EsA?

Recomendación N. 233	100 %
Se recomienda la colaboración interdisciplinar entre oftalmólogos y reumatólogos, preferiblemente de forma conjunta, en unidades de uveítis para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con espondiloartritis y uveítis.	
Adaptada de [109] Referencias [109]	NE/GR: 4/D

PREGUNTA 155

¿EN QUÉ SITUACIONES SE DEBE CUESTIONAR LA TERAPIA BIOLÓGICA EN PACIENTES CON UVEÍTIS ANTERIOR AGUDA?

Recomendación N. 234	100 %
Se recomienda que los pacientes con espondiloartritis que presentan más de 3 brotes de UAA al año deban seguir tratamiento con sulfasalazina o metotrexato. No se recomienda de entrada el tratamiento con terapias biológicas.	
Adaptada de [109] Referencias [109]	NE/GR: 4/D

Aunque no se dispone de evidencias suficientemente consistentes respecto a la posibilidad de iniciar directamente tratamiento con agentes biológicos en los casos de pacientes con espondiloartritis que

presentan más de 3 brotes de UAA al año, existe en la comunidad científica una discusión abierta al respecto.

8.6.8 Particularidades en la gestión

La identificación precoz de los pacientes, es fundamental para un mejor control de la enfermedad, que permita minimizar el impacto funcional y social sobre la persona y su familia, así como minimizar el impacto del coste sanitario y laboral sobre la sociedad. Sin embargo, son bien conocidas las dificultades existentes, en conseguir una adecuada orientación diagnóstica, dado que muchos de estos casos al iniciarse con una clínica inespecífica, tienden a confundirse con patologías comunes y tan prevalentes como la lumbalgia.

En este contexto se hace necesario promover algunos procesos sanitarios que mejoren las condiciones actuales de abordaje asistencial, haciéndolo más eficiente en el futuro. Entre otras medidas, sería conveniente desarrollar la formación continuada en los médicos de atención primaria y poner en marcha procesos de interconsulta eficientes entre los reumatólogos y los médicos de atención primaria, como ya se está desarrollando en algunas áreas asistenciales. El objetivo sería conseguir criterios claros de derivación asistencial y un diagnóstico orientado en fases más precoces de la enfermedad[109].

2012

Recomendación N. 235 **100 %**

Se recomienda generar e implantar actividades/estrategias/planes que fomenten el conocimiento en la espondiloartritis y la colaboración entre médicos de atención primaria y reumatólogos para establecer criterios de derivación de estos pacientes adecuados.

Adaptada de [109] Referencias [109] NE/GR: 4/D

2012

Recomendación N. 236 **100 %**

Se recomienda que el reumatólogo vigile y controle la comorbilidad asociada a las espondiloartritis, para lo que contará con la colaboración del médico de atención primaria y, en caso necesario, de otros especialistas, y procurará la participación activa del propio enfermo.

Adaptada de [109] Referencias [109] NE/GR: 4/D

2012

Recomendación N. 237 **100 %**

Se recomienda derivar al reumatólogo lo antes posible a aquellos pacientes menores de 45 años con: lumbalgia inflamatoria, artritis asimétrica preferentemente en miembros inferiores, entesitis, dactilitis, raquialgia o artralgias, a las que se añada, alguna de las siguientes condiciones clínicas: psoriasis, EII, uveítis anterior, historia familiar de espondiloartritis, psoriasis, la asociación EII o uveítis anterior, sacroilitis radiográfica o HLAB27+.

Adaptada de [109] Referencias [109] NE/GR: 4/D

Algunas experiencias clínico-asistenciales publicadas ya apuntan la importancia de un abordaje multidisciplinar en estos pacientes[326,327]. Entre otros aspectos el rol de la enfermería ha permitido avanzar significativamente, no únicamente en actividades asistenciales complementarias, en las que su especial sensibilidad ha mejorado la confianza de los propios pacientes, sino que también se ha desarrollado la capacidad de los propios reumatólogos en ámbitos tan fundamentales como la información al paciente, la observación clínica y la investigación.

La SER recomienda que exista una enfermera cada 3 consultas de reumatología[328]. En este contexto, la enfermera puede desarrollar parte de su actividad de forma directa con el paciente y su enfermedad (evaluándolo clínicamente, administrando tratamiento, monitorización del mismo, etc.), pero también actuando como un enlace entre el paciente y su reumatólogo, otros profesionales médicos, asociaciones de pacientes, organismos oficiales, etc.

Recomendación N. 238 2012 **100 %**

Se recomienda que en los cuidados reumatológicos de los pacientes con espondiloartritis esté incluido el proporcionado por el personal de enfermería.

Adaptada de [109] Referencias [109] NE/GR: 4/D

En la actualidad, existe un acuerdo general respecto a la importancia que la actividad física supone para pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas del aparato locomotor, favoreciendo la movilidad permitida, adaptando la movilidad disponible a los procesos de actividad cotidiana e incluso laboral, disminuyendo la percepción clínica de la propia inflamación, favoreciendo un perfil psicológico de mejor adaptación a los condicionantes de la enfermedad y, en definitiva, mejorando la percepción de bienestar de los pacientes[329].

Recomendación N. 239 2012 **100 %**

Los programas de ejercicios deben ser una parte importante del tratamiento de la espondiloartritis ya que mejoran la función física, la sensación global de bienestar y la flexibilidad.

Adaptada de [109] Referencias [109] NE/GR: 4/D

Cada vez disponemos de más datos sobre la importancia de una actividad física regular, fundamentalmente de tipo aeróbico, en todo tipo de personas[330,331]. Una reciente revisión[332], concluye que la actividad física regular ha demostrado numerosos beneficios para la salud. Sin embargo, es importante tener cuenta que muchos de los efectos positivos del ejercicio aeróbico sólo se manifiestan tras un periodo prolongado de actividad física regular, como muestran los resultados de uno de los EC más importantes sobre ejercicios realizado en 154 pacientes con EA[333].

Recomendación N. 240 2012 **100 %**

En fases iniciales se recomienda un programa de ejercicio aeróbico. Cuando el paciente asocia limitación parcial de la movilidad se deben añadir ejercicios de estiramiento. En los casos que progresan a anquilosis se pueden combinar ejercicios aeróbicos y de fortalecimiento.

Adaptada de [109] Referencias [330-333] NE/GR: 1+/1++ / B/A

Tabla 26 Intervenciones/estrategias que favorecen el cumplimiento del ejercicio pautado.

	INTERVENCIÓN/ ESTRATEGIA	COMENTARIO/ACLARACIÓN
1	Informar claramente de los objetivos y beneficios del ejercicio	Parece un requisito esencial crear la expectativa en el paciente de que los programas de ejercicios pueden ayudarle a mejorar
2	Monitorizar el cumplimiento y la tolerancia	Preguntar sobre el nivel de actividad física, los obstáculos que encuentra para realizar ejercicio
3	Simplificar las recomendaciones	Se ha demostrado que algo tan simple como el número de veces que el paciente tiene que tomar una medicación determina el cumplimiento. Programas con un número limitado de ejercicios y sencillos tendrán más probabilidades de mantenerse en el tiempo
4	Vincular el ejercicio a un hábito cotidiano	Ayudar al paciente a que lo integre en su rutina diaria
5	Enseñar el ejercicio de forma directa y didáctica	La instrucción directa por un profesional (habitualmente un fisioterapeuta) parece ser un factor importante. Utilizar el material complementario (sobre todo folletos en los que predominen los dibujos) también parece útil
6	Acceso fácil y gratuito a instalaciones y recursos comunitarios que faciliten la realización de los programas de ejercicios	Aquí pueden jugar un gran papel las asociaciones de enfermos

También podemos destacar otras terapias complementarias, como es el caso de las terapias físicas[334,335].

Recomendación N. 241 2012 **100 %**

La aplicación de agentes físicos (TENS, termoterapia, etc.) en regiones sintomáticas puede mejorar el dolor y la sensación de rigidez en algunos pacientes.

Adaptada de [109] Referencias [334,335] NE/GR: 1+/2++ / B/C

Otras particularidades que pueden afectar a estos pacientes, hacen referencia a la idoneidad de realizar manipulaciones vertebrales, en las que la literatura disponible es controvertida y existe poca rigurosidad metodológica para extraer consecuencias claras al respecto. Sin embargo, las recomendaciones más especializadas apuntan la contraindicación de las mismas, especialmente en pacientes de edad avanzada, con inflamación activa y/o columnas rígidas, que presentan inestabilidad y fragilidad[109]. En este contexto se han comunicado complicaciones como la lesión medular alta por fracturas o por luxaciones en los segmentos medios o bajos del cuello[336,337] o agravamiento por una fractura de apófisis transversa de una mielopatía cervical incompleta previa[338].

Recomendación N. 242 2012 **100 %**

Las manipulaciones vertebrales están absolutamente contraindicadas en aquellos pacientes, sobre todo de edad media o avanzada, con EA evolucionada, que presenten inflamación activa y/o columnas rígidas o poco flexibles y/o frágiles o inestables.

Adaptada de [109] Referencias [336-338] NE/GR: 2+/C

Respecto a la terapia ocupacional se ha publicado algún estudio aleatorizado controlado con pacientes con EA, en los que la intervención basada en el tratamiento farmacológico y la terapia ocupacional durante 4 meses parecían tener efectos sinérgicos favorables sobre el dolor, la función y la discapacidad. La terapia ocupacional, con un enfoque integral y de forma individual, incluyó información sobre la EA y su tratamiento, normas de protección articular y conservación de energía, instrucciones sobre posturas y consejos sobre posicionamiento, recomendaciones para efectuar adaptaciones domiciliarias, consejos sobre actividades de ocio y trabajo y ejercicios domiciliarios. Sobre esta base la terapia ocupacional se puede considerar como una herramienta valiosa, cuando la EA está estable y bien controlada, para mejorar el estado de salud de los pacientes[339].

Recomendación N. 243 2012 **100 %**

La terapia ocupacional y la prescripción de ayudas técnicas pueden estar indicadas en casos avanzados cuando los déficits existentes empiezan a originar algún tipo de limitación funcional para efectuar adecuadamente las actividades cotidianas.

Adaptada de [109] Referencias [339] NE/GR: 1+/B

En definitiva, el enfoque terapéutico más eficaz suele mostrar el uso de estrategias que aumenten el cumplimiento, este hecho es constatable observando los grados de cumplimiento terapéutico alcanzados durante los ensayos clínicos[340,341], por el mero hecho de incluir una actitud de mayor supervisión hacia el paciente por el médico, o por la influencia sobre el paciente de instrumentos de seguimiento utilizados en ese contexto. Aunque esta evidencia empírica es percibida por los especialistas, no existen estudios rigurosos, que se hayan planteado esta hipótesis como objetivo, aunque si se pueden extrapolar estas conclusiones a partir de la mera observación sobre estudios de series de casos[342-344].

Recomendación N. 244 2012 **100 %**

Para conseguir la máxima eficacia se deben emplear estrategias para aumentar el cumplimiento (educación, supervisión inicial, asociaciones de pacientes, etc.).

Adaptada de [109] Referencias [342-344] NE/GR: 2+/C

9 BIBLIOGRAFÍA

1. Wright V, Amos R. Do drugs change the course of rheumatoid arthritis? Br Med J 1980;280:964-6.

2. Kirwan JR, Currey HL. Rheumatoid arthritis: disease-modifying antirheumatic drugs. Clin Rheum Dis 1983;9:581-99.

3. Amos RS, Constable TJ, Crockson RA, Crockson AP, McConkey B. Rheumatoid arthritis: relation of serum C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rates to radiographic changes. Br Med J 1977;1:195-7.

4. Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clin 2010;6:23–36.

5. Lard LR, Visser H, Speyer I, et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. Am J Med 2001;111:446-51.

6. Nell VP, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2004;43:906-14.

7. Quinn MA, Conaghan PG, Emery P. The therapeutic approach of early intervention for rheumatoid arthritis: what is the evidence? Rheumatology (Oxford) 2001;40:1211-20.

8. Boers M. Understanding the window of opportunity concept in early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2003;48:1771-4.

9. López G. Racionalizar y optimizar el gasto sanitario, clave de la aportación de la economía de la salud al bienestar social. Discurso de ingreso del autor a la Real Academia de Medicina de Cataluña 2002.

10. Alderson LJ, Alderson P, Tan T. Median life span of a cohort of National Institute for Health and Care Excellence clinical guidelines was about 60 months. J Clin Epidemiol 2014;67:52-5.

11. Martinez Garcia L, Sanabria AJ, Garcia Alvarez E, et al. The validity of recommendations from clinical guidelines: a survival analysis. CMAJ 2014;186:1211-9.

12. Neuman MD, Goldstein JN, Cirullo MA, Schwartz JS. Durability of class I American College of Cardiology/American Heart Association clinical practice guideline recommendations. JAMA 2014;311:2092-100.

13. Shekelle PG, Ortiz E, Rhodes S, et al. Validity of the Agency for Healthcare Research and Quality clinical practice guidelines: how quickly do guidelines become outdated? JAMA 2001;286:1461-7.

14. Becker M, Neugebauer EA, Eikermann M. Partial updating of clinical practice guidelines often makes more sense than full updating: a systematic review on methods and the development of an updating procedure. J Clin Epidemiol 2014;67:33-45.

15. Vernooij RW, Sanabria AJ, Sola I, Alonso-Coello P, Martinez Garcia L. Guidance for updating clinical practice guidelines: a systematic review of methodological handbooks. Implementation science : IS 2014;9:3.

16. Alonso-Coello P, Martinez Garcia L, Carrasco JM, et al. The updating of clinical practice guidelines: insights from an international survey. Implementation science : IS 2011;6:107.

17. Burgers JS, Grol R, Klazinga NS, Makela M, Zaat J, Collaboration A. Towards evidence-based clinical practice: an international survey of 18 clinical guideline programs. International journal for quality in health care : journal of the International Society for Quality in Health Care / ISQua 2003;15:31-45.

18. Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico [Internet]. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2007. (Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS Nº 2006/0I) [consultado 24/02/2016]. Disponible en: http://portal.guiasalud.es/emanuales/elaboracion/index-02.html.

19. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Actualización del Manual Metodológico. http://portal.guiasalud.es/emanuales/elaboracion_2/?capitulo=13.

20. Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Oxford. Levels of Evidence and Grades of Recommendation. Disponible en: http://www.cebm.net/index.aspx?o=1047.

21. 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.

22. Juan Mas A. La terapia biológica en las enfermedades reumáticas. Medicina Balear – Vol 23, núm. 3, 11-16. ISSN 1579-5853. 2008.

23. Grigor C, Capell H, Stirling A, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. Lancet 2004;364:263-9.

24. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, Aletaha D, Landewe R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis 2014;73:3-5.

25. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis 2017;76:960-77.

26. Sanmartí R, García-Rodríguez S, Álvaro-Gracia JM, et al. Actualización 2014 del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatología Clínica 2015;11:279-94.

27. Ficha técnica de Orencia. at https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/07389008/FT_07389008.pdf.)

28. Ficha técnica de Humira. at https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/103256020/FT_103256020.html.pdf.)

29. Ficha técnica de Kineret. at https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/02203002/FT_02203002.pdf.)

30. Ficha técnica de Cimzia. at https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/09544001/FT_09544001.html.pdf.)

31. Ficha técnica de Benepali. at https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151074005/FT_1151074005.pdf.)

32. Ficha técnica de Enbrel. at https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/99126003/FT_99126003.html.pdf.)

33. Ficha técnica de Erelzi. at https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171195003/FT_1171195003.pdf.)

34. Ficha técnica de Simponi. at https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/109546005/FT_109546005.pdf.)

35. Ficha técnica de Flixabi. at https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1161106001/FT_1161106001.pdf.)

36. Ficha técnica de Inflectra. at https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/113854001/FT_113854001.pdf.)

37. Ficha técnica de Remicade. at https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/99116001/FT_99116001.pdf.)

38. Ficha técnica de Remsima. at https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/13853001/FT_13853001.pdf.)

39. Ficha técnica de Mabthera. at https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/98067001/FT_98067001.pdf.)

40. Ficha técnica de Truxima. at https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1161167001/FT_1161167001.pdf.)

41. Ficha técnica de Cosentyx. at https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114980003/FT_114980003.pdf.)

42. Ficha técnica de RoActemra. at https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/108492007/FT_108492007.pdf.)

43. Ficha técnica de Stelara. at https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/108494005/FT_108494005.pdf.)

44. Carmona L, Gomez-Reino J, Gonzalez-Gonzalez R. Registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas (BIOBADASER): informe de la situación a 14 de enero de 2005. Reumatol Clin 2005;1:95-111.

45. GUIPCAR Group. Clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain. Madrid: Spanish Society of Rheumatology; 2007 Mar. Actualización 2011.

46. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). J Rheumatol 2003;30:2563-71.

47. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. Arthritis Rheum 2002;46:1443-50.

48. Strangfeld A, Listing J, Herzer P, et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. JAMA 2009;301:737-44.

49. Khanna D, McMahon M, Furst DE. Safety of tumour necrosis factor-alpha antagonists. Drug Saf 2004;27:307-24.

50. Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. Ann Rheum Dis 2009;68:25-32.

51. Breedveld FC, Emery P, Keystone E, et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2004;63:149-55.

52. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. Lancet 2008;371:987-97.

53. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. Arthritis Rheum 2006;54:2807-16.

54. Luqmani R, Hennell S, Estrach C, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (after the first 2 years). Rheumatology (Oxford) 2009;48:436-9.

55. Fernández Martínez S, Castellano Cuesta JA, Alegre Sancho JJ, et al. Vacunación de pacientes adultos con enfermedades reumáticas inflamatorias de origen autoinmune (EIA). Documento de Consenso de la Sociedad Valenciana de Reumatología (SVR) y de la Sociedad Valenciana de Medicina Preventiva y Salud Pública (SVMPSP). Rev Sociedad Val Reuma 2014;5:3-10.

56. Fernández Matilla M, Añón Roig S, Fernández-Llanio Comella N, Begazo Cruz A, Pérez Torres A, Castellano Cuesta J. Abstract 210. Infección por Leishmania en el área sanitaria 6 de la Comunidad Valenciana. Reumatol Clin 2017;13 (Espec Cong)

29-252.

57. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Part of NHS Quality Improvement Scotland. Management of early rheumatoid arthritis. A national clinical guideline. 2011.

58. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. Lancet 2007;370:1861-74.

59. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. Arthritis Rheum 2007;57:756-61.

60. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. 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.

61. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. N Engl J Med 2001;345:1098-104.

62. Mohan AK, Cote TR, Block JA, Manadan AM, Siegel JN, Braun MM. Tuberculosis following the use of etanercept, a tumor necrosis factor inhibitor. Clin Infect Dis 2004;39:295-9.

63. Kwakernaak AJ, Houtman PM, Weel JF, Spoorenberg JP, Jansen TL. A comparison of an interferon-gamma release assay and tuberculin skin test in refractory inflammatory disease patients screened for latent tuberculosis prior to the initiation of a first tumor necrosis factor alpha inhibitor. Clin Rheumatol 2011;30:505-10.

64. Mehta B, Zapantis E, Petryna O, Efthimiou P. Screening Optimization of Latent Tuberculosis Infection in Rheumatoid Arthritis Patients. Arthritis 2015;2015:569620.

65. Trajman A, Steffen RE, Menzies D. Interferon-Gamma Release Assays versus Tuberculin Skin Testing for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: An Overview of the Evidence. Pulm Med 2013;2013:601737.

66. Ruan Q, Zhang S, Ai J, Shao L, Zhang W. Screening of latent tuberculosis infection by interferon-gamma release assays in rheumatic patients: a systemic review and meta-analysis. Clin Rheumatol 2016;35:417-25.

67. Doan TN, Eisen DP, Rose MT, Slack A, Stearnes G, McBryde ES. Interferon-gamma release assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection: A latent-class analysis. PLoS One 2017;12:e0188631.

68. Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V, 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.

69. Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C, Luo AY. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. J Rheumatol 2007;34:272-9.

70. Elkayam O, Caspi D, Reitblatt T, Charboneau D, Rubins JB. The effect of tumor necrosis factor blockade on the response to pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. Semin Arthritis Rheum 2004;33:283-8.

71. Elkayam O, Bashkin A, Mandelboim M, et al. The effect of infliximab and timing of vaccination on the humoral response to influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. Semin Arthritis Rheum 2009;39:442-7.

72. Gelinck LB, Teng YK, Rimmelzwaan GF, van den Bemt BJ, Kroon FP, van Laar JM. Poor serological responses upon influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. Ann Rheum Dis 2007;66:1402-3.

73. Oren S, Mandelboim M, Braun-Moscovici Y, et al. Vaccination against influenza in patients with rheumatoid arthritis: the effect of rituximab on the humoral response. Ann Rheum Dis 2008;67:937-41.

74. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2008;59:762-84.

75. Ostensen M. Contraception and pregnancy counselling in rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol 2014;26:302-7.

76. Valor L, Ovalles-Bonilla JC, Hernández-Flórez D, López-Longo FJ. Una situación especial: tratamiento con anticuerpos monoclonales y embarazo en mujeres con enfermedades inflamatorias sistémicas. Reumatol Clin 2016;12:359-60.

77. Birru Talabi M, Clowse MEB, Schwarz EB, Callegari LS, Moreland L, Borrero S. Family Planning Counseling for Women With Rheumatic Diseases. Arthritis Care Res (Hoboken) 2018;70:169-74.

78. Wylie A. Part 71-Designation of Class A, Class B, Class C, Class D, and agency action. Fed Regist 2008;73:18-55.

79. Mariette X, Forger F, Abraham B, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. Ann Rheum Dis 2018;77:228-33.

80. Clowse ME, Forger F, Hwang C, et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. Ann Rheum Dis 2017;76:1890-6.

81. de Man YA, Dolhain RJ, Hazes JM. Disease activity or remission of rheumatoid arthritis before, during and following pregnancy. Curr Opin Rheumatol 2014;26:329-33.

82. Martínez López JA, García Vivar ML, Cáliz R, et al. Recomendaciones sobre actuaciones a seguir durante la edad fértil, el embarazo, posparto y lactancia en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias y autoinmunes. Reumatol Clin 2017;13:264-81.

83. Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. Rheumatology (Oxford) 2016;55:1693-7.

84. Shihab Z, Yeomans ND, De Cruz P. Anti-Tumour Necrosis Factor alpha Therapies and Inflammatory Bowel Disease Pregnancy Outcomes: A Meta-analysis. J Crohns Colitis 2016;10:979-88.

85. Puchner R, Danninger K, Puchner A, Pieringer H. Impact of TNF-blocking agents on male sperm characteristics and pregnancy outcomes in fathers exposed to TNF-blocking agents at time of conception. Clin Exp Rheumatol 2012;30:765-7.

86. Brouwer J, Hazes JM, Laven JS, Dolhain RJ. Fertility in women with rheumatoid arthritis: influence of disease activity and medication. Ann Rheum Dis 2015;74:1836-41.

87. Silva-Fernandez L, Lunt M, Kearsley-Fleet L, et al. The incidence of cancer in patients with rheumatoid arthritis and a prior malignancy who receive TNF inhibitors or rituximab: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register-Rheumatoid Arthritis. Rheumatology (Oxford) 2016;55:2033-9.

88. Goodman SM, Menon I, Christos PJ, Smethurst R, Bykerk VP. Management of perioperative tumour necrosis factor alpha inhibitors in rheumatoid arthritis patients undergoing arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. Rheumatology (Oxford) 2016;55:573-82.

89. Bongartz T, Halligan CS, Osmon DR, et al. Incidence and risk factors of prosthetic joint infection after total hip or knee replacement in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2008;59:1713-20.

90. Mabille C, Degboe Y, Constantin A, Barnetche T, Cantagrel A, Ruyssen-Witrand A. Infectious risk associated to orthopaedic surgery for rheumatoid arthritis patients treated by anti-TNFalpha. Joint Bone Spine 2017;84:441-5.

91. Clay M, Mazouyes A, Gilson M, Gaudin P, Baillet A. Risk of postoperative infections and the discontinuation of TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis. Joint Bone Spine 2016;83:701-5.

92. den Broeder AA, Creemers MC, Fransen J, et al. Risk factors for surgical site infections and other complications in elective surgery in patients with rheumatoid arthritis with special attention for anti-tumor necrosis factor: a large retrospective study. J Rheumatol 2007;34:689-95.

93. Calabrese LH, Zein NN, Vassilopoulos D. Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. Ann Rheum Dis 2006;65:983-9.

94. Parke FA, Reveille JD. Anti-tumor necrosis factor agents for rheumatoid arthritis in the setting of chronic hepatitis C infection. Arthritis Rheum 2004;51:800-4.

95. Zein NN. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Hepatol 2005;42:315-22.

96. Cansu DU, Kalifoglu T, Korkmaz C. Short-term course of chronic hepatitis B and C under treatment with etanercept associated with different disease modifying antirheumatic drugs without antiviral prophylaxis. J Rheumatol 2008;35:421-4.

97. Ferri C, Ferraccioli G, Ferrari D, et al. Safety of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C virus infection. J Rheumatol 2008;35:1944-9.

98. Cepeda EJ, Williams FM, Ishimori ML, Weisman MH, Reveille JD. The use of anti-tumour necrosis factor therapy in HIV-positive individuals with rheumatic disease. Ann Rheum Dis 2008;67:710-2.

99. Carmona L, Gonzalez-Alvaro I, Balsa A, Angel Belmonte M, Tena X, Sanmarti R. Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. Ann Rheum Dis 2003;62:897-900.

100. Myasoedova E, Davis JM, 3rd, Crowson CS, Gabriel SE. Epidemiology of rheumatoid arthritis: rheumatoid arthritis and mortality. Curr Rheumatol Rep 2010;12:379-85.

101. Yunt ZX, Solomon JJ. Lung Disease in Rheumatoid Arthritis. Rheum Dis Clin North Am 2015;41:225-36.

102. Alexiou I, Germenis A, Koutroumpas A, Kontogianni A, Theodoridou K, Sakkas LI. Anti-cyclic citrullinated peptide-2 (CCP2) autoantibodies and extra-articular manifestations in Greek patients with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2008;27:511-3.

103. Druce KL, Iqbal K, Watson KD, Symmons DPM, Hyrich KL, Kelly C. Mortality in patients with interstitial lung disease treated with rituximab or TNFi as a first biologic. RMD Open 2017;3:e000473.

104. Roubille C, Haraoui B. Interstitial lung diseases induced or exacerbated by DMARDS and biologic agents in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. Semin Arthritis Rheum 2014;43:613-26.

105. Mera-Varela A, Perez-Pampin E. Abatacept therapy in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease. J Clin Rheumatol 2014;20:445-6.

106. Weinblatt ME, Moreland LW, Westhovens R, et al. Safety of abatacept administered intravenously in treatment of rheumatoid arthritis: integrated analyses of up to 8 years of treatment from the abatacept clinical trial program. J Rheumatol 2013;40:787-97.

107. Nakashita T, Ando K, Takahashi K, Motojima S. Possible effect of abatacept on the progression of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis patients. Respir Investig 2016;54:376-9.

108. Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis Psoriásica. Reumatol Clin 2011;7:179-88.

109. ESPOGUIA. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. Sociedad Española de Reumatología 2009.

110. AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY POSITION STATEMENT: biosimilars. Consultado agosto 2017. Disponible en: https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/Biosimilars-Position-Statement.pdf. Abril 2016.

111. EMA. Guideline on similar biological medicinal products EMA. Consultado agosto 2017. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf. 2014.

112. Ficha técnica de Amgevita (medicamento no autorizado en España). at http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004212/WC500225278.pdf.)

113. Ficha técnica de Solymbic (medicamento no autorizado en España). at http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004373/WC500225364.pdf.)

114. EMA. Guideline on similar biological medicinal products. 2014.

115. EMA. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. 2014.

116. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. Ann Rheum Dis 2013;72:1613-20.

117. Takeuchi T, Yamanaka H, Tanaka Y, et al. Evaluation of the pharmacokinetic equivalence and 54-week efficacy and safety of CT-P13 and innovator infliximab in Japanese patients with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol 2015;25:817-24.

118. Yoo DH, Racewicz A, Brzezicki J, et al. A phase III randomized study to evaluate the efficacy and safety of CT-P13 compared with reference infliximab in patients with active rheumatoid arthritis: 54-week results from the PLANETRA study. Arthritis Res Ther 2016;18:82.

119. Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J, et al. Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study. Ann Rheum Dis 2017;76:355-63.

120. Tanaka Y, Yamanaka H, Takeuchi T, et al. Safety and efficacy of CT-P13 in Japanese patients with rheumatoid arthritis in an extension phase or after switching from infliximab. Mod Rheumatol 2017;27:237-45.

121. Park W, Hrycaj P, Jeka S, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. Ann Rheum Dis 2013;72:1605-12.

122. Park W, Yoo DH, Jaworski J, et al. Comparable long-term efficacy, as assessed by patient-reported outcomes, safety and pharmacokinetics, of CT-P13 and reference infliximab in patients with ankylosing spondylitis: 54-week results from the randomized, parallel-group PLANETAS study. Arthritis Res Ther 2016;18:25.

123. Park W, Yoo DH, Miranda P, et al. Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. Ann Rheum Dis 2017;76:346-54.

124. Choe JY, Prodanovic N, Niebrzydowski J, et al. A randomised, double-blind, phase III study comparing SB2, an infliximab biosimilar, to the infliximab reference product Remicade in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. Ann Rheum Dis 2017;76:58-64.

125. Smolen JS, Choe JY, Prodanovic N, et al. Comparing biosimilar SB2 with reference infliximab after 54 weeks of a double-blind trial: clinical, structural and safety results. Rheumatology (Oxford) 2017;56:1771-9.

126. Smolen JS, Choe JY, Prodanovic N, et al. Safety, immunogenicity and efficacy after switching from reference infliximab to biosimilar SB2 compared with continuing reference infliximab and SB2 in patients with rheumatoid arthritis: results of a randomised, double-blind, phase III transition study. Ann Rheum Dis 2018;77:234-40.

127. Emery P, Vencovsky J, Sylwestrzak A, et al. A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. Ann Rheum Dis 2017;76:51-7.

128. Emery P, Vencovsky J, Sylwestrzak A, et al. 52-week results of the phase 3 randomized study comparing SB4 with reference etanercept in patients with active rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2017;56:2093-101.

129. Emery P, Vencovsky J, Sylwestrzak A, et al. Long-term efficacy and safety in patients with rheumatoid arthritis continuing on SB4 or switching from reference etanercept to SB4. Ann Rheum Dis 2017.

130. Griffiths CEM, Thaci D, Gerdes S, et al. The EGALITY study: a confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. Br J Dermatol 2017;176:928-38.

131. Weinblatt ME, Baranauskaite A, Niebrzydowski J, et al. Phase III Randomized Study of SB5, an Adalimumab Biosimilar, Versus Reference Adalimumab in Patients With Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol 2018;70:40-8.

132. Weinblatt M, Baranauskaite A, Niebrzydowski J, et al. Abstract 604. Sustained Efficacy and Comparable Safety and Immunogenicity after Transition to SB5 (an Adalimumab Biosimilar) Vs. Continuation of SB5 or Reference Adalimumab (Humira®) in Patients with Rheumatoid Arthritis: Results of Phase III Study. Arthritis Rheumatol 2016;68 (suppl 10).

133. Cohen S, Genovese MC, Choy E, et al. Efficacy and safety of the biosimilar ABP 501 compared with adalimumab in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, phase III equivalence study. Ann Rheum Dis 2017;76:1679-87.

134. Papp K, Bachelez H, Costanzo A, et al. Clinical similarity of biosimilar ABP 501 to adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, multicenter, phase III study. J Am Acad Dermatol 2017;76:1093-102.

135. Papp K, Bachelez H, Costanzo A, et al. Clinical similarity of the biosimilar ABP 501 compared with adalimumab after single transition: long-term results from a randomized controlled, double-blind, 52-week, phase III trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. Br J Dermatol 2017;177:1562-74.

136. Schulze-Koops H, Skapenko A. Biosimilars in rheumatology: A review of the evidence and their place in the treatment algorithm. Rheumatology (Oxford) 2017;56:iv30-iv48.

137. Moots R, Azevedo V, Coindreau JL, et al. Switching Between Reference Biologics and Biosimilars for the Treatment of Rheumatology, Gastroenterology, and Dermatology Inflammatory Conditions: Considerations for the Clinician. Curr Rheumatol Rep 2017;19:37.

138. Jorgensen KK, Olsen IC, Goll GL, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet 2017;389:2304-16.

139. Glintborg B, Sorensen IJ, Loft AG, et al. A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIO registry. Ann Rheum Dis 2017;76:1426-31.

140. Planès S, Villier C, Mallaret M. The nocebo effect of drugs. Pharmacol Res Perspect 2016;4:e00208.

141. Glintborg B, Kringelbach T, Høgdall E, et al. Abstract 1997. Non-Medical Switch from Originator to Biosimilar Infliximab in Patients with Inflammatory Arthritis - Impact on s-Infliximab and Antidrug-Antibodies. Results from the Danish Rheumatologic Biobank and the Danbio Registry. Arthitis Rheumatol 2016;68 (suppl 10).

142. Glintborg B, Sørensen I, Loft A, et al. Abstract. Clinical outcomes from a nationwide non-medical switch from originator to biosimilar etanercept in patients with inflammatory arthritis after 5 months follow-up. results from the danbio registry. 2017;76 (suppl 2):553.

143. Glintborg B, Omerovic E, Danebod K, et al. Abstract 1550. One-Year Clinical Outcomes in 1623 Patients with Inflammatory Arthritis Who Switched from Originator to Biosimilar Etanercept - an Observational Study from the Danish Danbio Registry. Arthritis Rheumatol 2017;69 (suppl 10).

144. Nikiphorou E, Kautiainen H, Hannonen P, et al. Clinical effectiveness of CT-P13 (Infliximab biosimilar) used as a switch from Remicade (infliximab) in patients with established rheumatic disease. Report of clinical experience based on prospective observational data. Expert Opin Biol Ther 2015;15:1677-83.

145. Tweehuysen L, van den Bemt BJF, van Ingen IL, et al. Subjective Complaints as the Main Reason for Biosimilar Discontinuation After Open-Label Transition From Reference Infliximab to Biosimilar Infliximab. Arthritis Rheumatol 2018;70:60-8.

146. Scherlinger M, Germain V, Labadie C, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in real-life: The weight of patient acceptance. Joint Bone Spine 2017:pii: S1297-319X(17)30189-6.

147. Avouac J, Molto A, Abitbol V, et al. Systematic switch from innovator infliximab to biosimilar infliximab in inflammatory chronic diseases in daily clinical practice: The experience of Cochin University Hospital, Paris, France. Semin Arthritis Rheum 2017:pii: S0049-172(17)30436-5.

148. Sanmarti R, Garcia-Rodriguez S, Alvaro-Gracia JM, et al. 2014 update of the Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the use of biological therapies in rheumatoid arthritis. Reumatol Clin 2015;11:279-94.

149. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr., et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol 2016;68:1-26.

150. Uhlig T, Goll GL. Reviewing the evidence for biosimilars: key insights, lessons learned and future horizons. Rheumatology (Oxford) 2017;56:iv49-iv62.

151. National Institute for Health and Care Excellence. Biosimilars, Key therapeutic topic [KTT15], updated january 2017; https://www.nice.org.uk/advice/ktt15; accessed:08feb2018.

152. Dorner T, Strand V, Cornes P, et al. The changing landscape of biosimilars in rheumatology. Ann Rheum Dis 2016;75:974-82.

153. Real Decreto 1718/210, de 17 diciembre 2010, sobre receta médica y órdenes de dispensación. Rev 23 diciembre 2015. Capítulo II; Artículo 3.

154. Abad Hernández MÁ, Andreu JL, Caracuel Ruiz MÁ, Belmonte Serrano MÁ, Díaz-González F, Moreno Muelas JV. Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Reumatología sobre fármacos biosimilares. Reumatol Clin 2015;11:269-78.

155. Skingle D. Biosimilars: what do patients need to consider? RMD Open 2015;1:e000141.

156. Sociedad Española de Farmacología Clínica. Posicionamiento sobre identificación, intercambiabilidad y sustitución de medicamentos Biosimilares. 17 septiembre 2015.

157. Sociedad Española de Oncología Médica. Posicionamiento sobre los Anticuerpos Biosimilares. 3 diciembre 2015.

158. AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY POSITION STATEMENT: biosimilars. Abril 2016.

159. Calvo Català J, Alegre Sancho J, Batllet Gualda E, et al. Posicionamiento de los médicos reumatólogs miembros de SAISE de biológicos en reumatología ante el uso de fármacos biosimilares. Sociedad Valenciana de Reumatología 2016.

160. Toussirot E, Marotte H. Switching from originator biological agents to biosimilars: what is the evidence and what are the issues? RMD Open. England2017:e000492.

161. Meier FM, Frerix M, Hermann W, Muller-Ladner U. Current immunotherapy in rheumatoid arthritis. Immunotherapy 2013;5:955-74.

162. AEMPS. Centro de información de medicamentos. Página de inicio. 2018. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html.

163. Vyas D, O'Dell KM, Bandy JL, Boyce EG. Tofacitinib: The First Janus Kinase (JAK) inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. Ann Pharmacother 2013;47:1524-31.

164. Dougados M, van der Heijde D, Chen Y, et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. Ann Rheum Dis. England2017:1634.

165. Smolen JS, Kremer JM, Gaich CL, et al. Patient-reported outcomes from a randomised phase III study of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to biological agents (RA-BEACON). Ann Rheum Dis 2017;76:694-700.

166. Ficha técnica de Xeljanz. at https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171178003/FT_1171178003.html#10-fecha-de-la-revisi-n-del-texto.)

167. Ficha técnica de Olumiant. at https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1161170002/FT_1161170002.pdf.)

168. Ficha técnica de Otezla. at https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114981001/FT_114981001.pdf.)

169. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de tofacitinib (Xeljan) en artritis reumatoide. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-tofacitinib-Xeljanz-artritis-reumatoide.pdf. 2017.

170. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de baricitinib (Olumiant) en artritis reumatoide. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-baricitinib-Olumiant-artritis-reumatoide.pdf. 2017.

171. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de apremilast (Otezla) en psoriasis cutánea y artritis psoriásica. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-apremilast-Otezla.pdf. 2015.

172. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988;31:315-24.

173. Esteve-Vives J, Batlle-Gualda E, Reig A. Spanish version of the Health Assessment Questionnaire: reliability, validity and transcultural equivalency. Grupo para la Adaptacion del HAQ a la Poblacion Espanola. J Rheumatol 1993;20:2116-22.

174. van der Heijde DM, van't Hof MA, van Riel PL, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Validity of single variables and composite indices for measuring disease activity in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1992;51:177-81.

175. van der Heijde DM, van 't Hof M, van Riel PL, van de Putte LB. Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists. J Rheumatol 1993;20:579-81.

176. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1995;38:44-8.

177. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. Rheumatology (Oxford) 2003;42:244-57.

178. Aletaha 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:S100-8.

179. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. Ann Rheum Dis 2011;70:404-13.

180. Prevoo ML, van Gestel AM, van THMA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Remission in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis. American Rheumatism Association preliminary remission criteria in relation to the disease activity score. Br J Rheumatol 1996;35:1101-5.

181. Balsa A, Carmona L, Gonzalez-Alvaro I, Belmonte MA, Tena X, Sanmarti R. Value of Disease Activity Score 28 (DAS28) and DAS28-3 compared to American College of Rheumatology-defined remission in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2004;31:40-6.

182. Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VP, Stamm T, Smolen JS. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. Arthritis Rheum 2005;52:2625-36.

183. Kenneth G. Recommendations for the Use of Nonbiologic and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis. American College of Rheumatology. Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research) 2008;59:762-84.

184. van der Kooij SM, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, et al. Probability of continued low disease activity in patients with recent onset rheumatoid arthritis treated according to the disease activity score. Ann Rheum Dis 2008;67:266-9.

185. Mottonen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. FIN-RACo trial group. Lancet 1999;353:1568-73.

186. Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). Ann Rheum Dis 2007;66:1443-9.

187. Sokka T, Haugeberg G, Pincus T. Assessment of quality of rheumatoid arthritis care requires joint count and/or patient questionnaire data not found in a usual medical record: examples from studies of premature mortality, changes in clinical status between 1985 and 2000, and a QUEST-RA global perspective. Clin Exp Rheumatol 2007;25:86-97.

188. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 2007;146:797-808.

189. Riedemann JP, Munoz S, Kavanaugh A. The use of second generation anti-CCP antibody (anti-CCP2) testing in rheumatoid arthritis--a systematic review. Clin Exp Rheumatol 2005;23:S69-76.

190. Whiting PF, Smidt N, Sterne JA, et al. Systematic review: accuracy of anti-citrullinated Peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 2010;152:456-64; W155-66.

191. Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 2008;148:124-34.

192. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. Lancet 2009;374:210-21.

193. Smolen JS, Kay J, Doyle M, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumor necrosis factor alpha inhibitors: findings with up to five years of treatment in the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 GO-AFTER study. Arthritis Res Ther 2015;17:14.

194. Weinblatt ME, Fleischmann R, van Vollenhoven RF, et al. Twenty-eight-week results from the REALISTIC phase IIIb randomized trial: efficacy, safety and predictability of response to certolizumab pegol in a diverse rheumatoid arthritis population. Arthritis Res Ther 2015;17:325.

195. Emery P, Keystone E, Tony HP, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. Ann Rheum Dis 2008;67:1516-23.

196. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. N Engl J Med 2005;353:1114-23.

197. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. Arthritis Rheum 2006;54:2793-806.

198. Keystone E, Emery P, Peterfy CG, et al. Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. Ann Rheum Dis 2009;68:216-21.

199. Smolen JS, Burmester GR, Combe B, et al. Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. Lancet 2016;388:2763-74.

200. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. Lancet 2013;381:451-60.

201. Genovese MC, Schiff M, Luggen M, et al. Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumour necrosis factor therapy. Ann Rheum Dis 2008;67:547-54.

202. Weinblatt M, Schiff M, Goldman A, et al. Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial. Ann Rheum Dis 2007;66:228-34.

203. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. Ann Intern Med 2006;144:865-76.

204. Emery P, Keystone E, Tony H, et al. Tociluzumab (TCZ) rapidly and significantly improves outcomes in patients with rheumatoid arthritis (RA) who have inadequate response (IR) to TNF antagonists. Arthritis Rheum 2008;58:S617.

205. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. Arthritis Rheum 2003;48:35-45.

206. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. N Engl J Med 1999;340:253-9.

207. 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.

208. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2000;343:1586-93.

209. van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. Arthritis Rheum 2006;54:1063-74.

210. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. Arthritis Rheum 2004;50:3432-43.

211. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. Arthritis Rheum 2006;54:26-37.

212. Smolen JS, Van Der Heijde DM, St Clair EW, et al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. Arthritis Rheum 2006;54:702-10.

213. Emery P, Breedveld FC, Hall S, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. Lancet 2008;372:375-82.

214. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. Arthritis Rheum 2006;54:2817-29.

215. Kenneth G, SAAG, Teng G, Nivedita M. Recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic grugs in rheumatoid arthritis. . Arthritis & Rheumatism 2008;59:762-84.

216. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. Ann Rheum Dis 2007;66:1162-7.

217. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. Mod Rheumatol 2009;19:12-9.

218. Deighton C, Hyrich K, Ding T, et al. BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on eligibility criteria for the first biological therapy. Rheumatology (Oxford) 2010;49:1197-9.

219. Luqmani R, Hennell S, Estrach C, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (after the first 2 years). Rheumatology (Oxford) 2009;48:436-9.

220. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. Arthritis Rheum 2005;52:3381-90.

221. Deighton C, Hyrich K, Ding T, et al. BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on eligibility criteria for the first biological therapy. Rheumatology (Oxford) 2010;49:1197-9.

222. Combe B, Landewe R, Lukas C, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2007;66:34-45.

223. SIGN. Management of early rheumatoid arthritis: A national clinical guideline. SIGN Publication 2000;48.

224. van der Helm-van Mil AH, Detert J, le Cessie S, et al. Validation of a prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: moving toward individualized treatment decision-making. Arthritis Rheum 2008;58:2241-7.

225. Clinical guideline for the diagnosis and management of early rheumatoid arthritis.The Royal Australian College of General Practitioners. 2009.

226. Soderlin MK, Borjesson O, Kautiainen H, Skogh T, Leirisalo-Repo M. Annual incidence of inflammatory joint diseases in a population based study in southern Sweden. Ann Rheum Dis 2002;61:911-5.

227. Bruce IN. Psoriasis arthritis: clinical features. En: Hochberg MC, Silman JS, Smolen ME, Weinblatt ME, Weisman M, editors. Rheumatology. 3a ed Philadelphia: Mosby; 2003. p. 1241–52.

228. Savolainen E, Kaipiainen-Seppanen O, Kroger L, Luosujarvi R. Total incidence and distribution of inflammatory joint diseases in a defined population: results from the Kuopio 2000 arthritis survey. J Rheumatol 2003;30:2460-8.

229. Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, O'Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. J Rheumatol 2000;27:1247-50.

230. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2009;68:1387-94.

231. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum 2006;54:2665-73.

232. Anandarajah AP, Ritchlin CT. The diagnosis and treatment of early psoriatic arthritis. Nat Rev Rheumatol 2009;5:634-41.

233. Fransen J, Antoni C, Mease PJ, et al. Performance of response criteria for assessing peripheral arthritis in patients with psoriatic arthritis: analysis of data from randomised controlled trials of two tumour necrosis factor inhibitors. Ann Rheum Dis 2006;65:1373-8.

234. Walker UA, Uhl M, Weiner SM, et al. Analgesic and disease modifying effects of interferential current in psoriatic arthritis. Rheumatol Int 2006;26:904-7.

235. Kavanaugh AF, Ritchlin CT. Systematic review of treatments for psoriatic arthritis: an evidence based approach and basis for treatment guidelines. J Rheumatol 2006;33:1417-21.

236. Soriano ER, McHugh NJ. Therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis. A systematic review. J Rheumatol 2006;33:1422-30.

237. Helliwell PS. Therapies for dactylitis in psoriatic arthritis. A systematic review. J Rheumatol 2006;33:1439-41.

238. Ritchlin CT. Therapies for psoriatic enthesopathy. A systematic review. J Rheumatol 2006;33:1435-8.

239. Eder L, Chandran V, Ueng J, et al. Predictors of response to intra-articular steroid injection in psoriatic arthritis. Rheumatology (Oxford) 2010;49:1367-73.

240. Sanz Sanz J, Juanola Roura X, Seoane-Mato D, Montoro M, Gomollon F. Screening of Inflammatory Bowel Disease and Spondyloarthritis for Referring Patients Between Rheumatology and Gastroenterology. Reumatol Clin 2017:[Epub ahead of print].

241. Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis 2015;74:65-73.

242. Li WQ, Han JL, Chan AT, Qureshi AA. Psoriasis, psoriatic arthritis and increased risk of incident Crohn's disease in US women. Ann Rheum Dis 2013;72:1200-5.

243. Zohar A, Cohen AD, Bitterman H, et al. Gastrointestinal comorbidities in patients with psoriatic arthritis. Clin Rheumatol 2016;35:2679-84.

244. Makredes M, Robinson D, Jr., Bala M, Kimball AB. The burden of autoimmune disease: a comparison of prevalence ratios in patients with psoriatic arthritis and psoriasis. J Am Acad Dermatol 2009;61:405-10.

245. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. Arthritis Rheum 2009;60:976-86.

246. Mease PJ, Woolley JM, Singh A, Tsuji W, Dunn M, Chiou CF. Patient-reported outcomes in a randomized trial of etanercept in psoriatic arthritis. J Rheumatol 2010;37:1221-7.

247. De Vlam K, Lories RJ. Efficacy, effectiveness and safety of etanercept in monotherapy for refractory psoriatic arthritis: a 26-week observational study. Rheumatology (Oxford) 2006;45:321-4.

248. Kavanaugh A, Antoni C, Krueger GG, et al. Infliximab improves health related quality of life and physical function in patients with psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2006;65:471-7.

249. Gladman DD, Mease PJ, Cifaldi MA, Perdok RJ, Sasso E, Medich J. Adalimumab improves joint-related and skin-related functional impairment in patients with psoriatic arthritis: patient-reported outcomes of the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial. Ann Rheum Dis 2007;66:163-8.

250. Saad AA, Symmons DP, Noyce PR, Ashcroft DM. Risks and benefits of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in the management of psoriatic arthritis: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. J Rheumatol 2008;35:883-90.

251. Woolacott N, Bravo Vergel Y, Hawkins N, et al. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2006;10:iii-iv, xiii-xvi, 1-239.

252. Woolacott NF, Khadjesari ZC, Bruce IN, Riemsma RP. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review. Clin Exp Rheumatol 2006;24:587-93.

253. Saougou I, Markatseli TE, Papagoras C, Voulgari PV, Alamanos Y, Drosos AA. Sustained clinical response in psoriatic arthritis patients treated with anti-TNF agents: a 5-year open-label observational cohort study. Semin Arthritis Rheum 2010;40:398-406.

254. Helliwell P, Coates L, Chandran V, et al. Qualifying unmet needs and improving standards of care in psoriatic arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2014;66:1759-66.

255. McHugh NJ, Balachrishnan C, Jones SM. Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a 5-yr prospective study. Rheumatology (Oxford) 2003;42:778-83.

256. Gladman DD, Thavaneswaran A, Chandran V, Cook RJ. Do patients with psoriatic arthritis who present early fare better than those presenting later in the disease? Ann Rheum Dis 2011;70:2152-4.

257. Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2015;74:1045-50.

258. Kirkham B, de Vlam K, Li W, et al. Early treatment of psoriatic arthritis is associated with improved patient-reported outcomes: findings from the etanercept PRESTA trial. Clin Exp Rheumatol 2015;33:11-9.

259. Scarpa R, Atteno M, Lubrano E, et al. The effectiveness and safety of TNF-alpha blockers in the treatment of early psoriatic arthritis: an Italian multicentre longitudinal observational pilot study. Clin Rheumatol 2011;30:1063-7.

260. Scarpa R, Peluso R, Atteno M, et al. The effectiveness of a traditional therapeutical approach in early psoriatic arthritis: results of a pilot randomised 6-month trial with methotrexate. Clin Rheumatol 2008;27:823-6.

261. Sterry W, Ortonne JP, Kirkham B, et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. Bmj 2010;340:c147.

262. Theander E, Husmark T, Alenius GM, et al. Early psoriatic arthritis: short symptom duration, male gender and preserved physical functioning at presentation predict favourable outcome at 5-year follow-up. Results from the Swedish Early Psoriatic Arthritis Register (SwePsA). Ann Rheum Dis 2014;73:407-13.

263. Gladman DD, Mease PJ, Choy EH, Ritchlin CT, Perdok RJ, Sasso EH. Risk factors for radiographic progression in psoriatic arthritis: subanalysis of the randomized controlled trial ADEPT. Arthritis Res Ther 2010;12:R113.

264. Fiocco U, Sfriso P, Oliviero F, et al. Synovial effusion and synovial fluid biomarkers in psoriatic arthritis to assess intraarticular tumor necrosis factor-alpha blockade in the knee joint. Arthritis Res Ther 2010;12:R148.

265. Cauza E, Hanusch-Enserer U, Frischmuth K, Fabian B, Dunky A, Kostner K. Short-term infliximab therapy improves symptoms of psoriatic arthritis and decreases concentrations of cartilage oligomeric matrix protein. J Clin Pharm Ther 2006;31:149-52.

266. Heiberg MS, Nordvag BY, Mikkelsen K, et al. The comparative effectiveness of tumor necrosis factor-blocking agents in patients with rheumatoid arthritis and patients with ankylosing spondylitis: a six-month, longitudinal, observational, multicenter study. Arthritis Rheum 2005;52:2506-12.

267. Mease PJ, Ory P, Sharp JT, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). Ann Rheum Dis 2009;68:702-9.

268. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. Ann Rheum Dis 2005;64:1150-7.

269. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. Arthritis Rheum 2004;50:2264-72.

270. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, et al. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study. Ann Rheum Dis 2017;76:1070-7.

271. Mease P, McInnes IB. Secukinumab: A New Treatment Option for Psoriatic Arthritis. Rheumatol Ther 2016;3:5-29.

272. van der Heijde D, Landewé RB, Mease PJ, et al. Brief Report: Secukinumab Provides Significant and Sustained Inhibition of Joint Structural Damage in a Phase III Study of Active Psoriatic Arthritis. Arthritis Rheumatol2016:1914-21.

273. Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, et al. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. Ann Rheum Dis 2014;73:1000-6.

274. Cañete Crespillo J, Campo Fontecha P, Almodóvar González R, et al. Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Espondiloartritis Axial y la Artritis Psoriásica. Madrid: Sociedad Española de Reumatología; 2015.

275. D'Angelo S, Tramontano G, Gilio M, Leccese P, Olivieri I. Review of the treatment of psoriatic arthritis with biological agents: choice of drug for initial therapy and switch therapy for non-responders. Open Access Rheumatol 2017;9:21-8.

276. Mola EM, Balsa A, Martinez Taboada V, et al. Practice guidelines for the use of subcutaneous abatacept. Reumatol Clin 2014;10:218-26.

277. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. Ann Rheum Dis 2016;75:499-510.

278. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. Arthritis Rheumatol 2016;68:1060-71.

279. Vieira-Sousa E, Machado PM, Costa J, et al. PORTUGUESE RECOMMENDATIONS FOR THE USE OF BIOLOGICAL THERAPIES IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS--2015 UPDATE. Acta Reumatol Port 2015;40:275-90.

280. Baronaite Hansen R, Kavanaugh A. Secukinumab for the treatment of psoriatic arthritis. Expert Rev Clin Immunol 2016;12:1027-36.

281. Mease PJ, Gottlieb AB, van der Heijde D, et al. Efficacy and safety of abatacept, a T-cell modulator, in a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III study in psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2017;76:1550-8.

282. Ramiro S, Smolen JS, Landewe R, et al. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2016;75:490-8.

283. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2017;12:Cd011535.

284. Langley RG, Dauden E. Treatment and management of psoriasis with nail involvement: a focus on biologic therapy. Dermatology 2010;221 Suppl 1:29-42.

285. Olivieri I, Cantini F, Castiglione F, et al. Italian Expert Panel on the management of patients with coexisting spondyloarthritis and inflammatory bowel disease. Autoimmun Rev 2014;13:822-30.

286. Varkas G, Van Praet L, Cypers H, Elewaut D. Spondyloarthritis and inflammatory bowel disease. Comorbidity and treatment implications. Z Rheumatol 2013;72:524-9.

287. Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L, et al. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2012;71:319-26.

288. Salvarani C, Pipitone N, Marchesoni A, et al. Recommendations for the use of biologic therapy in the treatment of psoriatic arthritis: update from the Italian Society for Rheumatology. Clin Exp Rheumatol 2011;29:S28-41.

289. Pham T, Fautrel B, Dernis E, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology regarding TNFalpha antagonist therapy in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis: 2007 update. Joint Bone Spine 2007;74:638-46.

290. Atteno M, Peluso R, Costa L, et al. Comparison of effectiveness and safety of infliximab, etanercept, and adalimumab in psoriatic arthritis patients who experienced an inadequate response to previous disease-modifying antirheumatic drugs. Clin Rheumatol 2010;29:399-403.

291. Fenix-Caballero S, Alegre-del Rey EJ, Castano-Lara R, Puigventos-Latorre F, Borrero-Rubio JM, Lopez-Vallejo JF. Direct and indirect comparison of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, infliximab and golimumab in psoriatic arthritis. J Clin Pharm Ther 2013;38:286-93.

292. Thorlund K, Druyts E, Avina-Zubieta JA, Mills EJ. Anti-tumor necrosis factor (TNF) drugs for the treatment of psoriatic arthritis: an indirect comparison meta-analysis. Biologics 2012;6:417-27.

293. Lim LL, Fraunfelder FW, Rosenbaum JT. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study. Arthritis Rheum 2007;56:3248-52.

294. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. Arthritis Rheum 2009;60:1884-94.

295. Collantes E, Veroz R, Escudero A, et al. Can some cases of 'possible' spondyloarthropathy be classified as 'definite' or 'undifferentiated' spondyloarthropathy? Value of criteria for spondyloarthropathies. Spanish Spondyloarthropathy Study Group. Joint Bone Spine 2000;67:516-20.

296. Haberhauer G, Strehblow C, Fasching P. Observational study of switching anti-TNF agents in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis versus rheumatoid arthritis. Wien Med Wochenschr 2010;160:220-4.

297. Sieper J, Rudwaleit M. Early referral recommendations for ankylosing spondylitis (including pre-radiographic and radiographic forms) in primary care. Ann Rheum Dis 2005;64:659-63.

298. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). Ann Rheum Dis 2009;68:784-8.

299. Balint PV, Kane D, Wilson H, McInnes IB, Sturrock RD. Ultrasonography of entheseal insertions in the lower limb in spondyloarthropathy. Ann Rheum Dis 2002;61:905-10.

300. D'Agostino MA, Said-Nahal R, Hacquard-Bouder C, Brasseur JL, Dougados M, Breban M. Assessment of peripheral enthesitis in the spondylarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: a cross-sectional study. Arthritis Rheum 2003;48:523-33.

301. de Miguel E, Cobo T, Munoz-Fernandez S, et al. Validity of enthesis ultrasound assessment in spondyloarthropathy. Ann Rheum Dis 2009;68:169-74.

302. Braun J, Bollow M, Eggens U, Konig H, Distler A, Sieper J. Use of dynamic magnetic resonance imaging with fast imaging in the detection of early and advanced sacroiliitis in spondylarthropathy patients. Arthritis Rheum 1994;37:1039-45.

303. Oostveen J, Prevo R, den Boer J, van de Laar M. Early detection of sacroiliitis on magnetic resonance imaging and subsequent development of sacroiliitis on plain radiography. A prospective, longitudinal study. J Rheumatol 1999;26:1953-8.

304. Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. Arthritis Rheum 2008;58:3413-8.

305. Rudwaleit M, Van der Heijde D, Landewé R, et al. New ASAS classification criteria for peripheral spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2009;68:127.

306. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. Arthritis Rheum 2006;54:569-78.

307. Lukas C, Landewe R, Sieper J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2009;68:18-24.

308. Wanders A, Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. Arthritis Rheum 2005;52:1756-65.

309. Calvo Català J, Alegre Sancho J, Batllet Gualda E, et al. Posicionamiento de los médicos reumatólogs miembros de SAISE de biológicos en reumatología ante el uso de fármacos biosimilares. Sociedad Valenciana de Reumatología 2017;7;1:3-4.

310. Gladman DD. Adalimumab, etanercept and infliximab are equally effective treatments for patients with psoriatic arthritis. Nat Clin Pract Rheumatol 2008;4:510-1.

311. Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD, Hyrich KL, Noyce PR, Symmons DP. Persistence with anti-tumour necrosis factor therapies in patients with psoriatic arthritis: observational study from the British Society of Rheumatology Biologics Register. Arthritis Res Ther 2009;11:R52.

312. Delaunay C, Farrenq V, Marini-Portugal A, Cohen JD, Chevalier X, Claudepierre P. Infliximab to etanercept switch in patients with spondyloarthropathies and psoriatic arthritis: preliminary data. J Rheumatol 2005;32:2183-5.

313. Rudwaleit M, Van den Bosch F, Kron M, Kary S, Kupper H. Effectiveness and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis and history of anti-tumor necrosis factor therapy. Arthritis Res Ther 2010;12:R117.

314. Gratacós J, Díaz del Campo Fontecha P, Fernández-Carballido C, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en espondiloartritis axial. Reumatol Clin 2017.

315. Machado P, Cerqueira M, Avila-Ribeiro P, et al. Portuguese recommendations for the use of biological therapies in patients with axial spondyloarthritis - 2016 update. Acta Reumatol Port 2017;42:209-18.

316. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. Ann Rheum Dis 2011;70:157-63.

317. Dadoun S, Geri G, Paternotte S, Dougados M, Gossec L. Switching between tumour necrosis factor blockers in spondyloarthritis: a retrospective monocentre study of 222 patients. Clin Exp Rheumatol 2011;29:1010-3.

318. Pavelka K, Fojtíková M, Hejduk K. Efficacy of the first and subsequent courses of anti-TNF therapy in patients with ankylosingspondylitis – results from the Czech National Register ATTRA. Reumatologia 2012;50:294-306.

319. Glintborg B, Ostergaard M, Krogh NS, et al. Clinical response, drug survival and predictors thereof in 432 ankylosing spondylitis patients after switching tumour necrosis factor alpha inhibitor therapy: results from the Danish nationwide DANBIO registry. Ann Rheum Dis 2013;72:1149-55.

320. Gulyas K, Bodnar N, Nagy Z, et al. Real-life experience with switching TNF-alpha inhibitors in ankylosing spondylitis. Eur J Health Econ 2014;15 Suppl 1:S93-100.

321. Braun J, Baraliakos X, Kiltz U. Secukinumab (AIN457) in the treatment of ankylosing spondylitis. Expert Opin Biol Ther 2016;16:711-22.

322. van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2017;76:978-91.

323. Smolen JS, Schols M, Braun J, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. Ann Rheum Dis 2018;77:3-17.

324. Braun J, Davis J, Dougados M, Sieper J, van der Linden S, van der Heijde D. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2006;65:316-20.

325. Machado P, Landewe R, Lie E, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. Ann Rheum Dis 2011;70:47-53.

326. Jones SD, Steiner A, Garrett SL, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score (BAS-G). Br J Rheumatol 1996;35:66-71.

327. Pavy S, Brophy S, Calin A. Establishment of the minimum clinically important difference for the bath ankylosing spondylitis indices: a prospective study. J Rheumatol 2005;32:80-5.

328. Van Tubergen A, Debats I, Ryser L, et al. Use of a numerical rating scale as an answer modality in ankylosing spondylitis-specific questionnaires. Arthritis Rheum 2002;47:242-8.

329. Harper BE, Reveille JD. Spondyloarthritis: clinical suspicion, diagnosis, and sports. Curr Sports Med Rep 2009;8:29-34.

330. Warburton DE, Nicol CW, Bredin SS. Health benefits of physical activity: the evidence. CMAJ 2006;174:801-9.

331. Sallis RE. Exercise is medicine and physicians need to prescribe it! Br J Sports Med 2009;43:3-4.

332. U.S. Depatment of Health & Human Services. 2008 Physical Activity Guidelines for Americans. Septiembre 2009; Available from: www.health.gov.

333. Hidding A, van der Linden S, Boers M, et al. Is group physical therapy superior to individualized therapy in ankylosing spondylitis? A randomized controlled trial. Arthritis Care Res 1993;6:117-25.

334. Tarner IH, Muller-Ladner U, Uhlemann C, Lange U. The effect of mild whole-body hyperthermia on systemic levels of TNF-alpha, IL-1beta, and IL-6 in patients with ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol 2009;28:397-402.

335. Gemignani G, Olivieri I, Ruju G, Pasero G. Transcutaneous electrical nerve stimulation in ankylosing spondylitis: a double-blind study. Arthritis Rheum 1991;34:788-9.

336. Rinsky LA, Reynolds GG, Jameson RM, Hamilton RD. A cervical spinal cord injury following chiropractic manipulation. Paraplegia 1976;13:223-7.

337. Liao CC, Chen LR. Anterior and posterior fixation of a cervical fracture induced by chiropractic spinal manipulation in ankylosing spondylitis: a case report. J Trauma 2007;63:E90-4.

338. Schmidley JW, Koch T. The noncerebrovascular complications of chiropractic manipulation. Neurology 1984;34:684-5.

339. Spadaro A, De Luca T, Massimiani MP, Ceccarelli F, Riccieri V, Valesini G. Occupational therapy in ankylosing spondylitis: Short-term prospective study in patients treated with anti-TNF-alpha drugs. Joint Bone Spine 2008;75:29-33.

340. Fernandez-de-Las-Penas C, Alonso-Blanco C, Alguacil-Diego IM, Miangolarra-Page JC. One-year follow-up of two exercise interventions for the management of patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. Am J Phys Med Rehabil 2006;85:559-67.

341. Fernandez-de-Las-Penas C, Alonso-Blanco C, Morales-Cabezas M, Miangolarra-Page JC. Two exercise interventions for the management of patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. Am J Phys Med Rehabil 2005;84:407-19.

342. Sundstrom B, Ekergard H, Sundelin G. Exercise habits among patients with ankylosing spondylitis. A questionnaire based survey in the County of Vasterbotten, Sweden. Scand J Rheumatol 2002;31:163-7.

343. Falkenbach A. Disability motivates patients with ankylosing spondylitis for more frequent physical exercise. Arch Phys Med Rehabil 2003;84:382-3.

344. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. Clin Ther 2001;23:1296-310.