



# Protocolos

## The Pharmaceutical Letter

Lib. V; Pr. 3  
Periodicidad quincenal

Noviembre de 2004

### **PROTOCOLO PARA EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE**

La Artritis Reumatoide es una enfermedad sistémica crónica, que se caracteriza por la presencia de poliartritis simétrica y erosiva. Cursa con inflamación y dolor de las articulaciones a la vez que también pueden presentarse manifestaciones extraarticulares

En la mayoría de los pacientes el curso es progresivo y conduce a la lesión estructural articular, deterioro funcional, disminución de la calidad de vida, aumento de la morbilidad y de la mortalidad.

#### **EPIDEMIOLOGÍA**

Es una enfermedad que puede presentarse en cualquier edad, pero con un aumento de su prevalencia hasta la séptima década de la vida, siendo tres veces más frecuente entre las mujeres.

En España afecta al 0.5% de la población adulta.

#### **ETIOLOGÍA**

La causa responsable del desarrollo de la enfermedad no está del todo clara, parece que estarían implicados trastornos en el sistema inmunológico y alteraciones genéticas.

En la mayoría de las personas afectadas por la artritis reumatoide se detectan anticuerpos anormales que reaccionan con el tejido conectivo articular y con otras estructuras corporales, como por ejemplo el Factor Reumatoide, una IgM que se encuentra presente en el 60-70 % de los enfermos. Esta inmunoglobulina forma inmunocomplejos cuyo acumulo parece ser el responsable de la inflamación y otras lesiones características de la artritis reumatoide. En menor proporción, en un 25% de los enfermos se encuentran los anticuerpos antinucleares.

Desde el punto de vista genético, existe una mayor frecuencia de aparición cuando existen antecedentes familiares que en el resto de población.

También se ha observado que la mayoría de los pacientes con artritis reumatoide presentan HLA-DR4 y/o HLA-DR1.

#### **FISIOPATOLOGÍA**

Se produce una inflamación crónica del tejido sinovial que recubre internamente la cápsula articular generando con el tiempo una proliferación del tejido característica, llamada pannus. Posteriormente el pannus recubre el cartílago y si la evolución de la enfermedad no se interrumpe, después de algunos años el pannus destruye el cartílago y los extremos óseos provocando rigidez y deformaciones articulares en las etapas más avanzadas.

#### **PRESENTACIÓN CLÍNICA**

Las primeras manifestaciones son insidiosas e inespecíficas y se presentan varias semanas o meses antes de que el enfermo presente dolor articular. Entre ellas encontramos mal estar general, fatiga, debilidad, pérdida de apetito, aumento discreto de la temperatura y dolores musculares difusos.

La sintomatología articular puede presentarse de golpe en unos cuantos días o lentamente a lo largo de algunos meses. Los síntomas más característicos son: dolor articular, tumefacción articular, rigidez matutina y debilidad muscular.

Durante los primeros años se van alternando períodos de exacerbación y otros de mejora en los que los síntomas disminuyen pero no desaparecen. A medida que pasa el tiempo las épocas de agudización se van prolongando y se acompañan de sintomatología de carácter general como fiebre, malestar, pérdida de apetito, pérdida de peso y decaimiento.

Unos años después del inicio de la enfermedad se suelen presentar manifestaciones extrarticulares, ya que se encuentran afectados otros tejidos conectivos. Entre ellas se puede destacar los nódulos subcutáneos, acumulación de tejido inflamado debajo de la piel, que se presentan en un 20-30 % de los pacientes. Su localización más habitual es en los codos y en la cara anterior de las rodillas y siempre son indoloros. También se presentan alteraciones sanguíneas como anemia, trombocitosis y neutropenia. Esta última característica junto con la esplenomegalia se conoce como el síndrome de Felty. Otras alteraciones extrarticulares que se presentan son osteoporosis, alteraciones pulmonares, alteraciones oftálmicas como lesión del lacrimal produciendo sequedad e irritación ocular (síndrome de Sjögren) y vasculitis.

Las complicaciones son poco frecuentes y en general se presentan en los casos graves o de evolución prolongada. Son de destacar la artritis infecciosa y la amiloidosis.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es clínico, los criterios de diagnóstico utilizados son los propuestos por el Colegio Americano de Reumatología. Es necesario que se cumplan al menos cuatro de las siguientes manifestaciones:

1. Rigidez matutina
2. Tumefacción articular o derrame articular durante al menos 6 semanas consecutivas, de las siguientes áreas articulares del lado derecho o izquierdo: interfalángicas proximales (IFP), metacarpofalángicas (MCF), muñeca, codo, rodilla, tobillo y metatarsofalángicas. Por ejemplo, la afectación de ambos tobillos se contabiliza como la afectación de dos áreas articulares.
3. Tumefacción articular o derrame articular en muñeca, MCF o IFP durante al menos 6 semanas consecutivas.
4. Tumefacción articular o derrame articular simétricos (lado derecho e izquierdo) de las articulaciones referidas en el punto 2, durante al menos 6 semanas consecutivas.
5. Nódulos subcutáneos en zonas de prominencia ósea, superficies extensoras o regiones yuxtaarticulares.
6. Presencia de factor reumatoide (FR) en suero.
7. Evidencia radiográfica en las manos o en las muñecas de erosiones articulares u osteopenia en, o alrededor de, las articulaciones afectadas.

## PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Se realizará una analítica con hemograma, en que destaca la presencia de anemia, leucopenia, trombocitosis y aumento de la velocidad de sedimentación globular, bioquímica hepática y función renal.

## EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD

Para evaluar la actividad de la enfermedad y poder determinar objetivamente si se ha conseguido el objetivo terapéutico se miden una serie de parámetros:

✓ Número de articulaciones dolorosas y tumefactas.

Se recomienda realizar recuentos del número de articulaciones dolorosas y tumefactas en un mínimo de 28 articulaciones. Cuando sea posible, es aconsejable examinar un mayor número de articulaciones (68 para el dolor y 66 para tumefacción), ya que nos aportarán una información más amplia.

✓ Dolor evaluado por el paciente

La evaluación de la intensidad del dolor por parte del paciente debe realizarse mediante una escala visual analógica (EVA) horizontal de 10 cm, dividida en segmentos iguales de 1 cm, donde el 0 se interpreta como ausencia de dolor y el 10 representa el dolor máximo.

✓ Evaluación global de la enfermedad efectuada de forma independiente por el médico y el paciente.

Se recomienda utilizar el mismo tipo de EVA, en este caso el 0 determinará muy bien y el 10 todo lo contrario.

✓ Reactantes de fase aguda.

La velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR), son los dos valores que se recomienda evaluar. Sus niveles están asociados a la intensidad de la inflamación. Niveles elevados, sobretodo de PCR, mantenidos a lo largo del tiempo se relacionan con un peor pronóstico de la enfermedad.

✓ Evaluación de la capacidad funcional.

Para medir la capacidad funcional física se utilizan cuestionarios validados como el HAQ (Health Assessment Questionnaire), que evalúa la discapacidad para realizar diversas actividades: vestirse, asearse, levantarse, comer, caminar e higiene personal, entre otras. Se puntúa de 0 a 3 (0 sin dificultad, 1 con alguna dificultad, 2 con mucha dificultad y 3 incapacidad para hacerlo).

✓Evaluación del daño estructural.

Se recomienda realizar una radiografía de manos y pies así como de cualquier otra articulación afectada. Las radiografías serán evaluadas cualitativamente y cuantitativamente con un método que evalúa la presencia/ausencia de erosiones en manos y pies, el SENS ( Simple Erosion Narrowing Score).

✓Evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud mediante cuestionarios validados.

Para tomar cualquier decisión terapéutica deberá realizarse una evaluación global de la actividad de la enfermedad. Actualmente se utilizan índices que engloban varios de los parámetros. El DAS28 (Disease Activity Score) es el más utilizado en la práctica clínica. Incluye el número de articulaciones dolorosas y tumefactas (sobre 28 articulaciones), VSG y evaluación global de la enfermedad por el paciente. Con un DAS28 > 3,2 o un número de articulaciones tumefactas y dolorosas superior a 5 se considera que el objetivo terapéutico no se ha conseguido.

Si no se ha alcanzado el objetivo terapéutico, se deberán realizar evaluaciones cada tres meses. Una vez conseguido el objetivo este intervalo puede ampliarse hasta un máximo de 6 meses.

Una forma muy frecuente y relativamente objetiva de medir la eficacia de los distintos fármacos en el tratamiento de la AR, es el índice ACR elaborado por el American College of Rheumatology (ACR). La forma de calcular este índice es a partir del porcentaje de mejoría de las articulaciones tumefactas y dolorosas del paciente más el porcentaje de mejoría de al menos 3 de 5 parámetros clínicos y analíticos: evaluación del dolor y de la enfermedad por parte del paciente, evaluación de la enfermedad por parte del médico, la puntuación del cuestionario HAQ sobre capacidad funcional y los valores de VSG o PCR. Se considera como una respuesta mínima aceptable para un tratamiento conseguir un ACR 20 lo cual significa una mejoría de al menos un 20% de los parámetros citados. Una respuesta ACR 50 o ACR 70 supone una mejoría del 50% o 70% respectivamente de dichos parámetros.

## **TRATAMIENTO**

El objetivo terapéutico en el tratamiento de la AR, según se define en el documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología (SER), es conseguir la remisión de la enfermedad o en su defecto disminuir la actividad inflamatoria de la enfermedad de tal manera que el paciente experimente una mejoría significativa de sus síntomas, su capacidad funcional y laboral y su calidad de vida y que al mismo tiempo se retrase la lesión estructural articular.

### **Recomendaciones a seguir en el estilo de vida**

- Descanso nocturno de diez horas como mínimo. Durante el día también es necesario descansar y hacer una hora de siesta.
- Dormir en una cama dura para evitar posibles deformaciones.
- Dormir sin almohada o con una delgada y dura, ya que así se consigue mantener todos los segmentos corporales extendidos.
- Cuando haya inflamación articular se puede recurrir a las férulas de reposo para garantizar la inmovilidad articular.
- Mover las articulaciones afectadas para mantener la flexibilidad. Realizar ejercicios físicos de forma regular, adaptados a las necesidades de cada caso, teniendo siempre presente que las articulaciones no se pueden forzar.
- Ducharse con agua caliente después de levantarse porque así se relaja la musculatura, y se consigue disminuir el periodo de rigidez matutina y favorece el movimiento

### **Tratamiento farmacológico**

Tan pronto como se diagnostique la enfermedad deberá iniciarse tratamiento con FAME (Fármacos Modificadores de la Enfermedad) ya que el inicio precoz se asocia a una mayor respuesta y un mejor pronóstico. Actualmente y de acuerdo a su perfil de eficacia, rapidez de acción, influencia sobre la evolución de las lesiones radiográficas y tolerancia, el Panel de expertos de la SER considera el FAME más relevante el metotrexate, seguido de la leflunomida, y la sulfasalazina. Esto no excluye la utilización de otros FAMES como la cloroquina, hidroxicloroquina y D-penicilamina.

En las Tablas 1, 2, 3 y 4 se describen los mecanismos de acción, posología, consejos al paciente, utilización en embarazo y lactancia, monitorización del paciente durante el tratamiento y principales interacciones de los FAME.

Si con estos fármacos en monoterapia no se consigue el objetivo terapéutico el siguiente paso es utilizar una combinación de ellos.

El tratamiento sintomatológico concomitante consiste en analgésicos, AINE y/o corticosteroides para aliviar el dolor e inflamación.

**Tabla 1. Mecanismos de acción y posología de los FAME**

Fármaco	Mecanismo de acción	Posología
Cloroquina	Aunque su mecanismo de acción es desconocido, puede antagonizar los efectos de la histamina y serotonina e inhibir la síntesis de prostaglandinas al interferir el metabolismo del ácido araquidónico, también puede inhibir la quimiotaxis de los leucocitos polimorfonucleares, macrófagos y eosinófilos	Adultos: 150 mg de cloroquina base (1 comprimido)/24 h. No superar los 2,5 mg de cloroquina base/kg debido al riesgo de retinopatía con el tratamiento a largo plazo. Evaluar los resultados del tratamiento no antes de 4-12 semanas. Si no hay mejoría a los 6 meses, suspender el tratamiento. La dosis total acumulada no debe superar los 100 g de cloroquina base. Niños: 2,5 mg de cloroquina base/kg.
Hidroxicloroquina	Igual que cloroquina	Inicial: De 400 a 600 mg al día, posteriormente (normalmente a los 5-10 días) la dosis puede aumentarse gradualmente hasta obtener un nivel de respuesta óptimo, sin observarse efectos adversos. Mantenimiento: Una vez se ha obtenido una buena respuesta (4-12 semanas), la dosis se reducirá en un 50% y se continuará con una dosis de 200-400 mg al día. Si no se produce una mejoría objetiva en 6 meses debería cesar el tratamiento.
D-penicilamina	Es un quelante de metales, aunque el mecanismo por el cual actúa en la artritis reumatoide es desconocido	Adultos: 125-250 mg/día durante las 4 primeras semanas, aumentando posteriormente, cada 4-8 semanas hasta 500-750 mg/día (excepcionalmente 1,5g/día). Utilizar la dosis eficaz más baja. Se recomienda la suspensión del tratamiento si a los cuatro meses no ha habido respuesta a dosis máxima. Niños: 50-100 mg/día aumentando posteriormente hasta 10-20 mg/kg/día. Utilizar la dosis eficaz más baja.
Leflunomida	Profármaco que al metabolizarse se transforma en un compuesto activo que inhibe el enzima mitocondrial dihidroorotato deshidrogenasa produciéndose una inhibición en la síntesis de bases pirimidínicas en los linfocitos T y B y en consecuencia se produce un bloqueo en la proliferación de los linfocitos. Este mecanismo es el responsable de su actividad inmunomoduladora e inmunosupresora.	20 mg/d durante 3 meses. No es necesaria una dosis de ataque de 100 mg/día durante los 3 primeros días. En caso de intolerancia o efectos adversos la dosis se puede disminuir a 10 mg/d. No es necesario ajuste de dosis en pacientes con IR leve o mayores de 65 años.
Metotrexato	Análogo estructural del ácido fólico que inhibe reversiblemente la dihidrofólico reductasa, enzima que reduce el ácido dihidrofólico en tetrahidrofólico interfiriendo en la síntesis del ADN. En la AR su mecanismo de acción permanece desconocido, pero se cree que tiene propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras.	•7,5 mg/semana primer mes •Si persiste actividad se aumentará a 15 mg/semana segundo mes. •Si persiste actividad se aumentará a 20mg/semana. •Si después de dos meses con 20 mg semanales no se ha obtenido el objetivo terapéutico o en el caso de intolerancia, es indicativo de cambió de tratamiento. •En algunos casos con buena tolerancia y respuesta insuficiente, se puede considerar aumentar la dosis hasta 25 mg semanales. •En el caso de falta de eficiencia del metotrexato vía oral, se puede considerar la administración por vía parenteral (sc, im o ev), existen disponibles en el mercado jeringas precargadas de 10, 15, 20 y 25 mg).
Sulfasalazina	Profármaco constituido por ácido 5-aminosalicílico (mesalazina) unido por un enlace azo a una sulfapiridina. La mesalazina ejerce el efecto terapéutico inhibiendo la síntesis de leucotrienos y otros factores inflamatorios como las prostaglandinas, aunque se desconoce exactamente su mecanismo de acción.	2g /día divididos en dos dosis durante 3 meses. (Si no se observa una respuesta adecuada a los tres meses se puede aumentar la dosis a 3g/día.)  Indicación no aprobada en España.

**Tabla 2. Consejos al paciente y utilización en embarazo y lactancia**

Fármaco	Consejos al paciente	Embarazo	Excreción por leche materna
Cloroquina	Ingerir los comprimidos enteros o troceados, con un poco de agua, después de las principales comidas.	Categoría C (FDA)	Si Se recomienda precaución
Hidroxicloroquina	Es aconsejable administrar el fármaco con la comida o un vaso de leche (para reducir las molestias gástricas). Evitar la exposición prolongada al sol para reducir el riesgo de dermatosis.	Categoría C (FDA)	Si Incompatible lactancia materna
D-penicilamina	Tomar preferentemente con el estómago vacío, 1 hora antes ó 2 horas después de las comidas.	Categoría D (FDA)	No se dispone de datos sobre la excreción en leche materna. Se recomienda suspender la lactancia materna o evitar la administración de este medicamento.
Leflunomida	Los comprimidos deben ingerirse enteros con suficiente líquido. Los alimentos no afectan su biodisponibilidad.	Categoría X (FDA). Se recomienda un período de espera de 2 años después de interrumpir el tratamiento con leflunomida para quedarse embarazada. Toxicidad fetal media por el varón.	Si Incompatible con lactancia materna
Metotrexato	Es importante tener en cuenta que las dosis de metotrexato oral en el tratamiento de la artritis reumatoide son semanales. Se recomienda no tomar alcohol (hepatotoxicidad). •Se recomienda la administración de suplementos de ácido fólico (5 mg semanales) para reducir los efectos secundarios gastrointestinales (mucositis) y hematológicos.	Categoría X (FDA) Se recomienda mantener la contracepción hasta 6 meses después de interrumpir el tratamiento con MTX en la mujer y, al menos, 3, en el hombre.	Si Incompatible con lactancia materna
Sulfasalazina	Para disminuir la posible intolerancia gastrointestinal se recomienda: ▪ Ingerir la sulfasalazina con alimentos. ▪ Dividir las dosis lo más posible. ▪ Empezar con dosis bajas e ir incrementando hasta llegar a la dosis de mantenimiento. Se aconseja tomar una gran cantidad de agua durante el tratamiento para disminuir probabilidad de cristaluria y cálculos renales. La sulfasalazina puede colorear la piel y la orina con un tono amarillo anaranjado, aunque no supone un riesgo para el paciente.	Categoría B (FDA)	Si Se recomienda precaución

**Tabla 3. Monitorización durante el tratamiento**

Fármaco	Toxicidad que requiere monitorización	Monitorización
Cloroquina	Alteraciones oftalmológicas y en el ECG	Controles periódicos hematológicos completos y controles electrocardiográficos. Control oftalmológico inicial y cada seis meses.
Hidroxicloroquina	Alteraciones oftalmológicas	Controles periódicos hematológicos completos Control oftalmológico inicial y cada seis meses.
D-penicilamina	Mielosupresión y proteinuria	Controles periódicos hematológicos completos Proteinuria (cada 2 semanas hasta establecer la dosis de mantenimiento y continuar con controles cada 1-3 meses)
Leflunomida	aumento de la presión arterial (habitualmente leve), diarrea, alopecia, erupciones exantemáticas, prurito, mielosupresión e incremento de los valores de transaminasas	Controles periódicos hematológicos completos y de las transaminasas y presión arterial
Metotrexato	Mielosupresión, incremento de los valores de transaminasas y neumonitis intersticial.	Controles periódicos hematológicos completos y de las transaminasas
Sulfasalazina	Mielosupresión	Controles periódicos hematológicos completos

**Tabla 4. Principales interacciones**

Fármaco	Interacciones
Cloroquina Hidroxicloroquina	Digoxina: aumento de la absorción, riesgo de intoxicación digitálica Inhibidores enzimáticos (cimetidina, fluconazol, macrólidos...): disminución del metabolismo hepático de la cloroquina e hidroxicloroquina. Antiácidos (sales de magnesio): reducción de la absorción oral. Ciclosporina: aumento de los niveles plasmáticos de ciclosporina.
D-penicilamina	Antiácidos (sales de aluminio y magnesio): disminución de la absorción de penicilamina, por formación de complejos poco solubles con posible disminución de su actividad terapéutica. Se recomienda espaciar la administración al menos 2 horas. Digoxina: disminución de los niveles plasmáticos de digoxina Sales de hierro: evitar la administración concomitante de penicilamina y sales de hierro, ya que puede haber disminución en la absorción de ambos fármacos.
Leflunomida	Fármacos hepatotóxicos y/o hematotóxicos Metotrexato: aumento de los enzimas hepáticos. Colestiramina y Carbón activado: disminución significativa de la concentración plasmática. Inductores e inhibidores enzimáticos
Metotrexate (MTX)	Las interacciones del MTX con otros fármacos son múltiples, sobretodo a dosis altas. En el caso de la AR, las dosis utilizadas son bajas (máx. 25 mg/sem), la única interacción con significación clínica es con cotrimoxazol (aumenta el efecto antifolato del MTX). No se recomienda la coadministración.
Sulfasalazina	Digoxina: disminución de los niveles plasmáticos de digoxina.

## TERAPIAS BIOLÓGICAS EN ARTRITIS REUMATOIDE

El desarrollo de agentes biológicos obtenidos por ingeniería genética que bloquean selectivamente las citoquinas, han representado un gran avance en el tratamiento de la AR. Estos agentes representan el tratamiento más efectivo, disponible en la actualidad, para los pacientes con AR. Sin embargo, las terapias biológicas tienen un coste elevado, debiendo tenerse en cuenta además que existe aún poca información sobre su seguridad a largo plazo, ya que no hay experiencia de su utilización durante más de 5 años. Todo ello hace que no deban ser utilizadas indiscriminadamente sino que deben integrarse dentro de una estrategia terapéutica global de la enfermedad.

Los pacientes candidatos a terapias biológicas son aquellos pacientes que no hayan conseguido el objetivo terapéutico con al menos dos FAME, en monoterapia o en combinación y siempre que al menos uno de ellos sea el metotrexato o que estos fármacos hayan debido suspenderse por toxicidad o intolerancia.

Si no existe contraindicación para el uso de terapia biológica, por su eficacia, el Panel de expertos que han elaborado la según da actualización del consenso de la SER sobre la terapia biológica en la AR, recomienda como primera opción los antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF).

Actualmente se dispone de 3 fármacos antagonistas del TNF: la proteína de fusión con el receptor soluble (etanercept) y dos anticuerpos monoclonales (infliximab y adalimumab).

Existe otro fármaco, la forma humana recombinante del antagonista de la IL-1 (anakinra), que si bien no se ha comparado en ensayos clínicos frente a los antagonistas del TNF, a la vista de los resultados de los datos publicados parece poseer una eficacia inferior. Presenta sin embargo la ventaja, si bien la experiencia con este fármaco es limitada, de no presentar algunos de los problemas de seguridad observados con los antagonistas del TNF tales como tuberculosis, enfermedad desmielinizante o insuficiencia cardíaca. Debido a su grado de eficacia y perfil de seguridad, el Panel de la SER considera que la principal indicación de anakinra sería en pacientes en los que están contraindicados los antagonistas del TNF, como pacientes con insuficiencia cardíaca o enfermedad desmielinizante. Un estudio en 26 pacientes con AR de larga evolución (media 15 años) refractaria a varios FAME así como a antagonistas del TNF, ha demostrado que estos pacientes casi nunca responden al tratamiento con anakinra. Por lo tanto, este agente no sería una alternativa terapéutica en pacientes con AR de larga evolución refractaria a antagonistas del TNF.

Entre los diferentes antagonistas del TNF no hay datos que demuestren la superioridad de uno frente a otro, habiéndose demostrado que un paciente puede no responder a alguno de ellos pero sí a otro. Los fármacos biológicos actualmente disponibles para el tratamiento de la AR, difieren entre ellos en cuanto a estructura, mecanismo de acción y forma de administración (Tabla 5).

Infliximab debe administrarse siempre en asociación con metotrexato. Aunque adalimumab y etanercept pueden administrarse en monoterapia, los estudios más recientes demuestran que ambos son más eficaces cuando se administran asociados a metotrexato a dosis altas (15-20 mg/semana). Actualmente se considera que la pauta más aconsejable es la combinación de un antagonista del TNF con metotrexato a dosis terapéuticas, a no ser que el paciente presente toxicidad o intolerancia al metotrexato. No hay estudios que demuestren que la combinación de otro FAME distinto al metotrexato con antagonistas del TNF mejore su eficacia. Anakinra puede utilizarse como monoterapia o asociado a otro FAME que no sea un antagonista del TNF.

**Tabla 5. Fármacos biológicos utilizados en la AR**

Fármaco habitual	Mecanismo de acción	Vía administración	Posología
Infliximab	Anticuerpo monoclonal anti TNF $\alpha$ (75% humano, 25% murino)	Intravenosa	3mg/kg a las 0,2 y 6 semanas posteriormente cada 8 semanas Si respuesta parcial: 5mg/kg cada 8 o 6 semanas
Etanercept	Proteína de fusión recombinante del receptor p75 del TNF $\alpha$	Subcutánea	25 mg dos días/semana
Adalimumab	Anticuerpo monoclonal anti TNF (100% humano)	Subcutánea	40 mg cada 2 semanas si respuesta parcial: 40 mg cada semana
Anakinra	Antagonista del receptor de la Interleukina 1	Subcutánea	100 mg al día

### EVALUACIÓN DE LA EFICACIA EN PACIENTES RECIBIENDO TERAPIA BIOLÓGICA

Una vez iniciada la terapia biológica con algún fármaco anti TNF se evaluará la respuesta a los 4 meses. Si se ha conseguido el objetivo terapéutico, se continuará el tratamiento de forma indefinida realizando evaluaciones periódicas cada 3-4 meses.

Si no se ha conseguido el objetivo terapéutico o el paciente ha dejado de responder al cabo de un tiempo, puede seguirse alguna de las siguientes opciones:

Si el paciente estaba recibiendo el antagonista del TNF como monoterapia, puede considerarse la posibilidad de añadir el metotrexato con escalada rápida de dosis. Si el paciente estaba recibiendo etanercept se puede cambiar a otro antagonista del TNF.

Si estaba en tratamiento con un anticuerpo monoclonal también puede cambiarse a otro antagonista del TNF pero antes puede considerarse la posibilidad de si estaba recibiendo infliximab, acortar el intervalo entre infusiones a 6 semanas o aumentar la dosis a 5mg/kg por infusión o si estaba recibiendo adalimumab, acortar los intervalos a una inyección semanal.

Si una vez agotadas las opciones de tratamiento con los fármacos biológicos actualmente disponibles no se ha alcanzado el objetivo terapéutico, pero se observa una mejoría superior al 20% en la evaluación global de la enfermedad por el paciente y el médico, debe mantenerse el tratamiento con el agente biológico que el médico considere más idóneo para ese paciente.

En cuanto a la seguridad de estos fármacos, debe tenerse en cuenta que los pacientes recibiendo terapia biológica presentan una mayor predisposición a la aparición de infecciones. Los efectos adversos más frecuentes de los diferentes fármacos biológicos se resumen en la Tabla 6.

**Tabla 6. Efectos adversos más frecuentes de la terapia biológica**

Fármaco	Efectos adversos
Infliximab	Infecciones vías respiratorias Reacciones a la infusión: disnea, fiebre, cefalea, rubor facial, rash
Etanercept	Reacción en el punto de inyección Cefaleas, diarrea Infecciones vías respiratorias
Adalimumab	Dolor en el punto de inyección Infecciones vías respiratorias Rash, cefalea
Anakinra	Reacciones locales en el punto de inyección Cefalea, infecciones

### PRECAUCIONES A SEGUIR EN LOS PACIENTES RECIBIENDO TERAPIA BIOLÓGICA

Aunque el perfil de seguridad no es exactamente igual para todos estos fármacos, las siguientes precauciones son aplicables tanto a los fármacos antagonistas del TNF como a anakinra.

- Vacunación antineumocócica y antigripal (evitar vacunas con virus atenuados) en pacientes en tratamiento con fármacos biológicos
- Vigilancia de aparición de infecciones, en caso de sospecha de las mismas se procederá a su diagnóstico y tratamiento y a la suspensión temporal de la terapia biológica.

- Debido a la aparición de tuberculosis (a veces con localización atípica) en pacientes recibiendo antagonistas del TNF, especialmente anticuerpos monoclonales, se ha de excluir la existencia de tuberculosis activa o latente así como el contacto con pacientes con tuberculosis antes de iniciar una terapia biológica. Para ello se realizarán las pruebas pertinentes: radiografía de tórax y prueba de tuberculina (PPD). Si el PPD es positivo (induración 5 mm a las 48-72 h) se considerará que presenta infección tuberculosa latente. Si se detectara anergia o una induración < 5 mm se debe realizar una nueva prueba de tuberculina (*booster*), 1-2 semanas después, especialmente en personas mayores de 50 años. Si a las 48-72 h del *booster* la induración es 5 mm, se considerará igualmente que el paciente presenta infección tuberculosa latente. En todo paciente con infección tuberculosa latente evidenciada por radiografía y/o un PPD positivo, debe instaurarse tratamiento específico antes de iniciar terapia biológica. Se recomienda iniciar el tratamiento antituberculoso 1 mes antes de la terapia biológica. La pauta antituberculosa de elección es isoniazida 5mg/kg/día hasta un máximo de 300 mg/día con suplementos de vitamina B6 durante 9 meses, pues se ha demostrado que el tratamiento durante 6 meses es menos efectivo. En pacientes con intolerancia a la isoniazida, se recomienda rifampicina 10 mg/kg/día (máximo 600 mg/día) durante 4 meses.
- Vigilancia de aparición de otras infecciones oportunistas como listeriosis, aspergilosis diseminada y otras poco frecuentes en España como histoplasmosis o coccidiomicosis.
- Precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva moderada o grave ya que puede agravarse. En los pacientes con insuficiencia cardíaca leve, debe vigilarse la aparición de datos sugestivos de empeoramiento de su insuficiencia cardíaca.
- Vigilancia de aparición de enfermedad desmielinizante. El Panel de expertos de la SER sobre terapia biológica en AR recomienda que en los pacientes con AR que requieran terapia biológica y tengan insuficiencia cardíaca congestiva moderada o grave, así como en aquellos con historia de enfermedad desmielinizante, se evalúe la posibilidad de indicar anakinra.

## CONTRAINDICACIONES PARA EL USO DE TERAPIA BIOLÓGICA

- Presencia de cualquier infección activa, sistémica o localizada.
- Pacientes que deban someterse a una intervención quirúrgica. En la bibliografía no hay datos específicos al respecto pero la terapia biológica debe suspenderse. En el caso de los antagonistas del TNF se considera suficiente interrumpirlos durante 2 semanas antes y 2 semanas después de la intervención.
- Embarazo y lactancia, ya que no hay estudios sobre la seguridad de estos fármacos en dichas situaciones.
- Pacientes con antecedentes de enfermedad linfoproliferativa, debido al papel importante que tiene el TNF en la protección del individuo frente a la génesis tumoral

## BIBLIOGRAFÍA

1. Artritis reumatoide. Etiopatogènia. Afectacions articulars i sistèmiques. Síndromes associades. Artritis reumatoide juvenil. Artrosi. Enciclopèdia de Medicina i Salut. Ed. Enciclopèdia Catalana. Del Hoyo, J. Coordinació 1989; vol 1. Cap.2: 296-305 y 318-331.
2. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee On Clinical Guidelines. Guideline For Monitoring Drug Therapy In Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 1996; 39 (5): 723-731.
3. Ortiz Z, Shea B, Suarez Almazor M, Moher D, Wells G, Tugwell P. Acido fólico y ácido folínico para reducir los efectos secundarios en pacienets que reciben metotrexato para la artritis reumatoidea. En: *La Cochrane Library plus en español*. Oxford: Update Software, 1999.
4. Guías de práctica clínica para el tratamiento de la artritis reumatoide. Sociedad Española de Reumatología, 2001.
5. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis 2002 Update. *Arthritis & Rheumatism* 2002; 46 (2): 328-346.
6. Schuna AA. Rheumatoid Arthritis in : *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*. 5th edition, DiPiro JT et al ed. 2002, chap 91: 1623-1637.
7. Rheumatoid Arthritis drug therapy during lactation. MICROMEDEX® Healthcare Series Vol 122.
8. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Briggs GG, Freeman RG and Yaffe SJ editors, 6th edition 2002.
9. Freire González M, Graña Gil J, Galdo Fernández F, Blanco García FJ y cols. Artritis Reumatoide. Guías Clínicas Fisterra 2004; 4 (39).
10. Buch MH, Bingham SJ, Seto Y et al. Lack of response to anakinra in rheumatoid arthritis following failure to tumor necrosis factor blockade. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 725-8.
11. Casado Burgos, E. Teràpies Biològiques per al Tractament de l'Artritis Reumatoide. Butlletí d'Informació Terapèutica. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut 2004; 16 (8): 37-41.
12. Olsen NJ, Stein CM. New Drugs for Rheumatoid Arthritis. *New Engl J Med* 2004; 350 (21): 2167-
13. Rodríguez-Valverde V, Alvaro-Gracia Alvaro JM, Andreu Sanchez JL, Batlle Gualda E y Tornero Molina J en representación de los miembros del Panel. Segunda actualización del consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la terapia biológica en la artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol* 2004; 31(6): 394-401.



DICAFA, S.L.

### Comité De Redacción de "The Pharmaceutical Letter":

Miguel Aguiló (FCC) · Glòria Alba (FCH) · Joan Altimiras (FCH) · Manel Ballester (Cardiòleg) · Josep Barrio (Infectòleg) · Salvador Benito (Intensivista) · Xavier Bonafont (FCH) · Joaquim Bonal (FCH) · Patricia Bravo (FCH) · Neus Caelles (FCC) · Daniel Cardonal (FCH) · Federico Castillo (FCH) · Isabel Castro(FCH) · Anna Clopès(FCH) · Alfonso Dominguez-Gil(Catedràtic Universidad Salamanca) · Jose Angel Expósito (FCH) · Rosa Farré (FCH) · M<sup>a</sup> José Faus (Prof. Titular Universidad Granada) · Benet Fité (FCC) · Jordi Foncuberta (Hematòleg) · Miquel Franco (Internista) · Pilar Gascón (FCC) · M<sup>a</sup> Rosa Güell (Neumòleg) · Gemma Guinovart · Eduard Idalgo (FCH) · Cristina de Irala Indart(FCH) · Francesc Jané(Farmacòleg Clínic) · Rosa Jordana (FCC) · Fernando Fernandez-Llimos(FCC) · Milagros Garcia(FCH) · M<sup>a</sup> Antonia Manges(FCH) · Francisco Martínez(FCC) · Lluís Mendarte(FCH) · Josep Monterde(FCH) · Rita Moreira(FCH) · M<sup>a</sup> Estela Moreno Martínez(FCH) · Margarita Ramoneda (FCC) · Gemma Rodríguez Trigo(Neumòloga) · M<sup>a</sup> Luisa Sala(FCH) · Joaquim Sanchis(Neumòleg) · Amparo Santamaría (Hematòloga) · Angel Sanz Granda (Consultor Farmacoeconomía) · Pablo Torredella(Medicina y Cirugia) · Laura Tuneu(FCH) · Guillermo Vazquez(Internista e Intensivista)

(FCH) Farmacèutic Clínic Hospitalari. (FCC) Farmacèutic Clínic Comunitari.

### Información y suscripciones:

DICAFA, S.L. - C/ Martí, 44, Tda. 1<sup>a</sup> - 08024 BARCELONA  
Tel. 93 211 30 93 - Fax 93 212 38 11 - E-mail: dicaf@dicaf.es - WEB: http://www.dicaf.es

Edita:	The Pharmaceutical Letter - DICAFA, S.L.
	c/ Martí, 44 Tda. 1 <sup>a</sup> - 08024 BARCELONA
ISSN:	1575-3611 - N.I.F.: B-61640439
Imprime:	Gràfiques Gispert, S.A.- Depòsit legal: GI-557/1999