

Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide

J. Tornero Molina⁽¹⁾, R. Sanmartí Sala⁽²⁾, V. Rodríguez Valverde⁽³⁾, E. Martín Mola⁽⁴⁾, J.L. Marengo de la Fuente⁽⁵⁾, I. González Álvaro⁽⁶⁾, S. Muñoz Fernández⁽⁷⁾, J. Gómez-Reino Carnota⁽⁸⁾, L. Carreño Pérez⁽⁹⁾, E. Batlle Gualda⁽¹⁰⁾, A. Balsa Criado⁽⁴⁾, J. L. Andreu⁽¹¹⁾, J.M. Álvaro-Gracia⁽⁶⁾, J.A. Martínez López⁽⁶⁾, J.A. Martínez López⁽¹²⁾, E. Loza Santamaría⁽¹²⁾.

⁽¹⁾Servicio de Reumatología, Hospital General de Guadalajara, Guadalajara.

⁽²⁾Servicio de Reumatología, Hospital Clínic i Provincial, Barcelona.

⁽³⁾Servicio de Reumatología, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander.

⁽⁴⁾Servicio de Reumatología, Hospital La Paz, Madrid.

⁽⁵⁾Servicio de Reumatología, Hospital de Valme, Sevilla.

⁽⁶⁾Servicio de Reumatología, Hospital de la Princesa, Madrid.

⁽⁷⁾Servicio de Reumatología, Hospital Infanta Sofía, Madrid.

⁽⁸⁾Servicio de Reumatología, Hospital General de Santiago, Santiago de Compostela, A Coruña.

⁽⁹⁾Servicio de Reumatología, Hospital Gregorio Marañón, Madrid.

⁽¹⁰⁾Servicio de Reumatología, Hospital General de Alicante, Alicante.

⁽¹¹⁾Servicio de Reumatología, Hospital Puerta de Hierro, Madrid.

⁽¹²⁾Unidad de Investigación, Sociedad Española de Reumatología, Madrid.

- *Reumatol Clin.* 2010;6:23-36. Reproducción autorizada por Elsevier-Doyma S.L.

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad caracterizada por la inflamación crónica de las articulaciones, que en España afecta al 0,5% de la población adulta⁽¹⁾. En la mayoría de los casos, el curso es progresivo y conduce al daño articular irreversible, lo que tiene como consecuencia el deterioro funcional de los pacientes, la disminución de la calidad de vida y una mortalidad prematura. Sin embargo, en los últimos años ha habido avances de gran trascendencia en el tratamiento de esta enfermedad, lo que está contribuyendo a modificar este pronóstico sombrío.

El tratamiento de la AR debe dirigirse a controlar la actividad inflamatoria, evitar la progresión de la lesión estructural articular y prevenir la invalidez de los pacientes. Aunque los antiinflamatorios no esteroideos proporcionan un alivio sintomático, su eficacia es sólo marginal, de manera que el tratamiento de esta enfermedad se basa en la utilización de los denominados fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME). Éstos son los únicos agentes que en estudios controlados han mostrado capacidad para actuar contra las diferentes manifestaciones de la AR. Existen dos grandes grupos de fármacos que reúnen estas características: los FAME tradicionales y

las denominadas terapias biológicas. Los primeros son un grupo de 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. En este documento, el término FAME se refiere específicamente a este tipo de medicamentos.

Las terapias biológicas son, según la Agencia Europea del Medicamento (EMA), los productos utilizados en el tratamiento de enfermedades elaborados a partir de células cultivadas de bancos celulares, con la excepción de metabolitos microbianos como, por ejemplo, antibióticos, aminoácidos, hidratos de carbono y otras sustancias de bajo peso molecular. Estas terapias han sido diseñadas de manera que actúan específicamente contra una diana terapéutica considerada importante en el proceso patogénico de la enfermedad.

Uno de los mayores avances que se han producido en los últimos años en la AR es la modificación de la estrategia terapéutica. Los dos elementos clave de este cambio son la utilización precoz de FAME y establecer un objetivo terapéutico concreto, como alcanzar la remisión o grados de actividad baja⁽²⁻⁴⁾. Se ha demostrado que esto tiene tanta importancia como el

fármaco o los fármacos que utilicemos para conseguirlo⁽⁵⁾.

La aplicación de estas nuevas estrategias, junto con la disponibilidad cada vez mayor de agentes biológicos, ha mejorado sensiblemente nuestra capacidad de inducir remisión en muchos pacientes con AR y de modificar sensiblemente su evolución en otros. Sin embargo, hay que tener en cuenta que incluso los nuevos agentes biológicos no logran la respuesta necesaria en más de un 40-50% de los pacientes, y es frecuente que dejen de ser eficaces con el tiempo⁽⁶⁾. De ahí que resulte esencial disponer de todos ellos dentro del arsenal terapéutico para esta enfermedad.

El alto coste de estos medicamentos y la todavía escasa información sobre seguridad a largo plazo obligan a utilizarlos racionalmente. Por ello es aconsejable integrar su uso dentro de una estrategia terapéutica integral de la enfermedad.

El presente Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología (SER) es una actualización del último documento elaborado en 2006. Sus recomendaciones se centran principalmente en el tratamiento de la AR del adulto con terapias biológicas. La intención de estas recomendaciones no es servir como protocolo de tratamiento de la enfermedad, sino mejorar la calidad asistencial y ayudar en la toma de decisiones terapéuticas. Este documento debe servir de referencia tanto para los reumatólogos como para todos los que, desde otras posiciones, estén implicados en el tratamiento de la AR.

MÉTODOS

Para realizar este consenso, se utilizó una modificación de la metodología de RAND/UCLA⁽⁷⁾. Se crearon grupos nominales y se realizaron encuestas Delphi y revisiones sistemáticas de recomendaciones controvertidas.

Se creó un panel de expertos en AR con base en los siguientes criterios: a) que tuvieran artículos publicados sobre AR, y b) que los artículos estuvieran publicados en MEDLINE, Reumatología Clínica o *Revista Española de Reumatología*. Se envió a los miembros del panel un dossier con los consensos previos, GUIPCAR y todos los ensayos clínicos nuevos aparecidos desde enero de 2006 hasta noviembre de 2008 con la estrategia de búsqueda de GUIPCAR de ensayos clínicos en AR.

Se realizaron dos reuniones de grupo nominal moderadas por miembros de la Unidad de Investigación de la Sociedad Española de Reumatología. En la primera reunión, se elaboraron y se discutieron propuestas de modificaciones al docu-

mento de actualización del consenso de 2006⁽⁸⁾, así como una encuesta Delphi basada en estas modificaciones. Con los resultados de la encuesta Delphi, se decidieron los temas más controvertidos y de mayor interés para el consenso. Partiendo de estos temas, los panelistas formularon preguntas que pudieran responderse mediante revisión sistemática. En la segunda reunión, se presentaron los resultados de las revisiones sistemáticas, se volvió a discutir todas las modificaciones y se generaron recomendaciones para el consenso. Finalmente, se evaluó el grado de acuerdo de las recomendaciones y se redactó el documento definitivo.

El grado de acuerdo se definió como el porcentaje de consenso entre los panelistas obtenido de la votación de cada recomendación por medio de una encuesta anónima. El nivel de evidencia y el grado de recomendación se clasificaron de acuerdo con el modelo del Center for Evidence Based Medicine de Oxford⁽⁹⁾.

CONSIDERACIONES PREVIAS

Dosis y pautas recomendadas de los FAME más relevantes

Aunque todos los FAME han demostrado en mayor o menor grado su eficacia en estudios controlados, el panel considera como FAME más relevantes, atendiendo a su rapidez de acción, eficacia clínica, influencia en la evolución de las lesiones radiográficas y tolerabilidad, el metotrexato (MTX) y la leflunomida (véase GUIPCAR⁽¹⁰⁾). Las dosis y las pautas de utilización de estos dos fármacos recomendadas por el panel aparecen resumidas en la tabla 1, junto con las principales contraindicaciones y los efectos adversos.

Esta opinión no excluye la utilización de otros FAME, como la sulfasalazina, los antipalúdicos (cloroquina e hidroxiclороquina), la ciclosporina, el aurotiomalato sódico o la azatioprina, pero no se debe considerar indispensable su uso antes de instaurar la terapia biológica. Las dosis y pautas recomendadas para estos otros FAME pueden consultarse en GUIPCAR⁽¹¹⁾.

Agentes disponibles en terapia biológica

Actualmente disponemos de siete agentes biológicos para la AR: tres contra el factor de necrosis tumoral (anti-TNF) -la proteína de fusión con el receptor soluble etanercept (ETN) y dos anticuerpos monoclonales, infliximab (IFX) y adalimumab (ADA)-, un inhibidor de la interleucina (IL) 1 -anakinra-, un anticuerpo monoclonal contra linfocitos

Tabla 1: **Principales fármacos modificadores de la enfermedad (FAME), según ficha técnica salvo que se indique otra fuente**

Principio activo	Posología y forma de administración	Indicaciones	Contraindicaciones	Eventos adversos*
Leflunomida	<ul style="list-style-type: none"> Dosis: 10–20mg Vía: oral Frecuencia: diaria. Iniciar con 100mg/día durante 3 días, pero se puede iniciar directamente sin dosis de carga 	<ul style="list-style-type: none"> AR activa 	<ul style="list-style-type: none"> Alergia al principio activo o excipientes Insuficiencia hepática, infección grave, inmunodeficiencia severa, citopenia importante, insuficiencia renal moderada/grave, hipo-proteinemia grave Embarazo y lactancia 	<ul style="list-style-type: none"> Muy frecuentes: no constan en ficha técnica Frecuentes: leucitopenia, náuseas, diarrea, aftas, tenosinovitis, ↑ transaminasas, ↑ creatinina, cefalea Poco frecuentes: urticaria, ansiedad, anemia Raros: pancitopenia, enfermedad pulmonar intersticial, hepatitis, hipertensión grave, pancreatitis
Metotrexato	<ul style="list-style-type: none"> Dosis: 7,5–25mg Vía: oral o parenteral Frecuencia: semanal. Iniciar 7,5–10mg/semana durante 4 semanas y ↑ 2,5–5mg cada 2–6 semanas Administrar ácido fólico 5–10mg/semana Ajustar dosis si insuficiencia renal Si ineficacia vía oral, se puede considerar la misma dosis por vía parenteral 	<ul style="list-style-type: none"> AR activa 	<ul style="list-style-type: none"> Alergia al principio activo o excipientes Hepatopatía crónica, alcoholismo, insuficiencia hepática, insuficiencia renal grave, discrasia sanguínea, inmunodeficiencia Embarazo y lactancia 	<ul style="list-style-type: none"> Muy frecuentes: estomatitis, náuseas, ↑ transaminasas Frecuentes: úlceras orales, cefalea, anemia, leucitopenia, trombocitopenia, neumonitis Poco frecuentes: linfoma, ↑ nódulos reumáticos, cirrosis, fibrosis hepática Raros: sepsis, neoplasias, insuficiencia renal, fibrosis pulmonar

AR: artritis reumatoide. Datos obtenidos a partir del Vademecum, GUIPCAR, EMEA, MSC y la Biblioteca Cochrane.

* Eventos adversos: muy frecuentes (al menos 1 de cada 10 pacientes); frecuentes (al menos 1 de cada 100 pacientes); poco frecuentes (al menos 1 de cada 1.000 y menos de 1 de cada 100); raros (al menos 1 de cada 10.000 y menos de 1 de cada 1.000 pacientes).

B-rituximab (RTX)-, una proteína de fusión moduladora de la activación de células T -abatacept (ABA)- y un anticuerpo monoclonal contra el receptor de la IL-6 -tocilizumab (TCZ)-. La tabla 2 recoge las principales características de estos agentes. Los tres anti-TNF, anakinra y TCZ tienen la indicación en España de uso como primer biológico en pacientes con fracaso de FAME, mientras que RTX y ABA están aprobados para pacientes tras fracaso de anti-TNF.

En estudios controlados de pacientes con AR y respuesta insuficiente al tratamiento convencional con FAME, principalmente 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 radiológica⁽¹²⁻¹⁴⁾. Además, estudios controlados en pacientes con AR de inicio han demostrado que el tratamiento precoz con cualquier anti-TNF, especialmente si se combina con MTX, es capaz de inducir remisión en una proporción considerable de pacientes, así como de evitar el desarrollo de lesiones radiográficas o detener su progresión, en mayor medida que el tratamiento con MTX solo⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. No hay datos que avalen la superioridad de un anti-TNF sobre otro, por lo que la elección concreta depende del criterio médico y de las circunstancias particulares

Tabla 2: **Agentes biológicos comercializados. Información resumida de ficha técnica**

Principio activo	Posología y administración	Indicaciones	Contraindicaciones	Eventos adversos*	Nombre comercial
Abatacept	<ul style="list-style-type: none"> Dosis (según peso corporal): <60kg: 500mg 60–100kg: 750mg >100kg: 1.000mg Vía: perfusión iv durante 30min Frecuencia: tras primera dosis, otra a las 2 y a las 4 semanas. Después, 1 cada 4 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> AR moderada a grave tras una respuesta inadecuada o intolerancia a otros FAME entre ellos al menos un anti-TNFα No se recomienda asociar a anti-TNFα No hay evidencia suficiente para recomendar la administración conjunta con anakinra, rituximab o tocilizumab 	<ul style="list-style-type: none"> Alergia al principio activo o excipientes Infecciones graves y no controladas 	<ul style="list-style-type: none"> Muy frecuentes: cefalea Frecuentes: náuseas, herpes, infección respiratoria/urinaria Poco frecuentes: cáncer de piel, citopenia, psoriasis Raros: septicemia 	ORENCIA®, vial 250mg
Adalimumab	<ul style="list-style-type: none"> Dosis: 40mg Vía: subcutánea Frecuencia: cada 2 semanas. Se puede administrar una vez a la semana si no hay respuesta a la dosis estándar 	<ul style="list-style-type: none"> AR activa moderada o grave en combinación con MTX (salvo contraindicación) tras una respuesta inadecuada o intolerancia a otros FAME, incluyendo el MTX AR activa, grave, progresiva sin uso previo de MTX No se recomienda asociar a etanercept, anakinra o abatacept No hay evidencia suficiente para recomendar la administración conjunta con rituximab, tocilizumab 	<ul style="list-style-type: none"> Alergia al principio activo o excipientes TBC activa, infecciones graves Insuficiencia cardíaca moderada a grave (NYHA clases III/IV) 	<ul style="list-style-type: none"> Muy frecuentes: reacción en el lugar de inyección (dolor, enrojecimiento) Frecuentes: cefalea, infección respiratoria/urinaria, herpes, diarrea Poco frecuentes: LES, arritmia, TBC, sepsis, citopenia Raros: ICC, esclerosis múltiple, linfoma, tumor sólido maligno 	HUMIRA®, jeringa/pluma 40mg

Tabla 2: **Agentes biológicos comercializados. Información resumida de ficha técnica (continuación)**

Principio activo	Posología y administración	Indicaciones	Contraindicaciones	Eventos adversos*	Nombre comercial
Anakinra	<ul style="list-style-type: none"> Dosis: 100mg Vía: subcutánea Frecuencia: diaria. Procurar administrarla cada día a la misma hora 	<ul style="list-style-type: none"> AR en combinación con MTX en pacientes que no han respondido a MTX solo 	<ul style="list-style-type: none"> Alergia al principio activo, excipientes o proteínas derivadas de E. Coli Insuficiencia renal grave (Clcr<30ml/min) 	<ul style="list-style-type: none"> Muy frecuentes: reacción en el lugar de inyección, cefalea Frecuentes: neutropenia, infecciones graves 	KINERET®, jeringa 100mg
Etanercept	<ul style="list-style-type: none"> Dosis: 25 o 50mg Vía: subcutánea Frecuencia: 25mg 2 veces por semana (intervalo de 72–96h); 50mg una vez a la semana 	<ul style="list-style-type: none"> AR activa moderada o grave en combinación con MTX (salvo contraindicación) tras una respuesta inadecuada o intolerancia a otros FAME incluyendo el MTX AR activa, grave, progresiva sin uso previo de MTX No se recomienda asociar a anakinra o abatacept No hay evidencia suficiente para recomendar la administración conjunta con rituximab, tocilizumab 	<ul style="list-style-type: none"> Alergia al principio activo o excipientes Sepsis o riesgo de sepsis Infecciones activas 	<ul style="list-style-type: none"> Muy frecuentes: reacción en el lugar de inyección, infección respiratoria, urinaria, cutánea Frecuentes: alergia, autoanticuerpos Poco frecuentes: infecciones graves, trombopenia, psoriasis Raros: pancitopenia, TBC, LES 	ENBREL®, jeringa de 25 y 50mg
Infliximab	<ul style="list-style-type: none"> Dosis (según peso corporal): 3mg/kg Vía: perfusión iv durante 2h Frecuencia: tras primera dosis, otra a las 2 y a las 6 semanas. Después 1 cada 8 semanas. La dosis puede aumentarse hasta 7,5mg/kg/8 	<ul style="list-style-type: none"> AR activa moderada o grave en combinación con MTX (salvo contraindicación) tras una respuesta inadecuada o intolerancia a otros FAME incluyendo el MTX AR activa, grave, progresiva 	<ul style="list-style-type: none"> Alergia al principio activo, excipientes u otras proteínas murinas TBC activa, infecciones graves Insuficiencia cardíaca moderada a grave (NYHA clases III/IV) 	<ul style="list-style-type: none"> Muy frecuentes: reacción infusional Frecuentes: cefalea, infección respiratoria, herpes, diarrea Poco frecuentes: LES, TBC, sepsis, citopenia Raros: ICC, esclerosis 	REMICADE®, vial 100mg

Tabla 2: **Agentes biológicos comercializados. Información resumida de ficha técnica (continuación)**

Principio activo	Posología y administración	Indicaciones	Contraindicaciones	Eventos adversos*	Nombre comercial
Infliximab (cotinuación)	<p>va sin uso previo de MTX u otro FAME</p> <ul style="list-style-type: none"> No se recomienda asociar a etanercept o anakinra No hay evidencia suficiente para recomendar la administración conjunta con rituximab, abatacept, tocilizumab 	<ul style="list-style-type: none"> AR activa, grave, progresiva sin uso previo de MTX u otro FAME No se recomienda asociar a etanercept o anakinra No hay evidencia suficiente para recomendar la administración conjunta con rituximab, abatacept, tocilizumab 		múltiple, linfoma	
Rituximab	<ul style="list-style-type: none"> Dosis: 1.000mg Vía: perfusión iv. Se recomienda administrar 100mg iv de metilprednisolona (o equivalente) 30min antes Frecuencia: otra infusión a las 2 semanas. Se puede repetir ciclo a los 6-12 meses 	<ul style="list-style-type: none"> AR activa grave en combinación con MTX (salvo contraindicación) tras una respuesta inadecuada o intolerancia a FAME, incluyendo uno o más anti-TNFα No hay evidencia suficiente para recomendar la administración conjunta con anti-TNFα, abatacept, tocilizumab 	<ul style="list-style-type: none"> Alergia al principio activo o excipientes Infecciones graves y activas Insuficiencia cardíaca grave (NYHA clase IV) o enfermedades cardíacas graves no controladas 	<ul style="list-style-type: none"> Muy frecuentes: reacción infusional leve, infección respiratoria superior Frecuentes: infección urinaria, hipercolesterolemia, migraña, parestesias Poco frecuentes: reacción infusional grave, infecciones graves Raros: enfermedad cardíaca grave 	MABTHERA®, vial 100mg y 500mg
Tocilizumab	<ul style="list-style-type: none"> Dosis (según peso corporal): 8mg/kg (no menos de 480mg). Ajuste de dosis si hay alteración de enzimas hepáticas o bajo recuento absoluto de neutrófilos o plaquetas Vía: perfusión iv Frecuencia: cada 4 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> AR activa de moderada a grave en combinación con MTX (salvo contraindicación) tras respuesta inadecuada o intolerancia a FAME o con anti-TNFα No hay evidencia suficiente para recomen- 	<ul style="list-style-type: none"> Alergia al principio activo o excipientes Infecciones graves y activas 	<ul style="list-style-type: none"> Muy frecuentes: infección respiratoria superior Frecuentes: hipercolesterolemia, herpes, elevación de transaminasas, HTA, neutropenia Poco frecuentes: hipertrigliceridemia, ele- 	ROACTEMRA®, vial 20mg

Tabla 2: **Agentes biológicos comercializados. Información resumida de ficha técnica (continuación)**

Principio activo	Posología y administración	Indicaciones	Contraindicaciones	Eventos adversos*	Nombre comercial
Tocilizumab (continuación)		dar la administración conjunta con anti-TNF α , abatacept, rituximab		vación de bilirrubina total	

AR: artritis reumatoide; FAME: fármaco modificador de la enfermedad; HTA: hipertensión arterial; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; iv: intravenoso; LES: lupus eritematoso sistémico; MTX: metotrexato; NYHA: New York Heart Association; TBC: tuberculosis; TNF: factor de necrosis tumoral.

Los datos de la presente tabla se obtuvieron de la ficha técnica de la Agencia Española del Medicamento.

* Eventos adversos: muy frecuentes (al menos 1 de cada 10 pacientes); frecuentes (al menos 1 de cada 100 pacientes); poco frecuentes (al menos 1 de cada 1.000 y menos de 1 de cada 100); raros (al menos 1 de cada 10.000 y menos de 1 de cada 1.000 pacientes).

de cada paciente. No obstante, se quiere llamar la atención sobre sus diferentes estructuras, antigenicidad y mecanismos de acción, por lo que la falta de respuesta a uno de ellos no implica en modo alguno la ineficacia de otro. En este sentido, hay datos de que los pacientes que no han respondido a un anti-TNF pueden responder satisfactoriamente a otro⁽¹⁸⁾. Por ello, el panel considera que los tres anti-TNF son necesarios y no intercambiables. Aunque ADA y ETN se pueden administrar en monoterapia, los estudios controlados y a doble ciego con estos dos fármacos indican que ambos son más eficaces cuando se administran junto con MTX a las dosis adecuadas (15-20mg semanales)^(15,17,19). Por lo tanto, cuando se administren anti-TNF, la combinación con MTX es actualmente la pauta más aconsejable, a no ser que en el paciente se de toxicidad o intolerancia a dicho fármaco. No existen estudios controlados que demuestren que la combinación de un FAME distinto de MTX y anti-TNF mejore la eficacia de éstos. Sin embargo, es práctica frecuente que, en los pacientes con intolerancia al MTX, el anti-TNF se combine con otro FAME distinto, especialmente leflunomida⁽²⁰⁾. Curiosamente, en un estudio controlado, el tratamiento combinado con salazopirina y ETN no fue más eficaz que el ETN en monoterapia a los 6 meses⁽²¹⁾, pero a los 2 años sí hubo diferencias a favor de la combinación, al menos respecto al DAS⁽²²⁾.

De otro agente disponible, anakinra, la forma humana recombinante del antagonista del receptor de la IL-1, se ha demostrado eficacia frente a placebo, tanto en la mejoría de los síntomas de la AR como en la progresión radiográfica⁽²³⁾. Aunque

nunca se lo ha comparado en estudios controlados con otros biológicos, hay una percepción generalizada de que su eficacia es inferior a la de los anti-TNF. Por otra parte, es interesante resaltar que en la enfermedad de Still, tanto del niño como del adulto, en la que a veces la respuesta tanto a FAME como a anti-TNF es insatisfactoria, observaciones no controladas indican una buena o incluso excelente respuesta con anakinra^(24,25).

RTX es un anticuerpo monoclonal quimérico específico contra el CD20, molécula expresada selectivamente en la superficie de las células B; este fármaco produce una depleción selectiva y prolongada de este tipo de linfocitos. Este agente se ha demostrado eficaz tanto en pacientes con fracaso a FAME⁽²⁶⁾ (aunque no tiene aprobada la indicación como agente biológico de primera línea) como en pacientes con respuesta insuficiente a los anti-TNF⁽²⁷⁾. En este sentido, de momento RTX es el único biológico con impacto demostrado en el daño estructural en pacientes con respuesta insuficiente a los anti-TNF⁽²⁸⁾. Recientemente se ha demostrado que, en pacientes con AR de inicio, el RTX en combinación con MTX es superior al MTX en monoterapia⁽²⁹⁾. No obstante, dicha indicación no está aprobada en Europa.

ABA es una proteína de fusión constituida por el receptor CTLA4 unido a una IgG humana, que inhibe la unión del B7 con el CD80 e interfiere así con la llamada segunda señal necesaria para la activación de los linfocitos T. En estudios controlados, este agente biológico ha mostrado que, en los pacientes con respuesta insuficiente a MTX, la combinación con éste es superior desde el punto de vista clínico y radiológico al MTX en monoterapia.

pia⁽³⁰⁾ (no obstante, ABA no está indicado como terapia biológica de primera línea en Europa). En los pacientes con respuesta insuficiente a los anti-TNF, ABA combinado con MTX se ha demostrado clínicamente superior al MTX en monoterapia⁽³¹⁾.

TCZ, un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor de la IL-6, es el último agente biológico disponible en España para el tratamiento de la AR. Un amplio programa de estudios en fases II y III ha demostrado la utilidad de este fármaco en diferentes perfiles de pacientes con AR. De hecho, TCZ ha demostrado ser eficaz en pacientes con fracaso a FAME^(32,33), así como en los pacientes que no habían recibido todavía MTX⁽³⁴⁾ y en los que no habían respondido adecuadamente a los anti-TNF⁽³⁵⁾. TCZ es el único agente biológico del que se ha demostrado superioridad frente a MTX en monoterapia⁽³⁴⁾. La superioridad de este fármaco se ha demostrado tanto en las manifestaciones clínicas de la enfermedad como en su capacidad para retardar el daño radiológico⁽³⁶⁻³⁸⁾.

Evaluación clínica, funcional y radiográfica de la artritis reumatoide

En la evaluación estandarizada de la AR se recomienda utilizar las siguientes medidas (nivel de evidencia [NE] 1b; grado de recomendación [GR] A; grado de acuerdo [GA] 86,1%):

Actividad:

- Número de articulaciones dolorosas (NAT) y tumefactas (NAT).
- Valoración integral de la enfermedad por el paciente y su médico (escala de 0 a 100).
- Reactantes de fase aguda (VSG, PCR).

Daño estructural: cualquier evaluación radiológica que incluya manos y pies, anualmente durante los primeros 3-4 años de la enfermedad o cuando se inicie tratamiento con algún agente biológico.

Función: HAQ⁽³⁹⁾ u otros cuestionarios, al menos una vez al año.

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⁽⁴⁰⁻⁴⁴⁾. Los dos primeros se basan en cuatro de las seis variables mencionadas previamente: NAD y NAT (sobre 66/68 o 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.

Aunque el panel recomienda la evaluación periódica de la progresión radiológica en manos y

pies, es evidente que, dependiendo del patrón de afección articular de cada paciente, se deberían realizar además las radiografías que se considere oportunas con una periodicidad similar.

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 (NE, 5; GR, D; GA, 84,6%).

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. Por ello 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.

Objetivo terapéutico en la artritis reumatoide

El panel considera que en el momento actual la curación de la AR es utópica y el objetivo del tratamiento debería ser la remisión de la enfermedad. Aunque este concepto está bien interiorizado entre los reumatólogos, la descripción objetiva del estado de remisión es controvertida. La mayor parte de las definiciones de remisión propuestas se basan en parámetros clínicos, pero en los últimos años la ecografía y la resonancia magnética han permitido poner de manifiesto que pacientes que clínicamente se podría clasificar en remisión presentaban sinovitis con estas técnicas. No obstante, ante la escasa evidencia que indique la repercusión de estos hallazgos y la falta de estandarización y generalización de estos recursos, el panel se decanta por la definición clínica de remisión.

Se define remisión por alcanzar cualquiera de los límites establecidos en cada uno de los índices de actividad contrastados como el DAS28 <2,6 o un SDAI <5 (NE, 1b; GR, A; GA, 83,1%).

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⁽⁴⁵⁾ y oscilan entre 3,5 y 2,4^(46,47). También para el caso del SDAI se han propuesto diferentes puntos de corte que oscilan entre 3,3 y 5^(43,44).

El objetivo terapéutico es conseguir la remisión de la enfermedad o, en su defecto, un bajo grado de actividad, definido de forma cuantitativa mediante los puntos de corte de índices de actividad contrastados, como un DAS28 <3,2 o un SDAI <11. 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 radiológicas (NE, 1b; GR, A; GA, 93,1%).

Deben tenerse en cuenta unas consideraciones prácticas a la hora de aplicar los índices de actividad a pacientes individuales: 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^(46,48-50); b) otras variables como el NAD^(51,52) 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, y 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.

Por lo tanto, el panel considera que, en pacientes que hayan alcanzado estos parámetros genéricos de mejoría pero persista inflamación en alguna articulación importante para la función del paciente o se compruebe una progresión significativa de las lesiones radiográficas, no se habría alcanzado el objetivo terapéutico y estaría indicado el cambio de tratamiento.

CONSIDERACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO INICIAL DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

Hay evidencia de que un tratamiento intensivo y precoz mejora la evolución de la AR, por lo que se debe instaurar tratamiento con FAME lo antes posible (NE, 2b; GR, B; GA, 96,2%).

Hay evidencia de que cuanto más enérgico y precoz sea el tratamiento mejores resultados se obtienen^(2,3,53,54). 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 éste se retrasa hasta los 12 meses⁽³⁾. Por lo tanto, la necesidad de instaurar tratamiento con FAME tan pronto como se haya establecido el diagnóstico de

AR está bien establecida. La mayor objeción al tratamiento precoz con FAME es la posibilidad de tratar como AR a pacientes con poliartritis transitoria; pero, en todo caso, una poliartritis que persiste más de 12 o 14 semanas tiene una alta probabilidad de ser persistente. Por ello, aunque no cumplan los criterios diagnósticos de AR del American College of Rheumatology (ACR), habida cuenta de la alta probabilidad de que se trate de una AR en fase inicial, el panel considera justificado iniciar en estos pacientes tratamiento con FAME.

El tratamiento de la AR (AINE y/o corticoides y FAME) en sus fases iniciales requiere ajustes frecuentes, lo cual supone que el paciente, durante esta fase de la enfermedad, debe ser monitorizado asiduamente. El objetivo de ello es: a) alcanzar el objetivo terapéutico lo más precozmente posible, y b) identificar lo antes posible los casos resistentes a la terapia inicial.

El tratamiento inicial 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 alcanzar los 15-20 o incluso 25mg semanales en unas 8 semanas si no hay respuesta clínica. Hay evidencia de que una monitorización estrecha de la actividad inflamatoria de la AR en las fases iniciales es capaz de inducir remisión en un porcentaje elevado de pacientes^(4,5); todo ello conlleva menor discapacidad a medio y largo plazo y, por lo tanto, una disminución de las graves consecuencias que acarrea este proceso.

En los pacientes con respuesta insuficiente o intolerancia a MTX, la leflunomida es una alternativa. El uso de sulfasalazina en España ha sido tradicionalmente bajo⁽⁵⁵⁾. Es muy probable que en gran parte se deba a que la formulación española carece de protección entérica y se tolera mal.

Se recomienda que se establezcan consultas específicas de AR (NE, 5; GR, D; GA, 83,1%).

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 AR precoz). La respuesta al tratamiento debe ser evaluada de forma rigurosa y periódica, con procedimientos estandarizados.

INDICACIONES DE TERAPIA BIOLÓGICA

La elección del biológico es una obligación del médico responsable del paciente. El biológico a administrar debe ser elegido en función de: a) la indicación por ficha técnica; b) la situación clínica y las condicio-

nes generales del paciente, y c) la experiencia clínica del médico prescriptor. 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.

Terapia tras fracaso a FAME

Se deben considerar candidatos a terapia biológica a los pacientes en los que el tratamiento con al menos un FAME relevante no haya conseguido el objetivo terapéutico (NE, 1b; GR, A; GA, 95,3%).

Antes de utilizar la terapia biológica, un paciente con AR ha tenido que recibir tratamiento con al menos un FAME, preferiblemente MTX o leflunomida, en monoterapia o en combinación y a dosis adecuadas. Sólo en casos muy excepcionales se puede considerar la utilización de terapia biológica como tratamiento inicial (NE, 1b; GR, A; GA, 95,3%).

Los fármacos que, según ficha técnica, están indicados de primera línea son los tres anti-TNF (ADA, ETN e IFX) y TCZ, pero no hay datos para recomendar una terapia específica.

En el caso particular de los pacientes en los que la AR hubiese entrado en remisión con un FAME concreto, se hubiese suspendido éste y la enfermedad se hubiese reactivado, se recomienda un nuevo ciclo de tratamiento con el FAME que indujo remisión antes de considerar la terapia con agentes biológicos.

Determinadas comorbilidades, como hepatopatías crónicas, infección por virus C, pueden condicionar el uso de biológicos antes de intentar el tratamiento con FAME.

Terapia biológica de inicio

Dada la evidencia disponible de que los inhibidores del TNF α o IL-6 inducen una rápida supresión de la inflamación y poseen mayor eficacia que los FAME para evitar el daño estructural, el panel considera justificado evaluar la posibilidad de iniciar el tratamiento con un anti-TNF (IFX, ETN, ADA) o TCZ, en combinación con MTX o en monoterapia en caso de contraindicación para éste, en pacientes con AR de menos de 1 año de evolución en quienes se sospeche una evolución especialmente grave^(15,16,19,56-59).

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA Y MODIFICACIONES DEL TRATAMIENTO EN PACIENTES EN TERAPIA CON ANTI-TNF

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 recomien-

da 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 (NE, 1b; GR, A; GA, 90,7%).

En este sentido, sólo tres agentes biológicos de los ya disponibles en el mercado han demostrado en estudios controlados, aleatorizados y a doble ciego su eficacia tras fracaso de los anti-TNF: ABA, RTX y TCZ^(27,28,31,35,60-62). Recientemente, se han publicado los datos con otro anti-TNF (golimumab), aún no comercializado, que también ha mostrado una eficacia similar a la de los agentes mencionados⁽⁶³⁾. No obstante, la experiencia global que se está adquiriendo con los agentes biológicos y el resultado de otros estudios confirman que cualquier alternativa terapéutica que se tome en pacientes con fracaso previo de un biológico puede resultar eficaz.

Entre las alternativas que atañen a biológicos, tenemos:

1. 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 MTX con escalada rápida de dosis.
2. Si el anti-TNF está siendo utilizado en combinación con MTX y no se consigue respuesta terapéutica, se pueden considerar las siguientes opciones, sin que el orden expuesto suponga un rango jerárquico de preferencias (GA 87,6%):
 - Si está en tratamiento con IFX, se puede aumentar la dosis o acortar el intervalo de administración (NE, 4; GR, C)⁽⁶⁴⁾. Con posterioridad a la edición de este documento, se ha publicado un ensayo clínico (NE, 2b) que no respalda el aumento de dosis de IFX de 3 a 5mg/kg en pacientes que no han respondido a dosis habituales⁽⁶⁵⁾. Se trata de un solo estudio de buena calidad a dosis máximas por debajo de las aprobadas. No ha aparecido evidencia en contra de acortar intervalo entre dosis.
 - Cambiar a otro anti-TNF, independientemente de que se trate de anticuerpo monoclonal o receptor soluble. Numerosos estudios observacionales han mostrado repetidamente que conseguir una respuesta clínica significativa con un tercer anti-TNF es muy improbable (NE, 2b; GR, B)^(66,67).
 - Cambiar de diana terapéutica (RTX, ABA, TCZ) (NE, 2b; GR, B)^(27,35,60,62,68).
 - 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 dife-

rente de lo que ha ocurrido con los otros anti-TNF (NE, 5; GR, D).

Está contraindicada la utilización simultánea de los medicamentos biológicos que se describen en este documento (NE, 5; GR, D; GA, 88,5%).

La combinación de agentes biológicos en la AR ha mostrado un aumento del riesgo de infecciones, sin una clara ventaja clínica, por lo que en la actualidad está contraindicada la combinación de estos fármacos.

En pacientes que alcanzan remisión, son opciones aceptables (NE, 5; GR, D; GA, 89,2%):

- Mantener el agente biológico.
- Tratar de reducir la dosis, prolongar el intervalo de administración o incluso suspender el agente biológico.

Cualquier modificación de la terapia de un paciente en remisión requiere que esta situación clínica se mantenga, aunque por un tiempo aún por definir. Se recomienda reducir o suspender los corticoides antes de modificar la dosis del agente biológico. No se recomienda reducir la dosis de FAME concomitante antes de reducir la dosis del agente biológico, salvo toxicidad del FAME.

Si una vez agotadas las opciones de tratamiento con agentes biológicos no se ha alcanzado el objetivo terapéutico, pero el paciente y el médico observan una mejoría superior al 20% en la evaluación integral de la enfermedad, el panel considera que se debe mantener el tratamiento con el agente biológico que el clínico considere de elección para ese paciente.

EVALUACIÓN PREVIA Y VIGILANCIA DEL PACIENTE CON TERAPIAS BIOLÓGICAS

Hay que tener en cuenta que estos fármacos se han utilizado sobre todo en pacientes con AR moderada-grave que, ya de por sí, tienen un riesgo mayor que la población normal de padecer infecciones⁽⁶⁹⁾, linfomas⁽⁷⁰⁾ y enfermedad cardiovascular⁽⁷¹⁾.

Por otra parte, 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. 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. Se debe realizar un seguimiento estrecho del curso de tratamiento, en colaboración y comunicación con el médico de atención primaria. Se reco-

mienda consultar la ficha técnica oficial de todos los agentes biológicos que se mencionan en este documento y ajustarse a sus recomendaciones antes de proceder a su utilización en la práctica clínica.

En la tabla 3 se expone la evaluación previa que se recomienda realizar al principio del tratamiento, así como la vigilancia que hay que realizar durante el seguimiento. Aunque el perfil de seguridad no es exactamente igual en las diferentes opciones de terapia biológica, con la información disponible actualmente, el panel considera que las recomendaciones que se exponen a continuación son aplicables a todos los pacientes que vayan a comenzar tratamiento biológico.

Ante un paciente que vaya a empezar un tratamiento biológico para la AR, 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 (NE, 2b; GR, B; GA, 99,2%).

En el registro español de reacciones adversas a las terapias biológicas (BIOBADASER) se ha encontrado una mayor incidencia de infecciones en los pacientes con AR que reciben anti-TNF⁽⁷²⁾; datos similares se han publicado al respecto^(17,73,74). Este aumento se relaciona especialmente con determinadas comorbilidades: diabetes mellitus, dosis altas de glucocorticoides y empleo concomitante de otros inmunosupresores. Las infecciones se suelen localizar en el tracto respiratorio superior e inferior, la piel y el tracto genitourinario. Habitualmente se deben a *Staphylococcus aureus* y a gérmenes gramnegativos. De igual manera, se ha comunicado una mayor frecuencia de herpes zoster⁽⁷⁵⁾, y también se han descrito casos de infecciones oportunistas, como listeriosis, aspergilosis diseminada y otras poco frecuentes en España, como histoplasmosis y coccidioidomicosis, aunque su incidencia ha sido baja⁽⁷⁶⁾. Con el resto de agentes biológicos también se ha descrito una mayor incidencia de infecciones^(32,61,77).

Una infección activa, sistémica o localizada, constituye una contraindicación para el inicio de terapia biológica (NE, 4; GR, C; GA, 94,6%).

No se recomienda, por lo tanto, el uso de los agentes anti-TNF u otros biológicos en pacientes con antecedentes de infecciones de repetición o sepsis. Tampoco se debe comenzar un tratamiento con estos fármacos si hay una infección activa, sistémica o localizada. En este sentido, 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, reemplazo protésico). Se

Tabla 3: **Actuaciones y monitorización de las terapias biológicas en pacientes con artritis reumatoide**

Principio activo	Antes del tratamiento	Durante el tratamiento	Suspensión del tratamiento
Anti-TNF α : adalimumab, etanercept, infliximab	<p>a) Aspectos clínicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Descartar: infección activa (incluida TBC), cáncer, insuficiencia cardíaca, citopenia, enfermedad desmielinizante, comorbilidad relevante • Descartar contactos recientes con pacientes con TBC • Desaconsejar embarazo <p>b) Pruebas complementarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemograma • Marcadores VHB, serología VHC • Radiografía de tórax • Mantoux y <i>booster</i> <p>c) Otras actuaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vacuna antineumocócica y antigripal • Valorar vacuna VHB • Evitar vacunas con gérmenes atenuados o vivos 	<p>a) Aspectos clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aparición de infecciones (incluida TBC), citopenia grave proceso desmielinizante, neuritis óptica, cáncer • Aparición o empeoramiento de insuficiencia cardíaca <p>b) Pruebas complementarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemograma y bioquímica general (mensual durante los primeros 3 meses, luego cada 3-4 meses) <p>c) Otras actuaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • En función de la evolución del paciente 	<ul style="list-style-type: none"> • Aparición de cáncer, proceso desmielinizante o neuritis óptica, citopenia grave u otros eventos graves relacionados con el fármaco • Suspensión temporal si infección o cirugía mayor electiva en periodo perioperatorio • Valorar si embarazo o lactancia
Anakinra	<p>a) Aspectos clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Descartar: infección activa (incluida TBC), cáncer, insuficiencia cardíaca, citopenia, enfermedad desmielinizante, comorbilidad relevante • Descartar contactos recientes con pacientes con TBC • Desaconsejar embarazo <p>b) Pruebas complementarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemograma • Serología VHB, VHC • Radiografía de tórax • Mantoux y <i>booster</i> <p>c) Otras actuaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vacuna antineumocócica y antigripal • Valorar vacuna VHB • Evitar vacunas con gérmenes atenuados o vivos 	<p>a) Aspectos clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aparición de infecciones (incluida TBC), insuficiencia cardíaca, citopenia grave, proceso desmielinizante, neuritis óptica, cáncer <p>b) Pruebas complementarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemograma y bioquímica general (mensual durante los primeros 3 meses, luego cada 3-4 meses) <p>c) Otras actuaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • En función de la evolución del paciente 	<ul style="list-style-type: none"> • Aparición de cáncer, proceso desmielinizante o neuritis óptica, citopenia grave u otros eventos graves relacionados con el fármaco • Suspensión temporal en caso de infección o cirugía mayor electiva en periodo perioperatorio • Valorar si embarazo o lactancia

Tabla 3: **Actuaciones y monitorización de las terapias biológicas en pacientes con artritis reumatoide (continuación)**

Principio activo	Antes del tratamiento	Durante el tratamiento	Suspensión del tratamiento
Abatacept	<p>a) Aspectos clínicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Descartar: infección activa (incluida TBC), cáncer, insuficiencia cardíaca, citopenia, enfermedad desmielinizante, comorbilidad relevante • Descartar contactos recientes con pacientes con TBC • Desaconsejar embarazo <p>b) Pruebas complementarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemograma • Serología VHB, VHC • Radiografía de tórax • Mantoux y <i>booster</i> <p>c) Otras actuaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vacuna antineumocócica y antigripal • Valorar vacuna VHB • Evitar vacunas con gérmenes atenuados o vivos 	<p>a) Aspectos clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aparición de infecciones (incluida TBC), insuficiencia cardíaca, citopenia grave, proceso desmielinizante, neuritis óptica, cáncer • Aparición o empeoramiento de función respiratoria en pacientes con EPOC previa <p>b) Pruebas complementarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemograma y bioquímica general (mensual durante los primeros 3 meses, luego cada 3–4 meses) <p>c) Otras actuaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • En función de la evolución del paciente 	<ul style="list-style-type: none"> • Aparición de cáncer, proceso desmielinizante o neuritis óptica, citopenia grave u otros eventos graves relacionados con el fármaco • Suspensión temporal si infección o cirugía mayor electiva en periodo perioperatorio • Valorar si embarazo o lactancia
Rituximab	<p>a) Aspectos clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Descartar: infección activa (incluida TBC), cáncer, insuficiencia cardíaca, citopenia, enfermedad desmielinizante, comorbilidad relevante • Descartar contactos recientes con pacientes con TBC • Desaconsejar embarazo <p>b) Pruebas complementarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemograma • Serología VHB, VHC • Concentración de inmunoglobulinas • Radiografía de tórax • Mantoux y <i>booster</i> <p>c) Otras actuaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vacuna antineumocócica y antigripal • Valorar vacuna VHB • Evitar vacunas con gérmenes atenuados o vivos 	<p>a) Aspectos clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aparición de infecciones (incluida TBC), insuficiencia cardíaca, citopenia grave, proceso desmielinizante, neuritis óptica, cáncer <p>b) Pruebas complementarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemograma y bioquímica general con perfil lipídico (mensual durante los primeros 3 meses, luego cada 3–4 meses) <p>c) Otras actuaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • En función de la evolución del paciente 	<ul style="list-style-type: none"> • Aparición de cáncer, proceso desmielinizante o neuritis óptica, citopenia grave u otros eventos graves relacionados con el fármaco • Suspensión temporal en caso de infección o cirugía mayor electiva en periodo perioperatorio • Valorar si embarazo o lactancia

Tabla 3: **Actuaciones y monitorización de las terapias biológicas en pacientes con artritis reumatoide (continuación)**

Principio activo	Antes del tratamiento	Durante el tratamiento	Suspensión del tratamiento
Tocilizumab	<p>a) Aspectos clínicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Descartar: infección activa (incluida TBC), cáncer, insuficiencia cardíaca, citopenia, enfermedad desmielinizante, comorbilidad relevante • Descartar contactos recientes con pacientes con TBC • Desaconsejar embarazo <p>b) Pruebas complementarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemograma • Serología VHB, VHC • Radiografía de tórax • Mantoux y <i>booster</i> <p>c) Otras actuaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vacuna antineumocócica y antigripal • Valorar vacuna VHB • Evitar vacunas con gérmenes atenuados o vivos 	<p>a) Aspectos clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aparición de infecciones (incluida TBC), insuficiencia cardíaca, citopenia grave, proceso desmielinizante, neuritis óptica, cáncer <p>b) Pruebas complementarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemograma y bioquímica general (mensual durante los primeros 3 meses, luego cada 3-4 meses) <p>c) Otras actuaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • En función de la evolución del paciente 	<ul style="list-style-type: none"> • Aparición de cáncer, proceso desmielinizante o neuritis óptica, citopenia grave u otros eventos graves relacionados con el fármaco • Suspensión temporal si infección o cirugía mayor electiva en periodo perioperatorio • Valorar si embarazo o lactancia

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; TBC: tuberculosis; VHB: virus B de la hepatitis; VHC: virus C de la hepatitis.

debe prestar, además, una atención muy especial al posible desarrollo de infecciones durante el tratamiento. Si se diera esta situación, resultan fundamentales un diagnóstico y un tratamiento precoces, así como la supresión temporal de la terapia biológica. 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.

Se ha detectado una mayor incidencia de tuberculosis (TBC) en pacientes con AR que recibían fármacos anti-TNF, especialmente con los anticuerpos monoclonales⁽⁷⁸⁻⁸¹⁾. 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 (extrapulmonar, 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. Para ello propone que 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 <5mm (NE, 2b; GR, B; GA, 100%).

Esta criba se ha asociado a reducción del riesgo de reactivación de la TBC latente^(78,82). Se considera un PPD o *booster* positivo en un paciente con AR una induración ≥5mm, a las 72h. Puesto que en individuos vacunados con bacilo de Calmette-Guerin es imposible saber si un PPD positivo es consecuencia de la vacuna o indicativo de infección tuberculosa latente, se debe seguir las mismas recomendaciones que en los no vacunados. También es importante instruir a los pacientes sobre el riesgo que conlleva su exposición a pacientes con TBC activa.

Se debe instaurar tratamiento para infección TBC latente antes del inicio de la terapia biológica en las siguientes circunstancias: a) contacto reciente con paciente con tuberculosis documentada; b) antecedentes de tuberculosis parcialmente tratada; c) test de PPD o *booster* positivo, y d) lesiones residuales en la radiografía de tórax. La pauta de elección para el tratamiento de la infección TBC latente es con isoniazida (5mg/kg/día hasta un máximo de 300mg diarios) con suplementos de vitamina B6, durante 9 meses (NE, 2b; GR, B; GA, 98,4%).

En caso de intolerancia a la isoniazida, se recomienda rifampicina en dosis de 10mg/kg/día (máximo, 600mg diarios) durante 4 meses. La efectividad de estas normas para prevenir la reactivación de una infección TBC latente se ha demostrado en España por la importante disminución de nuevos casos de TBC recogidos en BIOBADASER(82).

Si el paciente ha recibido en un pasado no remoto un tratamiento adecuado de infección TBC latente o activa, no es necesario hacer profilaxis ni Mantoux (NE, 5; GR, D; GA, 93,8%). Sin embargo, se recomienda un seguimiento exhaustivo en este tipo de pacientes.

Se recomienda hacer serología VHC y marcadores de VHB (NE, 4; GR, C; GA, 95,3%).

En pacientes con VHB y anti-TNF se han descrito casos de reactivación de la infección que incluso han originado insuficiencia hepática; muchos de ellos en pacientes que antes no presentaban anomalías en la función hepática(83). 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(84-87). No obstante, es recomendable hacer un seguimiento exhaustivo de los pacientes con AR e infección activa por el VHC si inician terapia biológica. 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(88). Por ello consideramos que se debe individualizar cada caso y valorar la relación riesgo/beneficio.

Se recomiendan las siguientes vacunas en pacientes que vayan a ser tratados con terapias biológicas: antineumocócica y antigripal (NE, 3b; GR, B; GA, 95,3%).

Es aconsejable la vacunación contra hepatitis B de los pacientes que vayan a ser sometidos a terapia biológica (NE, 3b; GR, B; GA, 83,8%).

En referencia a las vacunas, 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(89-91), pero hasta la fecha hay resultados contradictorios en el caso de RTX(92,93).

En cualquier caso, siempre se tendrá en cuenta que estas vacunas pueden ser poco efectivas si el paciente tiene una inmunodeficiencia intensa. Una vez iniciada la terapia biológica no se deben utilizar vacunas que contengan gérmenes vivos.

Se debe prestar una atención muy especial al posible desarrollo de infecciones durante el tratamiento. En esta situación, el diagnóstico y el tratamiento precoces, así como la supresión temporal de la terapia biológica, son fundamentales. Una vez resuelta la infección, se puede reiniciar el tratamiento biológico (NE, 5; GR, D; GA, 96,9%).

En pacientes con AR en terapia biológica que vayan a ser sometidos a cirugía mayor electiva, se aconseja suspender temporalmente dicho tratamiento (NE, 4; GR, C; GA, 91,5%).

Aunque no hay datos concluyentes al respecto(94-98), el panel recomienda suspender temporalmente la terapia biológica cuando el paciente con AR vaya a ser sometido a una cirugía mayor programada, para disminuir el riesgo de infección. A pesar de que no hay un acuerdo universal sobre el periodo periquirúrgico en que se debe interrumpir la terapia, es conveniente que el médico tenga en consideración las diferentes vidas medias (o duración del efecto inmunosupresor) de los agentes biológicos utilizados para decidir el plazo concreto de interrupción. Tras la intervención, el panel considera que, si no hay complicaciones o contraindicaciones, se puede reinstaurar el tratamiento biológico a los 10-14 días.

Cuando haya antecedente de cáncer, se debe valorar su biología y su comportamiento, y discutir con el oncólogo y con el paciente el riesgo de recidiva. Si el paciente contrae un cáncer durante el tratamiento con un agente biológico, se recomienda suspenderlo (NE, 4; GR, C; GA, 90%).

En lo que respecta a la aparición de tumores en pacientes tratados con anti-TNF, no hay evidencia de riesgo incrementado de tumores sólidos más allá de lo esperado en pacientes con AR y un alto grado de actividad clínica(76,99,100). En cualquier caso, se debe prestar especial atención a la detección de neoplasias malignas en los individuos con AR que reciban terapias biológicas. Entre otras situaciones, se establecerá la sospecha clínica cuando se detecte una discordancia entre los recuentos articulares y la concentración sérica de los reactantes de fase aguda, el recuento de leucocitos o la concentración de hemoglobina(101).

Hay datos discordantes en lo referente a enfermedades linfoproliferativas(102,103), por lo que, mientras

no se aclare definitivamente esta cuestión, se desaconseja el uso de anti-TNF α en pacientes con AR y antecedentes de enfermedad linfoproliferativa.

Se debe tener una especial precaución con los anti-TNF en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva moderada o grave, ya que ésta puede agravarse (NE, 2b; GR, B; GA, 94,6%).

Aunque los datos disponibles actualmente no son del todo concordantes^(104,105), en pacientes con insuficiencia cardíaca leve se debe vigilar al paciente y suspender el tratamiento en caso de que aparezcan datos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. Tampoco es recomendable su administración a pacientes con enfermedad pulmonar intersticial subyacente, por el riesgo (aunque poco estudiado y definido) de empeoramiento y desenlace fatal^(106,107).

Se deben suspender los agentes anti-TNF (y TCZ) si aparece un cuadro compatible con proceso desmielinizante o neuritis óptica y se debe evitar su uso en personas con antecedentes claros de tales procesos (NE, 5; GR, D; GA, 96,9%).

Se ha relacionado el tratamiento con anti-TNF con la aparición de neuritis óptica, esclerosis múltiple y otros trastornos desmielinizantes^(108,109). Deben suspenderlo, por lo tanto, ante un caso compatible con cualquiera de estos procesos, y se debe evitarlo si hay antecedentes que indiquen un proceso de este tipo. Antes de prescribir un fármaco anti-TNF a pacientes en que se considere que hay un riesgo incrementado de que aparezca enfermedad desmielinizante, se recomienda una cuidadosa evaluación de la relación riesgo-beneficio de la indicación. En la ficha técnica de TCZ se recomienda vigilancia de posibles efectos desmielinizantes.

No se recomienda la utilización de terapias biológicas en las AR en caso de citopenia grave. Si ésta apareciese durante el tratamiento, se recomienda suspenderlo y buscar otras causas posibles antes de imputarla a la terapia biológica (NE, 4; GR, C; GA, 87,6%).

Se han descrito casos raros de leucocitopenia, trombocitopenia y anemia aplásica en pacientes tratados con agentes biológicos⁽¹¹⁰⁾.

Se debería desaconsejar el embarazo y la lactancia. En caso de embarazo durante el tratamiento con agentes biológicos, se considerará la suspensión del tratamiento con el agente biológico tras valoración conjunta del balance riesgo-beneficio (NE, 4; GR, C; GA, 90%).

En general, aunque no se dispone de suficiente evidencia⁽¹¹¹⁾, se debería desaconsejar a las pacientes con AR que reciban terapia biológica durante el embarazo y la lactancia. En caso de embarazo, se considerará la suspensión del tratamiento biológico, tras

valoración conjunta con la paciente del balance riesgo-beneficio. Por otro lado, es recomendable que las pacientes y sus médicos discutan la planificación de la gestación en relación con el uso de estos agentes terapéuticos.

Para una consulta más detallada sobre aspectos de vigilancia, monitorización y recomendaciones relacionados con la suspensión del tratamiento por motivos de seguridad de cada agente biológico (con indicación autorizada, en el momento de redactar este consenso, para el tratamiento de la AR en España), el panel recomienda consultar la tabla 3.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60:1040-5.[Medline]
2. Lard LR, Visser H, Speyer I, Van der Horst-Bruinsma IE, Zwinderman AH, Breedveld FC, et-al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med.* 2001; 111:446-51.[Medline]
3. Nell VP, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen J.S. 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.
4. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et-al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004; 364:263-9.[Medline]
5. Goekoop-Ruiterman YP, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, Van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, 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.[Medline]
6. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2007; 370:1861-74.[Medline]
7. Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, Burnand B, LaCalle JR, Lazaro P, et-al. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual. Santa Monica: RAND; 2001.
8. Rodríguez-Valverde V, Cáliz Cáliz R, Álvaro-Gracia Álvaro JM, Marengo de la Fuente JL, Mulero Mendoza J, Tornero Molina J, et-al. III Actualización del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre terapia biológica en la artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol.* 2006; 2:52-9.

9. Oxford Centre for Evidence-based Medicine-Levels of Evidence (March 2009). 2009 [citado 22 Sep 2009]. Disponible en: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>.
10. Guía de práctica clínica para el manejo de la artritis reumatoide 2007 (versión HTML completa) [citado 22 Sep 2009]. Disponible en: http://www.ser.es/practicaClinica/GUIPCAR_2007/Menu0_Principal.php.
11. GUIPCAR. Principales fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) 2007 [citado 22 Sep 2009]. Disponible en: http://www.ser.es/practicaClinica/GUIPCAR_2007/Tablas/Tabla21.php.
12. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, 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.[Medline]
13. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, et-al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med.* 1999; 340:253-9.[Medline]
14. Lipsky PE, Van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et-a.l. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2000; 343:1594-602.[Medline]
15. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et-al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2000; 343:1586-93.[Medline]
16. St Clair EW, Van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et-al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004; 50:3432-43.[Medline]
17. Breedveld FC, Emery P, Keystone E, Patel K, Furst DE, Kalden JR, et-al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63:149-55.[Medline]
18. Sanmartí R, Gómez-Puerta JA, Rodríguez-Cros JR, Albaladejo C, Muñoz-Gómez J, Cañete J.D. Etanercept en pacientes con artritis reumatoide y escasa respuesta terapéutica a infliximab. *Med Clin (Barc).* 2004; 122:321-4.[Artículo]
19. Van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Codreanu C, Bolosiu H, Melo-Gomes J, et-al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum.* 2006; 54:1063-74.[Medline]
20. Kalden JR, Antoni C, Alvaro-Gracia JM, Combe B, Emery P, Kremer JM, et-al. Use of combination of leflunomide with biological agents in treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005; 32:1620-31.[Medline]
21. Combe B, Codreanu C, Fiocco U, Gaubitz M, Geusens PP, Kvien TK, et-al. Etanercept and sulfasalazine, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulfasalazine: a double-blind comparison. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65:1357-62.[Medline]
22. Combe B, Codreanu C, Fiocco U, Gaubitz M, Geusens PP, Kvien TK, et-al. Efficacy, safety and patient-reported outcomes of combination etanercept and sulfasalazine versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind randomised 2-year study. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68:1146-52.[Medline]
23. Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weinblatt ME, Moreland LW, et-al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2002; 46:614-24.[Medline]
24. Fitzgerald AA, Leclercq SA, Yan A, Homik JE, Dinarello C.A. Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum.* 2005; 52:1794-803.[Medline]
25. Dinarello C.A. Blocking IL-1 in systemic inflammation. *J Exp Med.* 2005; 201:1355-9.[Medline]
26. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, et-al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum.* 2006; 54:1390-400.[Medline]
27. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, 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.[Medline]
28. Keystone E, Emery P, Peterfy CG, Tak PP, Cohen S, Genovese MC, et-al. Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis fac-

- tor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68:216-21.[Medline]
29. Takk PP, Rigby W, Rubbert A, Peterfy C, Van Vollenhoven RF, Stohl W, et-al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with a combination of rituximab (RTX) and methotrexate (MTX) in patients (PTS) with early active rheumatoid arthritis (RA) who are naive to MTX: arandomised active comparator placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(Suppl 3):75.[Medline]
30. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, et-al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006; 144:865-76.[Medline]
31. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et-al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med.* 2005; 353:1114-23.[Medline]
32. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, 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.[Medline]
33. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, Da Silva NA, Alecock E, et-al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum.* 2008; 58:2968-80.[Medline]
34. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study. *Ann Rheum Dis.* 2009 March 17; doi:10.1136/ard.2008.105197.
35. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, 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.[Medline]
36. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, 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.[Medline]
37. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J, 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.[Medline]
38. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, Vollenhoven RF, Sanchez A, et-al. Tocilizumab (TCZ) rapidly and significantly improves outcomes in patients with rheumatoid arthritis (RA) who have inadequate response (IR) to TNF antagonists. *Arthritis Rheum.* 2008; 58(Suppl 9):S617.
39. Esteve-Vives J, Batlle-Gualda E, Reig A, Grupo para la Adaptacion del HAQ a la Poblacion Espanola. Spanish version of the Health Assessment Questionnaire: reliability, validity and transcultural equivalency. *J Rheumatol.* 1993; 20:2116-22.[Medline]
40. Van der Heijde DM, Van't Hof M, Van Riel PL, Van de Putte L.B. Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists. *J Rheumatol.* 1993; 20:579-81.[Medline]
41. Van der Heijde DM, Van't Hof MA, Van Riel PL, Van Leeuwen MA, Van Rijswijk MH, Van de Putte L.B. Validity of single variables and composite indices for measuring disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1992; 51:177-81.[Medline]
42. Prevoo ML, Van't Hof MA, Kuper HH, Van Leeuwen MA, Van de Putte LB, Van Riel P.L. 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.[Medline]
43. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et-al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford).* 2003; 42:244-57.
44. 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(Suppl 39):S100-8.[Medline]
45. Prevoo ML, Van Gestel AM, Van T.H.M.A, Van Rijswijk MH, Van de Putte LB, Van Riel P.L. 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.[Medline]
46. Balsa A, Carmona L, Gonzalez-Alvaro I, Belmonte MA, Tena X, Sanmarti R, et-al. 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.[Medline]
47. Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VP, Stamm T, Smolen J.S. Remission and active disease in rheuma-

- toid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum.* 2005; 52:2625-36.[Medline]
48. Castrejon I, Ortiz AM, Garcia-Vicuna R, Lopez-Bote JP, Humbria A, Carmona L, et-al. Are the C-reactive protein values and erythrocyte sedimentation rate equivalent when estimating the 28-joint disease activity score in rheumatoid arthritis?. *Clin Exp Rheumatol.* 2008; 26:769-75.[Medline]
49. Radovits BJ, Franssen J, Van Riel PL, Laan R.F. Influence of age and gender on the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67:1127-31.[Medline]
50. Ahlmen M, Svensson B, Albertsson K, Forslind K, Hafstrom I. Influence of gender on assessments of disease activity and function in early rheumatoid arthritis in relation to radiographic joint damage. *Ann Rheum Dis.* 2009.
51. Leeb BF, Haindl PM, Maktari A, Nothnagl T, Rintelen B. Disease activity score-28 values differ considerably depending on patient's pain perception and sex. *J Rheumatol.* 2007; 34:2382-7.[Medline]
52. Unruh A.M. Gender variations in clinical pain experience. *Pain.* 1996; 65:123-67.[Medline]
53. 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.
54. Boers M. Understanding the window of opportunity concept in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003; 48:1771-4.[Medline]
55. Gonzalez-Alvaro I, Descalzo MA, Carmona L. Trends towards an improved disease state in rheumatoid arthritis over time: influence of new therapies and changes in management approach: analysis of the EMECAR cohort. *Arthritis Res Ther.* 2008; 10:R138.[Medline]
56. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, Van Vollenhoven R, et-al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006; 54:26-37.[Medline]
57. Smolen JS, Van Der Heijde DM, St Clair EW, Emery P, Bathon JM, Keystone E, et-al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum.* 2006; 54:702-10.[Medline]
58. Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, 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.[Medline]
59. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Broll J, Balint G, 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.[Medline]
60. Genovese MC, Schiff M, Luggen M, Becker JC, Aranda R, Teng J, 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.[Medline]
61. 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.[Medline]
62. Weinblatt M, Schiff M, Goldman A, Kremer J, Luggen M, Li T, 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.[Medline]
63. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewe R, Matteson EL, Wollenhaupt J, 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.[Medline]
64. Vollenhoven RF, Gullstrom E, Brannemark S, Klareskog L. Dose escalation of infliximab in clinical practice: Data from the Stockholm TNF registry. *Arthritis Rheum.* 2001; 44(Suppl):S82.
65. Pavelka K, Jarosova K, Suchy D, Senolt L, Chroust K, Dusek L, et-al. Increasing the infliximab dose in rheumatoid arthritis patients: a randomised, double blind study failed to confirm its efficacy. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68:1285-9.[Medline]
66. Brocq O, Plubel Y, Breuil V, Grisot C, Flory P, Mousnier A, et-al. [Etanercept--infliximab switch in rheumatoid arthritis 14 out of 131 patients treated with anti TNFalpha]. *Presse Med.* 2002; 31:1836-9.[Medline]
67. Hansen KE, Hildebrand JP, Genovese MC, Cush JJ, Patel S, Cooley DA, et-al. The efficacy of switching from etanercept to infliximab in patients with rheu-

- matoid arthritis. *J Rheumatol.* 2004; 31:1098-102.[Medline]
68. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, Kyburz D, Moller B, Dehler S, et-al. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum.* 2007; 56:1417-23.[Medline]
69. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel S.E. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2002; 46:2287-93.[Medline]
70. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, Ekblom A, Backlin C, Granath F, et-al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006; 54:692-701.[Medline]
71. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, et-al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2003; 107:1303-7.[Medline]
72. Carmona L, Gómez-Reino J, González 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.[Artículo]
73. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D, 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.[Medline]
74. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, et-al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum.* 2002; 46:1443-50.[Medline]
75. Strangfeld A, Listing J, Herzer P, Liebhaber A, Rockwitz K, Richter C, et-al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA.* 2009; 301:737-44.[Medline]
76. Khanna D, McMahon M, Furst D.E. Safety of tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Drug Saf.* 2004; 27:307-24.[Medline]
77. 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.[Medline]
78. 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.[Medline]
79. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero M.D. 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.[Medline]
80. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et-al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001; 345:1098-104.[Medline]
81. Mohan AK, Cote TR, Block JA, Manadan AM, Siegel JN, Braun M.M. Tuberculosis following the use of etanercept, a tumor necrosis factor inhibitor. *Clin Infect Dis.* 2004; 39:295-9.[Medline]
82. Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gomez E, Mola EM, et-al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum.* 2005; 52:1766-72.[Medline]
83. 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.[Medline]
84. Parke FA, Reveille J.D. Anti-tumor necrosis factor agents for rheumatoid arthritis in the setting of chronic hepatitis C infection. *Arthritis Rheum.* 2004; 51:800-4.[Medline]
85. Zein N.N. 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.[Medline]
86. 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.[Medline]
87. Ferri C, Ferraccioli G, Ferrari D, Galeazzi M, Lapadula G, Montecucco C, 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.[Medline]
88. Cepeda EJ, Williams FM, Ishimori ML, Weisman MH, Reveille J.D. The use of anti-tumour necrosis factor therapy in HIV-positive individuals with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67:710-2.[Medline]
89. Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C, Luo A.Y. Immune responses following administration of influenza and

- pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *J Rheumatol.* 2007; 34:272-9.[Medline]
90. Elkayam O, Caspi D, Reitblatt T, Charboneau D, Rubins J.B. 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.[Medline]
91. Elkayam O, Bashkin A, Mandelboim M, Litinsky I, Comaheshter D, Levartovsky D, 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.
92. Gelinck L.B.S, Teng Y.K.O, Rimmelzwaan GF, Van Den Bemt B.J.F, Kroon FP, Van Laar J.M. Poor serological responses upon influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66:1402-3.[Medline]
93. Oren S, Mandelboim M, Braun-Moscovici Y, Paran D, Ablin J, Litinsky I, 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.[Medline]
94. Bibbo C, Goldberg J.W. Infectious and healing complications after elective orthopaedic foot and ankle surgery during tumor necrosis factor-alpha inhibition therapy. *Foot Ankle Int.* 2004; 25:331-5.[Medline]
95. Corrao S, Pistone G, Arnone S, Calvo L, Scaglione R, Licata G. Safety of etanercept therapy in rheumatoid patients undergoing surgery: Preliminary report. *Clin Rheumatol.* 2007; 26:1513-5.[Medline]
96. Den Broeder AA, Creemers MC, Fransen J, De Jong E, De Rooij DJ, Wymenga A, 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.[Medline]
97. Wendling D, Balblanc JC, Brousse A, Lohse A, Lehuède G, Garbuio P, et-al. Surgery in patients receiving anti-tumour necrosis factor (alpha) treatment in rheumatoid arthritis: An observational study on 50 surgical procedures. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64:1378-9.[Medline]
98. Giles JT, Bartlett SJ, Gelber AC, Nanda S, Fontaine K, Ruffing V, et-al. Tumor necrosis factor inhibitor therapy and risk of serious postoperative orthopedic infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2006; 55:333-7.
99. Scott DL, Kingsley G.H. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2006; 355:704-12.[Medline]
100. Sibia J, Westhovens R. Safety of T-cell co-stimulation modulation with abatacept in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2007; 25(Suppl 46):S46-56.[Medline]
101. Abasolo L, Judez E, Descalzo MA, Gonzalez-Alvaro I, Jover JA, Carmona L. Cancer in rheumatoid arthritis: occurrence, mortality, and associated factors in a South European population. *Semin Arthritis Rheum.* 2008; 37:388-97.[Medline]
102. Geborek P, Bladstrom A, Turesson C, Gulfe A, Petersson IF, Saxne T, et-al. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64:699-703.[Medline]
103. Okada SK, Siegel J.N. Risk of serious infections and malignancies with anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis. *JAMA.* 2006; 296:2201-2.[Medline]
104. Setoguchi S, Schneeweiss S, Avorn J, Katz JN, Weinblatt ME, Levin R, et-al. Tumor necrosis factor-alpha antagonist use and heart failure in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Am Heart J.* 2008; 156:336-41.[Medline]
105. Curtis JR, Kramer JM, Martin C, Saag KG, Patkar N, Shatin D, et-al. Heart failure among younger rheumatoid arthritis and Crohn's patients exposed to TNF-alpha antagonists. *Rheumatology (Oxford).* 2007; 46:1688-93.
106. Martin L, Barr S, Green F, Fritzer M. Severe fatal complications associated with infliximab therapy in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2006; 33:380.
107. Ostor AJ, Chilvers ER, Somerville MF, Lim AY, Lane SE, Crisp AJ, et-al. Pulmonary complications of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2006; 33:622-8.[Medline]
108. Simsek I, Erdem H, Pay S, Sobaci G, Dinc A. Optic neuritis occurring with anti-tumour necrosis factor alpha therapy. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66:1255-8.[Medline]
109. Bensouda-Grimaldi L, Mulleman D, Valat JP, Autret-Leca E. Adalimumab-associated multiple sclerosis. *J Rheumatol.* 2007; 34:239-40.[Medline]
110. Keystone E.C. Safety of biologic therapies -an update. *J Rheumatol Suppl.* 2005; 74:8-12.[Medline]
111. Ostensen M, Lockshin M, Doria A, Valesini G, Meroni P, Gordon C, et-al. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford).* 2008; 47(Suppl 3):iii28-31.