

# Sociedad Valenciana de Reumatología

Publicación Oficial de la Sociedad Valenciana de Reumatología

---

## Documento de Consenso de la SVR

---

### Recomendaciones para el manejo de la terapia biológica en personas que padecen patología inflamatoria crónica articular

*(artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondiloartritis)*

---

José A. Román Ivorra (coordinador), Miguel Ángel Belmonte, Javier Calvo Catalá,  
Cristina Campos Fernández, Juan A. Castellano Cuesta, Nagore Fernández Llanio,  
José Ivorra Cortés, Vega Jovani Casano, José Rosas Gómez de Salazar,  
Pilar Trénor Larraz, José Miguel Senabre Gallego

---

# Índice

<b>1</b>	<b>RESUMEN</b>	<b>2</b>			
1.1	Título del estudio	2			
1.2	Tipo de estudio	2			
1.3	Identificación del promotor y dirección	2			
1.4	Coordinador del proyecto	2			
1.5	Dirección técnica	2			
1.6	Ámbito sanitario	2			
1.7	Objetivos	2			
1.8	Diseño y metodología	2			
1.9	Duración del proyecto	2			
1.10	Productos finales	2			
1.11	Listado de expertos que configuran el panel de consenso	2			
<b>2</b>	<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>2</b>			
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>3</b>			
<b>4</b>	<b>ÁMBITOS</b>	<b>3</b>			
4.1	Ámbito poblacional	3			
4.2	Ámbito profesional	3			
4.3	Ámbito asistencial	3			
4.4	Ámbito temático	3			
<b>5</b>	<b>METODOLOGÍA</b>	<b>4</b>			
<b>6</b>	<b>CALENDARIO</b>	<b>5</b>			
<b>7</b>	<b>DESARROLLO DEL PROYECTO</b>	<b>5</b>			
7.1	Esquema de la metodología de revisión y consenso	5			
7.2	Revisión sistemática de la literatura dirigida por expertos (RSLD)	6			
7.2.1	Grupo elaborador de las recomendaciones	6			
7.2.2	Características generales de la revisión de la literatura	6			
7.2.3	Elaboración y validación del pre-índice temático de consulta	6			
7.2.4	Elaboración del índice temático de consultas (ITC). Formulación PICO de las preguntas	6			
7.2.5	Búsqueda y selección de la evidencia científica	7			
7.3	Consenso: evaluación individual de las evidencias obtenidas	8			
7.3.1	Evaluación y síntesis de la evidencia	8			
7.3.2	Características del cuestionario de validación individual	9			
7.4	Consenso: discusión y acuerdos finales de las recomendaciones	11			
<b>8</b>	<b>GUÍA PARA LA LECTURA DE LOS RESULTADOS</b>	<b>11</b>			
<b>9</b>	<b>RESULTADOS (FORMATO DOCUMENTO DE USO)</b>	<b>12</b>			
9.1	Recomendaciones generales	12			
9.1.1	Introducción	12			
9.1.2	Escenario actual	12			
9.1.3	Concepto de FAME	12			
9.1.4	FAMEs biológicos en España	13			
9.1.5	Consideraciones previas a la terapia biológica	14			
9.1.6	Contraindicaciones	16			
9.1.7	Monitorización y seguimiento de la terapia biológica	16			
9.1.8	Situaciones clínicas específicas	17			
9.1.9	Consideraciones legales ante la prescripción de la terapia biológica	18			
9.2	Recomendaciones en terapia biológica para artritis reumatoide (AR)	19			
9.2.1	Evaluación clínica del paciente con AR y diagnóstico	19			
9.2.2	Evaluación radiológica y funcional del paciente con AR	22			
9.2.3	Objetivos de la terapia biológica	23			
9.2.4	Criterios de indicación de la terapia biológica	23			
9.2.5	Evidencias y criterios en el seguimiento de la terapia biológica	23			
9.2.6	Monitorización	25			
9.2.7	Seguimiento y toma de decisiones	26			
9.2.8	Particularidades de la gestión	28			
9.2.9	Modelos organizativos y procesos asistenciales específicos	29			
9.3	Recomendaciones en terapia biológica para artritis psoriásica (AP)	30			
9.3.1	Introducción	30			
9.3.2	Evaluación clínica del paciente con artritis psoriásica.	30			
9.3.3	Objetivos de la terapia biológica	34			
9.3.4	Terapia convencional inicial	36			
9.3.5	Criterios de indicación de la terapia biológica en artritis psoriásica	36			
9.3.6	Evidencias en terapia biológica sobre pacientes con artritis psoriásica	37			
9.3.7	Criterios de elección del agente biológico	37			
9.3.8	Monitorización	38			
9.3.9	Seguimiento y toma de decisiones	38			
9.4	Recomendaciones en terapia biológica para espondiloartritis	39			
9.4.1	Introducción	39			
9.4.2	Evaluación clínica del paciente con artritis psoriásica.	39			
9.4.3	Objetivo de la terapia biológica en EsA	45			
9.4.4	Criterios de elección de la terapia biológica en pacientes con EsA	47			
9.4.5	Monitorización	49			
9.4.6	Toma de decisiones una vez iniciada la terapia biológica	51			
9.4.7	Particularidades en la gestión	51			
<b>10.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>54</b>			
	<b>ABREVIATURAS</b>	<b>60</b>			

Revista de la Sociedad  
Valenciana de Reumatología

EDITOR

José Rosas Gómez de Salazar

COEDITOR

Juan Antonio Castellano Cuesta

SECRETARIOS DE REDACCIÓN

Miguel Ángel Belmonte Serrano

María Isabel Tevar Sánchez

COMITÉ EDITORIAL

Juan José Alegre Sancho

Javier Calvo Catalá

Cristina Campos Fernández

Cristina Fernández Carballido

Isabel Ibero Díaz

José Ivorra Cortés

Vega Jovaní Casano

Antonio José Lozano Saez

Mauricio Mínguez Vega

José Román Ivorra

Gregorio Santos Soler

Francisca Sivera Mascaró

E-mail: revista@svreumatologia.com

DISEÑO Y COORDINACIÓN EDITORIAL

Ibáñez&Plaza Asociados, S.L.

correo@ibanezypalaza.com

www.ibanezypalaza.com

IMPRESIÓN

Alba

DEPÓSITO LEGAL

V-1350-1993

SOPORTE VÁLIDO

SV02/92

ISSN 1133-4800

SOCIEDAD VALENCIANA  
DE REUMATOLOGÍA

Presidenta: Pilar Trenor Larraz

Secretario: Antonio José Lozano Saez

Tesorerera: María Concepción Juliá Molla

Vicepresidente: Juan A. Castellano Cuesta

Vocal Alicante: Vega Jovani Casano

Vocal Castellón: Ana V. Carro Martínez

Vocal Valencia: Luis González Puig

Presidente electo: Miguel Ángel Belmonte  
Serrano

Avda de la Plata, nº 20

46013 Valencia

<http://www.svreumatologia.com>

# Terapia biológica: mayor efectividad en beneficio del paciente

JOSÉ A. ROMÁN IVORRA

Servicio de Reumatología - Hospital Universitario La Fe - Valencia

Coordinador del Grupo de Consenso

Correspondencia: José A. Román Ivorra - Servicio de Reumatología del Hospital Universitari i Politècnic La Fe - Bulevar Sur s/n - 46026 Valencia

✉ roman\_jan@gva.es

## T

ras 12 años de experiencia prescribiendo fármacos tan eficaces como son la terapia biológica, la información científica generada en este área ha sido y sigue siendo tan abundante que hace difícil mantener un nivel de lectura actualizado que permita que el grado de nuestro conocimiento esté al día.

Además, mucha de esta producción científica no siempre reúne unos niveles de calidad metodológica tal que los resultados reflejen una respuesta válida a las preguntas que en el día a día de nuestra práctica clínica nos planteamos.

Es por ello que la elaboración de consensos y revisiones críticas de la literatura nunca había sido tan importante y tan necesaria.

De una revisión exhaustiva y crítica se desprenden conclusiones y recomendaciones aplicables a nuestra actividad clínica diaria, y facilitan e integran la ciencia a nuestra práctica.

Hace ya algunos años consideramos imprescindible iniciar un proyecto ambicioso de revisión, mediante una metodología científica rigurosa, de toda la información científica publicada sobre el uso de la terapia biológica en pacientes con artropatías inflamatorias crónicas (Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica y Espondilitis Anquilosante).

Formamos parte del grupo de trabajo un amplio número de reumatólogos de nuestra Comunidad, acostumbrados a usar estos fármacos y a formar parte de grupos de revisión crítica de la literatura médica y familiarizados en el uso de técnicas estructuradas de análisis y decisión.

El trabajo realizado queda plasmado en este documento en el que las recomendaciones son el resultado final de este elaborado proceso de análisis y consenso.

Estas recomendaciones son la respuesta a las preguntas que todo reumatólogo se plantea en su día a día y que dan orden y rigor científico a su actuación.

Todos los componentes del grupo de trabajo esperamos que este sea un documento de consulta y apoyo a todos los reumatólogos y que pueda ser el marco de referencia de futuros proyectos y recomendaciones fundamentalmente preocupadas por la eficacia de estos fármacos y por la seguridad de los pacientes.

## I. Resumen

### 1.1 TÍTULO DEL ESTUDIO

Recomendaciones en la terapia biológica de personas que padecen patología inflamatoria crónica articular (artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondiloartritis).

### 1.2 TIPO DE ESTUDIO

Consenso de expertos en la aplicación de la terapia biológica a personas que padecen enfermedades articulares inflamatorias crónicas, con indicación (artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondiloartritis).

### 1.3 IDENTIFICACIÓN DEL PROMOTOR Y DIRECCIÓN

Promotor: SOCIEDAD VALENCIANA DE REUMATOLOGÍA

### 1.4 COORDINADOR DEL PROYECTO

Dr. José A. Román Ivorra

### 1.5 DIRECCIÓN TÉCNICA

Soporte técnico del proyecto: Gestió Organització Comunicació, S.A.

### 1.6 ÁMBITO SANITARIO

Profesionales de la salud que desarrollan su actividad en centros y departamentos de la Agencia Valenciana de Salud (AVS) y son responsables de la atención y cuidados a las personas afectadas de patología inflamatoria articular crónica.

### 1.7 OBJETIVOS

#### Objetivo general

Alcanzar un consenso que permita la elaboración de un documento de recomendaciones de la Sociedad Valenciana de Reumatología sobre el manejo y gestión de la terapia biológica en personas que padecen patología articular inflamatoria crónica, circunscribiendo esta patología a la artritis reumatoide, la artritis psoriásica y la espondiloartritis.

### Objetivos específicos

1. Homogeneizar los criterios de toma de decisiones en la terapia con biológicos de las principales enfermedades reumáticas en las que existe indicación.
2. Optimizar, en lo posible, la actividad asistencial interdisciplinaria (hospitalaria) y el uso de recursos que reciben estos pacientes, para el control de su enfermedad.
3. Influir positivamente en los indicadores de morbilidad y mortalidad asociada, así como en la calidad asistencial de estos pacientes.

### 1.8 DISEÑO Y METODOLOGÍA

- 1ª fase: Revisión sistemática de la literatura (RSL) de referencia.
- 2ª fase: Consenso RAND/UCLA.

### 1.9 DURACIÓN DEL PROYECTO

Aproximadamente 15 meses entre el inicio del proyecto y la validación de un borrador de publicación de la experiencia (enero de 2011 a mayo de 2012).

### 1.10 PRODUCTOS FINALES

- Informe técnico de los resultados del consenso (formato documento de uso).
- Publicación científica de las recomendaciones.

### 1.11 LISTADO DE EXPERTOS QUE CONFIGURAN EL PANEL DE CONSENSO

- Dr. José A. Román Ivorra
- Dr. Miguel Ángel Belmonte
- Dr. Javier Calvo Catalá
- Dra. Cristina Campos Fernández
- Dr. Juan Antonio Castellano Cuesta
- Dra. Nagore Fernández Llanio
- Dr. José Ivorra Cortés
- Dra. Vega Jovani Casano
- Dr. José Rosas Gómez de Salazar
- Dra. Pilar Trénor Larraz
- Dr. José Miguel Senabre Gallego

## 2. Justificación

Las enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas, que son objeto de revisión y análisis en el presente documento, son la artritis reumatoide, la artritis psoriásica y la espondiloartritis. Los daños articulares que pueden llegar a producir estas enfermedades sobre los pacientes, pueden prolongarse durante décadas y llegar a ser irreversibles, limitando progresivamente su capacidad funcional y calidad de vida, pudiendo condenar al paciente a una incapacidad absoluta y mortalidad prematura.

Desde la perspectiva médica, el reto no ha sido otro que intentar primero controlar la actividad inflamatoria, y en lo posible regresarla a estados próximos a la normalidad, procurando limitar el impacto sobre la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes. Durante décadas, la terapia antiinflamatoria no esteroidea únicamente podía aportar un alivio sintomático marginal, hasta que los avances en el conocimiento de nuevas indicaciones de fármacos ya conocidos, como el metotrexate y el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas que abordaban de forma específica la fisiopatolo-

gía, han permitido introducir el concepto de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES).

En el uso del término FAMES, se debe diferenciar entre los llamados FAMES tradicionales o convencionales 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, y no actúan contra una diana terapéutica específica implicada en el proceso patogénico de la respuesta inmunitaria. Las terapias biológicas son productos utilizados en el tratamiento de enfermedades y elaborados a partir de células cultivadas en bancos celulares, que actúan de forma específica contra una diana terapéutica considerada importante en el proceso patogénico de la enfermedad, en este caso, contra el proceso de inflamación<sup>1</sup>. 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<sup>2</sup>. De ahí que resulte esencial disponer de todos ellos en el arsenal tera-

péutico para esta enfermedad. Por otro lado, el alto coste de estos medicamentos y la todavía escasa información sobre seguridad a largo plazo obligan a utilizarlos racionalmente. Por ello, es aconsejable considerar su uso dentro de una estrategia terapéutica integral de la enfermedad.

Dejando al margen los datos de prevalencia y el consecuente impacto clínico-epidemiológico que de ellos se deriva, la aparición de las citadas alternativas terapéuticas en los últimos años ha contribuido a la modificación de la estrategia terapéutica, fundamentada en dos principios clave: la utilización precoz de los FAMES para un mejor control estricto de la enfermedad y la determinación de un objetivo terapéutico concreto, como alcanzar la remisión o los mínimos grados de actividad inflamatoria posibles<sup>3-5</sup>. Este nuevo escenario está produciendo beneficios clínicos notables, que empiezan a aportar evidencias de mejora clínica y funcional, que influyen positivamente en el pronóstico de la enfermedad.

Por otro lado la estimación de los costes de las patologías crónicas articulares como la artritis reumatoide, demuestra que la enfermedad genera un considerable consumo de recursos sanitarios y sociales. El uso generalizado de los medicamentos modificadores de enfermedad, la incorporación de los agentes biológicos al tratamiento de la artritis reumatoide, la exigencia de una monitorización estrecha en el manejo de la enfermedad, la comorbilidad asociada y la incapacidad laboral derivada de la enfermedad son factores condicionantes del elevado impacto económico de estas enfermedades desde la perspectiva personal, familiar y para el conjunto de la socie-

dad<sup>6</sup>. Esta realidad tiene que hacer reflexionar, tanto a médicos como gestores de la salud, así como a la propia administración sanitaria, sobre lo que podríamos denominar la “ética de la eficiencia”, si entendemos ésta como el cumplimiento, siempre de manera efectiva, de un objetivo bien definido, considerando que éste incorpora contingentes de equidad, pues “no todo vale para minimizar costes”<sup>7</sup>.

La necesaria gestión autonómica del gasto farmacéutico y las continuas nuevas evidencias en el ámbito terapéutico que nos ocupa, ha promovido la inquietud de la Sociedad Valenciana de Reumatología de elaborar un documento de consenso de recomendaciones que permita homogeneizar su posicionamiento y dar soporte a los criterios en los que se debería basar la toma de decisiones de todos los agentes implicados en la terapia con biológicos para enfermedades reumáticas y su cadena de provisión terapéutica, ya sea, la Agencia Valenciana de Salud, las gerencias hospitalarias, los departamentos de farmacia hospitalaria de los centros que son de referencia en este tipo de terapia u otros. En este contexto, el documento de recomendaciones de la Sociedad Valenciana de Reumatología para el manejo de la terapia biológica en personas que padecen patologías articulares inflamatorias crónicas, quiere ser un instrumento útil como marco de referencia científica, que establezca las recomendaciones y criterios guía para la adecuada y homogénea toma de decisiones, en el acceso y seguimiento a las terapias biológicas, a partir de la revisión sistematizada de las evidencias científicas publicadas.

### 3. Objetivos

#### Objetivo general

Alcanzar un consenso que permita la elaboración de un documento de recomendaciones de la Sociedad Valenciana de Reumatología sobre el manejo y gestión de la terapia biológica en personas que padecen patología articular inflamatoria crónica, circunscribiendo esta patología a la artritis reumatoide, la artritis psoriásica y la espondiloartritis.

#### Objetivos específicos

1. Homogeneizar los criterios de toma de decisiones en la terapia con biológicos de las principales enfermedades reumáticas en las que existe indicación.
2. Optimizar en lo posible la actividad asistencial interdisciplinaria (hospitalaria) y el uso de recursos que reciben estos pacientes, para el control de su enfermedad.
3. Influir positivamente en los indicadores de morbilidad y mortalidad asociada, así como en la calidad asistencial de estos pacientes.

### 4. Ámbitos

#### 4.1 ÁMBITO POBLACIONAL

El ámbito de población que constituye el objeto de las recomendaciones, incluye aquella población afectada por enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas, susceptibles de tratamiento con agentes biológicos y de forma específica: artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondiloartritis.

Incluyen los siguientes grupos poblacionales:

- Individuos diagnosticados de las patologías reumáticas citadas, con indicación en terapia biológica y tributaria de administración en primera instancia.
- Individuos diagnosticados de las patologías reumáticas citadas, tributarios de cambiar el tratamiento de terapia biológica (por resistencia e ineficacia a otras terapias).
- Individuos diagnosticados de las patologías reumáticas citadas, con indicación en terapia biológica en seguimiento por tratamiento con agentes biológicos.

No se incluye:

- Individuos diagnosticados de las patologías reumáticas citadas, en tratamiento con antirreumáticos no biológicos.
- Individuos diagnosticados de patologías reumáticas diferentes de las anteriormente mencionadas.

#### 4.2 ÁMBITO PROFESIONAL

La revisión y recomendaciones incluidas en el documento dan cobertura a la toma de decisiones de los profesionales de la Agencia Valenciana de Salud (AVS), responsables de la atención y cuidados a los individuos que padecen enfermedades articulares inflamatorias crónicas. De forma más específica, las recomendaciones están orientadas a establecer referencias de soporte a la toma de decisiones para:

1. Los reumatólogos y otros profesionales de atención especializada de la AVS que se enfrentan al cuidado de los individuos con enfermedad reumática susceptible de terapia biológica.

2. Los profesionales hospitalarios de la AVS, que colaboran en la atención a las personas que padecen enfermedad reumática susceptible de requerir servicios de hospital de día y soporte ambulatorio especializado.

#### 4.3 ÁMBITO ASISTENCIAL

Las recomendaciones que recoge el documento pretenden establecer una referencia de homogeneidad de criterios, para todos los procesos asistenciales y modelos organizativos, que se desarrollan en los servicios asistenciales y centros de la AVS y que están orientados a prestar la adecuada atención a la población afectada de este tipo de enfermedades.

#### 4.4 ÁMBITO TEMÁTICO

En lo que respecta a los ámbitos temáticos, el documento de recomendaciones se estructura en dos partes. En la primera parte, de tipo genérico, se incluyen aspectos de la terapia biológica (TB) de carácter general y no específicos de las tres patologías que son objeto de revisión y análisis para el consenso: artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica (AS) y espondiloartritis (EA). La segunda parte de las recomendaciones recoge de forma específica el escenario de manejo de la TB, para cada una de las 3 patologías articulares inflamatorias crónicas incluidas en la revisión sistemática (RS).

##### Terapia biológica. Características generales

En este primer apartado, se recogen las recomendaciones que pudieron constatarse a partir de las evidencias disponibles y de la opinión consensuada de los expertos, sobre las características generales relativas a los distintos principios activos en TB disponibles en el escenario asistencial actual. Se comentan sus particularidades sobre las bases de las fichas técnicas y se hace referencia a los objetivos

terapéuticos generales que son considerados ante la indicación y el seguimiento de la TB. También se indican las circunstancias que, de forma general, pueden condicionar la toma de decisiones en la misma, incluyendo aspectos de condicionamiento legal y modelos organizativos. Los siguientes apartados constituyen la estructura de esta primera parte general del documento:

1. Introducción
2. Concepto de FAME
3. FAMEs Biológicos
4. Consideraciones previas a la terapia biológica
5. Aspectos legales de la terapia biológica

##### Terapia biológica. Características específicas para cada enfermedad

El segundo apartado de las recomendaciones se estructura de forma específica para cada una de las patologías articulares inflamatorias crónicas incluidas. Recoge el posicionamiento que las evidencias disponibles permiten para cada una de las alternativas disponibles en la TB. Incluye recomendaciones para la indicación, seguimiento y monitorización de la TB para cada enfermedad, así como recoge situaciones específicas, en comorbilidad, toxicidad, condiciones asistenciales de la terapia, educación al paciente y procesos organizativos asistenciales relativos al funcionamiento del hospital de día. Los siguientes apartados constituyen la estructura de esta primera parte general del documento:

1. Objetivos de la terapia biológica
2. Evidencias y criterios para la indicación en terapia biológica
3. Contraindicaciones
4. Seguimiento y toma de decisiones en terapia biológica
5. Particularidades en la gestión de la terapia biológica
6. Modelos organizativos específicos

## 5. Metodología

Para la elaboración de las recomendaciones, las principales referencias metodológicas utilizadas han sido el documento del Ministerio de Sanidad y Consumo sobre Guías de Práctica Clínica en el sistema nacional de salud (SNS) "Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el SNS. Manual metodológico" y el artículo de revisión sobre métodos de consenso, publicado en 2007 en la revista Rehabilitación "Métodos de consenso. Uso adecuado de la evidencia en la toma de decisiones. Método RAND/UCLA"<sup>8-10</sup>. El método utilizado es del tipo RAND/UCLA.

##### Consenso tipo RAND/UCLA

El Método RAND/UCLA o Método de "uso apropiado" está basado en la evidencia científica y en el juicio colectivo de un panel de expertos<sup>11</sup>. Es una combinación de la técnica Delphi con la de Grupos Nominales. También se persigue la convergencia de los juicios, pero son los expertos los que en una primera fase proponen las preguntas sobre un tema para, en una segunda fase, reunirse y discutir entre todos y de una forma estructurada, las propuestas que ellos mismos han planteado<sup>12</sup>.

El proceso se inicia a partir de la constitución de un grupo de alrededor 9-10 médicos especialistas en el ámbito temático, seleccionados a partir de criterios y condiciones como los de solvencia clínica, reconocido prestigio en la comunidad científica y ausencia de conflictos de interés. Éstos desarrollan un listado de cuestiones a concretar, en nuestro caso procesos y criterios de toma de decisiones, lo que constituirá el índice temático de consulta (ITC), con el

objetivo de conocer las evidencias disponibles para una posterior toma de posición al respecto. Estas cuestiones se clasifican teniendo en cuenta los factores clínicos críticos que condicionan la toma de decisiones, tales como factores de riesgo, síntomas y signos del paciente, resultados de pruebas diagnósticas, terapias, etc. Para sistematizar este aspecto en nuestro caso hemos utilizado la aplicación del método PICO, al que nos referiremos posteriormente. A partir del Índice temático se diseña y realiza una revisión sistemática de la literatura y se elabora una síntesis de la evidencia científica disponible en el momento del estudio, lo que constituye el informe de resultados de la revisión. En nuestro caso, el informe de resultados se elaboró en formato de cuestionario de validación individual de la síntesis de la evidencia disponible, para adaptarlo a los requerimientos de la metodología RAND/UCLA utilizada.

Se recomienda que, previamente al inicio de los procesos de evaluación por el grupo de expertos, se acuerde entre ellos el nivel de acuerdo que consideraran consenso del grupo, que no tiene por qué ser absoluto, aunque sí mayoritario.

De forma similar a los procesos Delphi modificados, las evidencias y recomendaciones recogidas son presentadas a los paneles en dos rondas:

1. En la primera ronda, el informe de la síntesis de la evidencia es enviado a cada uno de los miembros del panel de expertos, junto con instrucciones sobre la metodología para valorar las cuestiones planteadas. La cumplimentación del cuestionario se hace individualmente, sin que los expertos mantengan ningún tipo de comuni-

cación o intercambio de opiniones. Cada panelista evalúa las distintas cuestiones planteadas, en función de como considere la adecuación de las evidencias obtenidas a los procesos asistenciales consultados. Las respuestas dadas individualmente son agregadas y analizadas para considerar el nivel de acuerdo alcanzado.

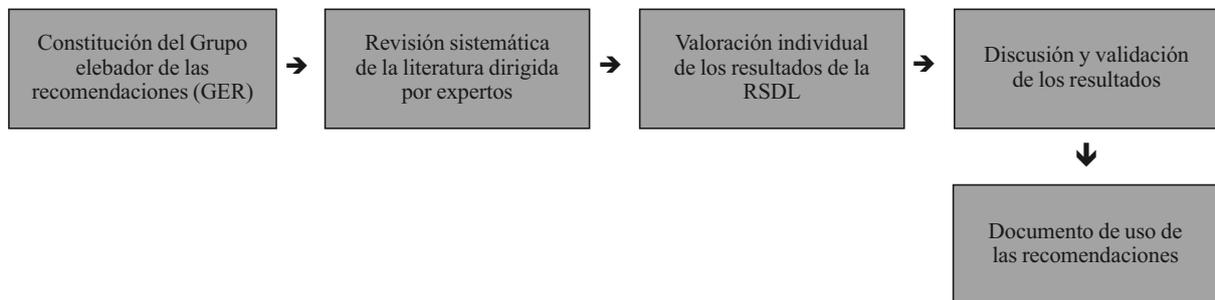
2. En una segunda ronda del proceso, los panelistas se reúnen durante un día o dos para discutir y volver a valorar los acuerdos y, sobre todo, los desacuerdos. Cada panelista recibe un documento que muestra sus propias puntuaciones identificadas y el resultado de las puntuaciones de los demás panelistas sin identificar, pudiendo así comparar su opinión frente a la del resto de los componentes del panel, sin verse por ello forzado a modificarla por la posible presión del grupo. El moderador de la reunión señala las áreas de desacuerdo o confusión para discusión. Tras la discusión entre

los expertos, si éstos así lo consideran, se pueden modificar los niveles de acuerdo alcanzados en la primera ronda, añadiendo nuevas recomendaciones como consensuadas por el grupo de expertos o eliminando algunas de las ya acordadas anteriormente. Al final de la sesión, los panelistas puntúan de nuevo cada propuesta para validar las recomendaciones definitivas, según el nivel de acuerdo alcanzado y definido previamente como consenso.

Los resultados finales son aceptados como acuerdos del panel de expertos y constituirán el eje del informe de resultados del consenso, cuyo formato se podrá adaptar a las condiciones de divulgación que el propio panel decida, desde una publicación hasta un documento de uso formal.

A continuación, se expone un esquema resumido del proceso (Figura 1).

Figura 1

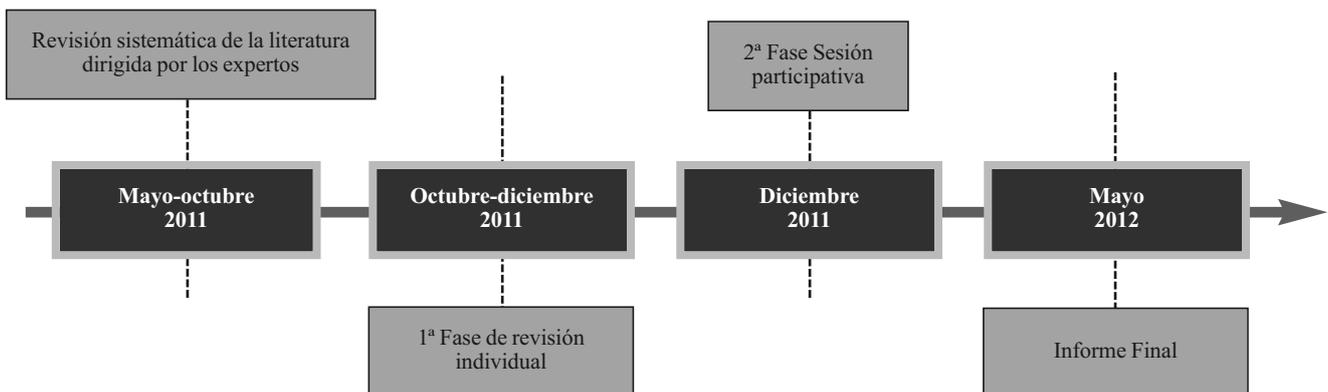


## 6. Calendario

El estudio promovido por la Sociedad Valenciana de Reumatología como consenso en las “Recomendaciones para el manejo de la terapia biológica en personas que padecen patología inflamatoria crónica articular (artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondiloartritis)” se inició en enero de 2011 y se prolongó hasta la validación de un pre-índice temático de consultas,

en marzo. La primera sesión de presentación de la metodología y criterios de la búsqueda, se realizó en mayo de 2011. La revisión sistemática y explotación de los contenidos de las publicaciones seleccionadas se realizó entre mayo y octubre, siendo en diciembre la sesión participativa para el consenso. El calendario aproximado aparece en la Figura 2.

Figura 2



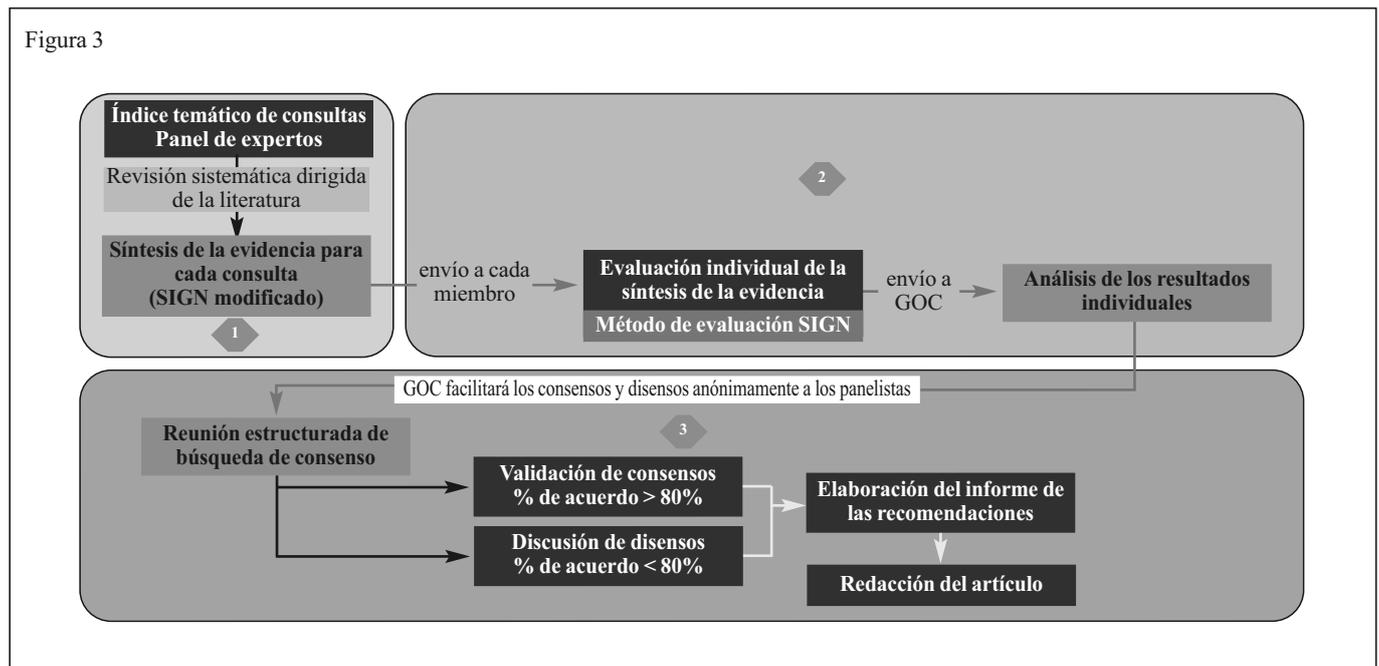
## 7. Desarrollo del proyecto

### 7.1 ESQUEMA DE LA METODOLOGÍA DE REVISIÓN Y CONSENSO

La metodología utilizada se podría resumir en 3 grandes apartados de procesos de trabajo:

1. Revisión Sistemática de la literatura dirigida por expertos. (RSLD).
2. Consenso: evaluación individual de las evidencias obtenidas.
3. Consenso: discusión y acuerdos finales de las Recomendaciones (Figura 3).

Figura 3



\* SIGN: Sistema "Scottish Intercollegiate Guidelines Network".

### 7.2 REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA DIRIGIDA POR EXPERTOS (RSLD)

#### 7.2.1 Grupo Elaborador de las Recomendaciones

El Grupo Elaborador de las Recomendaciones (GER), fue constituido a partir de miembros de la SVR y bajo la coordinación del Dr. José A. Román Ivorra. Las funciones de coordinación metodológica de los procesos de revisión sistemática de la literatura y consenso, fueron adjudicadas a la compañía de servicios de soporte para la investigación Gestió Organització Comunicació, S.A. (GOC).

El GER estableció el alcance y definió los objetivos del proyecto. También asumió el control de la calidad de los procesos metodológicos desarrollados y se constituyó como el grupo profesional encargado de alcanzar los consensos en las recomendaciones, una vez revisadas y discutidas las evidencias disponibles.

El GER se formalizó en la reunión del día 7 de mayo de 2011, en la que el equipo de soporte de GOC procedió a la presentación resumida del protocolo de elaboración de las recomendaciones. En esta reunión se instruyó al grupo en:

- Diseño y evaluación de recomendaciones, utilización del instrumento AGREE.
- Formulación de preguntas clínicas siguiendo la metodología PICO.
- Definición de los parámetros de búsqueda y selección de la literatura, elaboración de las matrices de búsqueda (selección de las bases de datos, palabras clave, etc.).
- Evaluación síntesis de la evidencia científica, criterios de lec-

tura crítica de los diferentes tipos de estudio. Plantillas de referencia para la evaluación de las publicaciones.

- Clasificación de las evidencias científicas que dan respuesta a las consultas planteadas. Método de clasificación: SIGN modificado.
- Formulación de las recomendaciones, criterios de clasificación de la calidad de la evidencia científica en el contexto de la toma de decisiones y categorización de las recomendaciones.
- Difusión e implementación, ámbito de utilización y formatos y canales de difusión científica.

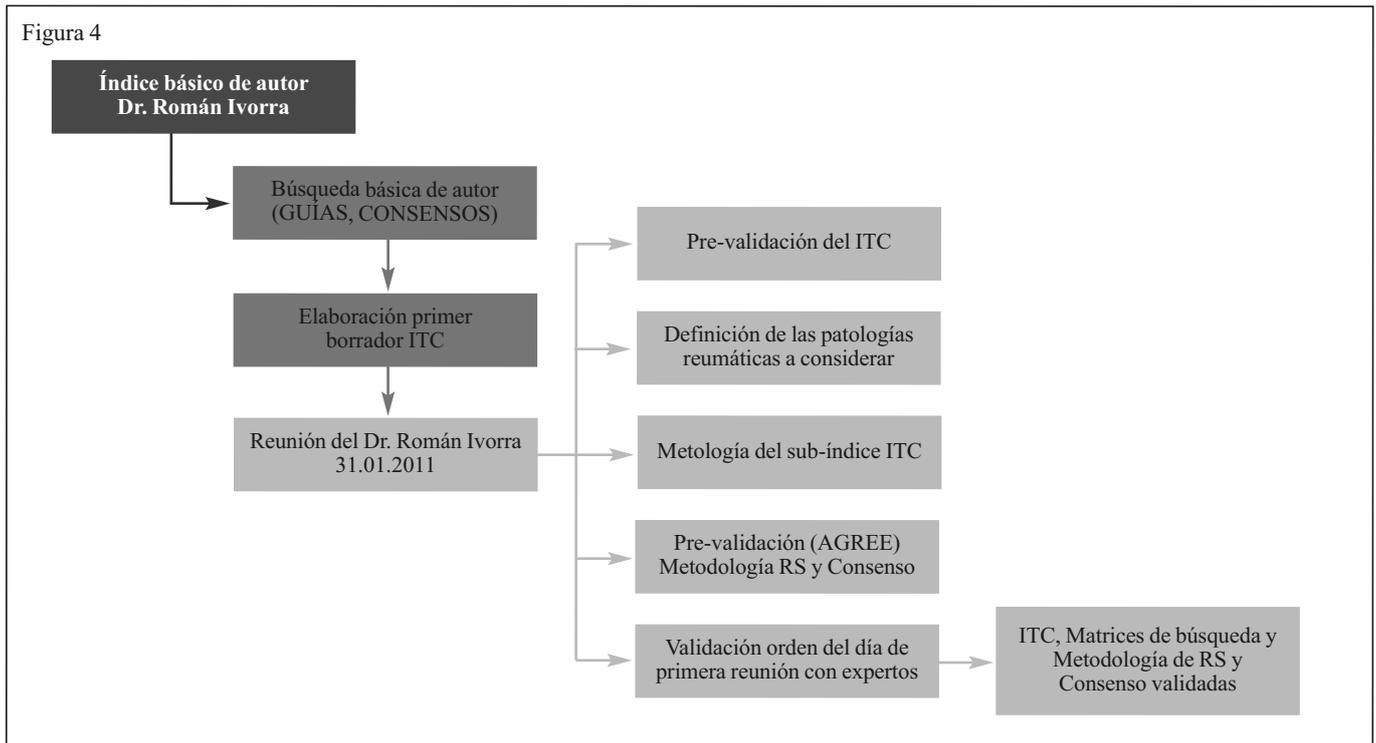
Asimismo, se formalizó y expresó por parte de los asistentes y constituyentes miembros del GER, una declaración de intereses por la que los miembros del GER, manifestaban su independencia de criterio y opinión, para ejercer las funciones requeridas como miembro del GER.

#### 7.2.2 Características generales de la Revisión de la literatura

La revisión propuesta por GOC, ante las condiciones logísticas y presupuestarias y considerando las naturales dificultades de agenda que estos procesos conllevan, se fundamentó en aprovechar la oportunidad de numerosas y recientes publicaciones de referencia (guías, revisiones sistemáticas, etc.), y desarrollar una revisión sistemática "dirigida" de la literatura (RSDL).

La revisión se desarrolló considerando una perspectiva temporal de publicación no mayor a los últimos 3 años y sistematizando todo el proceso metodológico de la búsqueda. Así, siempre que se dispuso de revisiones sistemáticas actualizadas de buena calidad, que respondían a una pregunta clínica determinada, no fue necesario seguir

Figura 4



buscando estudios originales individuales. Cuando las publicaciones de referencia no resultaron suficientemente actualizadas, se realizó la búsqueda desde la fecha de cierre de la citada publicación. Se planteó realizar posibles extensiones de búsqueda a requerimiento del panel de expertos, ante las necesidades emergentes por la discusión de los resultados obtenidos en la búsqueda primaria, de ampliar los criterios, o por la aparición de nuevas publicaciones de referencia durante el periodo de desarrollo del consenso y elaboración de la redacción del documento.

**7.2.3 Elaboración y validación del pre-Índice Temático de Consulta**

El objetivo de esta fase inicial del proceso de revisión fue la elaboración de preguntas clínicas debidamente ordenadas y estructuradas, sobre la base del ámbito temático propuesto por el GER, a las que deben dar respuesta las evidencias y recomendaciones obtenidas y consensuadas por los expertos. Esta parte del proceso de revisión finalizó con la validación de un pre-Índice Temático de Consulta, como eje de la revisión de la literatura científica disponible (Figura 4).

**7.2.4 Elaboración del Índice Temático de Consultas (ITC). Formulación PICO de las preguntas**

El equipo de soporte de GOC, utilizó el pre-índice validado por el GER para aplicar la metodología PICO (*Patients, Interventions, Controls and Outcomes*), que permite especificar de forma precisa las peculiaridades y matices que introduce una consulta genérica. El método PICO estructura las opciones de la consulta en función de las especificaciones para el paciente al que va orientada, según el tipo de intervención que analiza, el comparador con el que se realiza el control y variables en las que se espera obtener el resultado de la consulta. Todo ello, permite una mayor concreción y orden de la consulta, por lo que se facilita la posterior elaboración de las matrices de búsqueda de forma más completa. El método PICO, estructura la consulta en:

- Paciente: grupos de edad, género, etc.; estadios de enfermedad; comorbilidades, etc.

- Intervención: tipo, factores pronósticos, agentes etiológicos, pruebas diagnósticas, etc.
- Comparación: referencia de control del estudio, ya sea tratamiento, placebo, factor de riesgo, prueba diagnóstica, etc.
- Resultados: variables claves de los estudios en las que es conveniente centrar la búsqueda. De eficacia, seguridad, etc.

Por ejemplo, para la pregunta de: *¿Cómo evaluamos la condición de salud del paciente para alcanzar un diagnóstico de cualquiera de las patologías que son objeto de la revisión?*, la aplicación del método PICO a esta consulta, permitirá construir una matriz estructural de la consulta similar a la que se presenta en la Tabla 1. La ventaja de formular las preguntas clínicas específicas con formato PICO es que definen sin ambigüedad lo que se pretende conocer y ayudan a realizar la búsqueda bibliográfica, ya que para cada tipo de pregunta corresponde un tipo de estudio con el diseño adecuado para responderla<sup>8</sup>.

**7.2.5 Búsqueda y selección de la evidencia científica**

A partir de la estructuración de las consultas mediante el formato PICO, se definieron los criterios de la matriz de búsqueda. La matriz de búsqueda se construye a partir de una ordenada secuencia de procesos que finalmente permitirá ejecutar la búsqueda para cada consulta. Esquema en Figura 5.

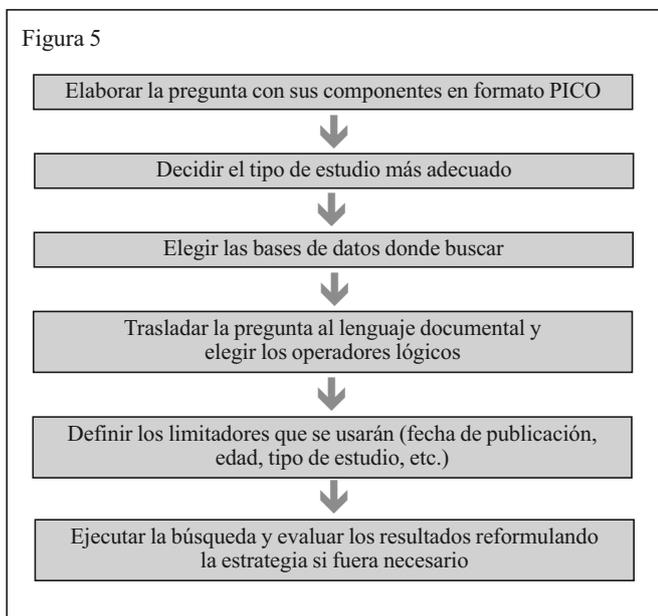
Considerando la estructura PICO, se definió la identificación de las “características fuente”, tales como el tipo de estudio en que centrar la búsqueda, las bases de datos prioritarias según los estudios, la traslación de la pregunta al lenguaje documental según cada base de datos fuente, la elección de operadores y la definición de limitadores de búsqueda.

A modo de referencia y siguiendo las orientaciones del documento metodológico ministerial citado anteriormente, se priorizaron los tipos de estudio en función de las características de las consultas, aplicando la relación que aparece en la Tabla 2.

Según los estudios seleccionados para cada consulta, se eligieron las fuentes de información que se ajustaron mejor, siguiendo la relación de la Tabla 3.

Tabla 1

Adaptación PICO		
¿Cómo evaluamos la condición de salud del paciente para alcanzar un diagnóstico de AR/AS/ES?		
Paciente	Intervención/comparación	Resultados
Artritis reumatoide	Indicadores clínicos	Criterios de clasificación/caracterización diagnóstica
Artritis psoriásica	Indicadores funcionales	
Espondilitis anquilopoyética	Indicadores radiológicos	



Una vez seleccionadas las bases de datos, se introdujeron en las matrices de búsqueda los requerimientos previos ya definidos y los descriptores (traducidos al lenguaje documental), según la forma en que se pretenden utilizar los operadores lógicos. Siempre que fue posible se utilizaron reglas sencillas como la que consiste en unir los términos de la pregunta (paciente, intervención, comparación, resultados) mediante el operador “AND”, para finalmente añadir el tipo de publicación. En ocasiones, el tipo de estudio se pudo seleccionar también con un limitador de búsqueda: “tipo de publicación”, aunque habitualmente fue necesario usar las estrategias elaboradas en la matriz, (“filtros”) para identificar el mayor número de estudios.

La matriz de búsqueda elaborada para cada una de las consultas se estructuró siguiendo el modelo de la Tabla 4.

Una vez realizada la ejecución de la búsqueda, según las directrices de la matriz de búsqueda de las distintas consultas, se procedió a sistematizar la selección de los resultados, siguiendo los criterios de referencia para la lectura crítica de publicaciones científicas de CASPe (*Critical Appraisal Skills Programme España*, Programa de habilidades en lectura crítica de España).

Para la validación de la literatura seleccionada se utilizó una clasificación sencilla del SIGN, que permitió valorar la calidad general de los estudios según la capacidad de minimizar su riesgo de sesgo (Tabla 5).

Estos criterios se complementaron con los incluidos en la plantilla de CASPe, para lectura crítica.

Tabla 2

Pregunta	Tipo de estudio
Intervención	Ensayo clínico controlado aleatorizado (ECA)
Diagnóstico	Estudio de evaluación de pruebas diagnósticas transversal o cohorte
Pronóstico	Estudio de cohortes, rama control de ensayos clínicos
Etiología	Estudio de casos y controles Estudio de cohortes

### 7.3 CONSENSO: EVALUACIÓN INDIVIDUAL DE LAS EVIDENCIAS OBTENIDAS

#### 7.3.1 Evaluación y síntesis de la evidencia

Como se ha explicado en la evaluación de la evidencia científica se optó por el uso de plantillas de lectura crítica (“*checklist*”) que valoran la información localizada en términos de calidad metodológica para los distintos diseños (validez interna), la magnitud y la importancia clínica de los resultados y su aplicabilidad a unas circunstancias clínicas concretas. El resultado de esta evaluación determina la calidad de la evidencia científica que, a su vez, será un componente fundamental en el grado o fuerza de la recomendación. Para la categorización del nivel de evidencia evaluado, se ha utilizado el sistema SIGN modificado, es decir la clasificación propia del SIGN para los estudios de intervención, tratamiento y pronóstico. Para las consultas relativas a diagnóstico se ha utilizado el sistema del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford<sup>11</sup> (CMBE) para evitar la natural infraestimación del SIGN en este tipo de evidencias. La escala de SIGN utiliza dos atributos para evaluar la calidad de la evidencia científica (nivel de evidencia): el diseño del estudio y el riesgo de sesgo. Para la clasificación del diseño del estudio se utilizan los números del 1 al 4. El número 1 corresponde a ensayos clínicos o a revisiones sistemáticas de estos ensayos, y el 4 a la opinión de expertos. Para evaluar el riesgo de sesgo se utilizan signos que informan sobre el grado de cumplimiento de los criterios clave relacionados con ese potencial riesgo (++, + y -) (Tabla 6).

Las estimaciones en función del nivel de evidencia para determinar el grado correspondiente de recomendación se establecen, sobre la base de la Tabla 7.

Tabla 3

Fuentes de información y tipos de estudio						
	GPC	RS	Tratamiento	Diagnóstico	Pronóstico	Etiología
Biblioteca Cochrane/Biblioteca Cochrane Plus	-	++++	++++	+	+	-
Trip Database	++++	+++	++	++	++	++
Clinical Evidencia	-	++	++++	-	+	-
Medline EMBASE	+	+++	+++	+++	+++	+++
DARE	+	+++	+++	++	+	+

Tabla 4

Etapas de la estrategia de búsqueda para responder a una pregunta clínica		
<b>Consulta</b> →	<b>1. Pregunta</b>	
	¿El ejercicio físico, la dieta y los fármacos antidiabéticos previenen el desarrollo de la diabetes en pacientes con glucemia basal alterada o intolerancia a la glucosa?	
	<b>2. Pregunta clínica con sus tres componentes</b>	
<b>PICO</b> →	Paciente	Intervención/comparación
	Población adulta con glucemia basal alterada o intolerancia a la glucosa	Fármacos antidiabéticos, modificación de estilos de vida (dieta, ejercicio,...) frente a Placebo/no intervención/Tratamiento habitual
<b>Tipo de estudio de ref.</b> →	<b>3. Tipo de estudio: RS de ECA o ECA</b>	
	<b>4. Fuentes de datos consultadas en primer lugar (diciembre 2006)</b>	
<b>Fuentes de ref.</b> →	-GPC seleccionadas (NICE y Nueva Zelanda): no abordan esta pregunta -Búsqueda de RS en <i>Cochrane Library</i> , <i>Dare</i> y <i>PubMed/Embase</i> -Resultados: 3 RS, dos de ellas <i>Cochrane</i> y un informe de evidencia científica AHRQ ( <i>Agency for Health Research and Quality</i> , Agencia para la investigación y la calidad de salud)	
<b>Búsquedas adicionales</b> →	<b>5. Búsqueda de ECA adicionales</b>	
	-Búsqueda de ECA en <i>PubMed</i> , <i>EMBASE</i> y Registro de Ensayos Clínicos Controlados (CCTR) de la <i>Cochrane</i> desde cierre de la búsqueda de RS más reciente localizada (julio 2006) -Resultado: 1 ECA adicional	

Tabla 5

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

Tabla 6	
Niveles de evidencia científica	
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal
2+	Riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos
4	Opinión de expertos

Tabla 7	
Grados de recomendación	
A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico como 1+ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos
B	Un volumen de evidencia científica compuesta por supuestos clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ ó 1+
C	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+, directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2++
D	Evidencia científica de nivel 3 ó 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+
Los estudios clasificados como 1- y 2- no deben usarse en el proceso de elaboración de recomendaciones por su alto potencial de sesgo	

En ocasiones el GER se percata de que existe algún aspecto práctico importante sobre el que se quiere hacer énfasis y para el cual no existe, probablemente, ninguna evidencia científica que lo soporte. En general, se trata de temas relacionados con algún aspecto del tratamiento considerado buena práctica clínica y que nadie cuestionaría habitualmente (Tabla 8).

Una de las limitaciones que presenta el sistema SIGN es la evaluación de la calidad de los estudios sobre preguntas de diagnóstico. En

Tabla 8	
Buena práctica clínica	
✓	Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica y el consenso del equipo redactor

este sistema, al usar una única clasificación para la calidad de la evidencia científica de acuerdo al diseño de los estudios, los únicos que pueden llegar a ser de calidad alta son los ensayos clínicos o las revisiones sistemáticas. En el caso de los estudios sobre validez de pruebas diagnósticas, los estudios transversales o de cohorte, son los de referencia y el sistema SIGN no les otorga el nivel máximo de evidencia científica, aunque estos diseños son los más apropiados para evaluar la validez diagnóstica de una prueba. Por ello, el máximo nivel que pueden alcanzar en esta clasificación es el de 2 (estudios observacionales) y, por tanto, dan lugar a recomendaciones de grado B o inferiores. Debido a estas limitaciones, diversas instituciones, como NICE, introducen una adaptación del sistema del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford (sistema CMBE) para los estudios de pruebas diagnósticas. La Tabla 9 muestra esta última referencia.

Las estimaciones en función del nivel de evidencia para determinar el nivel correspondiente de recomendación se establecen, sobre la base de la Tabla 10.

Tabla 9

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

El producto final de la revisión elaborado por GOC fue un informe de los resultados de las RSDL, en formato cuestionario de validación individual, orientado a realizar la primera ronda del consenso.

**7.3.2 Características del cuestionario de validación individual**

A partir de los resultados de la búsqueda sistematizada de la literatura y siguiendo la metodología comentada, el equipo de soporte de GOC elaboró un informe de resultados de la revisión, al que se dio formato de cuestionario de validación individual de las evidencias y recomendaciones extraídas de la revisión sistemática de la literatura. El documento resultante se estructuró sobre las bases del ITC, para cada una de las enfermedades incluidas en la revisión:

**Parte I: General**

- Introducción.
- FAMEs. Concepto y características de los principios activos aprobados en España.

- Evidencias generales de los FAMEs biológicos.
- Consideraciones previas a la terapia biológica.

**Parte II: Específica de cada patología**

- Evaluación clínica inicial del paciente.
- Diagnóstico y estadio clínico y pronóstico de la enfermedad.
- Objetivo terapéutico.
- Criterios de indicación y abordaje terapéutico con biológicos.
- Contraindicaciones específicas de la terapia biológica.
- Monitorización y seguimiento de la terapia biológica.
- Situaciones clínicas específicas y toma de decisiones en terapia biológica.
- Particularidades en la gestión de la terapia biológica.

Se recogieron las evidencias y recomendaciones, priorizando según el nivel de evidencia y grado de recomendación con el que

Tabla 10

Recomendación	Evidencia
A	Ia ó Ib
B	II
C	III
D	IV

fueron publicadas, así como su perspectiva temporal reciente, que se determinó en un horizonte de no más allá de los 3 últimos años, siempre que fuese posible. También se consideraron las afirmaciones de los expertos en publicaciones de referencia que, sin presentar nivel de evidencias, respondieran con contundencia a procesos asistenciales y/o a tomas de decisión sobre temas sin referentes científicos y basados en la experiencia de los expertos o en determinadas condiciones asistenciales.

Las referencias, se presentaron diferenciando los siguientes criterios:

1. Recomendación (en recuadro gris claro): así se presentaron aquellas afirmaciones que los autores que se citan en la publicación referenciada, consideraron como tal. En caso de que además de constar como RECOMENDACIÓN, llevarán adjunta alguna clasificación de grado, ésta también se hizo constar, acompañada en su caso de las evidencias referenciadas que apoyan el grado de recomendación. En estos casos, se consultó a los panelistas en los siguientes términos: ¿Valida la recomendación anterior? SÍ/NO.

2. Comentario recomendado (en recuadro gris oscuro): Así se presentaron aquellas afirmaciones que son citadas por los autores

de la publicación referenciada, de forma rotunda o asentada en evidencias o en el proceder general de la práctica clínica habitual, sin ser explícitamente categorizadas como recomendaciones. Se adjuntó el nivel hipotético de recomendación que apoyaría las citadas afirmaciones, como referencia de valor en caso de validación. En estos casos, se consultó a los panelistas en los siguientes términos: ¿Valida el comentario recomendado anterior? SÍ/NO.

3. Evidencias (negrita): Así se presentaron, las afirmaciones con rango de evidencia soportadas por literatura científica, que podrían ser susceptibles de desarrollar a partir de las mismas una nueva recomendación o bien complementar alguna ya existente. En estos casos, se consultó en los siguientes términos: ¿Considera oportuno desarrollar alguna recomendación a partir de estas evidencias? SÍ/NO.

Como criterios de validación se consideró:

- Respuesta negativa: si el porcentaje de aceptación (SÍ), no alcanzaba una mayoría del 59%. Ante esta situación, si los panelistas no aportaban comentario de matiz alguno, se consideró rechazada y por tanto retirada de los resultados del consenso.

- Respuesta afirmativa: si el porcentaje de aceptación (SÍ),  $\geq 80\%$ . Ante esta situación:

- En caso de tratarse de recomendación: pasaba a ser considerada recomendación válida a efectos de la publicación del consenso.

- En caso de tratarse de un comentario recomendado: GOC adaptó el contenido de las evidencias a formato de recomendación para ser validado por los panelistas en la reunión final de consenso o, en su caso, en la validación del borrador final de la publicación del consenso.

- En caso de tratarse de una evidencia o conjunto de evidencias: GOC adaptó el contenido de las evidencias a formato de recomendación para ser validado por los panelistas en la reunión final de consenso o, en su caso, en la validación del borrador final de la publicación del consenso.

- Respuesta indefinida: Si el porcentaje de aceptación se situaba entre el 60-79%. Ante esta situación:

- Se acordó la discusión en la sesión participativa de cierre, para

rechazarla, matizarla o aceptarla, publicándola con el porcentaje de aceptación, si éste era al menos de un 60% y rechazando su publicación si no se alcanzaba, dicho porcentaje.

#### 7.4. CONSENSO: DISCUSIÓN Y ACUERDOS FINALES DE LAS RECOMENDACIONES

La segunda parte del consenso RAND/UCLA se centró en una sesión de revisión, discusión y búsqueda del consenso que, de forma prioritaria, presentaba aquellas afirmaciones que mantenían niveles de discrepancia o algún matiz para considerarlas aceptables, es decir, con un porcentaje de acuerdo suficiente entre los expertos para darles el grado de recomendaciones de la SVR.

##### Sesión participativa estructurada de discusión y consenso

Tras la primera ronda de valoración individual, el equipo de soporte de GOC realizó el análisis y cálculo de porcentajes consecuente de la agregación de las respuestas de los panelistas. A partir de los resultados (expresados con los porcentajes de aceptación, discusión o rechazo de los textos susceptibles de ser aprobados como recomendación del consenso), el equipo técnico de GOC elaboró un segundo cuestionario. El formato se diseñó como documento de soporte para la sesión de discusión y validación del GER. En él se incluyeron las referencias de las recomendaciones validadas y se presentaron de forma extendida las referencias objeto de discrepancia, con los comentarios referidos por los expertos. Los panelistas pudieron contrastar sus respuestas con las del grupo y plantear sus argumentaciones de forma ordenada y estructurada. La sesión fue moderada por consultores de GOC y se utilizó la metodología denominada de *brainstorming* estructurado, que permite una exposición equilibrada y ordenada de la discusión del grupo.

Los acuerdos finales aceptados por los asistentes a la sesión de validación final del consenso constituyen el eje de las recomendaciones incluidas en los resultados del presente documento y se presentan acompañadas, si es el caso, de las evidencias científicas que las apoyan, con su clasificación de nivel. Para cada recomendación aprobada se adjunta su grado de consistencia, siguiendo los criterios del sistema de evaluación SIGN modificado.

## 8. Guía para la lectura de los resultados

En este apartado se comentan los criterios de elaboración de los resultados del consenso, en cuanto a formato de la redacción, clasificación de los niveles de evidencia y grados de recomendación.

Como se ha descrito en el apartado metodológico, los resultados recogen una ordenada referencia de evidencias y recomendaciones en función del índice temático de consultas establecido por los expertos participantes, que ha estado sometido a un proceso de evaluación y acuerdo entre los miembros del GER. El formato de redacción de los resultados está adaptado y diseñado sobre la base del índice temático de consultas. Se ha etiquetado cada aspecto que ha merecido la consideración de los expertos en una pregunta de referencia, exponiéndose a continuación una síntesis concreta de la evidencia o estado de opinión experta recogido. Se ha destacado en un enmarcado, aquel contenido que se quiere enfatizar, o aquellas afirmaciones que se quieren elevar a rango de recomendación, entendiéndose éstas como informaciones de referencia en la toma de decisiones de la comunidad científica.

Para las evidencias y las argumentaciones que se han querido destacar, únicamente como tales evidencias sin rango de recomen-

dación, se ha utilizado un marco de fondo gris oscuro, del tipo que a continuación de adjunta como ejemplo:

CONTENIDOS: El cambio de estrategia terapéutica...  
Ref. nº de bibliografía (niveles de evidencia)

Las referencias bibliográficas son el número identificativo de cada referencia que consta en el apartado final de bibliografía y entre paréntesis se hace constar el nivel de evidencia en que se asienta la información, según la clasificación del SIGN modificada por el sistema del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford (sistema CMBE) para los estudios de validez en temas de diagnóstico.

Los resultados incluyen como eje fundamental de su aportación, las recomendaciones para el manejo de la terapia biológica en personas que padecen patología inflamatoria crónica arti-

cular, refiriéndose de forma específica a las 3 enfermedades más destacadas por su prevalencia e impacto clínico asistencial. Se ha considerado la siguiente estructura temática:

1. Recomendaciones Generales: aspectos generales de las enfermedades articulares crónicas inflamatorias incluidas.
2. Recomendaciones en terapia biológica para la Artritis Reumatoide.
3. Recomendaciones en terapia biológica para la Artritis Psoriásica.
4. Recomendaciones en terapia biológica para la Espondiloartritis.

El marco incluye el número de recomendación según orden secuencial en el documento, acompañado por el grado de recomendación considerado según la clasificación del SIGN. A continuación, el texto de la recomendación, seguido en el margen derecho, de la referencia/s numérica/s de la bibliografía/s que consta/n al final del documento, de las publicaciones que ofrecen las evidencias en las que se basa el grado de recomendación o bien cuando se trata de recomendaciones grado D, la referencia numérica de la publicación previa de dicha recomendación. En la base del marco de la recomendación, se referencia de forma com-

pleta la publicación original de la recomendación, cuando proceda.

El porcentaje que aparece en el margen superior derecho, hace referencia al porcentaje de acuerdo sobre la recomendación alcanzado.

Recomendación nº X (nivel de recomendación D)	100%
<div style="border: 1px dashed black; width: 80%; margin: 0 auto; height: 20px;"></div>	
Referencia previa de la recomendación:	Ref. 1(4)

En ocasiones las referencias de la recomendación validada no se han hecho constar en la publicación fuente, en estos casos, si se trata de recomendaciones tipo D, se hace constar el nivel de evidencia equivalente a la consideración de los expertos, es decir el nivel de evidencia: (4). En el resto de los casos, no se adjunta nivel de evidencia al no poder considerar las publicaciones correspondientes.

## 9. Resultados (formato documento de uso)

### 9.1 RECOMENDACIONES GENERALES

#### 9.1.1 Introducción

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

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

#### 9.1.2 Escenario actual

*¿Qué son las enfermedades articulares inflamatorias crónicas?*

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

*¿Qué consecuencias comporta ser una persona que padece una de estas enfermedades?*

La evolución natural de estas enfermedades conlleva una actividad inflamatoria crónica sobre las articulaciones, que por su cronicidad puede llegar a producir alteraciones estructurales de la anatomía de las articulaciones y partes blandas afines, que en algunos casos alcanzan una destrucción articular difícilmente recuperable. Estos daños articulares que pueden llegar a producir estas enferme-

dades sobre los pacientes, pueden prolongarse durante décadas y llegar a ser irreversibles, limitando progresivamente su capacidad funcional y calidad de vida, y pudiendo condenar al paciente a una incapacidad absoluta y mortalidad prematura.

*¿Afecta a muchas personas?*

En España afecta al 0,5% de la población adulta<sup>13</sup>, y puede presentarse a cualquier edad, aunque lo más frecuente en nuestro medio es que se manifieste y diagnostique entre los 30 y los 60 años.

*¿Cuál es la trascendencia médica que aportan las terapias biológicas a las personas que padecen estas enfermedades articulares crónicas?*

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

Cuando la remisión no es posible se debe controlar la actividad de la enfermedad lo mejor que se consiga, buscando el alivio sintomático y la preservación de la capacidad funcional, tanto para las actividades cotidianas como las laborales y manteniendo la calidad de vida. Además se debe perseguir enlentecer o detener la lesión estructural articular y prevenir la comorbilidad y la mortalidad relacionadas con la AR<sup>14</sup>.

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

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

En lo que respecta, a la AP, la TB se ha mostrado más eficaz que los tratamientos habituales como el metotrexato o la leflunomida.

*¿Qué nuevo escenario terapéutico abren las terapias biológicas?*

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

- La utilización precoz de los FAMEs para un mejor control estricto de la enfermedad.
- La determinación de un objetivo terapéutico concreto, como es, alcanzar la remisión o los mínimos grados de actividad inflamatoria posibles<sup>3-5</sup>.

Por otro lado, la estimación de los costes generales de estas enfermedades y, en concreto, de las terapias biológicas, ha generado un considerable aumento del gasto sanitario en relación con los costes directos de estas enfermedades. Desde una perspectiva estrictamente sanitaria y asistencial, estos fármacos modificadores de la evolución de la enfermedad requieren de una monitorización estrecha en el manejo de la enfermedad y de la comorbilidad asociada, aunque no es menos cierto que comportan, en muchos casos, mejoras notables del impacto en costes directos e indirectos que estas enfermedades suponen para el paciente, la familia y la sociedad.

Esta realidad tiene que hacer reflexionar, tanto a médicos como gestores de la salud, así como a la propia administración sanitaria, sobre lo que podríamos denominar la “ética de la eficiencia”, si entendemos ésta como el cumplimiento, siempre de manera efectiva, de un objetivo bien definido, pero considerando que dicho objetivo incorpora contingentes de equidad, de manera que “no todo vale para minimizar costes”<sup>7</sup>. Ref.<sup>3,14,15</sup>

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

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

Ref. 3, 14, 15 (2+/1+)

### 9.1.3 Concepto de FAME

Durante décadas, la terapia antiinflamatoria no esteroidea únicamente podía aportar un alivio sintomático marginal a estos pacientes, hasta que los avances en el conocimiento de nuevas indicaciones de fármacos ya conocidos, como el metotrexato, y el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas que abordaban de forma específica la fisiopatología, han permitido introducir el concepto de fármacos anti-reumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs).

*¿Qué son los FAME?*

Son fármacos que controlan los síntomas de la enfermedad y detienen o enlentecen la progresión del daño estructural. Son los únicos agentes que han mostrado capacidad para actuar contra las diferentes manifestaciones de estas enfermedades en estudios controlados. Existen dos grandes grupos de fármacos que reúnen estas características: los FAME tradicionales o convencionales y las denominadas terapias biológicas.

*¿Qué se entiende por FAME convencional?*

Son pequeñas moléculas de síntesis química, cuyo mecanismo de acción en ocasiones está mal definido o no actúan contra una diana terapéutica específica implicada en el proceso patogénico de la respuesta inmunitaria<sup>1</sup>.

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

Ref. 1 (4)

### 9.1.4 FAMEs biológicos en España

*¿Qué son las terapias biológicas?*

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) las define como los productos utilizados en el tratamiento de enfermedades, elaborados a partir de células cultivadas de bancos celulares, que han sido diseñadas de manera que actúan específicamente contra una diana terapéutica considerada importante en el proceso patogénico de la enfermedad. Se excluyen de esta definición, a modo de excepción, metabolitos microbianos como, por ejemplo, antibióticos, aminoácidos, hidratos de carbono y otras sustancias de bajo peso molecular<sup>1</sup>.

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

Ref. 1 (4)

*¿Qué productos constituyen las terapias biológicas con indicación específica para las enfermedades articulares inflamatorias crónicas, incluidas en esta revisión?*

La artritis reumatoide (AR) ha sido históricamente la patología articular inflamatoria crónica objeto de las pioneras líneas de investigación, en lo que respecta a las terapias innovadoras de este grupo de enfermedades. Muchas de las evidencias que se han demostrado para la AR, se han extendido en los procesos formales de investigación, para la obtención de la indicación comercial o han servido de referencia en los casos en que la resistencia al tratamiento convencional de las otras patologías del grupo, inducía a pensar en un comportamiento empírico de la prescripción similar.

Por tanto, no es de extrañar que el arsenal terapéutico en TB, sea mayor en el caso de la AR, en el que hasta 9 principios activos distintos ya han conseguido su indicación formal en España, mientras que en el caso de la AP y la EA, sólo cuatro de estos tienen la indicación (abril 2012). Se da la circunstancia que estos 4 pertenecen a principios activos cuyo mecanismo de acción actúa sobre el Factor de Necrosis Tumoral (*Tumor necrosis factor* - TNF), por lo que en el futuro nuevas oportunidades con distintos mecanismos de acción, mejorarán la disposición actual de la TB para estas dos enfermedades (AP y EA).

En la Tabla 11 se resumen las características principales de los principios activos para las 3 indicaciones, incluyendo su nombre comercial, ámbito de indicación, administración de referencia y mecanismos de acción<sup>16-24</sup>.

La tabla se actualizará en el futuro, por la SVR, ante la aprobación de la indicación específica para el estado español de nuevos agentes terapéuticos para cualquiera de las enfermedades incluidas en las recomendaciones.

Tabla 11

Principio activo	Nombre comercial	AR	AP	EA	Administración de referencia	Mecanismo de acción
Abatacept	Orencia	X			Vial-perfusión intravenosa de 30' (cada 2-4 semanas)	Proteína de fusión que inhibe selectivamente los linfocitos T, a nivel de antígeno CD28
Adalimumab	Humira	X	X	X	Vía subcutánea quincenal	Anticuerpo monoclonal humano inhibidor del TNF
Anakinra	Kineret	X			Vía subcutánea diaria	Antagonista del receptor humano para la interleucina 1
Certolizumab	Cimzia	X			Vía subcutánea quincenal	Fragmento de un anticuerpo humanizado inhibidor dosis dependiente de TNF y de interleucina 1β
Etanercept	Enbrel	X	X	X	Vía subcutánea 1-2 dosis por semana	Proteína que inhibe competitivamente el receptor de TNF
Golimumab	Simponi	X	X	X	Vía subcutánea mensual	Anticuerpo monoclonal humano que por afinidad a TNF bloquea su unión a receptores
Infliximab	Remicade	X	X	X	Vial de perfusión intravenosa de 2 h. Semana 0, semana 2 y semana 6 y post. cada 8 semanas	Anticuerpo monoclonal humano-murino quimérico que por afinidad a TNF bloquea su unión a receptores
Rituximab	Mabthera	X			Vial de perfusión intravenosa. Semana 0, a los 15 días y cada 6-12 meses	Anticuerpo monoclonal quimérico murino-humano con unión específica al antígeno CD20 de los linfocitos B
Tocilizumab	Roactemra	X			Vial de perfusión intravenosa de 1h. Mensual	Anticuerpo monoclonal inhibidor de la interleucina 6, a nivel de bloqueo de receptor, limitando los procesos de activación de linfocitos T

**9.1.5 Consideraciones previas a la terapia biológica**

**9.1.5.1 Responsabilidad de la indicación y seguimiento**

¿Quién es el responsable de la indicación, seguimiento y control de estos enfermos?

Estas enfermedades se expresan de forma variable, en ocasiones insidiosa y enmascarada en una clínica inespecífica y anodina que puede pasar desapercibida a médicos no expertos en temas de inflamación, y enfermedades de etiopatogenia autoinmune. Si a ello se añade la naturaleza crónica de estas enfermedades, la potencial severidad de la propia enfermedad o de su comorbilidad y la importancia de una identificación precoz para un mejor pronóstico, para evaluar respuestas de oportunidad de los planes terapéuticos, parece oportuno considerar a los especialistas en reumatología como los competentes en la gestión del diagnóstico de certeza y prescripción del plan terapéutico consecuente<sup>25,26</sup>.

Recomendación Nº 1 (grado de recomendación D) 100%  
 El reumatólogo es el responsable de controlar el proceso inflamatorio y debe vigilar la comorbilidad asociada a estas enfermedades, con el apoyo del médico de Atención Primaria y con el recurso necesario de otros especialistas.

Ref. 26 (4)

Referencias previas de la recomendación:  
 GUIPCAR Group. Clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain. Madrid: Spanish Society of Rheumatology; 2007 Mar. Actualización 2011.

**9.1.5.2 Consideraciones clínicas previas a la administración de la terapia biológica**

¿Qué aspectos se deben considerar y evaluar previamente a la administración de la terapia biológica?

La terapia con agentes biológicos, como ya ha sido comentado, supone la intervención sobre dianas terapéuticas que forman parte de los procesos fisiológicos de la respuesta inmunológica de un individuo. La experiencia alerta que estas intervenciones no siempre son inocuas y pueden generar iatrogenia, que se debe ponderar en términos de beneficio para el paciente. Por ello, es importante chequear de forma sistemática la condición del paciente respecto a determinados factores de riesgo, relacionados con el potencial efecto de la terapia biológica<sup>25,27-34</sup>.

Recomendación Nº 2 (grado de recomendación B) 100%  
 Ante un paciente que vaya a empezar un tratamiento biológico, se debe considerar la posible existencia de infecciones, cáncer, insuficiencia cardíaca, citopenias, enfermedad desmielinizante o cualquier otra comorbilidad relevante que se deba vigilar o sea una contraindicación para iniciar el tratamiento.

Ref. 25, 27-34 (IIB)

Referencias previas de la recomendación:  
 GUIPCAR Group. Clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain. Madrid: Spanish Society of Rheumatology; 2007 Mar. Actualización 2011.

Algunos expertos, han incidido en la necesidad de considerar la comorbilidad relacionada con el riesgo cardiovascular, como aspecto relevante dada la naturaleza crónica e inflamatoria de estas enfermedades y la frecuencia con que la población desarrolla factores de riesgo cardiovascular que podrían interactuar con la terapia antiinflamatoria y con agentes biológicos habituales en los planes terapéuticos de estos pacientes<sup>25,27</sup>.

Recomendación N° 3 (grado de recomendación A) 100%  
 Los pacientes deben ser evaluados de sus factores de riesgo cardiovascular, con la consiguiente toma de decisiones terapéuticas.  
 Ref. 25, 27 (Ib)

Referencias previas de la recomendación:

1. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (after the first 2 years). *Rheumatology* 2009;48:436-439.
2. GUIPCAR Group. Clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain. Madrid: Spanish Society of Rheumatology; 2007 Mar. Actualización 2011.

### 9.1.5.3 Planificación de la terapia biológica

Cualquier terapia biológica, implica la necesidad de un determinado chequeo basal, que constituirá la referencia de control para la evaluación individualizada, que permita valorar un plan terapéutico individualizado y observar su respuesta. También supone la necesidad de una monitorización y seguimiento del paciente, que permita la toma de decisiones más adecuada a largo plazo<sup>35</sup>.

Recomendación N° 4 (grado de recomendación C) 100%  
 Los pacientes tributarios de una terapia biológica, necesitan un plan de tratamiento individualizado con decisiones a largo plazo en su monitorización y seguimiento.  
 Ref. 35 (2++)

Referencias previas de la recomendación:

- British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (after the first 2 years). *Rheumatology* 2009;48: 436-439.

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

### 9.1.5.4 Información al paciente ante la prescripción de terapia biológica

De forma general, se debe incidir en la necesidad de establecer un riguroso proceso de información al paciente, adaptado a las condiciones particulares de éste, que le permita tomar conciencia sobre las características, condicionantes y potenciales riesgos y beneficios que afrontará al iniciar este tipo de tratamientos. De forma específica también se le debe instruir sobre los síntomas de alerta y autovigilancia, que deben motivar su toma de decisiones<sup>1,35,36</sup>.

Recomendación N° 5 (grado de recomendación D) 100%  
 Siempre que se indique un tratamiento con terapia biológica en la AR, se debe instruir al paciente sobre los síntomas de alarma que debe vigilar como posible indicio de problemas de seguridad.  
 Ref. 1, 35, 36 (4)

Referencias previas de la recomendación:

- British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (after the first 2 years). *Rheumatology* 2009;48: 436-439.  
 Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Part of NHS Quality Improvement Scotland. Management of early rheumatoid arthritis. A national clinical guideline. Feb 2011.  
 Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2010;6(1):23-36.

### 9.1.5.5 Situaciones específicas a considerar ante la administración de una terapia biológica

#### 9.1.5.5.1 Tuberculosis

*Respecto a la TBC, ¿qué precauciones son convenientes considerar ante la necesidad de instaurar un tratamiento con agentes biológicos?*

Se ha detectado una mayor incidencia de tuberculosis (TBC) en pacientes con AR que recibían fármacos anti-TNF, especialmente con los anticuerpos monoclonales<sup>1-4</sup>. En la mayoría de los casos, la TBC aparecía a los 3 meses de iniciado el tratamiento, lo cual indica reactivación de una TBC latente, y se presentaba con un patrón infrecuente (extra-pulmonar, TBC diseminada). El panel de expertos considera obligado excluir la existencia de TBC activa o contacto reciente con enfermos con TBC en todo paciente que van a iniciar tratamiento biológico, así como investigar la posibilidad de infección tuberculosa latente<sup>37-40</sup>.

Recomendación N° 6 (grado de recomendación B) 100%  
 Se recomienda se recojan en la historia clínica los antecedentes de TBC y contactos recientes con pacientes con TBC y se realice una radiografía de tórax para descartar TBC activa o signos radiográficos concordantes con una antigua infección tuberculosa, así como una prueba de la tuberculina (PPD), que debe ser repetida a las 1-2 semanas si es <5 mm.  
 Ref. 37-40 (2++/2+)

Referencias previas de la recomendación:

- GUIPCAR Group. Clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain. Madrid: Spanish Society of Rheumatology; 2007 Mar. Actualización 2011.  
 Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2010;6(1):23-36.

*¿En qué situaciones será considerada la posibilidad de iniciar un tratamiento preventivo para la infección de la TBC?*

La última actualización de las recomendaciones de la SER para terapia biológica en AR revisa este tema respecto a la efectividad de instaurar tratamiento para infección TBC latente antes del inicio de la terapia biológica para prevenir la reactivación de ésta. La efectividad de este tratamiento se ha demostrado en España por la importante disminución de nuevos casos de TBC recogidos en BIOBADASER<sup>41</sup>, registro de terapias biológicas en España de la SER.

**Recomendación N° 7 (grado de recomendación B) 100%**  
 Se debe instaurar tratamiento para infección TBC latente antes del inicio de la terapia biológica en las siguientes circunstancias:  
 1. Contacto reciente con paciente con tuberculosis documentada.  
 2. Antecedentes de tuberculosis parcialmente tratada.  
 3. Test de PPD o *booster* positivo.  
 4. Lesiones residuales en la radiografía de tórax.  
 La pauta de elección para el tratamiento de la infección TBC latente es con isoniazida (5 mg/kg/día hasta un máximo de 300 mg diarios) con suplementos de vitamina B6, durante 9 meses. En caso de intolerancia a la isoniazida, se recomienda rifampicina en dosis de 10 mg/kg/día (máximo, 600 mg diarios) durante 4 meses.

Ref. 41 (2++)

Referencias previas de la recomendación:  
 GUIPCAR Group. Clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain. Madrid: Spanish Society of Rheumatology; 2007 Mar. Actualización 2011.  
 Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2010;6(1):23-36.

*Si se evidencia el antecedente de un adecuado tratamiento para la TBC, ¿cómo actuar?¹*

**Recomendación N° 8 (grado de recomendación D) 100%**  
 No será necesario hacer profilaxis ni Mantoux. Sin embargo, se recomienda un seguimiento exhaustivo en este tipo de pacientes.

Ref. 1 (4)

Referencias previas de la recomendación:  
 Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2010;6(1):23-36.

*¿Cómo actuar ante pacientes previamente vacunados (BCG)?*  
 En pacientes previamente vacunados contra la TBC, mediante el bacilo de Calmette-Guerin (Vacuna BCG), es imposible saber si un PPD positivo es consecuencia de la vacuna o indicativo de infección tuberculosa latente. Se considera un PPD o *booster* positivo en un paciente con AR con una induración >5 mm, a las 72h¹.

**Recomendación N° 9 (grado de recomendación D) 100%**  
 En estos casos 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.

Ref. 1 (4)

Referencias previas de la recomendación:  
 Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2010;6(1):23-36.

*Vacunación preventiva previa a la administración de la terapia biológica*

La inmunosupresión que provocan los fármacos biológicos favorece la aparición de infecciones, por lo que es conveniente vacunar a estos pacientes (nunca con vacunas que utilizan virus vivos). Sin embargo, en algunos casos las vacunas pueden tener una menor eficacia al estar disminuida la respuesta inmunológica del paciente. Existen diversos estudios al respecto y aunque distintas publicaciones han puesto de manifiesto una buena respuesta humoral en el caso de los anti-TNF para el virus de la influenza y los neumococos<sup>42,44</sup>, los resultados hasta la fecha se muestran contradictorios<sup>45,46</sup>, mientras se mantiene al individuo en terapia biológica, dado que las vacunas pueden mostrarse poco efectivas si el paciente mantiene una inmunodeficiencia intensa.

**Recomendación N° 10 (grado de recomendación B) 100%**  
 Se recomiendan las siguientes vacunas en pacientes que vayan a ser tratados con terapias biológicas: antineumocócica y antigripal. También es aconsejable la vacunación contra la hepatitis B.

Ref. 42-46 (2++/2+)

Referencias previas de la recomendación:  
 American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the Use of Non-biologic and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis. Kenneth G et al. Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research) Vol. 59, No. 6, June 15, 2008, pp 762-784.  
 Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2010; 6(1):23-36.

**9.1.5.5.2 Embarazo**

*¿Cómo se procede ante la prescripción de la terapia biológica en una mujer embarazada o en edad fértil?*

El impacto que sobre las defensas produce la terapia con agentes biológicos, hace necesaria una reflexión conjunta médico paciente, cuando se trata de mujeres en edad fértil o en gestación. Las recomendaciones coinciden en desaconsejar el embarazo y la lactancia con la terapia biológica, aunque la decisión final de la paciente, para iniciar o no el tratamiento ante su condición de embarazo, o suspender o no la terapia biológica en marcha al conocerse esta condición, debe ser una consecuencia de la evaluación del riesgo y beneficio, considerado conjuntamente con su reumatólogo¹.

**Recomendación N° 11 (grado de recomendación D/✓) 100%**  
 Se recomienda desaconsejar el embarazo y la lactancia con la terapia biológica, aunque la decisión final de la paciente, para iniciar o no el tratamiento ante su condición de embarazo, o suspender o no la terapia biológica en marcha al conocerse esta condición, debe ser una consecuencia de la evaluación del riesgo y beneficio, considerado conjuntamente con su reumatólogo.

Ref. 1 (4)

Referencias previas de la recomendación:  
 Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2010; 6(1):23-36.

**9.1.5.5.3 Retirada de FAME biológico**

*¿Qué se debe considerar ante la decisión de retirar un FAME biológico?⁴⁷*

**Recomendación N° 12 (grado de recomendación B) 100%**  
 Los FAME convencionales y las terapias biológicas, son tratamientos a medio y largo plazo, cuya retirada aumenta el riesgo de exacerbaciones y progresión de la enfermedad.

Ref. 47 (2++)

Referencias previas de la recomendación:  
 Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Part of NHS Quality Improvement Scotland. Management of early rheumatoid arthritis. A national clinical guideline. Feb 2011.

**9.1.6 Contraindicaciones**

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

**9.1.6.1 Infección activa**

Existen evidencias derivadas de la práctica clínica habitual, que determinan que no se debe comenzar un tratamiento con estos fár-

macos si hay una infección activa, sistémica o localizada. En este sentido, a modo de ejemplo, el antecedente de una prótesis articular infectada obliga a realizar, antes del inicio de una terapia biológica, el adecuado abordaje terapéutico (cirugía con eliminación radical de la infección y, si está indicado, remplazo protésico)<sup>1,35</sup>.

Recomendación N° 13 (grado de recomendación C) 100%  
 Una infección activa, sistémica o localizada, constituye una contraindicación para el inicio de terapia biológica.

Ref. 1, 35 (2+)

Referencias previas de la recomendación:

Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2010; 6(1):23-36.

British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (after the first 2 years). Rheumatology 2009;48:436-439.

### 9.1.6.2 Antecedentes de tumor sólido maligno

El antecedente oncológico, constituye una circunstancia de especial atención, en la indicación de terapia biológica, dados los mecanismos de acción de ésta. Es por ello que se deben considerar ciertas condiciones preventivas y la comunicación proactiva entre especialistas, reumatólogo y oncólogo<sup>1,26,35</sup>.

Recomendación N° 14 (grado de recomendación D) 100%  
 Se recomienda que el antecedente de un tumor sólido maligno en los cinco años precedentes, se considere contraindicación para la utilización de agentes biológicos y, en caso de un antecedente de >5 años se recomienda la interconsulta con oncología. Ref. 1, 26, 35 (4)

Referencias previas de la recomendación:

British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (after the first 2 years). Rheumatology 2009;48:436-439.

Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2010; 6(1):23-36.

GUIPCAR Group. Clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain. Madrid: Spanish Society of Rheumatology; 2007 Mar. Actualización 2011.

El riesgo de posibles recidivas que pueden asociarse a pacientes oncológicos que requieren la prescripción de la terapia biológica como consecuencia de la severidad de un cuadro inflamatorio crónico potencialmente invalidante, obliga al especialista responsable de la prescripción a consultar esta circunstancia con el oncólogo, dados los múltiples factores que podrían influir en la mejor decisión a tomar, en términos de calidad de vida del paciente afectado, como pronóstico, evolución del daño articular y circunstancias personales. Es por ello, que se recomienda la comunicación transversal al paciente en la discusión que debe llevar a la toma de decisión final<sup>1,35,48</sup>.

Recomendación N° 15 (grado de recomendación D) 100%  
 Cuando haya antecedentes de cáncer asociados a patología inflamatoria crónica potencialmente invalidante, se deben considerar las relaciones de riesgo y beneficio que conlleva la prescripción de la terapia biológica. Por ello, se recomienda la discusión de estas circunstancias de forma transversal, entre especialistas y el propio paciente. Ref. 1, 35 (4)

Referencias previas de la recomendación:

Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2010; 6(1):23-36.

British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (after the first 2 years). Rheumatology 2009;48:436-439.

### 9.1.6.3 Enfermedad desmielinizante

Otra circunstancia especial que se debe perseguir ante la potencial indicación de la terapia biológica es la enfermedad desmielinizante<sup>26</sup>.

Recomendación N° 16 (grado de recomendación B) 100%  
 Se recomienda que antes de empezar un tratamiento biológico, se evalúe la existencia de enfermedad desmielinizante y, en general, se debe evitar su uso en personas con antecedentes claros de tales procesos. Ref. 26 (2++)

Referencias previas de la recomendación:

GUIPCAR Group. Clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain. Madrid: Spanish Society of Rheumatology; 2007 Mar. Actualización 2011.

### 9.1.6.4 Vacunaciones con gérmenes vivos

Existen otras contraindicaciones específicas que se producen a partir del momento en que se ha iniciado la terapia biológica, como medida preventiva a situaciones de interacción medicamentosa, acontecimientos adversos, etc<sup>1,47</sup>.

Recomendación N° 17 (grado de recomendación D) 100%  
 Una vez iniciada la terapia biológica no se deben utilizar vacunas que contengan gérmenes vivos. Ref. 1, 47 (4)

Referencias previas de la recomendación:

Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2010; 6(1):23-36.

American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the Use of Non-biologic and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis. Kenneth G et al. Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research) Vol. 59, No. 6, June 15, 2008, pp 762-784.

### 9.1.6.5 Asociación de agentes biológicos

La ausencia de evidencias científicas contrastadas conlleva también que sea considerada una contraindicación específica la utilización simultánea de los agentes biológicos incluidos en el presente documento<sup>1</sup>.

Recomendación N° 18 (grado de recomendación D) 100%  
 Está contraindicada la utilización simultánea de los medicamentos biológicos que se describen en este documento. Ref. 1 (4)

Referencias previas de la recomendación:

Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2010; 6(1):23-36.

### 9.1.7 Monitorización y seguimiento de la terapia biológica

*¿Qué instrucciones son recomendables facilitar al paciente para el autocontrol de su prescripción con agente biológicos?<sup>1</sup>*

Recomendación N° 19 (grado de recomendación D/✓) 100%  
 Siempre que se indique terapia biológica, se debe instruir al paciente sobre los síntomas de alarma que debe vigilar, ya no sólo en relación a la severidad de la enfermedad, sino también, aquellos que pueden suponer posible indicio de problemas de seguridad, relacionados con el tratamiento biológico. Ref. 1 (4)

Referencias previas de la recomendación:

Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2010; 6(1):23-36.

*¿Qué papel tiene la atención primaria en este tipo de monitorización?*

Al tratarse de una enfermedad crónica, la evolución natural de estos pacientes conllevará comorbilidades y padecimientos de patologías comunes, propias de cada edad y género. Es por ello, que resulta aconsejable estrechar la colaboración con los médicos de atención primaria y especializada, como corresponsables de la salud del paciente<sup>1</sup>.

<p>Recomendación N° 20 (grado de recomendación D/✓) 100%</p> <p>Se debe realizar un seguimiento estrecho del curso de tratamiento, en colaboración y comunicación con el médico de atención primaria y, cuando fuese necesario, con cualquier otro facultativo que, por circunstancias, llegara a participar de la responsabilidad de la salud del paciente.</p> <p>Ref. 1 (4)</p> <p>Referencias previas de la recomendación:                  Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2010; 6(1):23-36.</p>
---

*¿Cómo enfocar la atención asistencial en la población inmigrante emergente en nuestra sociedad?*

Las condiciones cambiantes de una sociedad abierta, comunitaria e importadora de mano de obra de otros países, conlleva la implantación en nuestro ambiente de población con particularidades e idiosincrasias específicas y distintas a las naturales de nuestro país. Esto quiere decir que el facultativo se enfrenta a un escenario de nuevas enfermedades, nuevas condiciones y hábitos de vida, nuevas culturas, que no siempre son fáciles de considerar, en el contexto de la toma de decisiones que compete a los facultativos de los servicios asistenciales públicos de nuestro Sistema Nacional de Salud (SNS), a lo que se añaden dificultades propias del idioma, etc. En este sentido el panel quiere destacar de forma preventiva la siguiente recomendación previa ante la potencial necesidad de iniciar terapia biológica<sup>1</sup>.

<p>Recomendación N° 21 (grado de recomendación D/✓) 100%</p> <p>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.</p> <p>Ref. 1 (4)</p> <p>Referencias previas de la recomendación:                  Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2010; 6(1):23-36.</p>
---

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

*¿Qué aspectos se deben considerar ante la retirada de la terapia biológica?*

Es conveniente no olvidar ante al retirada de cualquier agente biológico y en un paciente estable clínicamente, el riesgo de exacerbación de la enfermedad que este hecho puede comportar. Es por ello, que la terapia biológica bien tolerada es una medicación de carácter crónico, cuando aporta beneficios objetivos al paciente, como frenar la progresión de la enfermedad articular<sup>35</sup>.

<p>Recomendación N° 22 (grado de recomendación B) 100%</p> <p>Se recomienda considerar una especial monitorización y control del paciente, ante la decisión de retirar un agente biológico, dado que puede implicar un aumento del riesgo de exacerbaciones y progresión de la enfermedad.</p> <p>Ref. 35 (2++)</p> <p>Referencias previas de la recomendación:                  British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (after the first 2 years). Rheumatology 2009;48:436-439.</p>
--

Las recomendaciones publicadas por el “*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*”, insisten en la importancia de ante la necesidad de retirar agentes biológicos en pacientes estables o con remisión clínica de la enfermedad, realizar una disminución de las dosis de forma progresiva, lenta y cuidadosa<sup>36</sup>.

<p>Recomendación N° 23 (grado de recomendación D) 100%</p> <p>Se recomienda que en el marco de estrategias paralelas, en pacientes estables o en remisión, la disminución de dosis y/o retirada de los agentes biológicos, debe realizarse de forma cuidadosa y lenta, en los pacientes que están en remisión.</p> <p>Ref. 36 (4)</p> <p>Referencias previas de la recomendación:                  Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Part of NHS Quality Improvement Scotland. Management of early rheumatoid arthritis. A national clinical guideline. Feb 2011.</p>
--

En ocasiones pese a todas las precauciones, la retirada de un agente biológico en pacientes en remisión, supone la reactivación de la enfermedad<sup>1</sup>:

<p>Recomendación N° 24 (grado de recomendación D) 100%</p> <p>Se recomienda en aquellos casos de pacientes en remisión por un FAME concreto, que presentan una exacerbación de la clínica ante la retirada del FAME, la restauración de la prescripción del mismo, en un nuevo ciclo de tratamiento, antes de considerar otras alternativas terapéuticas.</p> <p>Ref. 1 (4)</p> <p>Referencias previas de la recomendación:                  Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2010; 6(1):23-36.</p>
--

**9.1.8 Situaciones clínicas específicas**

**AMILOIDOSIS**

*¿Qué expresión clínica debe hacer sospechar, cuadro compatible de Amiloidosis?*

La amiloidosis es un síndrome caracterizado por la presencia de depósitos insolubles, de proteínas normales del suero en la matriz extracelular de uno o más órganos. La amiloidosis secundaria a la AR, al igual que en otras enfermedades inflamatorias crónicas, se produce por el depósito de amiloide A sérico, un reactante de fase aguda, cuya producción aumenta en la respuesta inflamatoria. El amiloide es degradado por los macrófagos en fragmentos más pequeños que se depositan en los tejidos<sup>26</sup>.

<p>Recomendación N° 25 (grado de recomendación D) 100%</p> <p>Se debe sospechar amiloidosis secundaria en los pacientes con patología articular inflamatoria crónica, que desarrollen proteinuria, insuficiencia renal, síntomas gastrointestinales, miocardiopatía y/o hepatomegalia, y en aquéllos en los que coexista una elevación de indicadores diagnósticos de estas con escasa actividad clínica.</p> <p>Ref. 26 (4)</p> <p>Referencias previas de la recomendación:                  GUIPCAR Group. Clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain. Madrid: Spanish Society of Rheumatology; 2007 Mar. Actualización 2011.</p>
--

¿Cómo proceder ante un cuadro compatible de amiloidosis?<sup>26</sup>

Recomendación N° 26 (grado de recomendación C) 100%  
 El tratamiento debe ser preventivo y dirigirse a suprimir la actividad inflamatoria. No existe una pauta única y clara de tratamiento de la amiloidosis establecida. Actualmente, varias series publicadas han demostrado mejorías importantes de la proteinuria y de la función renal en pacientes con amiloidosis secundaria, tratados con anti-TNF, por lo que, dada su menor toxicidad, es una buena alternativa de tratamiento.  
 Ref. 26 (3)

Referencias previas de la recomendación:  
 GUIPCAR Group. Clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain. Madrid: Spanish Society of Rheumatology; 2007 Mar. Actualización 2011.

DEPRESIÓN

¿Cómo proceder ante un cuadro compatible de depresión?<sup>35</sup>

Recomendación N° 27 (grado de recomendación B) 100%  
 Los pacientes con depresión coexistente deben ser considerados tributarios de terapia con antidepresivos y terapia cognitivo-conductual.  
 Ref. 35 (2)

Referencias previas de la recomendación:  
 British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (after the first 2 years). Rheumatology 2009;48:436-439.

REACTIVACIÓN DE INFECCIONES VÍRICAS

¿Como prevenir la reactivación VHB/C?

Se han descrito casos de pacientes con VHB y anti-TNF en los que se ha producido una reactivación de la infección que incluso han originado situaciones clínicas de insuficiencia hepática, muchos de ellos, en pacientes que antes no presentaban anomalías en la función hepática<sup>49</sup>. Por todo ello es aconsejable incluir entre los requerimientos analíticos, la serología hepática para virus de la hepatitis B.

En lo que respecta al VHC, no está claro que el tratamiento anti-TNF origine un deterioro de la función hepática o aumento de la carga viral, y se ha descrito incluso mejoría en algunas pruebas funcionales<sup>50-53</sup>. No obstante, es recomendable hacer un seguimiento exhaustivo de los pacientes con AR e infección activa por el VHC si inician terapia biológica.

Recomendación N° 28 (grado de recomendación ✓/C) 100%  
 Ante una reactivación de la hepatitis se recomienda un seguimiento exhaustivo y monitorización de la serología VHC y marcadores de VHB. En estos casos, se debe valorar la asociación del tratamiento antiviral a la terapia biológica, considerando la posición de los distintos especialistas competentes.  
 Ref. 49-53 (2++)

Referencias previas de la recomendación:  
 GUIPCAR Group. Clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain. Madrid: Spanish Society of Rheumatology; 2007 Mar. Actualización 2011.

VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

En relación con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), existen series de casos en que los agentes biológicos se han mostrado eficaces, pero también se ha visto un aumento del número de infecciones<sup>54</sup>.

Recomendación N° 29 (grado de recomendación ✓/C) 100%  
 Por ello, consideramos que se debe individualizar cada caso y valorar la relación riesgo/beneficio. En caso de reactivación, se debe valorar el tratamiento antiviral a la terapia biológica.

Ref. 54 (2+)

Referencias previas de la recomendación:  
 Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2010; 6(1):23-36.

REACTIVACIÓN DE TUBERCULOSIS EN PACIENTES CON AR

Se ha detectado una mayor incidencia de tuberculosis (TBC) en pacientes con AR que recibían fármacos anti-TNF, especialmente con los anticuerpos monoclonales<sup>1-4</sup>. En la mayoría de los casos, la TBC aparecía a los 3 meses de iniciado el tratamiento, lo cual indica reactivación de una TBC latente, y se presentaba con un patrón infrecuente (extra-pulmonar, TBC diseminada). El panel considera obligado excluir en todo paciente que van a iniciar tratamiento biológico la existencia de TBC activa o contacto reciente con enfermos con TBC, así como investigar la posibilidad de infección tuberculosa latente<sup>1</sup>.

Recomendación N° 30 (grado de recomendación D) 100%  
 Durante el seguimiento se recomienda preguntar por la posibilidad de contacto con pacientes con tuberculosis. En caso positivo o dudoso, se debe repetir el test cutáneo de tuberculosis o tratar la exposición con isoniazida.

Ref. 1 (4)

Referencias previas de la recomendación:  
 Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2010; 6(1):23-36.

CONCOMITANCIA CON ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL SUBYACENTE

En pacientes con enfermedad intersticial pulmonar en tratamiento con terapia biológica, se debe tener un estricto control clínico y de la función pulmonar y, en casos de empeoramiento clínico y extensión de las lesiones de la enfermedad pulmonar se debe abandonar la terapia biológica<sup>26</sup>.

Recomendación N° 31 (grado de recomendación C) 100%  
 En general, se debe individualizar la administración de terapia biológica a pacientes con enfermedad pulmonar intersticial subyacente y, en casos de empeoramiento clínico y extensión de las lesiones de la enfermedad pulmonar, se debe abandonar la terapia biológica.

Ref. 26 (2++)

Referencias previas de la recomendación:  
 GUIPCAR Group. Clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain. Madrid: Spanish Society of Rheumatology; 2007 Mar. Actualización 2011.

9.1.9 Consideraciones legales ante la prescripción de la terapia biológica

En nuestro sistema sanitario público actual de cobertura universal, la gestión de los recursos y la toma de decisiones respecto a su uso, debe responder a principios de responsabilidad profesional y experiencia adecuada, equidad en el acceso a las prestaciones y ética profesional en el manejo de la relación médico-paciente. En este contexto, no es trivial cómo los especialistas de reumatología deben considerar las circunstancias que rodean el ámbito de la prescripción de la terapia biológica, dadas las variables implícitas de los distintos agentes, las condiciones de administración diversas, las

características de la evolución natural de la enfermedad en cada paciente, así como la necesaria consideración a la ponderación de sus decisiones ante limitaciones administrativas e, incluso, presu-puestas que conlleva el acceso a estas prescripciones. Por todo ello, este panel quiere destacar algún principio y consideración fun-damental en la toma de decisiones de la terapia biológica<sup>1</sup>.

Recomendación N° 32 (grado de recomendación D) 100%  
 En ningún caso esta decisión puede ser tomada con criterios exclusiva-mente economicistas o por personas que carecen de experiencia clínica o de responsabilidades directas en el tratamiento del paciente.  
 Ref. 1 (4)

Referencias previas de la recomendación:  
 Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2010; 6(1):23-36.

*¿Qué condiciones técnicas debe considerar la prescripción de cualquier agente biológico?*<sup>1,36</sup>

Recomendación N° 33 (grado de recomendación D/✓) 100%  
 El biológico a administrar debe ser elegido en función de:  
 a) La indicación por ficha técnica.  
 b) La situación clínica y las condiciones generales del paciente.  
 c) La experiencia clínica del médico prescriptor.  
 d) Las preferencias del paciente.  
 Ref. 1, 36 (4)

Referencias previas de la recomendación:  
 Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2010; 6(1):23-36.  
 Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Part of NHS Quality Improvement Scotland. Management of early rheumatoid arthritis. A national clinical guideline. Feb 2011.

*¿Qué obligaciones asumimos respecto al registro Nacional de Farmacovigilancia?*<sup>1,36</sup>

Recomendación N° 34 (grado de recomendación D) 100%  
 Ante cualquier toxicidad expresada por un agente biológico en el contexto del tratamiento, debe monitorizarse su seguimiento y registrarse en el registro Nacional de farmacovigilancia de la Agencia Española del medicamento.  
 Ref. 1, 36 (4)

Referencias previas de la recomendación:  
 Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2010; 6(1):23-36.  
 Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Part of NHS Quality Improvement Scotland. Management of early rheumatoid arthritis. A national clinical guideline. Feb 2011.

## 9.2 RECOMENDACIONES EN TERAPIA BIOLÓGICA PARA ARTRITIS REUMATOIDE (AR)

### 9.2.1 Evaluación clínica del paciente con AR y diagnóstico

*¿Cómo clasifica la EULAR/ACR, la enfermedad?*

En 1987, la ACR publicó originalmente 2 formas de clasificar la AR, un algoritmo, actualmente en desuso, y una tabla de criterios (Tabla 12) que han mostrado un buen comportamiento en pacientes con AR ya establecida pero que, sin embargo, se han mostrado poco útiles en la enfermedad de comienzo reciente<sup>55</sup>.

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

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

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

Hay que tener en cuenta que:

• El punto de partida para la aplicación de estos criterios es la presencia de sinovitis. No se deben aplicar en pacientes con artralgias o clínica compatible con la normalidad.

• Sólo se deben aplicar a pacientes con sinovitis sin causa conocida, y la obligación de este diagnóstico diferencial es del médico que lleva al paciente.

• La simetría no es necesaria.

• Son criterios dinámicos. Un paciente que inicialmente no es clasificado como AR sí lo puede ser a lo largo del tiempo.

• No son válidos para que el médico de cabecera decida remitir a un paciente al reumatólogo.

• Son criterios basados en el conocimiento actual, por lo que deberán ser revisados si aparecen nuevos biomarcadores genéticos, serológicos o de imagen.

• El punto de corte probablemente pueda variarse para distintos usos de los criterios.

Son criterios de clasificación, no de diagnóstico. El objetivo es poder discriminar de forma estandarizada en una población de pacientes con sinovitis indiferenciada cuál es el subgrupo que con mayor probabilidad puede desarrollar AR erosiva y persistente, para ser incluidos en ensayos clínicos u otros estudios que necesiten criterios uniformes. Estos sujetos son los que se van a beneficiar de un tratamiento con FAMEs.

Recomendación N° 35 (grado de recomendación ✓) 100%  
 Se recomienda la utilización de los criterios de clasificación de la AR de la EULAR/ACR 2010, en pacientes con sinovitis indiferenciadas, considerando la prevención sobre sus resultados, al ser estos criterios recientes aún en fase de validación en la práctica clínica habitual.

EVALUACIÓN CLÍNICA GENERAL (orientación diagnóstica ante la sospecha clínica)

*¿Qué aspectos deben ser considerados en la primera evaluación clínica de un paciente con orientación diagnóstica de posible AR?*

Ante la sospecha clínica de una AR, es fundamental, seguir rigurosamente y de forma ordenada los procesos de historia clínica, exploración física y pruebas complementarias preceptivas, para posicionar adecuadamente el diagnóstico de AR. En la recomendación 36, se expresa detalladamente esta evaluación<sup>26</sup>:

Tabla 12

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

Recomendación N° 36 (grado de recomendación D) 100%  
 La primera evaluación de un enfermo con AR debe incluir:

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

Ref. 26 (4)

Referencias previas de la recomendación:  
 GUIPCAR Group. Clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain. Madrid: Spanish Society of Rheumatology; 2007 Mar. Actualización 2011.

**EVALUACIÓN CLÍNICA ESTANDARIZADA**

*¿Qué es la evaluación estandarizada de la AR?*

La toma de decisiones requiere una recogida sistemática de las variables que permita establecer parámetros basales de evaluación del paciente y poder comparar la actividad de la enfermedad y su respuesta ante el plan terapéutico prescrito. Es lo que se conoce como evaluación estandarizada una vez diagnosticada la AR. Incluye parámetros indicadores de la actividad inflamatoria, del daño articular y de la capacidad funcional que permite una evaluación integral de la situación del paciente<sup>56-61</sup>.

Recomendación N° 37 (grado de recomendación A) 100%  
 La evaluación estandarizada de la AR incluye:

- Evaluar la actividad inflamatoria:
  - Registrar el n° de articulaciones dolorosas (NAD).
  - Registrar el n° de articulaciones tumefactas (NAT).
  - Valoración global de la situación clínica por paciente.
  - Valoración global de la situación clínica por el médico.
  - Analizar niveles de indicadores de la fase aguda: VSG y PCR.
  - Síntesis de la información mediante cualquiera de los índices de actividad compuestos validados.
- Evaluar daño estructural: Cualquier evaluación radiológica que incluya manos y pies, de forma anual y durante 3-4 años de la enfermedad o cuando inicie el tratamiento con algún agente biológico.
- Evaluación funcional: HAQ u otros cuestionarios, al menos una vez al año.

Ref. 56-61 (1b)

Referencias previas de la recomendación:  
 Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2010; 6(1):23-36  
 GUIPCAR Group. Clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain. Madrid: Spanish Society of Rheumatology; 2007 Mar. Actualización 2011.

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<sup>57-60</sup>. Los dos primeros se basan en cuatro de las seis variables mencionadas previamente: NAD y NAT (sobre 66/68 ó 28 articulaciones respectivamente), VSG y evaluación integral de la enfermedad efectuada por el paciente. El SDAI utiliza todas las variables con la PCR como reactante de fase aguda (no incluido en el CDAI), pero no realiza una ponderación de cada variable. Cuando apliquemos estos índices deben tenerse en cuenta unas consideraciones prácticas:

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

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

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

**CRITERIOS DE ACTIVIDAD INFLAMATORIA Y REMISIÓN**

*¿Cómo clasificamos el grado de actividad inflamatoria?*

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

*¿Cómo define remisión la ACR/EULAR?*

Históricamente, la ACR estableció 6 criterios para evaluar la remisión clínica de la AR (Tabla 13). La presencia de al menos 5 de estos criterios durante 2 meses o más se consideraba suficiente para identificar a un paciente en remisión completa, con una sensibilidad del 72-80% y una especificidad del 96-100%.

Tabla 13	
Criterios ACR* de remisión clínica de la AR	
1.	Rigidez matutina ausente o no superior a 15 minutos
2.	Ausencia de cansancio
3.	Ausencia de dolor articular en la anamnesis
4.	Ausencia de dolor articular a la presión
5.	Ausencia de tumefacción sinovial y tenosinovial
6.	Velocidad de sedimentación normal
<b>*La ACR considera remisión clínica cuando se cumple al menos 5 de los 6 criterios</b>	

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

Recientemente, la ACR/EULAR, han publicado criterios para dos definiciones posibles de remisión a ser utilizados en los diferentes estudios y ensayos clínicos, con el objetivo de conseguir una mayor homogeneidad entre los estudios en el futuro. EULAR/ACR proponen el uso de uno de los siguientes criterios<sup>62</sup>:

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

Recomendación N° 38 (grado de recomendación ✓) 100%  
EULAR /ACR recomiendan el uso de uno de los siguientes criterios de remisión en AR:  
• Una puntuación inferior o igual a 1 en el recuento de las articulaciones afectadas, la PCR (mg/dl), y la evaluación global del paciente en escala análogo-visual (0-10 escala).  
• Una puntuación en el Índice de Actividad de la Enfermedad Simplificado de  $\leq 3,3$ .  
Ref. 62 (4)

*¿Qué valores de los índices de actividad compuestos son los recomendados para considerar el grado de actividad y la situación de remisión?*

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

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

Debe tenerse en cuenta que el inconveniente de utilizar el DAS28 para definir remisión es que su punto de corte es una mera transformación matemática del estimado para el DAS original. Ello ha originado que otros autores hayan propuesto para el DAS28 puntos de corte para remisión diferentes del propuesto por el grupo de Nijmegen<sup>63</sup> y oscilan entre 3,5 y 2,4<sup>64,65</sup>. También para el caso del SDAI se han propuesto diferentes puntos de corte que oscilan entre 3,3 y 5<sup>60,61</sup>. La Tabla 14 muestra los valores que orientan un determinado nivel de actividad o la remisión clínica.

Tabla 14			
Puntos de corte para las categorías de actividad según el DAS, DAS28 y SDAI			
	Categoría	Definición original	Nueva definición propuesta
DAS	Remisión	<1,6	
	Actividad baja	<2,4	
	Actividad moderada	2,4<DAS<3,7	
	Actividad alta	$\geq 3,7$	
DAS28	Remisión	<2,6	<2,4
	Actividad baja	<3,2	<3,6
	Actividad moderada	3,2<DAS28<5,1	3,6<DAS28<5,5
	Actividad alta	$\geq 5,1$	$\geq 5,5$
SDAI	Remisión	<5	<3,3
	Actividad baja	<20	<11
	Actividad moderada	20<SDAI<40	11<SDAI<26
	Actividad alta	$\geq 40$	$\geq 26$

Recomendación N° 39 (grado de recomendación A) 100%  
Se recomienda la consideración de la tabla de referencia de índices compuestos (DAS, DAS28 y SDAI, para la evaluación del nivel de actividad inflamatoria o, en su caso, remisión en los pacientes de AR.  
Ref. 60, 61, 63-65 (Ib)

Referencias previas de la recomendación:  
GUIPCAR Group. Clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain. Madrid: Spanish Society of Rheumatology; 2007 Mar. Actualización 2011.

En las recomendaciones de la ACR, publicadas en 2008, se adjuntó la tabla orientativa (Tabla 15), que compara además de los índices compuestos comentados anteriormente otros nuevos índices como el PAS y el *Routine Assessment Patient Index Data*, RAPID<sup>66</sup>.

*¿Por qué se requieren estos índices cuantitativos en la evaluación estandarizada de la AR?*

Existen claras evidencias de varios estudios, incluyendo los estudios TICORA, BeST, FinRaCo y CAMERA, que muestran que las decisiones de tratamiento basadas en parámetros y controles de orden cuantitativo son significativamente mejores que las tomadas sobre la base de la percepción subjetiva de experto, respecto a los resultados de mejora de los pacientes<sup>15,67-70</sup>.

Recomendación N° 40 (grado de recomendación A) 100%  
La incorporación de herramientas de evaluación cuantitativa en la gestión actual de la estrategia de seguimiento y monitorización mejora enormemente los resultados de los pacientes con AR.  
Ref. 15, 67-70 (Ib)

Referencias previas de la recomendación:  
Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2010; 6(1):23-36.

*¿Cuándo realizamos una evaluación objetiva de los pacientes con AR?*

Recomendación N° 41 (grado de recomendación D) 100%  
Cada decisión terapéutica debe estar precedida por una evaluación objetiva de la actividad de la enfermedad, preferiblemente mediante el DAS28 y/o SDAI o, en su defecto, objetivando alguno de los componentes de dichos índices. La evaluación hay que realizarla al menos cada 3 meses, en tanto no se haya conseguido el objetivo terapéutico, y como mínimo cada 6 meses, una vez se haya alcanzado.  
Ref. 1 (4)

Referencias previas de la recomendación:  
Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2010; 6(1):23-36.

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<sup>1</sup>.

Recomendación N° 42 (grado de recomendación D) 100%  
Se considera que tanto el DAS28 como el SDAI son los índices idóneos para evaluar el objetivo terapéutico, aunque no se desaconseja el uso de los otros índices validados.  
Ref. 1 (4)

Referencias previas de la recomendación:  
Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2010; 6(1):23-36.

Tabla 15

Instrumentos utilizados para medir la actividad de la artritis reumatoide*				
Instrumento (ref.)	Rango puntuación	Umbrales de actividad de la enfermedad		
		Bajo	Moderado	Alto
Puntuación de actividad en 28 articulaciones (253)	0-9,4	≤3,2	>3,2 y ≤5,1	>5,1
Índice simplificado de la actividad de la enfermedad (103)	0,1-86,0	≤11	>11 y ≤26	>26
Índice de actividad clínica (103)	0-76,0	≤10	>10 y ≤22	>22
Índice de actividad de la artritis reumatoide (254)	0-10	<2,2	≥2,2 y ≤4,9	>4,9**
PAS o PASII (14)	0-10	<1,9	≥1,9 y ≤5,3	>5,3
Rutina de evaluación de los datos del paciente (255)	0-30	<6	≥6 y ≤12	>12

\*: Métodos para el cálculo de las puntuaciones. Se muestran diversos instrumentos en el Apéndice E (disponible en Arthritis Care and Research: <http://www.interscience.wiley.com/jpages0004-3591:1/suppmat/index.html>). PAS: Escala de Actividad Paciente; \*\*: Mediana

### 9.2.2 Evaluación radiológica y funcional del paciente con AR CRITERIOS EN TÉCNICAS DE LA IMAGEN. EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON AR

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

*¿Con qué criterios se establecerá la periodicidad de estas pruebas?*<sup>26</sup>

Recomendación N° 43 (grado de recomendación D) 100%  
 Las radiografías de manos y pies se repetirán con una periodicidad anual, durante los tres primeros años de evolución de la enfermedad y, posteriormente, cada vez que se estime oportuno.  
 Ref. 26 (4)  
 Referencias previas de la recomendación:  
 GUIPCAR Group. Clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain. Madrid: Spanish Society of Rheumatology; 2007 Mar. Actualización 2011.

*¿Con qué criterios prioritarios se indicaría la necesidad de realizar una ecografía (ECO)?*<sup>26</sup>

Recomendación N° 44 (grado de recomendación A) 100%  
 La ecografía permite evaluar sinovitis y detectar erosiones de forma temprana, por lo que es una técnica recomendable en el diagnóstico de AR. Se recomienda su utilización cuando la exploración física plantea dudas sobre la existencia de signos inflamatorios articulares, o la detección ecográfica de sinovitis, derrame, o erosiones vaya a modificar el manejo terapéutico del paciente.  
 Ref. 26 (Ib)  
 Referencias previas de la recomendación:  
 GUIPCAR Group. Clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain. Madrid: Spanish Society of Rheumatology; 2007 Mar. Actualización 2011.

*¿Con qué criterios prioritarios se indicaría la necesidad de realizar una resonancia magnética?*<sup>26</sup>

Recomendación N° 45 (grado de recomendación A) 100%  
 La RM identifica sinovitis, tenosinovitis, erosiones óseas y edema óseo, por lo que es una técnica recomendable en el diagnóstico de AR. Se recomienda su utilización para detectar sinovitis, derrame y erosiones cuando se considere que su información va a ser de relevancia clínica.  
 Ref. 26 (Ib)  
 Referencias previas de la recomendación:  
 GUIPCAR Group. Clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain. Madrid: Spanish Society of Rheumatology; 2007 Mar. Actualización 2011.

*¿Cómo evaluamos la capacidad funcional del paciente?*

La AR es una enfermedad potencialmente incapacitante, que se expresa de forma variable y que en sus grados de mayor severidad, afectará a la capacidad laboral del paciente y a las actividades propias de su vida cotidiana. Es, por tanto, fundamental conocer en cada caso cómo el paciente autopercebe estas limitaciones y, para ello, se utilizan cuestionarios específicos validados para nuestro entorno<sup>26</sup>.

Recomendación N° 46 (grado de recomendación D) 100%  
 Se recomienda la utilización del cuestionario HAQ como instrumento de evaluación de la discapacidad de forma estandarizada, por su amplia difusión, aceptación y características métricas comprobadas.  
 Ref. 26 (4)  
 Referencias previas de la recomendación:  
 GUIPCAR Group. Clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain. Madrid: Spanish Society of Rheumatology; 2007 Mar. Actualización 2011.

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

Recomendación N° 47 (grado de recomendación D) 100%  
 Se recomienda considerar estos aspectos psicológicos y del estado de ánimo, valorando la necesidad de apoyo social, que pueden ser condicionantes importantes de la adherencia al tratamiento y, por tanto, de la respuesta del paciente. Se recomienda tener en cuenta estos aspectos para valorar la necesidad de intervenciones adicionales.

Ref. 26 (4)

Referencias previas de la recomendación:

GUIPCAR Group. Clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain. Madrid: Spanish Society of Rheumatology; 2007 Mar. Actualización 2011.

#### ¿Qué aportan las determinaciones de anticuerpos anti-CCP2?

En ocasiones, en las personas afectadas de poliartritis, no resulta fácil alcanzar un diagnóstico de certeza, por lo que algunos estudios han analizado indicadores que nos permitan aproximar las probabilidades de diagnóstico de AR<sup>71-74</sup>.

Dos meta-análisis concluyen que en pacientes con una alta probabilidad clínica de desarrollar la artritis reumatoide, los anticuerpos anti-peptidos citrulinados (anti-CCP) pueden identificar a aquéllos con una mayor probabilidad de desarrollar daños radiológicos<sup>72,73</sup>. Pocos estudios incluyeron pacientes con AR temprana y ni el examen proporcionó una estimación de la sensibilidad y la especificidad de anticuerpos anti-CCP en la enfermedad temprana.

Ref. 71, 72 (II)

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

Ref. 73 (II)

Considerando estas evidencias.

Recomendación N° 48 (grado de recomendación B) 100%  
 Los anticuerpos anti-CCP2 pueden ser utilizados como parte de la evaluación de un paciente con sospecha de una poliartritis inflamatoria temprana, como la AR.

Ref. 26, 36 (II)

Referencias previas de la recomendación:

GUIPCAR Group. Clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain. Madrid: Spanish Society of Rheumatology; 2007 Mar. Actualización 2011.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Part of NHS Quality Improvement Scotland. Management of early rheumatoid arthritis. A national clinical guideline. Feb 2011.

### 9.2.3 Objetivos de la terapia biológica

#### ¿Cuál debería ser el objetivo en el tratamiento de la AR?

A partir de las evidencias obtenidas por los FAMEs en términos generales y de forma más específica y controlada, por los productos que denominamos terapia biológica, el tratamiento de la AR, debe aspirar a inducir la remisión completa de la enfermedad o, en su caso, limitar actividad de la enfermedad a niveles lo más bajo posibles<sup>3,26,60,61</sup>.

Recomendación N° 49 (grado de recomendación A) 100%  
 El objetivo del tratamiento de la AR debe ser inducir la remisión completa de la enfermedad o, en su defecto, un bajo grado de actividad de la enfermedad, definido de forma cuantitativa mediante los puntos de corte de índices de actividad contrastados.

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

Ref. 3, 26, 60, 61 (Ib)

Referencias previas de la recomendación:

Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2010; 6(1):23-36.

### 9.2.4 Criterios de indicación de la terapia biológica

#### ¿Qué pacientes son candidatos a terapia biológica?

La reciente actualización de las recomendaciones de la SER sobre el uso de terapias biológicas en pacientes con AR, incide en que el tratamiento inicial de la AR debe incluir uno de los FAME relevantes, de los cuales un buen ejemplo es el MTX. El MTX hay que administrarlo en escalada rápida hasta llegar a los 15-20 mg semanales y, si no se observa respuesta clínica, alcanzar incluso los 25 mg semanales en unas 8 semanas. Se tienen evidencias muy aceptables de buenos resultados con esta pauta y en caso de respuesta insuficiente o intolerancia al MTX, la leflunomida (LFN) es una buena alternativa<sup>1</sup>.

Recomendación N° 50 (grado de recomendación A) 100%  
 Se deben considerar candidatos a terapia biológica a los pacientes en los que el tratamiento con al menos un FAME convencional, tipo MTX o LFN, a dosis adecuadas y en monoterapia (en caso de contraindicación del fármaco de anclaje o tratamiento combinado), no haya conseguido el objetivo terapéutico.

Ref. 1 (Ib)

Referencias previas de la recomendación:

Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2010; 6(1):23-36.

#### ¿En qué circunstancias se puede considerar la terapia inicial con agentes biológicos?

En ocasiones, la AR se expresa especialmente agresiva, con compromiso de la articulación por potencial daño estructural de la misma. Es en estos casos cuando, de forma excepcional y sobre la base de la evidencia disponible de los actuales agentes en la terapia biológica con indicación para AR, se puede plantear el tratamiento inicial con la misma<sup>1</sup>.

Recomendación N° 51 (grado de recomendación D) 100%  
 Se considera justificado evaluar la posibilidad de iniciar el tratamiento con un agente biológico, ya sea en combinación, como en monoterapia, en pacientes con AR de menos de 1 año de evolución, en quienes se sospeche un desarrollo de la enfermedad especialmente grave.

Ref. 1 (4)

Referencias previas de la recomendación:

Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2010; 6(1):23-36.

**9.2.5 Evidencias y criterios en el seguimiento de la terapia biológica**

*¿Qué principios activos están comercializados en España, con la indicación de uso potencial, como primera prescripción en terapia biológica, en pacientes con fracaso de FAME convencional?*<sup>16-22,24</sup>

Abatacept, Adalimumab, Anakinra, Certolizumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab y Tocilizumab tienen la indicación en España de uso como primer biológico en pacientes con fracaso de FAME convencional.  
 Ref. 16-22, 24 (1++)

*¿Existe algún principio activo mejor que otro entre los que tienen indicación en terapia biológica para AR?*

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

Recomendación N° 52 (grado de recomendación ✓) 100%  
 No hay datos que avalen la superioridad de un tratamiento con agentes biológicos sobre otro, por lo que la elección concreta depende del criterio médico y de las circunstancias particulares de cada paciente.

*¿Cómo procedemos ante el fracaso terapéutico de la administración de un primer anti-TNF en pacientes con AR?*

No existen evidencias que permitan avalar la superioridad de cualquiera de los agentes anti TNF $\alpha$ , con indicación en AR. Dadas sus diferentes estructuras, antigenicidad y mecanismos de acción, la falta de respuesta a uno de los antagonistas no implica necesariamente la ineficacia de otro<sup>33,75,76</sup>.

Este hecho, que ha sido evidente para los distintos antiTNFs, lo es también para las nuevas opciones terapéuticas con efectos sobre otras dianas terapéuticas distintas al TNF.

Recomendación N° 53 (grado de recomendación A) 91%  
 Hay datos y experiencias respecto a que los pacientes no respondedores a un anti-TNF, pueden responder satisfactoriamente a otro. Por ello, el panel considera que todos los anti-TNF son necesarios y no intercambiables.  
 Ref. 33, 75, 76 (1+/1++)  
 Referencias previas de la recomendación:  
 Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clin.2010; 6(1):23-36.

*¿Qué entendemos por ventana de oportunidad terapéutica?*

Podría definirse como aquel periodo de la evolución clínica de una enfermedad, en que una determinada intervención permite maximizar los beneficios de ésta sobre la clínica, la calidad de vida y el pronóstico del paciente. En la actualidad se dispone de evidencias (2++/2+) que apuntan que, cuanto más enérgico y precoz sea el tratamiento, mejores resultados se obtienen<sup>3-6</sup>. 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<sup>4</sup>.

Recomendación N° 54 (grado de recomendación B) 100%  
 En la actualidad, disponemos de suficientes evidencias respecto a que una indicación precoz e intensiva con FAMES mejora la evolución de la AR, por lo que se recomienda la instauración del tratamiento con FAMES, lo antes posible.  
 Ref. 3-6 (2++/2+)  
 Referencias previas de la recomendación:  
 Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2010; 6(1):23-36.

*¿Cómo proceder ante una poliartritis que persiste más de 12-14 semanas?*

La mayor objeción al tratamiento precoz con FAME es la posibilidad de tratar como AR a pacientes con poliartritis transitorias, dado que en ocasiones el diagnóstico diferencial de estas patologías reumáticas no resulta fácil de establecer, pero en todo caso, una poliartritis que persiste más de 12 ó 14 semanas tiene una alta probabilidad de ser persistente. En estos casos los expertos recomiendan no desaprovechar las oportunidades que nos ofrece la ventana terapéutica, ante la presunción de un diagnóstico probable, aun cuando los indicadores diagnósticos no lo han podido especificar con certeza<sup>1</sup>.

Recomendación N° 55 (grado de recomendación D) 100%  
 En aquellos pacientes con poliartritis, que persiste más de 12-14 semanas, está justificado iniciar tratamiento con FAME, dada la alta probabilidad de que se trate de una AR, aunque no cumpla los criterios diagnósticos de clasificación como AR del ACR 2010.  
 Ref. 1 (4)  
 Referencias previas de la recomendación:  
 Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2010; 6(1):23-36.

Como se ha comentado, la indicación precoz y a dosis altas de los FAMES muestra una ventana de oportunidad terapéutica que es conveniente aprovechar. En esta condición terapéutica se prioriza inicialmente a los FAMES convencionales. Sin embargo, en ocasiones la respuesta clínica y funcional en el paciente es insuficiente. Ante esta situación, con FAMES convencionales en general y con metrotexate en particular, las evidencias de las que disponemos, priorizan terapias alternativas en las que se introduce la terapia biológica, en concreto, los anti TNFs.

*¿Cuál sería el escenario terapéutico alternativo?*

Estudios controlados de pacientes con AR y respuesta insuficiente al tratamiento convencional con FAME, principalmente en terapia con MTX, los tres anti-TNF, especialmente cuando se combinan con MTX, son superiores a ese fármaco usado en monoterapia, tanto desde el punto de vista de la actividad clínica como de la progresión radiológica<sup>77-79</sup>.

En algunas de las experiencias controladas y a doble ciego, en las que se compara como alternativa terapéutica un anti-TNF en monoterapia o en asociación con MTX, indican que éstos son más eficaces cuando se administran en asociación<sup>32,80,81</sup>.

Algunos estudios controlados han demostrado además de la superioridad de la terapia combinada MTX + anti-TNF, desde una perspectiva estrictamente clínica, que esta mejoría también se traduce en un enlentecimiento de la progresión radiológica de la enfermedad, por el daño articular inducido<sup>32,77-81</sup>.

Recomendación N° 56 (grado de recomendación A) 100%  
Cuando se administren anti-TNF, la combinación con MTX es actualmente la pauta más aconsejable, a no ser que el paciente presente toxicidad o intolerancia a dicho fármaco.

Ref. 32, 77-81 (1++)

Referencias previas de la recomendación:  
Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2010; 6(1):23-36.

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

#### ¿Cómo proceder?<sup>80-89</sup>

Recomendación N° 57 (grado de recomendación A) 100%  
Dada la evidencia disponible con los agentes biológicos inhibidores del TNF $\alpha$  o de la interleucina 6 (IL-6) y ABA, de cómo inducen una rápida supresión de la inflamación y de su mayor eficacia para evitar el daño estructural, el panel considera justificado evaluar la posibilidad de iniciar el tratamiento con estos agentes, ya sea en combinación con MTX o en monoterapia (en caso de contraindicación de ésta), cuando en pacientes con AR de menos de 1 año de evolución, que cumplan criterios pronósticos de severidad de la enfermedad<sup>70-79</sup>.

Ref. 80-89 (1++)

Referencias previas de la recomendación:  
Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2010; 6(1):23-36.

Agentes como IFX, ETN, ADA, TCZ, CER, ABA han aportado evidencias respecto a su capacidad de disminuir o evitar la progresión del daño articular.

#### ¿Qué agentes biológicos han demostrado su eficacia como alternativa terapéutica ante el fracaso de una primera terapia biológica con anti TNFs?

Cuatro 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<sup>34,90-98</sup>.

Recomendación N° 58 (grado de recomendación A) 100%  
Algunos agentes biológicos han demostrado en estudios controlados, aleatorizados y a doble ciego, su eficacia tras fracaso de los anti-TNF: ABA, RTX\*, TCZ y GLM<sup>1-10</sup>, por lo que son en las mencionadas circunstancias de elección.

Ref. 34, 90-98 (1+)

Referencias previas de la recomendación:  
Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2010; 6(1):23-36.

El permanente esfuerzo por la investigación biomédica, aporta evidencias que, aunque aisladas o puntuales, pueden consolidarse y aportar en el futuro nuevos criterios de actuación terapéutica. En este contexto, pasamos a citar algunas evidencias publicadas<sup>99</sup>:

Tocilizumab (TCZ) es el único agente biológico del que se ha demostrado superioridad frente a MTX en monoterapia<sup>99</sup>.

Ref. 99 (1++)

#### ¿Qué se considera una respuesta adecuada a la terapia biológica, que permita la continuidad de estos tratamientos?

El tratamiento con agentes biológicos en la AR, se debe continuar sólo si hay evidencia de una respuesta adecuada al tratamiento continuo en los primeros 6 meses. Una respuesta adecuada se define en función de lo que consideramos remisión clínica, o bajo nivel de actividad, según los criterios de EULAR/ACR 2010<sup>62</sup>, los criterios de remisión de la ACR y los criterios de punto de corte de remisión o de baja actividad, para los índices combinados validados, que se utilicen en cada caso. La valoración es referida siempre a los parámetros de control basal del propio paciente.

Recomendación N° 59 (grado de recomendación A) 100%  
Se considera una respuesta adecuada a la terapia con agentes biológicos si durante los 6 primeros meses de prescripción de la terapia, se consigue alcanzar lo que llamamos objetivo terapéutico, es decir, una remisión de la enfermedad según los criterios ACR/EULAR 2010 o, en su caso, se alcanzan unos niveles de actividad baja de la enfermedad, en función de los puntos de corte que definen remisión y/o baja actividad en los índices compuestos de valoración de la AR, validados.

Ref. 62 (Ib)

Referencias previas de la recomendación:  
Chris Deighton et al. BSR and BHPH rheumatoid arthritis guidelines on eligibility criteria for the first biological therapy. Rheumatology Guidelines. 2010.  
British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (after the first 2 years). Rheumatology 2009;48:436-439.

#### 9.2.6 Monitorización

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

Recomendación N° 60 (grado de recomendación A) 100%  
Los pacientes con AR deben ser seguidos de forma indefinida:  
• Los casos con AR establecida y en remisión completa de la enfermedad deben ser evaluados cada 6-12 meses.  
• Los pacientes con brotes frecuentes o con actividad persistente y los que presentan enfermedad de reciente comienzo, deben ser valorados "a demanda" (en general, cada uno a tres meses) hasta conseguir la remisión o alcanzar la mínima actividad inflamatoria posible durante un periodo mantenido.

Referencias previas de la recomendación:  
British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (after the first 2 years). Rheumatology 2009;48:436-439.

#### ¿Qué condiciones básicas debe cumplir la monitorización de un paciente?

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

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

Para el grupo intensivo, las puntuaciones de actividad de la enfermedad y mejoras en la función física, así como relacionadas con la salud y con la calidad de vida, además de la progresión radiográfica, fueron estadísticamente significativas en comparación al grupo con la pauta de rutina<sup>15,100</sup>.

Recomendación N° 61 (grado de recomendación B) 100%  
 Se recomienda una revisión en la que se evalúe la actividad inflamatoria de la enfermedad, los daños en las articulaciones, el impacto funcional, las percepciones del paciente y la evaluación de la comorbilidad. En aquellos pacientes con actividad de moderada a grave de la enfermedad:  
 • Deben ser evaluados de su actividad utilizando un sistema de puntuación estandarizado como el DAS/DAS28.  
 • Deben ser revisados mensualmente hasta la remisión o hasta que se logre una baja puntuación de actividad de la enfermedad.  
 • Deben recibir tratamiento con FAME, ajustado con el objetivo de lograr la remisión o una baja puntuación en el DAS/DAS28.  
 Ref. 15, 100 (1+)

Referencias previas de la recomendación:  
 Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Part of NHS Quality Improvement Scotland. Management of early rheumatoid arthritis. A national clinical guideline. Feb 2011.  
 British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (after the first 2 years). Rheumatology 2009;48:436-439.

*¿Qué medidas pueden considerarse útiles para la prevención de infecciones?*

Ya hemos comentado la trascendencia que para estos pacientes tiene la prevención de infecciones, para garantizar la continuidad del tratamiento con agentes biológicos<sup>26</sup>.

Recomendación N° 62 (grado de recomendación D) 100%  
 Se deben extremar las precauciones para la prevención de infecciones en pacientes con AR. Entre otras medidas, se recomienda aplicar las vacunas habituales pero nunca con microorganismos atenuados si está en tratamiento inmunosupresor, evitar contactos con enfermos tuberculosos y hacer quimioprofilaxis con isoniazida cuando corresponda, así como mantener una higiene dental escrupulosa.  
 Ref. 26 (4)

Referencias previas de la recomendación:  
 GUIPCAR Group. Clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain. Madrid: Spanish Society of Rheumatology; 2007 Mar. Actualización 2011.

*¿Con qué periodicidad debe establecerse "a priori" la monitorización de un paciente con AR?*

En la última actualización de las recomendaciones de la SER en terapia biológica de la AR, se hace referencia específica a los periodos de seguimiento aconsejables, para cada circunstancia<sup>1,101</sup>.

Recomendación N° 63 (grado de recomendación A) 100%  
 Se debe evaluar la respuesta terapéutica del primer biológico a los 3-4 meses de iniciado el tratamiento.  
 • Si se ha logrado el objetivo terapéutico, se recomienda seguir con evaluaciones periódicas al menos cada 3-6 meses.  
 • Si no se ha conseguido el objetivo terapéutico o el paciente deja de responder, el panel recomienda tomar una nueva decisión terapéutica.  
 Ref. 1, 101 (1+)

Referencias previas de la recomendación:  
 Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2010; 6(1):23-36.  
 Chris Deighton et al. BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on eligibility criteria for the first biological therapy. Rheumatology Guidelines 2010.

**9.2.7 Seguimiento y toma de decisiones**

**RESPUESTA TERAPÉUTICA**

*¿Qué aspectos debemos considerar ante la evaluación de la respuesta al tratamiento?*

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

Es importante no olvidar que la particularidad con la que se expresa la enfermedad en cada paciente, está condicionada por las características e idiosincrasia de cada paciente y es, por tanto, la objetivación del estado clínico del paciente, a través de los índices combinados de valoración de la enfermedad, quien mejor nos calibrará la respuestas antes y después de la administración de la terapia. Es decir, cada paciente es el control en el que evaluar la respuesta y evolución de la enfermedad<sup>26</sup>.

Recomendación N° 64 (grado de recomendación D) 100%  
 Los criterios de respuesta al tratamiento se aplicarán a cada paciente individualmente, por lo que se deben tener en consideración el cambio en la actividad de la enfermedad y su grado de actividad actual.  
 Ref. 26 (4)

Referencias previas de la recomendación:  
 GUIPCAR Group. Clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain. Madrid: Spanish Society of Rheumatology; 2007 Mar. Actualización 2011.

Sin embargo, no podemos olvidar que el criterio clínico más utilizado en la práctica clínica diaria, es la percepción subjetiva del médico sobre la actividad de la enfermedad, por lo que se debe recordar la adecuación de complementar esta evaluación subjetiva con los índices combinados que, al ser paramétricos, se han mostrado útiles para establecer comparaciones entre visitas, más eficientes que la comparación de dos evaluaciones subjetivas del médico<sup>26</sup>.

Recomendación N° 65 (grado de recomendación D) 100%  
 La valoración subjetiva del médico sobre la actividad de la enfermedad, es el criterio clínico más utilizado en la práctica diaria. No es aconsejable su utilización como criterio exclusivo en la evaluación de la respuesta.  
 Ref. 26 (4)

Referencias previas de la recomendación:  
 GUIPCAR Group. Clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain. Madrid: Spanish Society of Rheumatology; 2007 Mar. Actualización 2011.

**CASOS ESPECÍFICOS**

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

*¿Qué deberemos considerar?*

El primer criterio a considerar es que si el FAME retirado que ha desencadenado la recidiva había conseguido anteriormente el control de la enfermedad, su restitución es la mejor manera de controlar el brote<sup>1</sup>.

Recomendación N° 66 (grado de recomendación D) 100%  
 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.

Ref. 1 (4)

Referencias previas de la recomendación:

Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2010; 6(1):23-36.

• Si un FAME biológico en monoterapia no acaba de lograr el control sobre la enfermedad, se aconseja que la primera decisión, se oriente a la terapia combinada, añadiendo el FAME convencional por excelencia "gold standard" el MTX, en unas condiciones de escalada rápida de dosis<sup>1</sup>.

Recomendación N° 67 (grado de recomendación D) 100%  
 Si el anti-TNF está siendo utilizado en monoterapia, antes de cambiar a otro agente biológico se debe considerar la posibilidad de añadir al tratamiento MTX con escalada rápida de dosis.

Ref. 1 (4)

Referencias previas de la recomendación:

Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2010; 6(1):23-36.

*¿Qué opciones podemos considerar como alternativa a una respuesta inadecuada de la combinación con anti TNF + MTX?*

Aunque este tema está en continua evolución, ya que la experiencia en terapia biológica para estas enfermedades es relativamente reciente y son muchas las nuevas alternativas que van añadiéndose al arsenal terapéutico disponible, sí se puede señalar algunos casos concretos a modo de evidencias de referencia en la toma de decisiones, para aquellas situaciones clínicas en que la terapia combinada anti TNF + MTX, no obtenga la respuesta esperada.

Algunas de estas evidencias apuntan a considerar que la alternativa útil sería el cambio a otro anti-TNF, independientemente de que se trate de anticuerpo monoclonal o receptor soluble<sup>102-108</sup>. Otras evidencias, sin embargo, parecen aconsejar el cambio de diana terapéutica<sup>90,93-95,109</sup>.

Recomendación N° 68 (grado de recomendación C/D) 100%  
 Las evidencias de que disponemos proponen un cambio a otro anti-TNF, sin solucionar la actual discusión, en que algunos expertos consideran que el cambio debe ser independientemente de que se trate de anticuerpo monoclonal o receptor soluble, mientras que otros expertos apuntan la conveniencia en cambiar la diana terapéutica. (No existe suficiente experiencia para considerar la prioridad del segundo criterio, aunque desde un punto de vista estratégico pueda parecer una solución coherente).

Ref. 90, 93-95, 109 (2+3)

Referencias previas de la recomendación:

Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2010; 6(1):23-36.

*¿Cómo actuar en el caso de una inadecuada respuesta de la combinación TCZ + MTX?<sup>1</sup>*

Recomendación N° 69 (grado de recomendación D) 100%  
 Si el paciente estaba en tratamiento con TCZ en primera línea, no hay información disponible para una recomendación específica, aunque la experiencia acumulada en estos últimos años con los agentes biológicos no hace suponer que vaya a haber un patrón de comportamiento diferente de lo que ha ocurrido con los otros anti-TNF.

Ref. 1 (4)

Referencias previas de la recomendación:

Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2010; 6(1):23-36.

*¿Cómo actuar en caso de no conseguir el objetivo terapéutico, pero si mantener una mejoría superior al 20% en la evaluación integral de la enfermedad?*

Recomendación N° 70 (grado de recomendación D) 100%  
 En estas condiciones los expertos aconsejan el mantenimiento del tratamiento con el agente biológico, que el clínico considere más efectivo para la salud de cada paciente.

Ref. 1 (4)

Referencias previas de la recomendación:

Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2010; 6(1):23-36.

*¿Cómo actuar en casos de remisión?*

Las recomendaciones de la SER, en su reciente actualización, comentan que cualquier modificación de la terapia de un paciente en remisión requiere que esta situación clínica se mantenga, aún sin definir el periodo de cobertura terapéutica de mantenimiento. Las probabilidades de recidiva del paciente ante la retirada de la terapia, no son predecibles, por lo que ante la retirada de la terapia, apunta una serie de condiciones<sup>1</sup>.

Recomendación N° 71 (grado de recomendación D) 100%  
 Antes de la retirada o disminución de la dosis del agente biológico, se deben considerar las siguientes condiciones:

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

Ref. 1 (4)

Referencias previas de la recomendación:

Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2010; 6(1):23-36.

CAUSAS DE SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO.

CASOS ESPECÍFICOS:

*¿Cómo actuar ante la aparición en el paciente con TB, de procesos desmielinizantes?*

Ya se ha comentado anteriormente, la contraindicación de la TB, en pacientes con antecedentes o con factores de riesgo, que hacen sospechar una elevada posibilidad de expresar patología desmielinizante<sup>1</sup>.

Recomendación N° 72 (grado de recomendación D) 100%  
 Se deben suspender la administración de cualquier agente biológico, ante la aparición de un cuadro compatible con proceso desmielinizante o neuritis óptica y se debe evitar su uso en personas con antecedentes claros de tales procesos.

Ref. 1 (4)

Referencias previas de la recomendación:

Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clin.2010; 6(1):23-36.

*¿Qué precauciones, se deben considerar en pacientes con insuficiencia cardíaca, ante la necesidad de terapia biológica?*

En términos generales, se debe establecer una especial atención en la monitorización y seguimiento de estos pacientes ante cualquier inicio o alteración del plan terapéutico. De forma más específica la experiencia en agentes biológicos como los anti-TNFs y el RTX, expresan un potencial riesgo de aumento de la severidad de origen cardiovascular<sup>26</sup>.

Recomendación N° 73 (grado de recomendación C) 100%  
 En términos generales, se debe tener una especial precaución ante la necesidad de iniciar un protocolo terapéutico con cualquier agente biológico, tanto en su administración, como en su posterior seguimiento. De forma más específica, los anti- TNF y el RTX, en pacientes con insuficiencia cardíaca, es conocido que podrían producirse empeoramientos de la situación cardiovascular, en cuyo caso debe suspenderse el tratamiento.

Referencias previas de la recomendación:

GUIPCAR Group. Clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain. Madrid: Spanish Society of Rheumatology; 2007 Mar. Actualización 2011.

*¿Qué actitud debe proceder ante la aparición de una infección en el curso de la TB?*

Ya se ha comentado la especial atención que merece la posibilidad de cualquier infección, ante la potencial prescripción de la TB, así como su monitorización. Es importante evitar la severidad de estos procesos, cuando por efecto de la medicación, el sistema inmunológico del individuo, se mantiene en una situación de vulnerabilidad, que podría permitir la virulencia exagerada de una infección "a priori" banal<sup>1,35</sup>.

Recomendación N° 74 (grado de recomendación D) 100%  
 La adecuada atención en la monitorización de la terapia biológica debería permitir el diagnóstico precoz de cualquier proceso infeccioso, lo que conllevará el inicio de un tratamiento específico, así como la inmediata supresión temporal de la terapia biológica. Una vez resuelta la infección, se podrá reiniciar el tratamiento biológico.

Ref. 1, 35 (4)

Referencias previas de la recomendación:

Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2010; 6(1):23-36.

British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (after the first 2 years). Rheumatology 2009;48:436-439.

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

*¿Qué actitud considerar ante la aparición durante el tratamiento de una citopenia grave?<sup>1</sup>*

Recomendación N° 75 (grado de recomendación C) 100%  
 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.

Ref. 1 (2+/2++)

Referencias previas de la recomendación:

Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2010; 6(1):23-36.

*¿Qué actitud considerar ante la aparición durante el tratamiento de una citopenia grave?<sup>1</sup>*

Recomendación N° 76 (grado de recomendación D) 100%  
 En pacientes con AR en terapia biológica que vayan a ser sometidos a cirugía mayor electiva, se aconseja suspender temporalmente dicho tratamiento.

Ref. 1 (4)

Referencias previas de la recomendación:

Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2010; 6(1):23-36.

*¿Qué actitud considerar ante la aparición de cáncer durante el tratamiento?<sup>1,26</sup>*

Recomendación N° 77 (grado de recomendación C) 100%  
 Si el paciente contrae un cáncer durante el tratamiento con un agente biológico, se recomienda suspenderlo.

Ref. 1, 26 (2+/2++)

Referencias previas de la recomendación:

Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2010; 6(1):23-36.

GUIPCAR Group. Clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain. Madrid: Spanish Society of Rheumatology; 2007 Mar. Actualización 2011.

*¿Qué actitud considerar ante el embarazo?<sup>1</sup>*

Recomendación N° 78 (grado de recomendación C) 100%  
 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.

Ref. 1 (2+/2++)

Referencias previas de la recomendación:

Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2010; 6(1):23-36.

**9.2.8 Particularidades de la gestión**

**NATURALEZA MULTIDISCIPLINAR DE LA ATENCIÓN ASISTENCIAL**

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

Recomendación N° 79 (grado de recomendación ✓) 100%  
 Se recomienda que para una gestión eficaz de la enfermedad se implique en el plan terapéutico la colaboración cercana entre los profesionales sanitarios del equipo de reumatología, incluyendo fundamentalmente los roles de la enfermera y el reumatólogo. Este enfoque multidisciplinar permite forjar relaciones únicas con los pacientes y examinar los diferentes elementos de la enfermedad, incluyendo los aspectos clínicos, físicos, psicológicos, sociales, y económicos. La ventaja añadida de utilizar un enfoque de equipo es que permite una aproximación global de la evolución del paciente y su respuesta terapéutica.  
 Referencias previas de la recomendación:  
 GUIPCAR Group. Clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain. Madrid: Spanish Society of Rheumatology; 2007 Mar. Actualización 2011.

El paciente con AR se beneficia directamente de la parametrización de la actividad inflamatoria que padece, mediante el uso de cualquiera de los índices combinados validados para nuestro país. Esta parametrización desde la primera visita permite obtener medidas de control basal comparables, con la que determinar su nivel de actividad en el transcurso de la evolución de la enfermedad. De alguna manera es un índice que nos permite la objetivación de la actividad de la AR. Estos índices requieren el recuento de articulaciones con la presencia de unos determinados atributos que constituirán el resultado del índice. Este proceso requiere a su vez, de su tiempo asistencial y, es por ello, que a menudo es un rol que se delega en lo que llamamos enfermería especializada, es decir, profesionales de la enfermería instruidos para este objetivo, lo que permite agilizar la atención del paciente con su médico<sup>26</sup>.

Recomendación N° 80 (grado de recomendación D) 100%  
 Se recomienda la realización en la consulta de enfermería de los recuentos articulares así como la recogida de los demás parámetros incluidos en la evaluación clínica sistemática del enfermo.  
 Ref. 26 (4)  
 Referencias previas de la recomendación:  
 GUIPCAR Group. Clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain. Madrid: Spanish Society of Rheumatology; 2007 Mar. Actualización 2011.

La colaboración entre reumatólogos y enfermería ha permitido la especialización de esta última, a un nivel de colaboración asistencial más amplio, en el que colaboran con actividades de control de la adherencia al tratamiento, monitorización de acontecimientos adversos, educación al paciente, entre otras actividades de soporte asistencial<sup>26</sup>.

Recomendación N° 81 (grado de recomendación D) 100%  
 Se recomienda monitorizar los efectos adversos del tratamiento en la consulta de enfermería. La aparición objetiva o subjetiva de cualquier posible efecto adverso, se pondrá en conocimiento del reumatólogo responsable del enfermo.  
 Ref. 26 (4)  
 Referencias previas de la recomendación:  
 GUIPCAR Group. Clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain. Madrid: Spanish Society of Rheumatology; 2007 Mar. Actualización 2011.

#### EDUCACIÓN AL PACIENTE

Las particularidades de esta enfermedad y las condiciones de vida que el paciente debe afrontar, han hecho considerar a los espe-

cialistas, en la necesidad de un programa sistemático de formación e información al paciente, que permita mejorar su compromiso, constancia y adherencia al plan terapéutico propuesto<sup>26</sup>.

Recomendación N° 82 (grado de recomendación D) 100%  
 Se recomienda la implementación de un programa de educación del paciente que contemple al menos los siguientes aspectos:  
 1. Monitorización y control de los efectos adversos de los FAMES y de los tratamientos biológicos.  
 2. Ejercicio.  
 3. Control del dolor.  
 4. Protección articular.  
 Ref. 26 (4)  
 Referencias previas de la recomendación:  
 GUIPCAR Group. Clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain. Madrid: Spanish Society of Rheumatology; 2007 Mar. Actualización 2011.

#### ASESORAMIENTO ESPECIALIZADO EN TERAPIA OCUPACIONAL

Las limitaciones funcionales que desgraciadamente se producen en la evolución natural de esta enfermedad, requieren del consejo de especialistas en terapia ocupacional, que sepan instruir a cada paciente en función de sus limitaciones, de nuevas formas y maneras de paliar esa limitación. Sólo una alta disciplina y arduo trabajo rehabilitador permitirá aliviar y compensar las limitaciones funcionales a las que se va enfrentando el paciente, en la esperanza que las nuevas opciones terapéuticas limiten, en gran medida, el destino invalidante de esta enfermedad<sup>35,36</sup>.

Recomendación N° 83 (grado de recomendación D) 100%  
 El consejo especializado en terapia ocupacional debe estar disponible ante la aparición de limitaciones funcionales en los pacientes.  
 Ref. 35 (4)  
 Referencias previas de la recomendación:  
 Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Part of NHS Quality Improvement Scotland. Management of early rheumatoid arthritis. A national clinical guideline. Feb 2011.

Recomendación N° 84 (grado de recomendación C) 100%  
 En aquellos pacientes con dificultades en su actividad cotidiana se debe promover la terapia ocupacional con el objetivo de conseguir el mayor nivel de independencia funcional posible, facilitando soluciones específicas, ejercicios de movilidad y adaptación de las tareas tanto en el ámbito familiar, como laboral.  
 Ref. 35 (2+/2++)  
 Referencias previas de la recomendación:  
 British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (after the first 2 years). Rheumatology 2009;48:436-439.

Recomendación N° 85 (grado de recomendación B) 100%  
 El ejercicio, adaptado a la edad y condiciones del paciente, debe ser realizado de forma continua, para que resulte eficaz en la mejora de la funcionalidad del individuo y la reducción de la tasa de pérdida ósea.  
 Ref. 35 (1+/2++)  
 Referencias previas de la recomendación:  
 British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (after the first 2 years). Rheumatology 2009;48:436-439.

**9.2.9 Modelos organizativos y procesos asistenciales específicos CONSULTAS ESPECÍFICAS DE AR**

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

Anteriormente, en la mayoría de los casos estos pacientes se enfrentaban a una asistencia paliativa, en una enfermedad de largo recorrido, invalidante y con elevada y severa movilidad, que condicionaba el uso creciente de recursos asistenciales. El nuevo escenario posible permite observar el control de la enfermedad en muchos casos para invertir la pirámide de requerimientos asistenciales, es decir, asegurar una adecuada asistencia a los pacientes en AR, multidisciplinar y disciplinada en todos sus ámbitos del plan terapéutico. Esto puede suponer un aumento de los recursos a corto plazo, pero con un objetivo de normalización de la expectativa de vida de estos pacientes, alejándolos de su natural trayecto a la invalidez, con el consecuente beneficio global para el paciente y la sociedad<sup>36</sup>.

Recomendación N° 86 (grado de recomendación D) 100%  
 Para optimizar los resultados terapéuticos, el panel considera de especial importancia que los pacientes con AR tengan la posibilidad de un acceso rápido a un tratamiento especializado (unidades de AR precoz). La respuesta al tratamiento debe ser evaluada de forma rigurosa y periódica, con procedimientos estandarizados. Se recomienda que se establezcan consultas específicas de AR.  
 Ref. 36 (4)  
 Referencias previas de la recomendación:  
 Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Part of NHS Quality Improvement Scotland. Management of early rheumatoid arthritis. A national clinical guideline. Feb 2011.

Dada la especial idiosincrasia de la enfermedad, los pacientes requieren de un acceso rápido a las múltiples intervenciones terapéuticas que debe afrontar en el inicio del plan terapéutico y hasta su mejoría objetiva<sup>35</sup>.

Recomendación N° 87 (grado de recomendación C) 100%  
 Los pacientes necesitan un acceso rápido, desde la inicial orientación diagnóstica e intervención educativa en la atención primaria, hasta las intervenciones de gestión y control terapéutico de los especialistas, incluyendo servicios de atención telefónica y asesoramiento personalizado.  
 Ref. 35 (2+/2++)  
 Referencias previas de la recomendación:  
 British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (after the first 2 years). Rheumatology 2009;48:436-439.

Respecto al periodo de tiempo de espera en un paciente con sospecha de AR<sup>26</sup>.

Recomendación N° 88 (grado de recomendación D) 100%  
 El tiempo máximo que debe esperar un paciente con sospecha de AR para ser atendido en una consulta de reumatología no debería superar las dos semanas.  
 Referencias previas de la recomendación:  
 GUIPCAR Group. Clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain. Madrid: Spanish Society of Rheumatology; 2007 Mar. Actualización 2011.

**COORDINACIÓN ASISTENCIAL CON ATENCIÓN PRIMARIA**

*Prioridad diagnóstica: "Artritis de comienzo reciente"*

Existe una "ventana de oportunidad" para iniciar un tratamiento precoz en la que se puede cambiar el curso de la enfermedad. Esta ventana puede ser tan ajustada como de 3 a 4 meses<sup>110</sup>, desde el inicio de la actividad inflamatoria de la AR. Las directrices internacionales han identificado pruebas sustanciales de que en la AR, la destrucción articular comienza a las pocas semanas. El tratamiento precoz disminuye la tasa de progresión de la enfermedad<sup>110-112</sup>. Por lo tanto, es importante alcanzar un diagnóstico precoz de la AR e iniciar el tratamiento con FAMES tan pronto como sea posible.

Recomendación N° 89 (grado de recomendación ✓/B) 100%  
 Los médicos generales deben derivar a los pacientes al reumatólogo si hay inflamación persistente de entre 4 y 6 semanas, incluso si la AR no está confirmada. La derivación precoz permite una intervención agresiva con fármacos modificadores de la enfermedad, lo que supone la reducción a largo plazo de daños en las articulaciones y discapacidades.  
 Ref. 110-112 (2+)

Referencias previas de la recomendación:  
 Clinical guideline for the diagnosis and management of early rheumatoid arthritis. The Royal Australian College of General Practitioners.  
 EULAR recommendations for the management of early arthritis: Report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics.  
 Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Part of NHS Quality Improvement Scotland. Management of early rheumatoid arthritis. A national clinical guideline. Feb 2011.

*Formación y protocolos asistenciales*

Se puede mejorar la rentabilidad diagnóstica desde atención primaria si previamente se discuten los pacientes con la unidad especializada, o con el reumatólogo de referencia, y/o si se elaboran conjuntamente unos protocolos de derivación con criterios definidos<sup>26,113</sup>.

Recomendación N° 90 (grado de recomendación D) 100%  
 Se recomiendan acciones de formación continuada entre reumatólogos y médicos de AP, así como la colaboración de estos colectivos, en la elaboración de protocolos consensuados, con una comunicación fluida, que permita evaluar el grado de eficacia de los protocolos, recordar su vigencia, demostrar su utilidad y mejorar su actualización periódicamente.  
 Ref. 26, 113 (4)

Referencias previas de la recomendación:  
 GUIPCAR Group. Clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain. Madrid: Spanish Society of Rheumatology; 2007 Mar. Actualización 2011.  
 Clinical guideline for the diagnosis and management of early rheumatoid arthritis. The Royal Australian College of General Practitioners. August 2009.

*Casos específicos*

En aquellos pacientes que presentan dolor en las articulaciones e inflamación, susceptibles del diagnóstico de AR<sup>113</sup>.

Recomendación N° 91 (grado de recomendación ✓/A) 100%  
Los médicos de AP, deben apoyar el examen clínico, con las pruebas apropiadas para excluir otras formas de artritis y establecer el adecuado diagnóstico diferencial, que permita discriminar a aquellos pacientes propensos a desarrollar enfermedad erosiva. Las investigaciones de base deben incluir:

- VSG y/o PCR.
- FR.
- Anticuerpos anti-CCP.

Ref. 113 (1+)

Referencias previas de la recomendación:

Clinical guideline for the diagnosis and management of early rheumatoid arthritis.  
The Royal Australian College of General Practitioners.

La ausencia de cualquier signo o síntoma clave, así como de cualquier indicador específico de las pruebas analíticas, no necesariamente excluye el diagnóstico de la AR. Por lo que sería conveniente ampliar los parámetros exploratorios para poder definir mejor el diagnóstico diferencial<sup>113</sup>.

Recomendación N° 92 (grado de recomendación D) 100%

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

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

Ref. 113 (4)

Referencias previas de la recomendación:

Clinical guideline for the diagnosis and management of early rheumatoid arthritis.  
The Royal Australian College of General Practitioners.

## 9.3 RECOMENDACIONES EN TERAPIA BIOLÓGICA PARA ARTRITIS PSORIÁSICA (AP)

### 9.3.1 Introducción

*¿Qué es la artritis psoriásica?*

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

*¿Es una enfermedad frecuente en nuestro país?*

La artritis psoriásica afecta aproximadamente al 7% de los pacientes con psoriasis cutánea cuya prevalencia estimada en la población general se encuentra entre el 0,1%–2,8%. Estimar la prevalencia de AP, es complicado, por la falta de criterios diagnósticos precisos, que permitan a los facultativos orientar el diagnóstico diferencial de la artritis, aunque ésta se estima entre el 0,04–0,1% de la población general, siendo su incidencia de 3,4 casos por cada 100.000 habitantes y año<sup>114-117</sup>.

*¿Cómo se diagnostica?*

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

*¿Todas las AP son susceptibles de la misma estrategia terapéutica?*

Dada la escasez de ensayos clínicos de calidad sobre tratamientos biológicos en la artritis psoriásica, la estrategia terapéutica en esta enfermedad está condicionada por la experiencia y la evidencia de estos tratamientos en la AR o en la EA, por lo que la estrategia terapéutica dependerá del tipo de manifestación predominante, ya sea **periférica**, cuando la afectación articular es únicamente de articulaciones periféricas y no existe afectación del eje axial; **axial**, ante la presencia de dolor vertebral inflamatorio y, al menos, la objetivación de una sacroilitis (en radiografía simple o RM), y **mixta**, cuando se expresa conjuntamente<sup>118,119</sup>.

Recomendación N° 93 (grado de recomendación D) 100%  
 El tratamiento utilizado en la AP dependerá, además del tipo de manifestación predominante (periférica, axial, mixta), de la gravedad de la enfermedad, entendiéndose que la gravedad incluye la actividad de la AP, extensión e impacto sobre el individuo.

Ref. 118, 119 (4)

Referencias previas de la recomendación:

Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis Psoriásica. Reumatol Clin. 2011;7(3):179-188.  
 CT Ritchlin, A Kavanaugh, DD Gladman, PJ Mease, P Helliwell, W-H Boehncke, K de Vlam, D Fiorentino, O FitzGerald, AB Gottlieb, NJ McHugh, P Nash, A Qureshi, ER Soriano, WJ Taylor, for the Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA). Ann Rheum Dis 2009;68:1387-1394.

### ¿Qué aporta la terapia biológica a estos pacientes?

La TB se ha mostrado efectiva para el tratamiento de la AP en relación con las manifestaciones articulares y cutáneas incluso en pacientes con enfermedad grave o muy grave, independientemente de la perspectiva temporal del tratamiento, ya sea a corto plazo, como al año, a los 2 años e, incluso, a los 5 años de tratamiento. También se ha mostrado eficaz en mejorar la capacidad funcional, la calidad de vida y los parámetros de laboratorio, propios de una inflamación inespecífica, como la VSG y la PCR. Algunos estudios han comprobado que los anti TNFs disminuyen la progresión de la enfermedad en las articulaciones periféricas, mediante la exploración radiológica<sup>120-128</sup>.

Recomendación N° 94 (grado de recomendación D) 100%  
 Se recomienda la disponibilidad de los anti-TNF $\alpha$  en el arsenal terapéutico de los pacientes con artritis psoriásica, sin ningún tipo de prioridad o jerarquía ajena a la de la propia evidencia científica.

Ref. 120-128 (4)

Referencias previas de la recomendación:

Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis Psoriásica. Reumatol Clin. 2011;7(3):179-188.

*¿Qué FAMES biológicos presentan indicación aprobada en nuestro SNS?*

Actualmente, cuatro de estas terapias tienen indicación aprobada por las agencias reguladoras para el tratamiento de los síntomas y signos de la AP activa refractaria a la terapia convencional. Estos agentes son: etanercept (ETN), infliximab (IFX), adalimumab (ADA) y golimumab (GLM) (Tabla 16).

### 9.3.2 Evaluación clínica del paciente con artritis psoriásica

#### 9.3.2.1 Responsabilidad profesional

*¿Quién es el responsable de establecer el diagnóstico de certeza de la artritis psoriásica?*

En los procesos inflamatorios crónicos de las articulaciones, los especialistas se enfrentan con frecuencia a cuadros confusos, que dificultan el diagnóstico diferencial. La variabilidad con la que se expresa en ocasiones la clínica de la psoriasis, hace necesaria y prudente, la confirmación diagnóstica de psoriasis por un dermatólogo y la constatación de la afectación articular por el reumatólogo<sup>119</sup>.

Recomendación N° 95 (grado de recomendación D) 100%  
 El diagnóstico de la psoriasis debe ser confirmado por un dermatólogo y las enfermedades inflamatorias músculo-esqueléticas por un reumatólogo.

Ref. 119 (4)

Referencias previas de la recomendación:

CT Ritchlin, A Kavanaugh, DD Gladman, PJ Mease, P Helliwell, W-H Boehncke, K de Vlam, D Fiorentino, O FitzGerald, AB Gottlieb, NJ McHugh, P Nash, A Qureshi, ER Soriano, WJ Taylor, for the Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA). Ann Rheum Dis 2009;68:1387-1394.

Tabla 16				
Agentes biológicos en el tratamiento de la artritis psoriásica según ficha técnica (actualizado a diciembre de 2010) <sup>a</sup>				
Principio activo	Posología y administración	Indicaciones	Contraindicaciones	Eventos adversos <sup>b</sup>
Adalimumab	Dosis: 40 mg		Alergia al principio activo o excipientes	<b>Muy frecuentes:</b> reacción en lugar de inyección (dolor, enrojecimiento)
	Vía: subcutánea	AP activa y progresiva con respuesta insuficiente a FAME	TBC activa, infecciones graves	<b>Frecuentes:</b> cefalea, infección respiratoria o urinaria, herpes, diarrea
	Frecuencia: cada 2 semanas		IC moderada/grave (NYHA clases III/IV)	<b>Poco frecuentes:</b> LES, arritmia, TBC, sepsis, citopenia <b>Raros:</b> ICC, esclerosis múltiple, linfoma, tumor sólido maligno
Etanercept	Dosis: 25 ó 50 mg		Alergia al principio activo o excipientes	<b>Muy frecuente:</b> reacción en lugar de inyección, infección respiratoria, urinaria, cutánea
	Vía: subcutánea	AP activa y progresiva con respuesta insuficiente a FAME	Sepsis o riesgo de sepsis	<b>Frecuentes:</b> alergia, autoanticuerpos
	Frecuencia: 25 mg/2 veces semana (intervalo de 72-96 h); 50 mg una vez a la semana		Infecciones activas	<b>Poco frecuentes:</b> infecciones graves, trombopenia, psoriasis <b>Raros:</b> pancitopenia, TBC, LES
Golimumab	Dosis: 50 mg		Alergia al principio activo o excipientes	<b>Muy frecuentes:</b> infección tracto respiratorio superior
	Vía: subcutánea	Solo o en combinación con MTX, en AP activa y progresiva y respuesta inadecuada a FAME	TBC activa u otras infecciones graves como sepsis e infecciones oportunistas	<b>Frecuentes:</b> celulitis, herpes, bronquitis, sinusitis, HTA, infecciones fúngicas superficiales, anemia, anticuerpos, reacción alérgica, depresión, insomnio, cefalea
	Frecuencia: 1/mes, el mismo día de cada mes		IC moderada/grave (NYHA clases III/IV)	<b>Poco frecuentes:</b> TBC, sepsis, neoplasias, elevación de glucosa, lípidos, ICC, trombosis, arritmia, trastornos oculares <b>Raros:</b> reactivación hepatitis B, linfoma, pancitopenia
Infliximab	Dosis: (según peso): 5 mg/kg		Alergia al principio activo, excipientes u otras proteínas murinas	<b>Muy frecuentes:</b> reacción infusional
	Vía: perfusión iv durante 2 h	AP activa y progresiva con respuesta insuficiente a FAME	TBC activa, infecciones graves	<b>Frecuentes:</b> cefalea, infección respiratoria, herpes, diarrea
	Frecuencia: tras la primera dosis, otra a las 2 y 6 semanas. Después 1 cada 6-8 semanas	Se administrará en combinación con MTX, o monoterapia si MTX está contraindicado/intolerancia	IC moderada/grave (NYHA clases III/IV)	<b>Poco frecuentes:</b> LES, TBC, sepsis, citopenia <b>Raros:</b> ICC, esclerosis múltiples, linfoma

AP: artritis psoriásica; FAME: fármacos modificadores de la enfermedad; HTA: hipertensión arterial; IC: insuficiencia cardíaca; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; LES: lupus eritematoso sistémico; MTX: metotrexato; NYHA: New York Heart Association; TBC: tuberculosis; TNC: factor de necrosis tumoral.

<sup>a</sup>: Los datos de la presente tabla están obtenidos de la ficha técnica de la Agencia Española del Medicamento y la European Medicines Agency.

<sup>b</sup>: 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 pacientes y menos de 1 de cada 100); raros (al menos 1 de cada 10.000 y menos de 1 de cada 1.000 pacientes).

**9.3.2.2 Evaluación clínica: criterios generales**

*¿Con qué criterio se realiza la evaluación clínica antes de instaurar la terapia biológica?*

La expresión clínica de la artritis psoriásica, en lo que respecta a su afectación articular, puede llegar a ser severa y con gran afectación de la funcionalidad articular, así como de su estructura musculo-esquelética. Ante la posibilidad de decidir el inicio de una terapia con agentes biológicos, es conveniente establecer un escenario de situación clínica y pronóstica, a modo de escenario basal, que permita evidenciar el efecto del plan terapéutico posteriormente a su administración<sup>118</sup>.

Recomendación N° 96 (grado de recomendación D) 100%  
En estos pacientes, antes de instaurar una terapia con agentes biológicos, y al igual que para la indicación de terapia convencional, además de evaluar la actividad de la AP se establecerá el pronóstico de acuerdo con los parámetros de gravedad (número de articulaciones con sinovitis activa, HAQ, enfermedad erosiva, etc.).  
Ref. 118 (4)  
Referencias previas de la recomendación:  
Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis Psoriásica. Reumatol Clin. 2011;7(3):179-188.

La evaluación clínica de estos pacientes, obliga al reumatólogo a sistematizar su exploración sobre la base de la potencial expresión clínica de la enfermedad, que en el caso de la AP, se ha clasificado según su predominio sobre articulaciones periféricas o sobre las del eje axial del paciente<sup>118</sup>.

Recomendación N° 97 (grado de recomendación D) 100%  
Se recomienda evaluar la actividad de la AP con un conjunto mínimo de parámetros adaptados al tipo de manifestación clínica predominante, articular periférica, axial o entésica.  
Ref. 118 (4)  
Referencias previas de la recomendación:  
Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis Psoriásica. Reumatol Clin. 2011;7(3):179-188.

*¿Cómo podemos clasificar la artritis psoriásica?*

En no pocas ocasiones la insidiosa clínica, sobre todo inicial, con la que se expresa la AP, complica la orientación diagnóstica, por parte del facultativo. Sólo cuando la AP ya está establecida, resulta útil clasificar su afectación clínica. Los criterios CASPAR (Tabla 17) son un instrumento de evaluación clínica, que nos permite homogeneizar la percepción y exploración de los facultativos,

evaluando la existencia de antecedentes familiares, afectaciones de la piel y articulaciones de localización vertebral, periférica, dactilitis, entesitis y afectaciones cutáneo-ungueales<sup>129,130</sup>.

Recomendación N° 98 (grado de recomendación D) 100%  
La Artritis Psoriásica ya establecida se clasifica de acuerdo a los criterios CASPAR.  
Ref. 129, 130 (4)  
Referencias previas de la recomendación:  
Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis Psoriásica. Reumatol Clin. 2011;7(3):179-188.

*¿Cómo asociamos la evaluación clínica de la enfermedad al pronóstico?*

En 2006, a partir de las revisiones de los estudios controlados y aleatorizados, realizados en el desarrollo de los antiTNFs disponibles en aquel momento, Fransén J y col.<sup>131</sup>, pudieron apuntar una serie de factores asociados que mostraban relación con el pronóstico de la artritis psoriásica de expresión periférica, cuando ésta evolucionaba de forma severa, produciendo mayor daño articular. En las recomendaciones sobre artritis psoriásica del "Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis" (GRAPPA), publicadas en 2009, se formalizaron como recomendación de expertos.

Recomendación N° 99 (grado de recomendación A) 100%  
Los factores asociados con un mal pronóstico en relación con la progresión de la enfermedad y el daño articular periférico en pacientes con artritis psoriásica incluyen:  
1. El número de articulaciones inflamadas activamente (es decir, una afectación poliarticular, a diferencia de la enfermedad monoarticular).  
2. La elevación de la VSG.  
3. Los antecedentes de resistencia a planes terapéuticos previos.  
4. La presencia de daños articulares, manifestados de forma clínica u objetivados por la radiografía.  
5. Una pérdida de la funcionalidad de las articulaciones afectadas, que objetiva una disminución de la calidad de vida evaluada por cualquiera de los índices validados en nuestro país (SF-36, HAQ, Dermatology Life Quality Index (DLQI), o por PsAQoL).  
Ref. 131 (1+)  
Referencias previas de la recomendación:  
CT Ritchlin, A Kavanaugh, DD Gladman, PJ Mease, P Helliwell, W-H Boehncke, K de Vlam, D Fiorentino, O FitzGerald, AB Gottlieb, NJ McHugh, P Nash, A Qureshi, ER Soriano, WJ Taylor, for the Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA). Ann Rheum Dis 2009;68:1387-1394.

Tabla 17	
Criterios CASPAR para la clasificación de la artritis psoriásica	
Enfermedad inflamatoria articular (periférica, vertebral o entésica, con 3 o más puntos obtenidos en las siguientes categorías)	
a) Categorías	
- Presencia actual de psoriasis, historia personal o familiar de psoriasis - Presencia actual definida como psoriasis en la piel o cuero cabelludo evaluado por un reumatólogo	2 puntos
- La historia personal es la historia de psoriasis obtenida del paciente, dermatólogo, médico de cabecera, reumatólogo u otro personal sanitario cualificado - La familiar es la historia de psoriasis en un familiar de primer o segundo grado referido por el paciente	1 punto
b) Distrofia psoriásica ungueal, incluidos onicólisis, pitting e hiperqueratosis, observados en la exploración actual	1 punto
c) Factor reumatoide negativo, determinado por cualquier método excepto el látex, preferible ELISA o nefelometría. Los valores serán los del laboratorio de referencia	1 punto
d) Historia actual de dactilitis, definida como inflamación de todo el dedo o una historia de dactilitis recogida por un reumatólogo	1 punto
e) Evidencia radiográfica de neoformación ósea yuxtaarticular cerca de los márgenes de la articulación (manos y pies): osificación mal definida (excluidos osteofitos)	1 punto

En estas mismas recomendaciones los autores propusieron unos criterios de estratificación que permitieran la clasificación de la artritis psoriásica, según criterios de severidad en: leve, moderada y severa. Esta clasificación consideraba la evaluación de las articulaciones periféricas, de la enfermedad dermatológica, de la enfermedad axial-espinal, de la entesitis y dactilitis<sup>119</sup>.

Recomendación N° 100 (grado de recomendación D) 100%

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

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

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

Ref. 119 (4)

Referencias previas de la recomendación:  
 CT Ritchlin, A Kavanaugh, DD Gladman, PJ Mease, P Helliwell, W-H Boehncke, K de Vlam, D Fiorentino, O FitzGerald, AB Gottlieb, NJ McHugh, P Nash, A Qureshi, ER Soriano, WJ Taylor, for the Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA). *Ann Rheum Dis* 2009;68:1387-1394.

*Ante una primera evaluación de los pacientes psoriásicos, ¿es conveniente algún tipo de prueba complementaria de control?*

No siempre resulta evidente la afectación axial de la enfermedad articular de origen psoriásico. Si consideramos fundamental el seguimiento sistemático de la afectación axial, cuando ésta se expresa en un paciente y afecta a su movilidad. Es recomendable descartar cualquier afectación incluso radiológica en estos pacientes, que nos pueda poner sobre la pista de una afectación limitante en el futuro, por lo que se recomienda realizar una radiografía de sacroilíacas para establecer una clasificación basal del paciente, como control de su evolución futura<sup>118</sup>.

Recomendación N° 101 (grado de recomendación D) 100%

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

Ref. 118 (4)

Referencias previas de la recomendación:  
 Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis Psoriásica. *Reumatol Clin.* 2011;7(3):179-188.

### 9.3.2.3 Patrón periférico

*¿Cómo sistematizamos la evaluación clínica ante la actividad articular periférica de la enfermedad?*

La situación clínica a la que se enfrenta el reumatólogo ante una artritis psoriásica, tiene similares retos a los que ya comentamos en el caso de la AR. Con el objetivo de poder diferenciar en perspectiva temporal, las distintas percepciones clínicas que se suceden en la evolución natural de la enfermedad, se miden una serie de parámetros clínicos, que permiten establecer índices compuestos de evaluación de la actividad, similares a los comentados en el caso de la AR. Estos instrumentos nos permiten objetivar la sucesión de percepciones clínicas subjetivas, además de comparar el impacto de las medidas terapéuticas adoptadas en cada momento<sup>118</sup>.

Recomendación N° 102 (grado de recomendación D) 100%

Se recomienda evaluar en pacientes con manifestaciones articulares periféricas:

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

Ref. 118 (4)

Referencias previas de la recomendación:  
 Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis Psoriásica. *Reumatol Clin.* 2011;7(3):179-188.

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

*¿Qué se considera enfermedad activa en la AP de predominio periférico?*

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

De forma más específica y en función de la forma clínica predominante, se define un criterio más específico como de referencia del término “enfermedad activa”. En el caso de los pacientes que expresan un patrón periférico, podemos diferenciar<sup>118</sup>:

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

Recomendación N° 103 (grado de recomendación D) 100%  
Se recomienda considerar como “enfermedad activa”, para los pacientes con AP de predominio periférico:  
1. Patrón poliarticular (>4 articulaciones afectadas): DAS28  $\geq$ 3,2.  
2. Patrón oligoarticular ( $\leq$ 4 articulaciones afectadas): si existe artritis/entesitis/dactilitis y la valoración global del médico es (EVN)  $\geq$ 4 y al menos uno de los siguientes: valoración global del paciente (EVN)  $\geq$ 4 o los reactantes de fase aguda están elevados.  
  
Ref. 118 (4)  
Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis Psoriásica. Reumatol Clin. 2011;7(3):179-188.

**9.3.2.4 Patrón axial**

*¿Cómo sistematizamos la evaluación clínica ante la actividad articular de predominio axial de la enfermedad?*

Las recomendaciones del grupo de expertos GRAPPA, publicadas en 2009 hacen referencia a criterios de evaluación del patrón axial de la artritis psoriásica<sup>118</sup>.

Recomendación N° 104 (grado de recomendación D) 100%  
El diagnóstico de la enfermedad axial debe basarse en la presencia de dos de los tres siguientes criterios:  
• Dolor de espalda inflamatorio (características como edad de inicio, anterior a los 45 años, los síntomas de >3 meses, rigidez matutina >30 min, inicio insidioso, mejora con el ejercicio, dolor alternante en ambas nalgas).  
• Limitación de la movilidad cervical, dorsal o de columna lumbar en planos sagital y frontal, expresando diferencias de menos dolor, menor limitación en el movimiento y menos simetría que la espondiloartritis. El índice inspiratorio se ha mostrado fiable en las evaluaciones de la enfermedad de la columna axial por AP.  
• Criterios radiológicos: por ejemplo, la presencia de sacroileítis unilateral grado 2 o mayor de 2 por radiología simple, sindesmofitos, cambios en la RM de las articulaciones sacroilíacas, signos compatibles con edema, erosiones, asociadas a estrechamiento del espacio intervertebral, etc. (Criterios modificados de conformidad con los datos de Helliwell et al.).  
  
Ref. 118 (4)  
Referencias previas de la recomendación:  
CT Ritchlin, A Kavanaugh, DD Gladman, PJ Mease, P Helliwell, W-H Boehncke, K de Vlam, D Fiorentino, O FitzGerald, AB Gottlieb, NJ McHugh, P Nash, A Qureshi, ER Soriano, WJ Taylor, for the Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA). Ann Rheum Dis 2009;68:1387-1394.

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

Recomendación N° 105 (grado de recomendación D) 100%  
Se recomienda recoger el número y la localización de las entesitis sintomáticas preferiblemente mediante un índice validado.  
  
Ref. 118 (4)  
Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis Psoriásica. Reumatol Clin. 2011;7(3):179-188.

*¿Qué índices de actividad son adecuados considerar para la evaluación de la progresión de la enfermedad axial?*

Para determinar la futura evolución de la enfermedad es conveniente obtener índices paramétricos, que permitan objetivar su progresión. (Ver web de la Sociedad Valenciana de Reumatología)<sup>118</sup>.

Recomendación N° 106 (grado de recomendación D) 100%  
Se recomienda evaluar en pacientes con manifestaciones axiales:  
• Cuestionario BASDAI en escala análogo-numérica (EVN) o escala análogo-visual (EVA) (0-10).  
• Valoración global de la enfermedad por parte del paciente (EVA o EVN 0-10) en la última semana.  
• Dolor axial nocturno debido a la EsA (EVA o EVN 0-10) en la última semana.  
• PCR y VSG.  
• Valoración global de la enfermedad por el médico (EVA o EVN 0-10).  
  
Ref. 118 (4)  
Referencias previas de la recomendación:  
Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis Psoriásica. Reumatol Clin. 2011;7(3):179-188.

*¿Qué se considera enfermedad activa en la AP de predominio axial?*

Aun reconociendo lo controvertida de esta afirmación y a falta de instrumentos mejores, que la actividad de la enfermedad a nivel axial puede ser evaluada de forma fiable mediante el BASDAI, estableciéndose como criterio de enfermedad activa una puntuación de BASDAI >4<sup>118</sup>.

Recomendación N° 107 (grado de recomendación D) 100%  
Se define enfermedad activa en pacientes con afectación axial si el BASDAI y la valoración global del médico (EVN) son  $\geq$ 4 y existe al menos uno de los siguientes criterios: valoración global del paciente (EVN)  $\geq$ 4, dolor axial nocturno (EVA)  $\geq$ 4 ó elevación de los reactantes de fase aguda.  
  
Ref. 118 (4)  
Referencias previas de la recomendación:  
Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis Psoriásica. Reumatol Clin. 2011;7(3):179-188.

### 9.3.3 Objetivos de la terapia biológica

#### 9.3.3.1 Criterios generales

¿Cuál debe ser el objetivo de la terapia con agentes biológicos en estos pacientes?

El objetivo terapéutico, para los pacientes con artritis psoriásica ante el uso de la terapia con agentes biológicos, no puede ser otro "a priori", que el de remisión de la enfermedad o, en su defecto, una reducción al mínimo de la actividad inflamatoria de la enfermedad (MAE), que permita una mejoría significativa de la clínica y la funcionalidad del paciente<sup>118</sup>.

Recomendación N° 108 (grado de recomendación D) 100%  
 El objetivo del tratamiento de la AP es la remisión de la enfermedad o, en su defecto, reducir al mínimo la actividad inflamatoria (MAE) para alcanzar una mejoría significativa de los síntomas y signos, preservar la capacidad funcional, mantener una buena calidad de vida y controlar el daño estructural de las articulaciones afectadas.

Ref. 118 (4)

Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis Psoriásica. Reumatol Clin. 2011;7(3):179-188.

¿Qué se considera fracaso terapéutico?

En términos generales el fracaso terapéutico se circunscribe a las características de situación clínica basal del paciente, condiciones del plan terapéutico, en cuanto a tipo de agente, estrategia de asociación o no, dosis y período de tiempo mínimo de respuesta esperada, tolerabilidad del producto, etc.<sup>118</sup>.

Recomendación N° 109 (grado de recomendación D) 100%  
 Se recomienda considerar como fracaso del tratamiento con un FAME, cuando siendo éste prescrito para 3 meses, su administración durante un período de tiempo apropiado (mínimo >2 meses), a las dosis adecuadas, de forma individual o en combinación, en un paciente con un perfil farmacocinético/farmacodinámico, compatible con la normalidad, no demuestra mejoría clínica aceptable en el paciente.

Ref. 118 (4)

Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis Psoriásica. Reumatol Clin. 2011;7(3):179-188.

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

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

#### 9.3.3.2 Patrón periférico. Niveles de actividad y respuesta

¿Qué se considera mínima actividad de la enfermedad (MAE) en la AP de predominio periférico?

Para considerar una MAE en la AP de predominio periférico, se deben reunir al menos 5 de los siguientes 7 criterios<sup>118</sup>:

- Número de Articulaciones Dolorosas (NAD): ≤1.
- Número de Articulaciones inflamadas (NAT): ≤1.
- *Psoriasis Area Severity Index* (PASI): ≤1 ó el área de superficie corporal ≤3%.
- Escala Visual Numerada (EVN) de dolor percibido por el paciente ≤15.
- EVN de actividad percibida por el paciente ≤20.
- *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) ≤0,5.
- y un número de entesis dolorosas ≤1.

Recomendación N° 110 (grado de recomendación D) 100%  
 Para alcanzar una MAE, los pacientes con AP periférica deben reunir al menos 5 de los siguientes 7 criterios:

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

Ref. 118 (4)

Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis Psoriásica. Reumatol Clin. 2011;7(3):179-188.

¿Qué se considera respuesta clínica aceptable al tratamiento en la AP de predominio periférico?

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

En términos específicos se considera la definición de esta respuesta, en función de la expresión clínica predominante de la enfermedad articular psoriásica<sup>118</sup>.

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

Recomendación N° 111 (grado de recomendación D) 100%  
 En formas de predominio periférico POLIARTICULAR se recomienda considerar aceptable un valor del índice compuesto del DAS28 <2,6 lo que es considerado como casi remisión o, en su defecto, un DAS28 <3,2 lo que es considerado como baja actividad y/o una MAE.

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

Ref. 118 (4)

Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis Psoriásica. Reumatol Clin. 2011;7(3):179-188.

¿Qué se considera fracaso terapéutico desde una perspectiva clínica?

La presencia o coexistencia de determinados indicadores clínicos que no se corresponden con los criterios que definen objetivo terapéutico, anulan la consideración de respuesta aceptable. Este es el caso de la objetivación de la progresión radiológica articular y/o monoartritis y/o artritis aislada de las IFD, dactilitis y/o entesitis, que ocasione una marcada impotencia funcional o altere de forma importante la actividad laboral o calidad de vida del paciente, que es

considerada como fracaso terapéutico. Igualmente, la existencia de manifestaciones extraarticulares no controladas (uveítis anterior de repetición, extensa afección cutánea, manifestaciones gastrointestinales, etc.) se considera fracaso al tratamiento<sup>118</sup>.

Recomendación N° 112 (grado de recomendación D) 100%  
 Se recomienda considerar como fracaso terapéutico, independientemente de que los parámetros de respuesta adecuada se hayan cumplido, la objetivación de la progresión radiológica articular y/o monoartritis y/o artritis aislada de las IFD, dactilitis y/o entesitis, que ocasione una marcada impotencia funcional o altere de forma importante la actividad laboral o calidad de vida del paciente, así como la existencia de manifestaciones extraarticulares no controladas (uveítis anterior de repetición, extensa afección cutánea, manifestaciones gastrointestinales, etc.).  
 Ref. 118 (4)  
 Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis Psoriásica. Reumatol Clin. 2011;7(3):179-188.

**9.3.3.3 Patrón axial. Niveles de actividad y respuesta**

*¿Qué se considera mínima actividad de la enfermedad (MAE) en la AP de predominio axial?*

Ya se ha comentado la controvertida utilización del BASDAI, como instrumento evaluador en la monitorización de la evolución clínica de la AP. También nos hemos referido al criterio establecido de considerar un BASDAI >4, como enfermedad activa. Se considera como una MAE, un BASDAI, valoración global del médico y una valoración general de la enfermedad por el paciente y del dolor axial nocturno ≤4 en la EVN<sup>118</sup>.

Recomendación N° 113 (grado de recomendación D) 100%  
 Se recomienda considerar una mínima actividad de la enfermedad, un valor del BASDAI, valoración global del médico y una valoración general de la enfermedad por el paciente y del dolor axial nocturno ≤4 en la EVN.  
 Ref. 118 (4)  
 Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis Psoriásica. Reumatol Clin. 2011;7(3):179-188.

*¿Qué se considera respuesta aceptable al tratamiento en la AP de predominio axial?*

En términos generales, ante el inicio de una terapia con agentes biológicos, es conveniente registrar el valor basal del BASDAI y realizar una evaluación a las 6 semanas del inicio del tratamiento, considerando como respuesta aceptable al tratamiento un valor de 3, o una reducción del valor del BASDAI de 2 puntos<sup>118</sup>.

Recomendación N° 114 (grado de recomendación D) 100%  
 Se recomienda considerar una respuesta adecuada al tratamiento, como una puntuación BASDAI de 3 o una reducción de 2 puntos.  
 Ref. 118 (4)  
 La terapia biológica también mejora la función, calidad de vida y parámetros de laboratorio como la VSG y la PCR 122-128. Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis Psoriásica. Reumatol Clin. 2011;7(3):179-188.

*¿Qué se considera respuesta de remisión clínica, al tratamiento en la AP de predominio axial?*

Sería aquella respuesta que se corresponde con un índice BASDAI y valoración global del médico ≤2 y una valoración general de la enfermedad por el paciente ≤2 y del dolor axial nocturno ≤2, en la EVN<sup>118</sup>.

Recomendación N° 115 (grado de recomendación D) 100%  
 Se recomienda considerar remisión clínica, aquella evaluación del paciente previamente activo, que se corresponde con un índice BASDAI y valoración global del médico ≤2 y una valoración general de la enfermedad por el paciente ≤2 y del dolor axial nocturno ≤2, en la EVN.  
 Ref. 118 (4)  
 Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis Psoriásica. Reumatol Clin. 2011;7(3):179-188.

**9.3.4 Terapia convencional inicial**

**9.3.4.1 Forma periférica**

*¿Qué criterios determinan el abordaje inicial de la AP de predominio periférico?*

Evidencias empíricas y algunas revisiones sistemáticas de la literatura apuntan los criterios más aceptados en el abordaje terapéutico inicial, de las AP de predominio periférico, en función de la severidad con que se manifiesta la enfermedad<sup>132-137</sup>.

Recomendación N° 116 (grado de recomendación B) 100%  
 En el abordaje inicial de la artritis psoriásica de predominio periférico, se recomienda:  
 1. En formas leves de la manifestación articular, entesitis o dactilitis, la utilización de un AINE para el control de los signos y síntomas de la enfermedad<sup>1</sup>.  
 2. En formas moderadas y severas de la manifestación articular (≥3 articulaciones dolorosas (NAD) o inflamadas (NAT) o casos de entesitis/dactilitis refractarios), se utiliza un FAME o una combinación de ellos: sulfasalazina (SSZ), leflunomida (LEF), metotrexato (MTX) y ciclosporina A<sup>2-5</sup>.  
 3. Los glucocorticoides (GC) orales pueden utilizarse a dosis bajas asociados a los FAME para el control de la clínica de la AP.  
 4. En casos de monoartritis, oligoartritis o poliartritis con articulaciones especialmente sintomáticas o entesitis o dactilitis pueden ser útiles las infiltraciones locales de GC<sup>6</sup>.  
 Ref. 132-137 (2++)  
 Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis Psoriásica. Reumatol Clin. 2011;7(3):179-188.

**9.3.4.2 Forma axial**

*¿Qué criterios determinan el abordaje inicial de la AP de predominio axial?*

De la misma manera en la que la experiencia en el abordaje de los pacientes con AR, ha permitido extrapolar experiencia a las formas periféricas de la AP de predominio periférico, las tendencias en el abordaje terapéutico de la AP de predominio axial se basan en gran medida en las experiencias sobre la espondilitis<sup>118</sup>.

Recomendación N° 117 (grado de recomendación D) 100%  
 Actualmente no hay suficiente evidencia disponible sobre el uso de muchos fármacos en general (incluyendo los anti-TNF) para el tratamiento de la afectación axial en los pacientes con AP. Por ello, se recomienda extrapolar la evidencia de la EA en el abordaje terapéutico inicial de la artritis psoriásica de predominio axial.  
 Ref. 118 (3/4)  
 Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis Psoriásica. Reumatol Clin. 2011;7(3):179-188.

### 9.3.5 Criterios de indicación de la terapia biológica en artritis psoriásica

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

Como ya hemos apuntado ante la posibilidad de iniciar una terapia con FAMEs ya sea convencionales o biológicos, se deberá evaluar la actividad basal de la enfermedad y sus indicadores pronósticos. De forma general, se acepta que la terapia previa incluirá AINEs e incluso infiltraciones con corticoides además de algún FAME convencional que haya demostrado eficacia frente a la AP y, únicamente ante el fracaso a estas estrategias terapéuticas, se iniciará el tratamiento con algún agente biológico, ya sea de forma asociada o en monoterapia<sup>118</sup>.

Recomendación N° 118 (grado de recomendación D) 100%  
 La TB está indicada en pacientes activos y refractarios a la terapia convencional (AINE, infiltraciones, FAME convencional), excepto en circunstancias particulares en las que la gravedad de la AP (extensión de la psoriasis, dactilitis, entesitis, monoartritis, uveítis, etc.) limiten de modo claro la calidad de vida, las capacidades de ocio o laborales del individuo, lo que planteará la posibilidad de indicar la TB sin necesidad de agotar las posibilidades del tratamiento convencional.  
 Ref. 118 (4)  
 Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis Psoriásica. Reumatol Clin. 2011;7(3):179-188.

Es pertinente recordar que en pacientes con formas periféricas de AP previas al uso de TB, es necesario un tratamiento correcto con al menos un FAME del que dispongamos de evidencia documentada de su eficacia (metotrexato y leflunomida a dosis óptimas no tóxicas)<sup>119, 133, 134</sup>.

Recomendación N° 119 (grado de recomendación B) 100%  
 En pacientes con AP y manifestaciones periféricas, los FAME convencionales recomendados por su perfil riesgo-beneficio son el metotrexato (MTX) y la leflunomida (LEF).  
 Ref. 119, 133, 134 (2++)  
 Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis Psoriásica. Reumatol Clin. 2011;7(3):179-188.

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

#### 9.3.5.1 Patrón periférico. Especificaciones de la indicación

*¿En qué condiciones específicas se considerará la prescripción de la TB, en pacientes con AP de predominio periférico?*

Ante un paciente en tratamiento convencional de su AP, de predominio periférico, se considerará el inicio de la terapia con agentes biológicos, cuando tengamos una clara evaluación de su situación clínica y ésta sea compatible con los criterios de fracaso terapéutico<sup>118</sup>.

Recomendación N° 120 (grado de recomendación D) 100%  
 Se recomienda la indicación de la terapia con agentes biológicos, ante pacientes con AP de predominio periférico en los que la terapia convencional no ha producido una respuesta adecuada a un FAME o a la combinación entre ellos, durante al menos 3 meses, de los cuales al menos 2 meses deben haber sido administrados a dosis plena (salvo que problemas de tolerancia o toxicidad condicionen la limitación de la misma).  
 Ref. 118 (4)  
 Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis Psoriásica. Reumatol Clin. 2011;7(3):179-188.

#### 9.3.5.2 Patrón axial. Especificaciones de la indicación

*¿En qué condiciones específicas se considerará la prescripción de la TB, en pacientes con AP de predominio axial?*

Ante un paciente en tratamiento convencional de su AP de predominio axial, se considerará el inicio de la terapia con agentes biológicos, cuando tengamos una clara evaluación de su situación clínica y ésta sea compatible con los criterios de fracaso terapéutico<sup>118</sup>.

Recomendación N° 121 (grado de recomendación D) 100%  
 En AP de predominio axial se considerará el uso de TB ante el fallo de al menos 2 AINE con potencia antiinflamatoria demostrada durante un periodo de 4 semanas cada AINE a la dosis máxima recomendada o tolerada, excepto que haya evidencia de toxicidad o contraindicación a los AINE.  
 Ref. 118 (4)  
 Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis Psoriásica. Reumatol Clin. 2011;7(3):179-188.

#### 9.3.5.3 Eventualidades en la indicación de la terapia biológica

*¿Qué ocurre si no se ha completado adecuadamente el tratamiento previo o han existido errores en las pautas de prescripción del mismo, ante la posibilidad de la prescripción de la TB?*

En estos casos se recomienda reiniciar y completar el tratamiento, corrigiendo las pautas de la forma más adecuada, antes de considerar fracaso terapéutico<sup>118</sup>.

Recomendación N° 122 (grado de recomendación D) 100%  
 Si no ha sido tratado correctamente, antes de considerar la TB se recomienda completar o reiniciar el tratamiento siguiendo las pautas recomendadas.  
 Ref. 118 (4)  
 Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis Psoriásica. Reumatol Clin. 2011;7(3):179-188.

### 9.3.6 Evidencias en terapia biológica sobre pacientes con artritis psoriásica

#### 9.3.6.1 Evidencias básicas

La terapia biológica se ha mostrado efectiva para el tratamiento de la AP en relación con las manifestaciones articulares y cutáneas incluso en pacientes con enfermedad grave o muy grave, como así ponen en evidencia algunos estudios<sup>120, 138-143</sup>.

La terapia biológica se ha mostrado efectiva para el tratamiento de la AP en relación con las manifestaciones articulares y cutáneas incluso en pacientes con enfermedad grave o muy grave.  
 Ref. 120, 138-143 (1+)

La terapia biológica ha demostrado eficacia independientemente de la perspectiva temporal del tratamiento, ya sea a corto plazo<sup>144-147</sup> como al año y 2 años de tratamiento<sup>121,148-150</sup>, e incluso a los 5 años<sup>151</sup>.

La terapia biológica ha demostrado eficacia independientemente de la perspectiva temporal del tratamiento, ya sea a corto plazo como al año y 2 años de tratamiento, e incluso a los 5 años.

Ref. 121, 144-151 (1+)

La terapia biológica también mejora la función, calidad de vida y parámetros de laboratorio como la VSG y la PCR<sup>122-128</sup>.

Recomendación N° 123 (grado de recomendación ✓-A) 100%  
En pacientes con artritis psoriásica, se debe iniciar cuanto antes la terapia biológica, dadas las evidencias respecto a la mejora en la función, calidad de vida y parámetros de laboratorio como la VSG y la PCR.

Ref. 122-128 (1+)

Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis Psoriásica. Reumatol Clin. 2011;7(3):179-188.

En estudios con radiografías simples se ha comprobado que ADA, INF, ETN y GOL, disminuyen la progresión de la enfermedad en las articulaciones periféricas<sup>149,152,153</sup>.

Agentes biológicos como ADA, INF, ETN y GLM, han demostrado su efecto en la disminución de la progresión de la enfermedad articular periférica, evaluada mediante radiografía simple, en pacientes con artritis psoriásica.

Ref. 149,152, 153 (1+)

### 9.3.7 Criterios de elección del agente biológico

Como ya ha sido comentado en nuestro país, cuatro agentes biológicos mantienen la indicación específica en artritis psoriásica, todos ellos considerados como anti TNFs por su mecanismo de acción: adalimumab (ADA), infliximab (INF), etanercept (ETN) y golimumab (GLM). Aunque de forma genérica tienen en común un mecanismo de acción que interfiere con el factor de necrosis tumoral (TNF), estos mecanismos de intervención son distintos entre ellos, así como sus estructuras y sus características antigénicas, por lo que se puede afirmar que la falta de respuesta de uno de ellos, no implica necesariamente la ineficacia de los otros. Existen evidencias empíricas que consolidan esta afirmación<sup>154-157</sup>.

Recomendación N° 124 (grado de recomendación ✓-B) 100%  
No hay datos que avalen la superioridad de un antagonista del TNF $\alpha$  sobre otro, por lo que la elección concreta dependerá del criterio médico y las circunstancias particulares de cada paciente.

Ref. 154-157 (2+/2-)

Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis Psoriásica. Reumatol Clin. 2011;7(3):179-188.

### 9.3.8 Monitorización

Tanto en la parte general de este documento, como en la correspondiente a la AR, se ha hecho mención en diversos apartados de las características, actitudes y procesos relacionados con la monitorización de este tipo de tratamientos, por lo que sólo recordaremos algunos aspectos que son más específicos de la enfermedad psoriásica.

*¿Qué particularidades se han de considerar en la monitorización de la AP?*

La naturaleza multidisciplinar de esta enfermedad introduce particularidades diferenciadas de otras patologías articulares inflamatorias crónicas, como es la necesidad de un control de los síntomas dermatológicos que puede expresar esta enfermedad. Por consiguiente, a las normales condiciones de monitorización comentadas anteriormente se deberá añadir la de incluir la evaluación especializada del reumatólogo y del dermatólogo en el seguimiento del paciente, así como las adecuadas instrucciones de alerta y seguimiento a los médicos de atención primaria y al propio paciente<sup>118</sup>.

Recomendación N° 125 (grado de recomendación D) 100%  
Se recomienda un seguimiento estrecho de la TB y la evaluación multidisciplinar de dermatólogo y reumatólogo en la indicación y seguimiento de la misma, en colaboración con el médico de atención primaria.

Ref. 118 (4)

Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis Psoriásica. Reumatol Clin. 2011;7(3):179-188.

*¿Con qué periodicidad se recomienda monitorizar la respuesta a la terapia biológica?*

El documento de consenso de la SER, hace referencia a que un periodo de 3 a 4 meses sería conveniente antes de evaluar la respuesta a la terapia biológica<sup>118</sup>.

Recomendación N° 126 (grado de recomendación D) 100%  
En la AP se recomienda evaluar la respuesta a la TB cada 3-4 meses utilizando criterios adecuados para cada patrón clínico.

Ref. 118 (4)

Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis Psoriásica. Reumatol Clin. 2011;7(3):179-188.

### 9.3.9 Seguimiento y toma de decisiones

#### 9.3.9.1 Forma periférica. Poliarticular

*¿Cómo proceder ante una respuesta mínima a la terapia biológica?*

Ya ha sido comentada la importancia de los valores de los índices compuestos en la evaluación de la progresión de la enfermedad tras la puesta en marcha de un tratamiento, como la importancia de considerar una respuesta aceptable a la terapia biológica, la disminución de 1 ó 2 puntos del valor basal del DAS28. Sin embargo, es importante recordar, que esta respuesta mínima debe contrastarse con las obtenidas por otros FAMES previamente administrados, al tiempo que plantearse la posible restitución de éstos, si hubieran demostrado niveles de respuesta mayores<sup>118,119,158</sup>.

Recomendación N° 127 (grado de recomendación D) 100%  
 Se aceptaría como suficiente un descenso del DAS28 de 1 ó 2 puntos (respecto al basal), para mantener el tratamiento con la TB que el clínico considere de elección, salvo que alguno de los tratamientos no biológicos previamente utilizados hubiera sido más efectivo, en cuyo caso se recomienda valorar su reinstauración.

Ref. 118, 119 (4)

Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis Psoriásica. Reumatol Clin. 2011;7(3):179-188.

CT Ritchlin, A Kavanaugh, DD Gladman, PJ Mease, P Helliwell, W-H Boehncke, K de Vlam, D Fiorentino, O FitzGerald, AB Gottlieb, NJ McHugh, P Nash, A Qureshi, ER Soriano, WJ Taylor, for the Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA). Ann Rheum Dis 2009;68:1387-1394.  
 Collantes E, Veroz R, Escudero A, Munoz E, Munoz MC, Cisnal A, et al. Can some cases of 'possible' spondyloarthropathy be classified as 'definite' or 'undifferentiated' spondyloarthropathy- Value of criteria for spondyloarthropathies. Spanish Spondyloarthropathy Study Group. Joint Bone Spine. 2000;67(6):516-20.

### 9.3.9.2 Forma periférica. Oligoarticular

*¿Cómo valorar la respuesta mínima en pacientes con patrón periférico oligoarticular a la terapia biológica?*

En las formas oligoarticulares, los índices de valoración compuesta no son útiles para la valoración paramétrica del nivel de actividad de la enfermedad y/o de respuesta a la terapia prescrita, por lo que el clínico deberá evaluar de forma individual la respuesta al tratamiento y la evaluación de la enfermedad<sup>118</sup>.

Recomendación N° 128 (grado de recomendación D) 100%  
 En las formas oligoarticulares, no existe ningún criterio claro de respuesta a anti-TNF, por lo que el clínico deberá evaluar individualmente al paciente y tener en cuenta el tipo de articulación afectada y el impacto que ésta produce en el sujeto para tomar decisiones.

Ref. 118 (4)

Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis Psoriásica. Reumatol Clin. 2011;7(3):179-188.

Ante la evidencia de una no obtención del objetivo terapéutico de un agente biológico tipo anti TNF, o la pérdida de su efecto, se recomienda cambiar de agente biológico tipo anti TNF<sup>159</sup>.

Recomendación N° 129 (grado de recomendación B) 100%  
 Cuando no se ha logrado el objetivo terapéutico o éste se ha perdido, se recomienda cambiar a otro anti-TNFa<sup>1</sup>.

Ref. 159 (2++)

Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis Psoriásica. Reumatol Clin. 2011;7(3):179-188.

*¿Cómo proceder ante una respuesta de remisión?*

Ante la respuesta de remisión completa al tratamiento, no existen evidencias que justifiquen un proceder concreto, respecto a si se debería disminuir la dosis de la terapia que se ha mostrado efectiva o sencillamente alargar los periodos de tratamiento, etc., por lo que los expertos consideran recomendable la toma de decisiones individualizada y controlada<sup>118</sup>.

Recomendación N° 130 (grado de recomendación D) 100%  
 No hay evidencia actual, en pacientes con AP que se encuentren en situación de remisión con TB que permita recomendar la reducción de dosis o alargamiento del periodo entre dosis. Se recomienda una toma de decisiones individualizada y controlada, sobre la base de la experiencia empírica de cada especialista.

Ref. 118 (4)

Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis Psoriásica. Reumatol Clin. 2011;7(3):179-188.

### 9.3.9.3 Situaciones específicas

*¿Cómo proceder ante pacientes con insuficiencia cardíaca?*

En pacientes psoriásicos con insuficiencia cardíaca, se deben extremar las precauciones ante la necesidad de administrar terapia con agentes biológicos, dado que en el caso de los anti TNFs, se ha demostrado que pueden agravar el cuadro clínico, obligando incluso a la suspensión del tratamiento. Ésta y otras prevenciones comentadas en el apartado general de este documento deben ser consideradas ante la necesidad de iniciar una terapia con agentes biológicos<sup>118</sup>.

Recomendación N° 131 (grado de recomendación C) 100%  
 En pacientes con AP y antecedentes de insuficiencia cardíaca (IC) o con clínica de IC se recomienda que se evite, en lo posible, la terapia con agentes biológicos y, en caso de iniciarse la misma, se deben extremar las condiciones de control para suspender la medicación ante cualquier síntoma de agudización de la IC.

Ref. 118 (4)

GUIPCAR Group. Clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain. Madrid: Spanish Society of Rheumatology; 2007 Mar. Actualización 2011.

*¿Cómo proceder ante la presencia de manifestaciones en piel y uñas?*

La aparición de una sintomatología compatible con la expresión dermatológica de la enfermedad psoriásica, debe anotarse en la hoja de seguimiento clínico del paciente, especificando de forma descriptiva la extensión y localización de la superficie de la piel afectada así como de la onicopatía observada, procediéndose a cuidados de carácter general y derivando al paciente a su dermatólogo para mejor control y tratamiento de estas manifestaciones clínicas<sup>118</sup>.

Recomendación N° 132 (grado de recomendación D) 100%  
 No se recomienda ningún instrumento concreto para la evaluación de la afectación cutánea y ungueal en la práctica diaria, pero se recomienda anotar la presencia o ausencia de onicopatía, y consultar con un dermatólogo en caso de duda.

Ref. 118 (4)

Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis Psoriásica. Reumatol Clin. 2011;7(3):179-188.

## 9.4 RECOMENDACIONES EN TERAPIA BIOLÓGICA PARA ESPONDILOARTRITIS (EsA)

### 9.4.1 Introducción

*¿Qué es la espondiloartritis (EsA)?*

La SER, en su edición de la ESPOGUÍA, ya estableció las diferencias y matices entre los términos que, con mayor frecuencia, se utilizan al referirse a la patología inflamatoria crónica de los tejidos blandos de inserción, periféricos a las articulaciones. En este documento seguiremos estos mismos criterios. Espondiloartritis (EsA) es el término más aceptado al referirse a enfermedades inflamatorias crónicas de las entesis, es decir, las zonas de inserción periarticular de tendones, fascias, ligamentos, etc., predominantemente de articulaciones del eje axial. Pueden acabar produciendo anquilosamiento, pérdida de la elasticidad y, en fases avanzadas, discapacidad funcional de las articulaciones, que puede llegar a ser severa e incapacitante.

Estas enfermedades se caracterizan por:

- Agregación familiar.
- Mecanismos patogénicos similares.
- Asociación con el HLA-B27.
- Asociación con infecciones generalmente del trato gastrointestinal o genitourinario.
- Afectación de la entesis (zona de inserción de tendones, fascias y ligamentos), tanto en articulaciones periféricas como en la columna vertebral).
- Síntomas y signos propios de la inflamación crónica periarticular.

*¿Qué enfermedades incluye el término espondiloartritis?*

**Espondilitis Anquilosante (EA)** es una enfermedad inflamatoria sistémica y crónica, de etiología desconocida y que afecta primordialmente al esqueleto axial y, específicamente, a las articulaciones sacroilíacas y la columna vertebral. Se relaciona estrechamente con la presencia en sangre del antígeno HLA-B27. El proceso inflamatorio, puede provocar una osificación condral y anquilosis fibrosa, en estadios avanzados, en aproximadamente el 30% de los pacientes afectados. Con menos frecuencia expresa afectación de las articulaciones periféricas y manifestaciones extraarticulares como la uveítis.

La **Espondiloartritis indiferenciada (ESI)** y la **Artritis Psoriásica (AP)**, son consideradas entidades de este grupo de forma genérica. La AP ya ha sido abordada en este documento y la ESI, será comentada tras referirnos de forma más específica a la EsA.

La espondiloartritis incluye otras formas más específicas como las **artritis reactiva (Are)**, la **artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal (EII)** y algunas formas de **artritis idopática juvenil**.

*¿Qué FAMES biológicas presentan indicación aprobada en nuestro SNS?*

Actualmente, 4 de estas terapias tienen indicación aprobada por las agencias reguladoras para el tratamiento de los síntomas y signos de la EsA activa refractaria a la terapia convencional. Estos agentes son los mismos que ya comentamos en el caso de la AP: infliximab (IFX), etanercept (ETN), adalimumab (ADA) y golimumab (GLM).

### 9.4.2 Evaluación clínica del paciente con artritis psoriásica

#### RESPONSABILIDAD PROFESIONAL

Dada la dificultad en el diagnóstico y el tratamiento, el manejo de estos pacientes debe ser realizado por médicos especializados en patología inflamatoria crónica del aparato músculo esquelético.

Recomendación N° 133 (grado de recomendación D) 100%  
 El panel considera que el tratamiento de esta enfermedad debe ser realizado por médicos que tengan experiencia con el uso de agentes biológicos y estén habituados al manejo de las enfermedades inflamatorias crónicas de naturaleza autoinmune y fármacos como los que se exponen en este documento.  
 Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis Psoriásica. Reumatol Clin. 2011;7(3):179-188.

La aparición de los agentes biológicos en el escenario terapéutico de estas enfermedades ha supuesto una puerta de esperanza para estos pacientes. Algunos investigadores a partir de su experiencia en práctica clínica habitual, apuntan la importancia de establecer un diagnóstico de certeza lo más pronto posible, al considerar determinante el inicio temprano del tratamiento, para frenar la progresión de la enfermedad de forma más efectiva<sup>160</sup>.

Recomendación N° 134 (grado de recomendación C) 100%  
 Se recomienda considerar el diagnóstico precoz de los pacientes con EsA una prioridad en la atención reumatológica.  
 Ref. 160 (2+)  
 Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis Psoriásica. Reumatol Clin. 2011;7(3):179-188.

Este objetivo requiere de la colaboración y formación por parte de los especialistas a los médicos de atención primaria.

#### EVALUACIÓN CLÍNICA: CRITERIOS GENERALES

*¿Qué criterios clínicos pueden aproximar el diagnóstico precoz de estas enfermedades?*

Establecer criterios clínicos generales que permitan la identificación precoz de estos pacientes es fundamental para alcanzar de forma efectiva en nuestro SNS, el diagnóstico en fases precoces de la enfermedad. Recientemente, expertos del "ASessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) international working group", han seleccionado los criterios que mejor definen el dolor lumbar inflamatorio para ayudar a los médicos de atención primaria, en la identificación y derivación al especialista en fases más precoces de la enfermedad<sup>161</sup>.

Recomendación N° 135 (grado de recomendación D/✓) 100%  
 Se recomienda definir **dolor lumbar inflamatorio** si se cumplen  $\geq 4$  de los siguientes criterios en pacientes con dolor lumbar de más de 3 meses:  
 1. Aparición anterior a los 40 años.  
 2. Comienzo insidioso.  
 3. Mejoría con el ejercicio.  
 4. No mejoría con el reposo  
 5. Dolor nocturno.  
 Ref. 161 (4)  
 Recomendación publicada previamente en:  
 ESPOGUÍA. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. Sociedad Española de Reumatología. 2009.

Otros aspectos a considerar en la orientación diagnóstica precoz de estas enfermedades, son la presencia en sangre de antígeno HLA-B27 (se asocia a un 90% de las EA y a un 70% de la ESI), o la expresión clínica de uveítis anterior aguda.

Algunas experiencias con técnicas de la imagen se están mostrando útiles en el diagnóstico precoz, aunque aún existe poca evidencia científica para consolidar su uso como un referente. Estas pruebas, como la resonancia magnética y la ecografía, objetivan las entesitis.

La entesitis es muy frecuente en las EsA y puede estar presente en fases precoces. La ecografía de alta resolución permite una visualización muy detallada de las mismas, incluso permite detectar alteraciones en las entesitis asintomáticas desde el punto de vista clínico y de exploración<sup>162,163</sup>. Desde el punto de vista diagnóstico de las EsA, un estudio español demostró la validez de un **índice entesítico ecográfico (MASEI)** para la evaluación de las entesitis con fines diagnósticos<sup>164</sup>.

Recomendación N° 136 (grado de recomendación B) 100%  
En pacientes con alta sospecha de EsA y duda diagnóstica (incluyendo radiografía simple sin alteraciones sugestivas, HLA-B27 y otros parámetros clínicos) se puede recomendar la realización de un estudio ecográfico por manos expertas, en el que se valore tanto el número como el grado de afectación de las entesitis.  
Ref. 162-164 (II)  
ESPOGUÍA. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. Sociedad Española de Reumatología. 2009.

*¿Qué aportan las tecnologías de la imagen al diagnóstico precoz?*

No se recomiendan el uso de la tomografía axial computarizada, así como la gammagrafía ósea, como pruebas de referencia en el diagnóstico precoz de las EsA. Sin embargo, en situaciones concretas, puede ser útil el uso de la resonancia magnética (RM), dado que permite visualizar precozmente las lesiones inflamatorias de las sacroilíacas y de las estructuras vertebrales. Los expertos recomiendan obtener imágenes con alta resolución (matriz de imagen de 512 píxeles, espesor de corte 3 ó 4 mm) e incluir secuencias con supresión de grasa como la secuencia *short tau inversión recovery* (STIR) y, eventualmente, las secuencias en T1 con inyección de gadolinio<sup>165</sup>.

Actualmente, todavía hay pocos datos acerca del valor diagnóstico de la RM para el diagnóstico precoz de las EsA. Se han publicado 2 pequeños estudios de cohortes prospectivas que incluyeron pacientes con lumbalgia inflamatoria. En ambos se utilizó la misma técnica de STIR. Uno de ellos presenta importantes sesgos metodológicos ya que se evalúa la sacroiliteitis mediante radiografía convencional con los criterios modificados de Nueva York, por lo que sus resultados no son del todo fiables<sup>166</sup>. En el segundo<sup>167</sup> se utiliza un *score* (*Leeds score system*) validado para detectar edema óseo, que es un signo de inflamación aguda. En este estudio se sugiere que una sacroiliteitis grave al inicio en pacientes HLA-B27 positivos es muy específico pero menos sensible para el desarrollo posterior de EA, con una razón de verosimilitud positiva de 8.

Recomendación N° 137 (grado de recomendación B) 100%  
Sólo las alteraciones claramente ostensibles de inflamación aguda (edema/osteítis) de las sacro ilíacas en la RM deben de ser consideradas para el diagnóstico de EsA.  
En pacientes con alta sospecha de EsA y duda diagnóstica (incluyendo radiografía simple sin alteraciones sugestivas, HLA-B27 y otros parámetros clínicos) se puede recomendar la realización de una RM de sacro ilíacas.  
Ref. 165-167 (II)  
ESPOGUÍA. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. Sociedad Española de Reumatología. 2009.

### CRITERIOS DE CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA

Es conocida la amplia variabilidad en la que pueden expresarse clínicamente cuadros de sospecha de EsA y lo complejo que resulta establecer unos criterios diagnósticos consistentes, que se mantengan durante la progresión de la enfermedad. También conocemos la importancia de establecer unos criterios suficientemente sólidos para una adecuada toma de decisiones terapéutica. Es por ello que han sido muchas las propuestas de criterios diagnósticos que han permitido mejorar nuestro conocimiento sobre la expresión clínica de estas enfermedades.

*¿Qué son los criterios de Nueva York modificados?*

Es una formulación de criterios clínicos, orientada a conseguir un diagnóstico de certeza, que en su validación como instrumento diagnóstico, en práctica clínica habitual<sup>1</sup>, ha presentado una sensibilidad del 83% y una especificidad del 98%. Sin embargo, su uso en el diagnóstico precoz de estos pacientes se encuentra limitado, por la tardía presentación de aspectos clínicos como la limitación de la movilidad lumbar, la disminución de la expansión torácica y, fundamentalmente, por la tardía objetivación de las sacroiliteitis en la radiografía simple. Aunque esta inflamación constituye una expresión clínica que está presente en ocasiones de forma precoz, no se manifiesta radiológicamente en ocasiones hasta transcurridos periodos de 10 años<sup>168</sup> (Tabla 18).

Tabla 18
<b>Criterios de Nueva York modificados para el diagnóstico de la EA</b>
<b>1. Criterios clínicos</b>
a) Dolor lumbar y rigidez >3 meses de duración que mejora con el ejercicio pero no se alivia con el reposo
b) Limitación de movimientos de la columna lumbar en plano sagital y frontal
c) Limitación de la expansión torácica con respecto a los valores normales corregidos para edad y sexo*
<b>2. Criterio radiológico</b>
a) Sacroiliteitis bilateral de al menos grado 2 o unilateral grado 3-4

**Interpretación:** Se establece el diagnóstico de EA si se cumple el criterio radiológico y al menos uno de los clínicos.

\*: <2,5 centímetros.

Recomendación N° 138 (grado de recomendación D) 100%  
A pesar de sus limitaciones para el diagnóstico precoz, se recomienda utilizar los criterios de Nueva York modificados para establecer el diagnóstico de la EA.  
Ref. 168 (4)  
ESPOGUÍA. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. Sociedad Española de Reumatología. 2009.

¿Qué son los criterios de Amor y de la ESSG?

Con el objetivo de superar las limitaciones de los criterios de Nueva York, respecto al diagnóstico en fases precoces de estas enfermedades, se propusieron nuevos criterios a validar, entre ellos los criterios de Amor y los de la *European Study Spondylarthropathy Group* (ESSG) (Tablas 19 y 20). Ambas propuestas permiten una clasificación más temprana de la enfermedad.

Tabla 19	
Criterios de Amor para clasificación de las espondiloartritis (EsA)	
Criterios de clasificación	Puntos
<b>A. Signos clínicos, historia clínica</b>	
1. Dolor lumbar/dorsal nocturno, rigidez matutina lumbar/dorsal, o ambos	1
2. Oligoartritis asimétrica	2
3. Dolor difuso, no bien precisado, en regiones glúteas; dolor difuso en región glútea derecha o izquierda, alterno	1 ó 2
4. Dactilitis	2
5. Talalgia u otra entesopatía	2
6. Iritis	2
7. Antecedentes de uretritis gonocócica o cervicitis un mes antes del inicio de la artritis	1
8. Antecedentes de diarrea un mes antes del inicio de la artritis	1
9. Presencia o antecedente de psoriasis, balanitis, enteropatía crónica o todas ellas	2
<b>B. Signos radiológicos</b>	
10. Sacroileítis (si bilateral grado 2 o superior, unilateral grado 3 o superior)	3
<b>C. Predisposición genética</b>	
11. HLA-B27 positivo, antecedentes familiares de EA, síndrome de Reiter, psoriasis, uveítis, enteropatía	2
<b>D. Respuesta al tratamiento</b>	
12. Mejoría franca de los síntomas en 48 h con el empleo de AINE, racaída rápida (48 h) de las molestias con su interrupción, o ambos factores	2

**Interpretación:** Se diagnostica EsA si la suma de los puntos de los 12 criterios es  $\geq 6$  puntos.

**Abreviaturas:** EA: Espondilitis Anquilosante; AINE: antiinflamatorio no esteroideo.

Los criterios de la ESSG tienen un problema de validez en el seguimiento longitudinal. Un estudio español estableció que al cabo de cinco años, sólo el 53% de los casos previamente definidos con los criterios ESSG de EsA seguían siendo enmarcados en este grupo, por lo que actualmente no se consideran lo suficientemente consistentes<sup>158</sup>.

Tabla 20	
Criterios de clasificación para la espondiloartritis (EsA) del Grupo Europeo de Estudio de las EsA (ESSG)	
Criterios de clasificación	
<b>1. Dolor lumbar inflamatorio o sinovitis y al menos uno de los siguientes:</b>	
a) Historia familiar positiva	
b) Psoriasis	
c) Enfermedad inflamatoria intestinal	
d) Uretritis/cervicitis/diarreas agudas en el mes anterior al inicio de la artritis	
e) Dolor en las regiones glúteas alternante	
f) Entesopatía	
g) Sacroilitis	

**Interpretación:** Se diagnostica EsA si se cumple el primer criterio y al menos uno de los restantes (a-g).

Recomendación N° 139 (grado de recomendación B)	100%
No se recomiendan los criterios de ESSG ni los de Amor para la clasificación de las EsA.	
Ref. 158 (II)	
ESPOGUÍA. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. Sociedad Española de Reumatología. 2009.	

¿Qué criterios son los más aconsejables para establecer el diagnóstico de EsA axial?

El grupo *Ankylosing Spondylitis Assessment Study* (ASAS) estableció unos criterios de clasificación de EsA axial, para pacientes con dolor lumbar de más de 3 meses de evolución y edad de inicio <45 años (Tabla 21), a partir de los que se clasifica como EsA axial si se cumple el criterio de sacroilitis en imagen, y al menos uno de los criterios clínicos, o bien, si el criterio de HLA-B27 positivo se asocia al menos a 2 criterios clínicos. Se considera lumbalgia inflamatoria en pacientes con dolor lumbar crónico (>3 meses) si se cumplen al menos 4 de las siguientes condiciones<sup>168</sup>:

- 1) Edad de inicio <40 años.
- 2) Inicio insidioso.
- 3) Mejoría con el ejercicio.
- 4) No mejoría con el reposo.
- 5) Dolor nocturno (con mejoría tras levantarse).

Tabla 21
Criterios de clasificación de la espondiloartritis (EsA) axial del grupo ASAS ( <i>Ankylosing Spondylitis Assessment Study</i> )
Criterios de clasificación de EsA axial en pacientes con dolor lumbar >3 meses de evolución y edad de inicio <45 años
<b>A. Criterios clínicos</b>
1. Lumbalgia inflamatoria
2. Artritis periférica (sinovitis activa presente o pasada diagnosticada por un médico)
3. Entesitis (entesitis en talón: presencia o historia de dolor espontáneo o tumefacción a la exploración en la inserción del tendón de Aquiles o fascia plantar en el calcáneo)
4. Dactilitis (presencia o historia de dactilitis diagnosticada por un médico)
5. Buena respuesta a AINE (franca mejoría o desaparición del dolor lumbar a las 24-48 horas de la administración de dosis máximas de un AINE)
6. Historia familiar (presencia familiar de primer o segundo grado de cualquiera de: EA, psoriasis, uveítis, Are, EII)
7. Uveítis anterior (presencia o historia de uveítis anterior confirmada por un oftalmólogo)
8. Psoriasis (presencia o historia de psoriasis diagnosticada por un médico)
9. EII (presencia o historia de enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa diagnosticada por un médico)
10. HLA-B27 (text positivo utilizando técnicas de laboratorio estándar)
11. Aumento de PCR (PCR elevada en presencia de dolor lumbar, y tras exclusión de otras causas de elevación de PCR)
<b>B. Sacroilitis en imagen</b>
1. Sacroilitis (radiológica, RM): sacroilitis definitiva de acuerdo con los criterios Nueva York modificados o inflamación aguda en RM (altamente sugestiva de sacroilitis)
<b>C. Predisposición genética</b>
1. HLA-B27 positivo

Recomendación N° 140 (grado de recomendación B)	100%
Se recomienda seguir los criterios del grupo ASAS para el diagnóstico de EsA axial.	
	Ref. 168 (II)
ESPOGUÍA. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. Sociedad Española de Reumatología. 2009.	

¿Qué criterios son los más aconsejables para establecer el diagnóstico de artritis reactiva (Are)?

Se recomienda para el diagnóstico de la artritis reactiva (Are), la consideración de los criterios de Berlín 1999 (Tabla 22), por la que se establecen los criterios de probabilidad diagnóstica<sup>169</sup>.

Tabla 22
Criterios diagnósticos de artritis reactiva (Are) de Berlín 1999
<b>Criterios mayores:</b>
1. Artritis (2 de 3) Asimétrica, mono u oligoartritis, en miembros inferiores
2. Clínica de infección previa (1 de 2)
a. Enteritis (diarrea de al menos un día de duración, y de 3 días a 6 semanas antes de la artritis).
b. Uretritis (disuria/secreción de al menos un día de duración, y de 3 días a 6 semanas antes de la artritis).
<b>Criterios menores:</b>
1. Evidencia de infección desencadenante (1 de 3)
a. Coprocultivos, positivos para enterobacterias relacionadas con las Ares ( <i>salmonella enteritidis</i> , <i>Shigella flexneri</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Campylobacter jejuni</i> ).
b. Detección de <i>Chlamydia trachomatis</i> en orina de la mañana, líquido cefaloraquídeo o en exudado uretral/cervical.
c. Considerar como causa de artritis reactiva posible en casos de antecedentes de infección por <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i> , <i>mycoplasma hominis</i> , <i>Clostridium difficile</i> .
2. Evidencia de infección sinovial persistente (inmonohistología) con detección de PCR para <i>Chlamydia trachomatis</i>
<b>Are probable:</b> 2 criterios mayores ó 1 criterio mayor + 1 menor
<b>Are definida:</b> 2 criterios mayores + 1 menor
<b>Criterios de exclusión:</b> Se deben excluir otras enfermedades reumáticas definidas mediante historia clínica y exámenes complementarios específicos

Recomendación N° 141 (grado de recomendación B)	100%
Se recomienda seguir los criterios de Berlín 1999 para el diagnóstico de Are.	
	Ref. 169 (II)
ESPOGUÍA. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. Sociedad Española de Reumatología. 2009.	

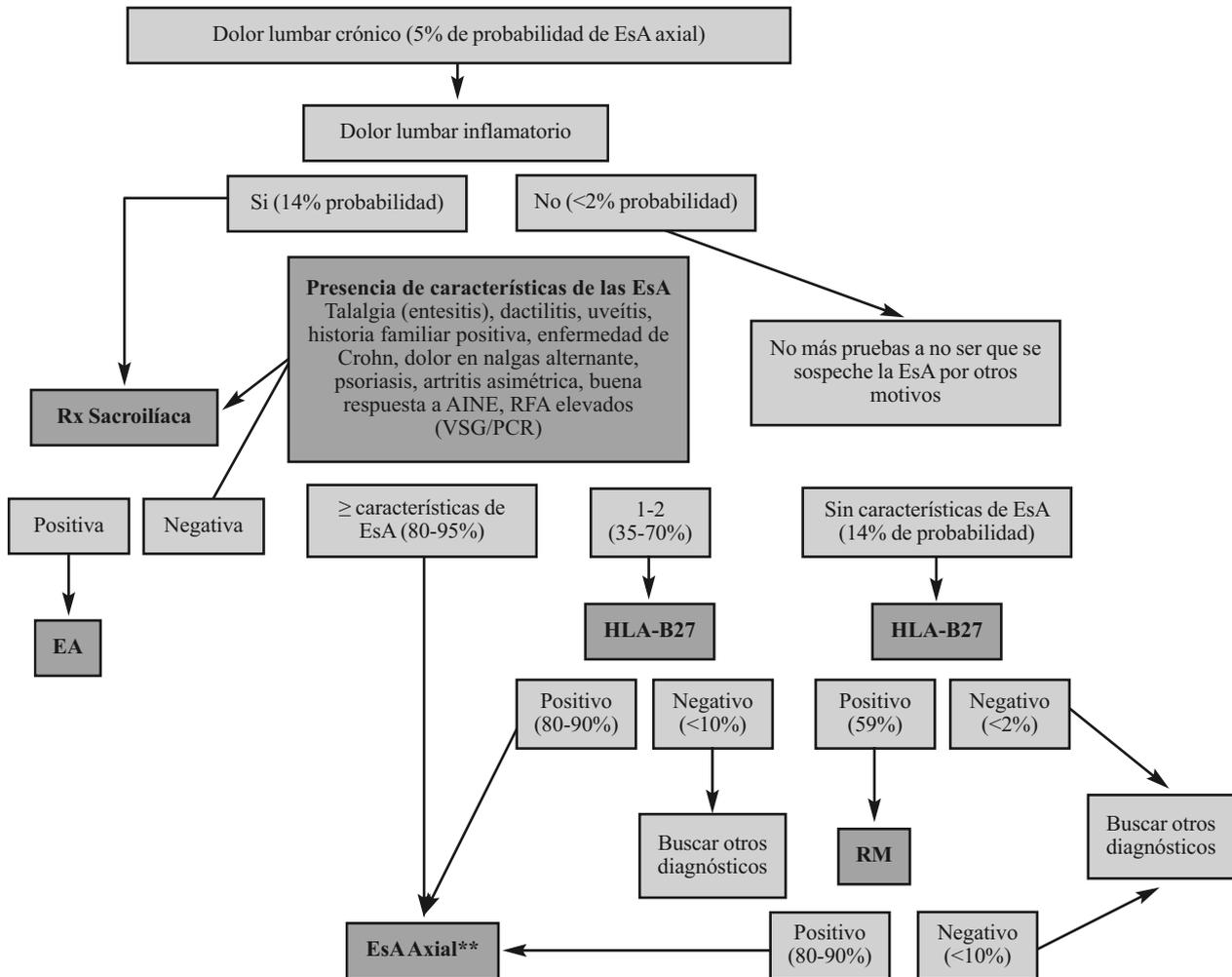
¿Cómo alcanzar el diagnóstico de definitivo de EsA?

Hay pacientes que pueden tardar incluso años en tener un diagnóstico definitivo de EA. Por ello, se ha sugerido que se denomine "EsA axial", a los pacientes con EsA y afectación predominantemente axial, independientemente de que tengan o no sacroilitis radiológica definitiva (para cumplir criterios de EA u otra EsA). Y, al subgrupo de pacientes con EsA axial que no tienen (al menos todavía) sacroilitis radiológica definitiva, "EsA axial preradiológica".

Siguiendo el método epidemiológico (basado en estudios de prevalencia y probabilidad para desarrollar una enfermedad) se ha generado un algoritmo diagnóstico (Figura 6) que ayuda a identificar pacientes con EsA axial en aquellas poblaciones con dolor lumbar crónico<sup>169,170</sup>.

Árbol de decisión para el diagnóstico de EsA axial (y sus probabilidades)\*

Figura 6



\*: El punto de partida es la presencia de dolor lumbar inflamatorio en pacientes con lumbalgia crónica. En general se sugiere una probabilidad del 90% para hacer el diagnóstico definitivo de EsA axial.

\*\*.: Si la probabilidad es >90% se considera que el diagnóstico de EsA axial es definitivo. Si está en el 80-90% como probable.

Recomendación N° 142 (grado de recomendación B) 100%  
 Se recomienda utilizar el árbol de decisión probabilístico de EsA, en aquellos casos con dolor lumbar crónico en los que resulta complejo establecer un diagnóstico.  
 Ref. 169-170 (II)  
 ESPOGUÍA. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. Sociedad Española de Reumatología. 2009.

EVALUACIÓN DE LA SITUACIÓN CLÍNICA INICIAL DE UN PACIENTE CON EsA

Conocidos los criterios más aceptados para la identificación y seguimiento de estos pacientes, se establecen unas recomendaciones útiles en la evaluación de la situación clínica del paciente con EsA.

¿Cómo abordaremos la evaluación clínica de un paciente con la sospecha diagnóstica de EsA?

En términos generales, la evaluación inicial de estos pacientes debe recoger indicadores de actividad inflamatoria, funcionalidad, daño articular específico y, si procediera, también indicadores de toxicidad y respuesta al tratamiento<sup>168</sup>.

Recomendación N° 143 (grado de recomendación D) 100%  
 Se recomienda que la primera evaluación de un enfermo con sospecha de EsA debe incluir: historia clínica, exploración física, análisis de laboratorio (al menos: hemograma, bioquímica, VSG, PCR, inmunología), estudio radiológico, una evaluación del pronóstico y del tratamiento (si es que está pautado).  
 Ref. 168 (4)  
 ESPOGUÍA. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. Sociedad Española de Reumatología. 2009.

En lo que respecta a la historia clínica de los pacientes con EsA:

Recomendación N° 144 (grado de recomendación D) 100%  
 Se recomienda que la historia clínica de los pacientes con EsA deberá incluir: antecedentes familiares y personales, datos sociodemográficos, historia previa de la enfermedad, sintomatología actual y tratamientos (previos y concomitantes).  
 Ref. 168 (4)  
 ESPOGUÍA. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. Sociedad Española de Reumatología. 2009.

*¿Cómo abordaremos la exploración física de un paciente con la sospecha diagnóstica de EsA?*

En los pacientes con EsA la exploración física, además del examen general por órganos y aparatos, deberá incluir los parámetros clínico-epidemiológicos generales y una evaluación detallada del aparato locomotor, es decir, la situación del eje esquelético axial afectado, la identificación de las articulaciones afectadas y la afectación de las entesis y dactilitis<sup>168</sup>.

Recomendación N° 145 (grado de recomendación D) 100%  
 En todos los pacientes con sospecha de EsA se deberá explorar la columna cervical, dorsal y lumbar para detectar la presencia de dolor a la palpación/movilización, tono de la musculatura paravertebral, tumefacción o deformidades, siendo especialmente relevante la correcta evaluación de la movilidad espinal.  
 Ref. 168 (4)  
 ESPOGUÍA. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. Sociedad Española de Reumatología. 2009.

Evaluación de la actividad inflamatoria:

Recomendación N° 146 (grado de recomendación D) 100%  
 Para evaluar la actividad inflamatoria, se recomienda hacer: valoración del dolor espinal (global y nocturno), valoración global del paciente (VGP), valoración global del médico (VGM), recuento de articulaciones tumefactas y entesopatías (incluyendo la dactilitis), y reactantes de fase aguda (VSG, PCR).  
 Se recomienda realizar la VGP y la VGM mediante una escala horizontal de 10 cm dividida en 10 segmentos iguales de 1 cm, en la que las mediciones se acompañen de descriptores numéricos del 0 al 10, con indicadores en los extremos que marquen "No activa" (0) y "Muy activa" (10).  
 Ref. 168 (4)  
 ESPOGUÍA. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. Sociedad Española de Reumatología. 2009.

Evaluación del dolor percibido:

Recomendación N° 147 (grado de recomendación D) 100%  
 Se recomienda evaluar el dolor espinal (tanto global como nocturno por separado) mediante una escala horizontal de 10 cm dividida en 10 segmentos iguales de 1 cm, en la que las mediciones se acompañen de descriptores numéricos del 0 al 10, con indicadores en los extremos que marquen "Ningún dolor" (0) y "Máximo dolor" (10).  
 Ref. 168 (4)  
 ESPOGUÍA. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. Sociedad Española de Reumatología. 2009.

Evaluación del perfil analítico general:

Recomendación N° 148 (grado de recomendación D) 100%  
 Se recomienda incluir en la analítica de la primera evaluación de los pacientes con EsA: un hemograma completo, bioquímica básica que incluya perfil hepático (GOT, GPT, GGT, fosfatasa alcalina, albúmina), función renal (urea y creatinina), calcio, reactantes de fase aguda (VSG, PCR), análisis de orina elemental con sedimento, FR, ANA y HLA-B27.  
 Ref. 168 (4)  
 ESPOGUÍA. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. Sociedad Española de Reumatología. 2009.

Evaluación radiológica inicial:

Recomendación N° 149 (grado de recomendación D) 100%  
 El examen radiológico básico inicial debe incluir radiografías simples (rayos X) cuya localización variará en función de la EsA de base y que incluyen: AP de pelvis (articulaciones sacroilíacas y caderas), AP y lateral de columna vertebral en sus tres segmentos, tórax y articulaciones periféricas afectadas.  
 Ref. 168 (4)  
 ESPOGUÍA. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. Sociedad Española de Reumatología. 2009.

Evaluación pronóstica:

Recomendación N° 150 (grado de recomendación D) 100%  
 Se recomienda realizar una evaluación del pronóstico del paciente con EsA que debe incluir factores sociodemográficos, socioeconómicos y laborales, marcadores genéticos (si es accesible), factores dependientes de la enfermedad, tratamiento y factores psicológicos.  
 Ref. 168 (4)  
 ESPOGUÍA. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. Sociedad Española de Reumatología. 2009.

**EVALUACIONES CLÍNICAS ESPECÍFICAS PARAMÉTRICAS**  
*¿Cuál es la utilidad de las evaluaciones clínicas específicas en pacientes con la sospecha diagnóstica o diagnóstico de EsA?*

Las evaluaciones específicas paramétricas son instrumentos de evaluaciones clínicas diseñadas para identificar las manifestaciones clínicas más relevantes y, en particular, el estado de las articulaciones a nivel de actividad inflamatoria, afectación funcional y lesión estructural que permiten determinar mediciones de severidad de la enfermedad crónica y proporcionar la toma de decisiones en el ámbito terapéutico y rehabilitador. Estos instrumentos cuentan el número de articulaciones afectadas, el estado de las entesis y dactilitis, establecen medidas sobre el grado de tumefacción e inflamación de las mismas, miden la movilidad y definen el proceso como agudo o crónico<sup>168</sup>.

Recomendación N° 151 (grado de recomendación D/√) 100%  
 Se recomienda el uso de instrumentos clínico específicos paramétricos, que permitan el registro del nº de articulaciones inflamadas, describan las lesiones estructurales y el grado de limitación funcional y movilidad preservada, para garantizar un mejor seguimiento clínico y terapéutico de los pacientes.  
 Ref. 168 (4)  
 ESPOGUÍA. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. Sociedad Española de Reumatología. 2009.

Se recomiendan el uso de instrumentos específicos paramétricos:

Recomendación N° 152 (grado de recomendación D/✓) 100%  
 Se recomienda el uso de instrumentos clínico específicos paramétricos, como son el BASDAI, para la valoración global de la enfermedad y el BASFI, como instrumento de la evaluación de la función física de estos pacientes.  
 Ref. 168 (4)  
 ESPOGUÍA. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. Sociedad Española de Reumatología. 2009.

Recientemente se ha desarrollado el índice ASDAS, una nueva herramienta para la valoración de la actividad de la enfermedad en pacientes con EA que incluye parámetros analíticos como la PCR con el fin de mejorar la veracidad y discriminar entre alta y baja actividad Figuras 7 y 8. Su uso está siendo validado en diferentes cohortes de pacientes con EA<sup>171</sup>.

*¿Utilidad de las evaluaciones en la calidad de vida de estos pacientes?*

Aspectos más subjetivos y cotidianos de la evaluación del paciente se pueden registrar mediante la utilización de cuestionarios de calidad de vida de carácter genérico, es decir, cuestionarios validados en nuestro estado y para la lengua castellana, que miden el impacto en términos de calidad de vida de las dimensiones generales en la vida de cualquier persona. Otros cuestionarios se han diseñado de forma más específica y han sido validados para medir dimensiones de la calidad de vida de los pacientes que podrían ser afectadas de forma específica por las características patogénicas de la enfermedad analizada<sup>168</sup>.

Recomendación N° 153 (grado de recomendación D) 100%  
 Cuando proceda, se recomienda la evaluación de la calidad de vida de los pacientes con EsA, mediante la utilización de cuestionarios genéricos validados como el SF-12, o específicos como el ASQoL o el PsAQoL.  
 Ref. 168 (4)  
 ESPOGUÍA. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. Sociedad Española de Reumatología. 2009.

**COMORBILIDAD. ACTITUDES ESPECÍFICAS**

Es reconocida la sinergia, tanto positiva como negativa, que el proceso inflamatorio puede desarrollar sobre la comorbilidad propia de pacientes con EsA. La actividad inflamatoria influye en una mayor o menor severidad de las comorbilidades y éstas agravan el pronóstico del paciente. Es por ello que es muy recomendable que el reumatólogo vigile y controle la comorbilidad asociada a las EsA, para lo que es conveniente contar con la colaboración del médico de AP y, en caso necesario, con la ayuda de otros especialistas e, incluso, procurar la participación activa del propio enfermo.

*¿Cómo manejar la comorbilidad con la osteoporosis de estos pacientes?*

En los pacientes con EsA es importante considerar la posibilidad de desarrollar una osteoporosis. Ambos procesos crónicos pueden influirse negativamente en su evolución a largo plazo, por lo que las actitudes preventivas a partir del diagnóstico de una de estas entidades, serán importantes para determinar un plan preventivo que retrase o evite la comorbilidad de ambas, para una más óptima evolución global del paciente<sup>168</sup>.

Figura 7

**BASDAI (versión española) utilizando una escala con descriptores numéricos**

Por favor, marque con una X el recuadro que representa su respuesta. Las siguientes preguntas se refieren a cómo se ha sentido usted en la ÚLTIMA SEMANA:

**1. Fatiga:** ¿Cuánta fatiga o cansancio ha tenido usted?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ninguna					Muchísima					

**2. Dolor espinal:** ¿Cuánto dolor ha tenido usted en cuello, espalda o caderas debido a su espondilitis?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ninguno					Muchísimo					

**3. Artritis periférica:** ¿Cuánto dolor o inflamación ha tenido usted en las otras articulaciones (sin contar cuello y espalda)?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ninguno					Muchísimo					

**4. Entesitis:** ¿Cuánto malestar ha tenido usted en las partes de su cuerpo que le duelen al tocarlas?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ninguno					Muchísimo					

**5. Intensidad de la rigidez matutina:** ¿Cuánta rigidez matutina ha tenido usted al despertarse?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ninguna					Muchísima					

**6. Duración de la rigidez matutina:** ¿Cuánto tiempo le dura la rigidez matutina desde que se levanta?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0 horas	Media hora		1 hora			1 h y 1/2		2 h o más		

Recomendación N° 154 (grado de recomendación D) 100%  
 Se recomienda tener muy presente la posibilidad de desarrollar osteoporosis en los enfermos con EsA y valorar la necesidad de pruebas diagnósticas adicionales para su diagnóstico y evaluación según los factores de riesgo y las características clínicas de cada caso. Dado que la interpretación de la densitometría mineral ósea lumbar puede verse dificultada por la presencia de calcificaciones en las entesis espinales, se recomienda valorar la densitometría de cadera en este caso.  
 Ref. 168 (4)  
 ESPOGUÍA. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. Sociedad Española de Reumatología. 2009.

*¿Cómo manejar la comorbilidad cardiovascular de estos pacientes?*

En estos pacientes es importante actuar preventivamente en todos los factores de riesgo cardiovascular que se identifiquen, dadas las necesidades habituales de terapia antiinflamatoria, que podría comprometer la salud del paciente<sup>168</sup>.

Recomendación N° 155 (grado de recomendación D/✓) 100%  
 Se recomienda tener muy presente el control de los factores de riesgo cardiovascular en los enfermos con EsA, así como la adecuación de las terapias antiinflamatorias.  
 Ref. 168 (4)  
 ESPOGUÍA. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. Sociedad Española de Reumatología. 2009.

**9.4.3 Objetivo de la terapia biológica en EsA**

El tratamiento de la EsA debe ajustarse a las manifestaciones clínicas y severidad con que se expresa la enfermedad. El tratamiento de primera línea lo constituyen los AINE, que frecuentemente se complementan con analgésicos para un adecuado control del dolor. Las particularidades de la respuesta determinarán el mejor tipo de AINE en cada caso y la necesidad de mantener un régimen continuo de administración del mismo. Existen evidencias que apuntan a una disminución de la progresión radiológica del daño estructural, sin claro aumento de la toxicidad con respecto al tratamiento a demanda<sup>172</sup>. La terapia biológica se prescribe por el reumatólogo, en pacientes que presentan signos de mal pronóstico o no respuesta a los AINE.

Existen evidencias que apuntan a una disminución de la progresión radiológica del daño estructural en la administración en régimen continuo de AINE, sin claro aumento de la toxicidad con respecto al tratamiento a demanda.  
 Ref. 172 (1+)

En los casos con afectación periférica inicialmente, ante la no respuesta a los AINE o bien ante la severidad del cuadro están indicados los FAME convencionales. Únicamente cuando éstos no responden adecuadamente, se inicia el tratamiento con terapia biológica.

*¿Qué FAMEs biológicos no convencionales presentan indicación aprobada en nuestro SNS?*

Actualmente, 4 de estas terapias biológicas no convencionales tienen indicación aprobada por las agencias reguladoras para el tratamiento de los síntomas y signos de la EsA activa refractaria a la terapia convencional. En el caso de los FAME no convencionales, todos los principios activos con indicación son agentes anti-TNF $\alpha$ . Estos agentes son los mismos que ya comentamos en el caso de la AP: infliximab (IFX), etanercept (ETN), adalimumab (ADA) y golimumab (GLM).

*¿Cuál es el objetivo de la terapia biológica en los pacientes con EsA?*

La terapia biológica se suma al objetivo terapéutico general en los pacientes con EsA, es decir, la remisión de la enfermedad o, en su defecto, la reducción a un mínimo de actividad inflamatoria y clínica, entendiéndose ésta como la que correspondería idealmente a un BASDAI  $\leq 2$  y una VGP  $< 2$ , lo que sería indicativo de prácticamente la ausencia de dolor y rigidez articular<sup>168</sup>. En el caso del índice ASDAS, por debajo de 1,3 se considera enfermedad inactiva.

Recomendación N° 156 (grado de recomendación D) 100%  
 El objetivo del tratamiento ante las EsA es la remisión de la enfermedad o, en su defecto, reducir al mínimo la actividad inflamatoria para alcanzar una mejoría significativa de los síntomas y signos (inflamación articular, dolor, rigidez axial y periférica, etc.), preservar la capacidad funcional, mantener una buena calidad de vida y control del daño estructural.  
 Ref. 168 (4)  
 ESPOGUÍA. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. Sociedad Española de Reumatología. 2009.

Figura 8

**BASFI (versión española) utilizando una escala con descriptores numéricos**

Por favor, marque con una X el recuadro que mejor representa su respuesta a estas actividades, mientras más a la izquierda quiere decir que le resulta FÁCIL realizar la actividad y mientras más a la derecha significa que le resulta DIFÍCIL o incluso IMPOSIBLE realizar dicha actividad. Todas las preguntas se refieren a la ÚLTIMA SEMANA:

1. Ponerse los calcetines (o medias) sin ayuda  

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fácil					Imposible					
2. Recoger un bolígrafo del suelo sin ayuda, inclinándose hacia delante (doblando la cintura)  

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fácil					Imposible					
3. Coger de una estantería un objeto situado por encima de su cabeza, sin ayuda  

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fácil					Imposible					
4. Levantarse de una silla sin apoyar las manos ni utilizar ninguna otra ayuda  

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fácil					Imposible					
5. Estar acostado sobre su espalda y levantarse del suelo sin ayuda  

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fácil					Imposible					
6. Estar a pie firme durante 10 minutos, sin apoyarse en nada y no tener molestias  

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fácil					Imposible					
7. Subir 12-15 escalones poniendo un pie en cada escalón, sin agarrarse al pasamanos y sin usar bastón o muletas  

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fácil					Imposible					
8. Mirarse un hombro girando solo el cuello (sin girar el cuerpo)  

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fácil					Imposible					
9. Realizar actividades que supongan esfuerzo: ejercicios, deporte, jardinería  

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fácil					Imposible					
10. Realizar actividades que requieran dedicación plena todo el día (en casa o en el trabajo)  

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fácil					Imposible					

¿Cómo evaluamos la respuesta al tratamiento en los pacientes con EsA?

A partir de la definición de objetivo terapéutico, es conveniente estimar algunos criterios que permiten matizar su respuesta en el transcurrir del plan terapéutico<sup>168</sup>.

Recomendación N° 157 (grado de recomendación D) 100%  
 Se considerará que un paciente con EsA y afectación axial responde a anti-TNF $\alpha$  si tras 3-4 meses de tratamiento se consigue la remisión de la enfermedad o se produce una disminución relativa del BASDAI del 50% (o una disminución absoluta de 2 puntos respecto a los valores previos) y una disminución relativa del 50% (o absoluta de 2 puntos respecto a los valores previos) en al menos uno de los siguientes: VGP, dolor axial nocturno (si ambos eran >4 previo al tratamiento), o disminución de VSG y/o PCR (si previamente estaban elevadas).

Ref. 168 (4)

ESPOGUÍA. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. Sociedad Española de Reumatología. 2009.

Las condiciones en las que se estima la respuesta terapéutica también varían en función de la forma clínica de la EsA. En el caso de la EsA con afectación poliarticular periférica se recomienda considerar los siguientes criterios (Figura 9).

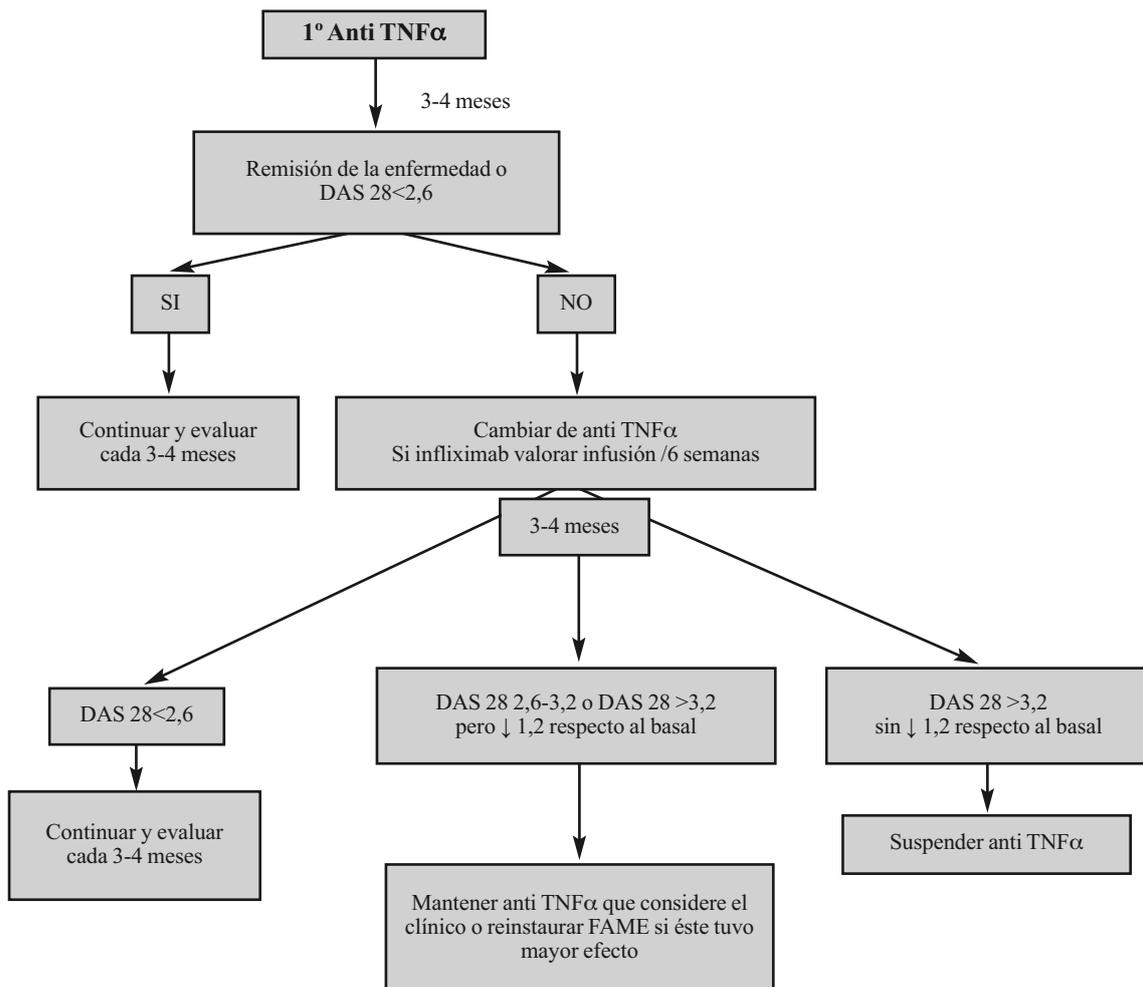
Recomendación N° 158 (grado de recomendación D) 100%  
 En las EsA y afectación poliarticular periférica, el paciente con un anti-TNF $\alpha$  deberá conseguir la remisión clínica (DAS28 <2,6) o, al menos, reducir su actividad inflamatoria hasta un DAS 28 <3,2. En casos en los que éste no se alcance, se aceptaría como suficiente un descenso del DAS de 1,2 (desde el nivel previo), para mantener el tratamiento con el anti-TNF $\alpha$  que el clínico considere de elección, salvo que alguno de los tratamientos no biológicos previamente utilizados hubiera sido más efectivo, en cuyo caso se recomienda valorar su reinstauración.

Ref. 168 (4)

ESPOGUÍA. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. Sociedad Española de Reumatología. 2009.

Figura 9

**Monitorización de los anti-TNFs en las forma poliarticulares**



Abreviaturas: FAME: fármaco modificador de la enfermedad

Sobre las bases conceptuales de respuesta terapéutica en las formas de EsA periférica, podemos considerar las siguientes definiciones de remisión de la enfermedad, actividad de la enfermedad y menor actividad clínica posible.

Recomendación N° 159 (grado de recomendación D) 100%  
Se recomienda utilizar las siguientes definiciones a la hora de evaluar la respuesta a un tratamiento.  
• **Remisión de la enfermedad:** ausencia de síntomas, signos y cualquier otro dato indicativo de actividad de la EsA.  
• **Actividad de la enfermedad:** en las formas axiales, la presencia a los 3-4 meses de un BASDAI  $\geq 4$  y al menos uno de: VGP  $>4$ , dolor espinal nocturno  $>4$ , aumento de reactantes de fase aguda. En las formas periféricas, la persistencia de artritis y/o entesitis en  $\geq 1$  localización y al menos uno de: VGP  $>4$ , aumento de reactantes de fase aguda.  
• **Menor actividad clínica posible:** BASDAI  $\leq 2$ , VGP  $<2$ , alternativamente BASDAI, VGP y dolor espinal nocturno  $< 4$ .  
Ref. 168 (4)  
ESPOGUÍA. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. Sociedad Española de Reumatología. 2009.

#### 9.4.4 Criterios de elección de la terapia biológica en pacientes con EsA

*¿Cuándo se considera iniciar la terapia biológica con anti-TNF $\alpha$ ?*

La terapia biológica se prescribe por el reumatólogo, en pacientes que presentan signos de mal pronóstico o no respuesta al tratamiento de primera línea con AINE<sup>168</sup>.

Recomendación N° 160 (grado de recomendación D) 100%  
Se recomienda valorar el uso de anti-TNF $\alpha$  en pacientes con EsA refractarios a AINE. Su elección la prescribe el reumatólogo, en función de su criterio y de las circunstancias particulares de cada paciente.  
Ref. 168 (4)  
ESPOGUÍA. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. Sociedad Española de Reumatología. 2009.

*¿Qué criterios deben considerarse para iniciar la terapia biológica con anti-TNF $\alpha$ ?*

El criterio dependerá en gran medida de la forma clínica en la que se exprese la EsA. En los pacientes con EsA de predominio axial (Figura 10).

Recomendación N° 161 (grado de recomendación D) 100%  
En los pacientes con EsA de predominio axial, están indicados los anti-TNF $\alpha$  si, a los 3 meses de tratamiento con AINE, persiste un BASDAI  $\geq 4$  junto con al menos uno de los siguientes criterios: a) VGP  $\geq 4$ ; b) dolor nocturno  $\geq 4$ ; c) elevación de los reactantes de fase aguda (RFA). En cualquier caso, es fundamental la opinión de un reumatólogo o médico experto en EsA.  
Ref. 168 (4)  
ESPOGUÍA. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. Sociedad Española de Reumatología. 2009.

En la EsA de predominio periférico (Figura 11).

Recomendación N° 162 (grado de recomendación D) 100%  
En las formas periféricas de las EsA, están indicados los anti-TNF $\alpha$  si, a pesar de tratamiento con al menos 2 AINE, SSZ (EA y AP), u otros FAME (AP) y tratamientos locales, persisten durante más de 3-4 meses artritis, o entesitis, además de una VGP  $\geq 4$  y/o una VSG/PCR elevados, y en las formas poliarticulares puras, si el paciente presenta un DAS-28  $\geq 3,2$ .  
Ref. 168 (4)  
ESPOGUÍA. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. Sociedad Española de Reumatología. 2009.

Formas oligoarticulares-poliarticulares (Figura 12).

Recomendación N° 163 (grado de recomendación A) 100%  
Se recomienda el uso de cualquiera de los anti-TNF $\alpha$ , con indicación en EsA, en pacientes que expresen una EsA refractaria a AINE y a otros tratamientos sintomáticos (analgésicos, infiltraciones locales de glucocorticoides), en las formas axiales y aquéllos que expresen resistencia a los AINE, FAMEs convencionales y tratamientos sintomáticos (analgésicos, infiltraciones locales de GC, sinovioectomías) en las formas periféricas.  
Ref. 168 (1++)  
ESPOGUÍA. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. Sociedad Española de Reumatología. 2009.

En algunos casos las recomendaciones especifican las opciones de tratamiento más concretas antes de considerar el uso de anti-TNF.

Recomendación N° 164 (grado de recomendación B/C) 100%  
En las EsA se recomienda el uso de AINE, fisioterapia y ortesis como tratamientos de elección en las entesitis. Las infiltraciones locales de glucocorticoides se pueden considerar en casos refractarios/intolerancia a AINE. Si todo lo anterior falla se puede considerar el uso de anti-TNF.  
Ref. 168 (2b/4 - Oxford)  
ESPOGUÍA. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. Sociedad Española de Reumatología. 2009.

Ante la no respuesta a un anti-TNF.

Recomendación N° 165 (grado de recomendación C) 100%  
Los pacientes con EsA y afectación axial que no han respondido a un anti-TNF $\alpha$  pueden cambiar a un segundo anti-TNF $\alpha$ .  
Ref. 168 (2+)  
ESPOGUÍA. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. Sociedad Española de Reumatología. 2009.

*¿Qué criterios deben considerarse para elegir el anti-TNF $\alpha$  concreto, al iniciar el tratamiento con agentes biológicos?*

Como ocurre en otras patologías reumáticas, no existen evidencias que permitan avalar la superioridad de cualquiera de los agentes anti-TNF $\alpha$ , con indicación en EsA.

Dadas sus diferentes estructuras, antigenicidad y mecanismos de acción, la falta de respuesta a uno de los antagonistas no implica necesariamente la ineficacia de otro. Existen algunas series de casos que muestran evidencias en las que este aspecto se ratifica, tanto en EsA, como en otras patologías inflamatorias crónicas<sup>154-157</sup>.

Recomendación N° 166 (grado de recomendación C) 100%  
No hay datos que avalen la superioridad de un antagonista del TNF $\alpha$  sobre otro, por lo que la elección concreta dependerá del criterio médico y las circunstancias particulares de cada paciente.  
Ref. 154-157 (2+)  
ESPOGUÍA. Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis Psoriásica. Reumatol Clin. 2011;7(3):179-188.

*¿Qué principios y fundamentos deben considerarse ante la elección de cualquier agente biológico?*

Dado que las evidencias científicas son las que asientan la confianza de uso de estos agentes biológicos en los especialistas que las prescriben, no se debe olvidar la importancia de considerar ciertos requisitos, principios y fundamentos que son la base de la elección de uno u otro agente<sup>36</sup>.

Recomendación N° 167 (grado de recomendación D)	100%
La elección del anti-TNF, debe estar asentada en:	
1. La indicación por ficha técnica.	
2. La situación clínica y condiciones generales del paciente.	
3. La experiencia clínica del médico prescriptor.	
4. La aceptación informada del paciente, en cuanto a riesgos e impacto potencial en las comorbilidades y salud general del individuo.	
Ref. 36 (2+)	
Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Part of NHS Quality Improvement Scotland. Management of early rheumatoid arthritis. A national clinical guideline. Feb 2011.	

**CONTRAINDICACIÓN y CONDICIONES CLÍNICAS PREVIAS A LA TERAPIA BIOLÓGICA EN PACIENTES CON EsA**

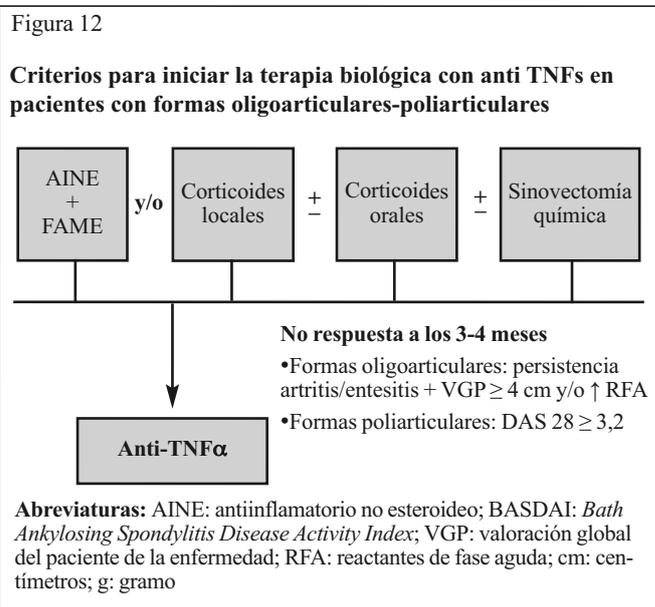
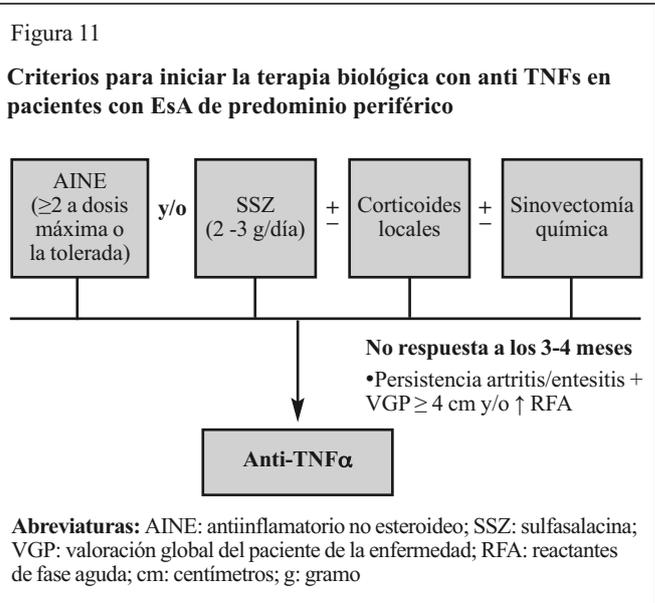
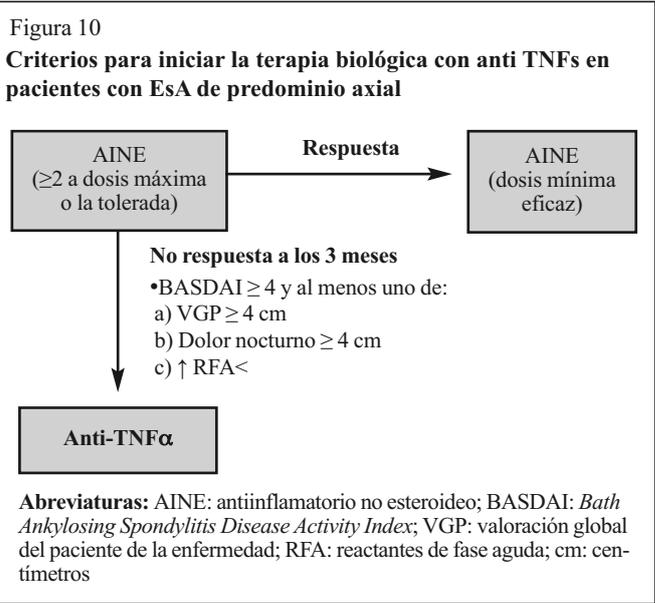
En términos generales, ya se ha incidido en el primer apartado de los resultados del consenso, que hace referencia a los aspectos comunes en el manejo de la terapia biológica independientemente de la patología. Sin embargo, creemos que es conveniente revisarlo, para una mejor comprensión de los comentarios que puedan surgir en las recomendaciones de este apartado dedicado a la terapia biológica en EsA.

Complementando este apartado, a continuación se revisan algunos aspectos que, aunque pudieran ser genéricos, presentan también connotaciones específicas de la enfermedad EsA y en ocasiones reforzarán los criterios comentados en el apartado de recomendaciones generales. Incidiendo en la necesidad de informar al paciente, recordar de forma específica.

*¿Qué consideraciones se deben tener en cuenta ante la terapia biológica en pacientes en edad fértil?*

En relación con el uso de los anti-TNFα durante el embarazo, una revisión sistemática<sup>173</sup> (hasta octubre 2008) de los casos publicados en relación con 3 fármacos (IFX, ETN y ADA), no ha constatado que exista un mayor riesgo de malformaciones congénitas ni abortos (en comparación con lo esperado en la población general). Pero por otro lado, en otra reciente revisión, al comparar los datos procedentes de la base de datos de la FDA (U.S. Federal Drug Administration)<sup>174</sup>, se objetivó un mayor porcentaje de malformaciones congénitas en las pacientes que tomaron inhibidores del TNF-α. Sin embargo, dadas las limitaciones metodológicas propias de muchas de estas cohortes históricas, son necesarios más estudios epidemiológicos de calidad para dilucidar este tema.

Recomendación N° 168 (grado de recomendación B)	100%
Los pacientes en edad fértil (tanto hombres como mujeres) deben ser informados de los posibles efectos de las EsA en relación a la fertilidad, embarazo, y lactancia y, muy especialmente, del efecto de sus tratamientos farmacológicos en estas áreas. Se recomienda valorar individualmente el uso de la terapia biológica durante el embarazo reservándolo para aquellos casos en los que el beneficio de la terapia supera claramente los posibles efectos tóxicos. No se recomienda su uso durante la lactancia.	
Ref. 173,174 (2++)	
ESPOGUÍA. Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis Psoriásica. Reumatol Clin. 2011;7(3):179-188.	



*¿Que aspectos se deben considerar respecto a la revisión del tratamiento previo de un paciente antes de iniciar tratamiento con agentes biológicos?<sup>168</sup>*

Recomendación N° 169 (grado de recomendación D) 100%  
 En los pacientes con EsA que se considere no han seguido un tratamiento correcto, previo a la indicación de un anti-TNF $\alpha$ , éste debe reiniciarse/completarse correctamente.  
 Ref. 168 (4)  
 ESPOGUÍA. Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis Psoriásica. Reumatol Clin. 2011;7(3):179-188.

Recomendación N° 170 (grado de recomendación D) 100%  
 En el caso particular de los pacientes en los que la EsA 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.  
 Ref. 168 (4)  
 ESPOGUÍA. Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis Psoriásica. Reumatol Clin. 2011;7(3):179-188.

#### 9.4.5 Monitorización

Las características generales que se deben considerar en la monitorización de las terapias biológicas, han sido explicadas en el apartado inicial de las recomendaciones. Por lo que a continuación únicamente se hace referencia a aquellos aspectos que complementan las informaciones ya referidas o aspectos más específicos de los pacientes diagnosticados de EsA.

*¿Es conveniente intensificar la monitorización habitual de una terapia biológica en pacientes ancianos?*

Aunque una exhaustiva información al paciente siempre ayudará a concienciar a éstos, sobre los criterios de vigilancia y alerta que deben considerar al iniciar un terapia con agentes biológicos, se ha de insistir en una actitud más específica de observación y monitorización en los pacientes ancianos, cuyas capacidades pueden estar disminuidas como consecuencia de la edad<sup>168</sup>.

Recomendación N° 171 (grado de recomendación D) 100%  
 En los ancianos con EsA y tratamientos inmunosupresores se monitorizará de forma especialmente estricta la posible aparición de eventos adversos, con especial atención a las infecciones, neoplasias, insuficiencia cardiaca y la interacción con sus fármacos habituales.  
 Ref. 168 (4)  
 ESPOGUÍA. Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis Psoriásica. Reumatol Clin. 2011;7(3):179-188.

*¿Qué periodicidad se considera adecuada para constatar la respuesta a la terapia biológica en pacientes diagnosticados de EsA?*

Aunque no existen criterios estrictos respecto al seguimiento clínico-terapéutico, podemos establecer algunos criterios<sup>168</sup>.

Recomendación N° 172 (grado de recomendación D/✓) 100%  
 Se recomienda evaluar la respuesta al agente anti TNF- $\alpha$  en la EsA cada 3-4 meses teniendo en cuenta el BASDAI, la VGP, los criterios de ASDAS, dolor espinal nocturno, y reactantes de fase aguda.  
 Ref. 168 (4)  
 ESPOGUÍA. Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis Psoriásica. Reumatol Clin. 2011;7(3):179-188.

*¿Qué datos se consideran fundamentales para un adecuado seguimiento del plan terapéutico con agentes biológicos?<sup>168</sup>*

Recomendación N° 173 (grado de recomendación D) 100%  
 El seguimiento de un paciente con EsA debe estar sistematizado e incluir la recogida de datos socio-laborales, clínicos, analíticos, radiológicos y de respuesta/toxicidad del tratamiento (Tabla 22).  
 Ref. 168 (4)  
 ESPOGUÍA. Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis Psoriásica. Reumatol Clin. 2011;7(3):179-188.

Recomendación N° 174 (grado de recomendación D) 100%  
 En todas las evaluaciones de los pacientes con EsA se deberán recoger un conjunto mínimo de parámetros (que pueden variar en función de la EsA de base) que permitan evaluar la actividad inflamatoria, función, daño estructural y toxicidad y respuesta al tratamiento, existiendo otros dominios de la enfermedad que serán optativos a la hora de evaluar al paciente (Tabla 23).  
 Ref. 168 (4)  
 ESPOGUÍA. Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis Psoriásica. Reumatol Clin. 2011;7(3):179-188.

*¿Qué condiciones son recomendables en el registro de datos de seguimiento?*

Las nuevas tecnologías han supuesto una revolución en el ámbito de la información, que también ha afectado al sistema sanitario. La posibilidad de aplicarlas al ámbito sanitario, no sólo está mejorando la información disponible y el tiempo de acceso, sino que está revolucionando las capacidades de registro controlado y, por tanto, está optimizando las capacidades de análisis e investigación del propio entorno sanitario. Es por ello, que resulta altamente recomendable sistematizar la información mediante formularios diseñados a tal fin, además de utilizar los formatos electrónicos, para un registro más preciso y actualizado.

Recomendación N° 175 (grado de recomendación D) 100%  
 Se recomienda utilizar formularios específicos que faciliten la recogida sistemática de datos de los pacientes con EsA, preferiblemente en formato electrónico.  
 Ref. 168 (4)  
 ESPOGUÍA. Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis Psoriásica. Reumatol Clin. 2011;7(3):179-188.

#### 9.4.6 Toma de decisiones una vez iniciada la terapia biológica

*¿Qué actitud se puede adoptar ante el fracaso terapéutico con un agente anti-TNF $\alpha$ ?*

Como ya ha estado comentado, la falta de respuesta a un anti-TNF $\alpha$  no implica necesariamente la ineficacia de otro. Existen algunas series de casos que muestran evidencias en las que este aspecto se ratifica, tanto en EsA, como en otras patologías inflamatorias crónicas<sup>154-157</sup>.

Recomendación N° 176 (grado de recomendación C/✓) 100%  
 En los pacientes con EsA que se considere el fracaso terapéutico de un anti-TNF $\alpha$  administrado en las condiciones adecuadas, se recomienda el cambio de agente biológico con indicación aprobada.  
 Ref. 154-157 (2+)  
 ESPOGUÍA. Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis Psoriásica. Reumatol Clin. 2011;7(3):179-188.

Tabla 22

Variables mínimas a recoger durante el seguimiento en la espondiloartritis			
Área	Descripción	Variables	Periodicidad
Socio-económico	-Situación laboral -Apoyo psico-social y familiar	-Incapacidad laboral temporal, permanente	-En cada visita
Clínica y exploración	-Evolución de manifestaciones previas -Aparición de nuevas manifestaciones -Manifestaciones clínicas actuales: •Generales (astenia, anorexia, malestar, pérdida de peso, fiebre) •Articulares y partes blancas Actividad Función •Extraarticulares	-Dolor espinal global y nocturno* -Valoración global del paciente y del médico* -BASDAI -BASFI  -Recuento articular (44-78) -Índice de entesitis validado** -Dactilitis -Distancia dedo-suelo, rotación cervical, distancia occipucio-pared y trago-pared, expansión torácica, test de Schöber, flexión lateral de columna, distancia intermaleolar	-En cada visita
Analítica	-Hemograma -Bioquímica -Orina -VSG, PCR	-Si FAME, anti-TNF o fármacos tóxicos cada 2-4 meses	
Radiología	-Rx de columna, sacroilíacas, articulares periféricas	-mSASSS  -BASRI -Índice de Sharp-van der Heijde modificado para Aps	-Anual a los 3 primeros años y posteriormente cuando se estime oportuno
Tratamiento	-Eficacia y toxicidad	-Ver capítulo de tratamiento	-En cada visita

\*: Escala horizontal de 1-10 con descriptores numéricos (alternativamente escala analógica visual).

\*\* : Índice de MASES, San Francisco, Berlín, etc.

**Abreviaturas:** BASDAI: *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*; BASFI: *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*; Aps: artritis psoriásica; BASRI: *Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index*; FAME: fármacos modificadores de la enfermedad; VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva.

*¿Cómo valoramos la respuesta terapéutica en la forma axial, a la terapia con un segundo agente biológico, tras el fracaso terapéutico de un primero?*<sup>168</sup>

Recomendación N° 177 (grado de recomendación D) 100%  
 En los pacientes con EsA y afectación axial, si con el segundo anti-TNF $\alpha$ , la respuesta alcanzada es <20% en el BASDAI y en la VGP, se suspenderá el anti-TNF $\alpha$ , si el criterio médico así lo aconseja.  
 Ref. 168 (4)  
 ESPOGUÍA. Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis Psoriásica. Reumatol Clin. 2011;7(3):179-188.

*¿Cómo valoramos la respuesta terapéutica en la forma axial, a la terapia con otros agentes biológicos, tras el fracaso terapéutico de un primero?*<sup>168</sup>

Recomendación N° 178 (grado de recomendación D) 100%  
 En los pacientes con EsA y afectación **axial**, si con el resto de opciones en terapia anti-TNF $\alpha$  la respuesta alcanzada es <50% pero >20% en el BASDAI y en la VGP, dado que ya se habrían utilizado las opciones terapéuticas más eficaces actualmente disponibles, se debe mantener el tratamiento con el agente biológico que el clínico considere de elección, salvo que alguno de los tratamientos no biológicos previamente utilizados hubiera sido más efectivo, en cuyo caso se recomienda valorar su reinstauración.  
 Ref. 168 (4)  
 ESPOGUÍA. Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis Psoriásica. Reumatol Clin. 2011;7(3):179-188.

*¿Qué actitud se debe adoptar ante el empeoramiento de un cuadro clínico de insuficiencia cardíaca?*<sup>168</sup>

Recomendación N° 179 (grado de recomendación C) 100%  
 Se debe tener una especial precaución con los antagonistas del TNF en pacientes con insuficiencia cardíaca, ya que ésta puede agravarse considerablemente, en cuyo caso debe suspenderse el medicamento.  
 Ref. 168 (2+)  
 ESPOGUÍA. Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis Psoriásica. Reumatol Clin. 2011;7(3):179-188.

*¿Qué consideraciones se han de tener en cuenta ante la retirada de la terapia biológica?*<sup>168</sup>

Recomendación N° 180 (grado de recomendación B) 100%  
 En la terapia de medio y largo plazo con FAMEs en general y con terapias biológicas en particular, la retirada de la medicación aumenta el riesgo de exacerbaciones y progresión de la enfermedad.  
 Ref. 168 (2++)  
 British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (after the first 2 years). Rheumatology 2009;48:436-439.

Tabla 23		
Dominios básicos y optativos e instrumentos de evaluación		
Área	Dominio	Medida/instrumento
<b>Básicos</b>		
Actividad	Dolor espinal (general y nocturno)	-Escala horizontal con descriptores numéricos (1-10)
	Valoración global del paciente	-Escala horizontal con descriptores numéricos (1-10) -BASDAI
	Valoración global del médico	-Escala horizontal con descriptores numéricos (1-10)
	Fatiga	-Escala horizontal con descriptores numéricos (1-10)
	Recuento articular	-Recuento del 44, 78/76 ó 68/66 ó 28 articulaciones
	Entesitis	-Índice validado (MASES, San Francisco, Berlín, etc.)
	Dactilitis	-Presente/ausente y aguda/crónica
	Reactantes de fase aguda	-VSG, PCR
	Rigidez espinal	-Escala horizontal con descriptores numéricos (1-10)
Función	Movilidad espinal	-Expansión torácica
		-Test de Schöber
		-Distancia occipucio-pared
		-Rotación cervical
		-Flexión lateral de columna
	Función general	-BASFI
		-HAQ
Daño estructural	Rayos X	-Escala basada en los criterios de Nueva York (articulaciones sacroilíacas)
		-mSASS (columna) o BASRI (columna y cadera)
		-Índice de Sharp y van der Heijde modificado para Aps
Tratamiento	Respuesta y toxicidad	-Ver capítulo de tratamiento
<b>Optativos</b>		
	-Calidad de vida	-SF-12, SF-36, ASQoL, PsAQoL
	-Costes	
	-Mortalidad	

**SITUACIONES CLÍNICAS ESPECÍFICAS EN LA TERAPIA BIOLÓGICA**

*¿Qué actitud considerar ante la uveítis anterior aguda (UAA) asociada a la terapia biológica en pacientes con EsA?<sup>168</sup>*

Recomendación N° 181 (grado de recomendación D) 100%  
 Se recomienda la colaboración interdisciplinar entre oftalmólogos y reumatólogos, preferiblemente de forma conjunta, en unidades de uveítis para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con EsA y uveítis.

Ref. 168 (4)

ESPOGUÍA. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. Sociedad Española de Reumatología. 2009.

*¿En qué situaciones se debe cuestionar la terapia biológica en pacientes con uveítis anterior aguda?<sup>168</sup>*

Recomendación N° 182 (grado de recomendación D) 100%  
 Se recomienda que los pacientes con EsA que presentan más de 3 brotes de UAA al año deban seguir tratamiento con SSZ o MTX. No se recomienda de entrada el tratamiento con terapias biológicas.

Ref. 168 (4)

ESPOGUÍA. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. Sociedad Española de Reumatología. 2009.

Aunque no se dispone de evidencias suficientemente consistentes respecto a la posibilidad de iniciar directamente tratamiento con agentes biológicos en los casos de pacientes con EsA que presentan más de 3 brotes de UAA al año, existe en la comunidad científica una discusión abierta al respecto.

**9.4.7 Particularidades en la gestión**

La identificación precoz de los pacientes, es fundamental para un mejor control de la enfermedad, que permita minimizar el impacto funcional y social sobre la persona y su familia, así como minimizar el impacto del coste sanitario y laboral sobre la sociedad. Sin embargo, son bien conocidas las dificultades existentes, en conseguir una adecuada orientación diagnóstica, dado que muchos de estos casos al iniciarse con una clínica inespecífica, tienden a confundirse con patologías comunes y tan prevalentes como la lumbalgia.

En este contexto se hace necesario promover algunos procesos sanitarios que mejoren las condiciones actuales de abordaje asistencial, haciéndolo más eficiente en el futuro. Entre otras medidas, sería conveniente desarrollar la formación continuada en los médicos de atención primaria y poner en marcha procesos de interconsulta eficientes entre los reumatólogos y los médicos de AP, como ya se está desarrollando en algunas áreas asistenciales. El objetivo sería conseguir criterios claros de derivación asistencial y un diagnóstico orientado en fases más precoces de la enfermedad<sup>168</sup>.

Recomendación N° 183 (grado de recomendación D) 100%  
 Se recomienda generar e implantar actividades/estrategias/planes que fomenten el conocimiento en la EsA y la colaboración entre médicos de AP y reumatólogos para establecer criterios de derivación de estos pacientes adecuados.  
 Ref. 168 (4)  
 ESPOGUÍA. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. Sociedad Española de Reumatología. 2009.

Recomendación N° 184 (grado de recomendación D) 100%  
 Se recomienda que el reumatólogo vigile y controle la comorbilidad asociada a las EsA, para lo que contará con la colaboración del médico de AP y, en caso necesario, de otros especialistas, y procurará la participación activa del propio enfermo.  
 Ref. 168 (4)  
 ESPOGUÍA. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. Sociedad Española de Reumatología. 2009.

Recomendación N° 185 (grado de recomendación D) 100%  
 Se recomienda derivar al reumatólogo lo antes posible a aquellos pacientes menores de 45 años con: lumbalgia inflamatoria, artritis asimétrica preferentemente en miembros inferiores, entesitis, dactilitis, raquialgia o artralgias, a las que se añada, alguna de las siguientes condiciones clínicas: psoriasis, EII, uveítis anterior, historia familiar de EsA, psoriasis, la asociación EII o uveítis anterior, sacroilitis radiográfica o HLAB27+.  
 Ref. 168 (4)  
 ESPOGUÍA. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. Sociedad Española de Reumatología. 2009.

Algunas experiencias clínico-asistenciales publicadas ya apuntan la importancia de un abordaje multidisciplinar en estos pacientes<sup>175,176</sup>. Entre otros aspectos el rol de la enfermería ha permitido avanzar significativamente, no únicamente en actividades asistenciales complementarias, en las que su especial sensibilidad ha mejorado la confianza de los propios pacientes, sino que también se ha desarrollado la capacidad de los propios reumatólogos en ámbitos tan fundamentales como la información al paciente, la observación clínica y la investigación.

La SER recomienda que exista una enfermera cada 3 consultas de reumatología<sup>177</sup>. En este contexto, la enfermera puede desarrollar parte de su actividad de forma directa con el paciente y su enfermedad (evaluándolo clínicamente, administrando tratamiento, monitorización del mismo, etc.), pero también actuando como un enlace entre el paciente y su reumatólogo, otros profesionales médicos, asociaciones de pacientes, organismos oficiales, etc.

Recomendación N° 186 (grado de recomendación D) 100%  
 Se recomienda que en los cuidados reumatológicos de los pacientes con EsA esté incluido el proporcionado por el personal de enfermería.  
 Ref. 168 (4)  
 ESPOGUÍA. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. Sociedad Española de Reumatología. 2009.

En la actualidad, existe un acuerdo general respecto a la importancia que la actividad física supone para pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas del aparato locomotor, favoreciendo la movilidad permitida, adaptando la movilidad disponible a los procesos de actividad cotidiana e incluso laboral, disminuyendo la percepción clínica de la propia inflamación, favoreciendo un perfil psicológico de mejor adaptación a los condicionantes de la enfermedad y, en definitiva, mejorando la percepción de bienestar de los pacientes<sup>178</sup>.

Recomendación N° 187 (grado de recomendación D) 100%  
 Los programas de ejercicios deben ser una parte importante del tratamiento de la EsA ya que mejoran la función física, la sensación global de bienestar y la flexibilidad.  
 Ref. 168 (4)  
 ESPOGUÍA. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. Sociedad Española de Reumatología. 2009.

Cada vez disponemos de más datos sobre la importancia de una actividad física regular, fundamentalmente de tipo aeróbico, en todo tipo de personas<sup>179,180</sup>. Una reciente revisión<sup>181</sup>, concluye que la actividad física regular ha demostrado numerosos beneficios para la salud. Sin embargo, es importante tener en cuenta que muchos de los efectos positivos del ejercicio aeróbico sólo se manifiestan tras un periodo prolongado de actividad física regular, como muestran los resultados de uno de los EC más importantes sobre ejercicios realizado en 154 pacientes con EA<sup>182</sup> (Tabla 24).

Recomendación N° 188 (grado de recomendación B/A) 100%  
 En fases iniciales se recomienda un programa de ejercicio aeróbico. Cuando el paciente asocia limitación parcial de la movilidad se deben añadir ejercicios de estiramiento. En los casos que progresan a anquilosis se pueden combinar ejercicios aeróbicos y de fortalecimiento.  
 Ref. 179-182 (1+/1+++)  
 ESPOGUÍA. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. Sociedad Española de Reumatología. 2009.

También podemos destacar otras terapias complementarias, como es el caso de las terapias físicas<sup>183,184</sup>.

Recomendación N° 189 (grado de recomendación B/C) 100%  
 La aplicación de agentes físicos (TENS, termoterapia, etc.) en regiones sintomáticas puede mejorar el dolor y la sensación de rigidez en algunos pacientes.  
 Ref. 183, 184 (1+/2+++)  
 ESPOGUÍA. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. Sociedad Española de Reumatología. 2009.

Tabla 24		
Intervenciones/estrategias que favorecen el cumplimiento del ejercicio pautado		
Intervención/estrategia		Comentario/aclaración
1	Informar claramente de los objetivos y beneficios del ejercicio	Parece un requisito esencial crear la expectativa en el paciente de que los programas de ejercicios pueden ayudarle a mejorar
2	Monitorizar el cumplimiento y la tolerancia	Preguntar sobre el nivel de actividad física, los obstáculos que encuentra para realizar ejercicio
3	Simplificar las recomendaciones	Se ha demostrado que algo tan simple como el número de veces que el paciente tiene que tomar una medicación determina el cumplimiento. Programas con un número limitado de ejercicios y sencillos tendrán más probabilidades de mantenerse en el tiempo
4	Vincular el ejercicio a un hábito cotidiano	Ayudar al paciente a que lo integre en su rutina diaria
5	Enseñar el ejercicio de forma directa y didáctica	La instrucción directa por un profesional (habitualmente un fisioterapeuta) parece ser un factor importante. Utilizar el material complementario (sobre todo folletos en los que predominen los dibujos) también parece útil
6	Acceso fácil y gratuito a instalaciones y recursos comunitarios que faciliten la realización de los programas de ejercicios	Aquí pueden jugar un papel las asociaciones de enfermos

Otras particularidades que pueden afectar a estos pacientes, hacen referencia a la idoneidad de realizar manipulaciones vertebrales, en las que la literatura disponible es controvertida y existe poca rigurosidad metodológica para extraer consecuencias claras al respecto. Sin embargo, las recomendaciones más especializadas apuntan la contraindicación de las mismas, especialmente en pacientes de edad avanzada, con inflamación activa y/o columnas rígidas, que presentan inestabilidad y fragilidad<sup>168</sup>. En este contexto se han comunicado complicaciones como la lesión medular alta por fracturas o por luxaciones en los segmentos medios o bajos del cuello<sup>185,186</sup> o agravamiento por una fractura de apófisis transversa de una mielopatía cervical incompleta previa<sup>187</sup>.

Recomendación N° 190 (grado de recomendación C) 100%  
 Las manipulaciones vertebrales están absolutamente contraindicadas en aquellos pacientes, sobre todo de edad media o avanzada, con EA evolucionada, que presenten inflamación activa y/o columnas rígidas o poco flexibles y/o frágiles o inestables.  
 Ref. 185-187 (2+)  
 ESPOGUÍA. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. Sociedad Española de Reumatología. 2009.

Respecto a la terapia ocupacional se ha publicado algún estudio aleatorizado controlado con pacientes con EA, en los que la intervención basada en el tratamiento farmacológico y la terapia ocupacional durante 4 meses parecían tener efectos sinérgicos favorables sobre el dolor, la función y la discapacidad. La terapia ocupacional, con un enfoque integral y de forma individual, incluyó información sobre la EA y su tratamiento, normas de protección articular y conservación de energía, instrucciones sobre posturas y consejos sobre posicionamiento, recomendaciones para efectuar adaptaciones domiciliarias, consejos sobre actividades de ocio y trabajo y ejercicios domiciliarios. Sobre esta base la terapia ocupacional se puede considerar como una herramienta valiosa, cuando la EA está estable

y bien controlada, para mejorar el estado de salud de los pacientes<sup>188</sup>.

Recomendación N° 191 (grado de recomendación B) 100%  
 La terapia ocupacional y la prescripción de ayudas técnicas pueden estar indicadas en casos avanzados cuando los déficits existentes empiezan a originar algún tipo de limitación funcional para efectuar adecuadamente las actividades cotidianas.  
 Ref. 188 (1+)  
 ESPOGUÍA. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. Sociedad Española de Reumatología. 2009.

En definitiva, el enfoque terapéutico más eficaz suele mostrar el uso de estrategias que aumenten el cumplimiento, este hecho es constatable observando los grados de cumplimiento terapéutico alcanzados durante los ensayos clínicos<sup>189,190</sup>, por el mero hecho de incluir una actitud de mayor supervisión hacia el paciente por el médico, o por la influencia sobre el paciente de instrumentos de seguimiento utilizados en ese contexto. Aunque esta evidencia empírica es percibida por los especialistas, no existen estudios rigurosos, que se hayan planteado esta hipótesis como objetivo, aunque si se pueden extrapolar estas conclusiones a partir de la mera observación sobre estudios de series de casos<sup>191-193</sup>.

Recomendación N° 192 (grado de recomendación C) 100%  
 Para conseguir la máxima eficacia se deben emplear estrategias para aumentar el cumplimiento (educación, supervisión inicial, asociaciones de pacientes, etc.).  
 Ref. 191-193 (2+)  
 ESPOGUÍA. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. Sociedad Española de Reumatología. 2009.

## 10. Bibliografía

- Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2010;6(1):23-36.
- Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2007 Dec 1;370:1861-74.
- Lard LR, Visser H, Speyer I, vander 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 Oct 15;111(6):446-51.
- Nell VP, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Jul;43(7):906-14.
- Quinn MA, Conaghan PG, Emery P. The therapeutic approach of early intervention for rheumatoid arthritis: what is the evidence? *Rheumatology (Oxford)*. 2001 Nov;40(11):1211-20.
- Boers M. Understanding the window of opportunity concept in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003 Jul;48(7):1771-4.
- López G. Racionalizar y optimizar el gasto sanitario, clave de la aportación de la economía de la salud al bienestar social. Discurso de ingreso del autor a la Real Academia de Medicina de Cataluña. 2002.
- Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2007. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N° 2006/0I; 2007.
- Martínez-Sahuquillo ME, Echevarría MC. Métodos de consenso. Uso adecuado de la evidencia en la toma de decisiones. Método RAND/UCLA. *Rehabilitación* 2001;35(6):388-92.
- Fink A, Kosecoff J, Chassin M, Brook RH. Consensus methods: characteristics and guidelines for use. *Am J Public Health*. 1984 Sep;74(9):979-83.
- Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Oxford. Levels of Evidence and Grades of Recommendation. Disponible en: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1047>.
- Lacalle JR, Pastor L, Reyes A, Pérez MJ, Álvarez R. Metodología Delphi aplicada a la evaluación de procedimientos diagnósticos y terapéuticos. *Consenso en Medicina. Metodología de expertos*. ESAP. 1996:56-69.
- 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 Nov;60(11):1040-5.
- Juan Mas A. La terapia biológica en las enfermedades reumáticas. *Medicina Balear – Vol 23, núm. 3*, 11-16. ISSN 1579-5853. 2008.
- 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 Jul 17-23;364(9430):263-9.
- Ficha técnica de Orenzia. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000701/WC500048936.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/000701/WC500048936.pdf).
- Ficha técnica de Humira. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000481/WC500050865.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/000481/WC500050865.pdf).
- Ficha técnica de Kineret. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000363/WC500042440.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/000363/WC500042440.pdf).
- Ficha técnica de Cimzia. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/001037/WC500069733.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/001037/WC500069733.pdf).
- Ficha técnica de Enbrel. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000262/WC500027364.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/000262/WC500027364.pdf).
- Ficha técnica de Simponi. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000992/WC500052370.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/000992/WC500052370.pdf).
- Ficha técnica de Remicade. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000240/WC500050883.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/000240/WC500050883.pdf).
- Ficha técnica de Mabthera. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000165/WC500025815.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/000165/WC500025815.pdf).
- Ficha técnica de Roactemra. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000955/WC500054886.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/000955/WC500054886.pdf).
- Carmona L, Gómez-Reino J, González-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 Aug;1(2):95-111.
- GUIPCAR Group. Clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain. Madrid: Spanish Society of Rheumatology; 2007 Mar. Actualización 2011.
- 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 Dec;30(12):2563-71.
- 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 Jun;46(6):1443-50.
- 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 Feb 18;301(7):737-44.
- Khanna D, McMahon M, Furst DE. Safety of tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Drug Saf*. 2004;27(5):307-24.
- 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 Jan;68(1):25-32.
- Breedveld FC, Emery P, Keystone E, Patel K, Furst DE, Kalden JR, et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004 Feb;63(2):149-55.
- 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 Mar 22;371(9617):987-97.
- 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 Sep;54(9):2807-16.
35. Luqmani R, Hennell S, Estrach C, Basher D, Birrell F, Bosworth A, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (after the first 2 years). *Rheumatology (Oxford).* 2009 Apr;48(4):436-9.
36. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Part of NHS Quality Improvement Scotland. Management of early rheumatoid arthritis. A national clinical guideline. 2011.
37. Gómez-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 Jun 15;57(5):756-61.
38. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum.* 2003 Aug;48(8):2122-7.
39. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwietzman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001 Oct 11;345(15):1098-104.
40. Mohan AK, Cote TR, Block JA, Manadan AM, Siegel JN, Braun MM. Tuberculosis following the use of etanercept, a tumor necrosis factor inhibitor. *Clin Infect Dis.* 2004 Aug 1;39(3):295-9.
41. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gómez 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 Jun;52(6):1766-72.
42. Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C, Luo AY. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *J Rheumatol.* 2007 Feb;34(2):272-9.
43. Elkayam O, Caspi D, Reitblatt T, Charboneau D, Rubins JB. The effect of tumor necrosis factor blockade on the response to pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum.* 2004 Feb;33(4):283-8.
44. 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 Jun;39(6):442-7.
45. Gelinck LB, Teng YK, Rimmelzwaan GF, van den Bemt BJ, Kroon FP, van Laar JM. Poor serological responses upon influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Ann Rheum Dis.* 2007 Oct;66(10):1402-3.
46. 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 Jul;67(7):937-41.
47. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008 Jun 15;59(6):762-84.
48. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 May;64(5):625-39.
49. 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 Aug;65(8):983-9.
50. Parke FA, Reveille JD. Anti-tumor necrosis factor agents for rheumatoid arthritis in the setting of chronic hepatitis C infection. *Arthritis Rheum.* 2004 Oct 15;51(5):800-4.
51. Zein NN. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol.* 2005 Mar;42(3):315-22.
52. 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 Mar;35(3):421-4.
53. 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 Oct;35(10):1944-9.
54. Cepeda EJ, Williams FM, Ishimori ML, Weisman MH, Reveille JD. The use of anti-tumour necrosis factor therapy in HIV-positive individuals with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis.* 2008 May;67(5):710-2.
55. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988 Mar;31(3):315-24.
56. Esteve-Vives J, Batlle-Gualda E, Reig A. Spanish version of the Health Assessment Questionnaire: reliability, validity and transcultural equivalency. Grupo para la Adaptacion del HAQ a la Poblacion Espanola. *J Rheumatol.* 1993 Dec;20(12):2116-22.
57. van der Heijde DM, van't Hof MA, van Riel PL, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Validity of single variables and composite indices for measuring disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1992 Feb;51(2):177-81.
58. van der Heijde DM, van't Hof M, van Riel PL, van de Putte LB. Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists. *J Rheumatol.* 1993 Mar;20(3):579-81.
59. Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995 Jan;38(1):44-8.
60. 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 Feb;42(2):244-57.
61. 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 Sep-Oct;23(5 Suppl 39):S100-8.
62. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LH, Funovits J, et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2011 Mar;70(3):404-13.

63. Prevoo ML, van Gestel AM, van THMA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Remission in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis. *American Rheumatism Association preliminary remission criteria in relation to the disease activity score.* *Br J Rheumatol.* 1996 Nov;35(11):1101-5.
64. Balsa A, Carmona L, González-Alvaro I, Belmonte MA, Tena X, Sanmarti R. Value of Disease Activity Score 28 (DAS28) and DAS28-3 compared to American College of Rheumatology-defined remission in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2004 Jan;31(1):40-6.
65. Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VP, Stamm T, Smolen JS. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum.* 2005 Sep;52(9):2625-36.
66. Kenneth G. Recommendations for the Use of Nonbiologic and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis. *American College of Rheumatology. Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research).* 2008;59(6): 762-84.
67. van der Kooij SM, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Peeters AJ, van Krugten MV, Breedveld FC, et al. Probability of continued low disease activity in patients with recent onset rheumatoid arthritis treated according to the disease activity score. *Ann Rheum Dis.* 2008 Feb;67(2):266-9.
68. Mottonen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Nissila M, Kautiainen H, Korpela M, et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. *FIN-RACo trial group. Lancet.* 1999 May 8;353(9164):1568-73.
69. Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ, Heurkens AH, Schenk Y, ter Borg EJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. *Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial).* *Ann Rheum Dis.* 2007 Nov;66(11):1443-9.
70. Sokka T, Haugeberg G, Pincus T. Assessment of quality of rheumatoid arthritis care requires joint count and/or patient questionnaire data not found in a usual medical record: examples from studies of premature mortality, changes in clinical status between 1985 and 2000, and a QUEST-RA global perspective. *Clin Exp Rheumatol.* 2007 Nov-Dec;25(6 Suppl 47):86-97.
71. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2007 Jun 5;146(11):797-808.
72. Riedemann JP, Muñoz S, Kavanaugh A. The use of second generation anti-CCP antibody (anti-CCP2) testing in rheumatoid arthritis--a systematic review. *Clin Exp Rheumatol.* 2005 Sep-Oct;23(5 Suppl 39):S69-76.
73. Whiting PF, Smidt N, Sterne JA, Harbord R, Burton A, Burke M, et al. Systematic review: accuracy of anti-citrullinated Peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2010 Apr 6;152(7):456-64; W155-66.
74. Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, Lux LJ, Thieda P, Jonas BL, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2008 Jan 15;148(2):124-34.
75. 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 Oct;58(10):2968-80.
76. Sanmarti R, Gómez-Puerta JA, Rodríguez-Cros JR, Albaladejo C, Muñoz-Gómez J, Canete JD. [Etanercept in rheumatoid arthritis patients with a poor therapeutic response to infliximab]. *Med Clin (Barc).* 2004 Mar 13;122(9):321-4.
77. 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 Jan;48(1):35-45.
78. 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 Jan 28;340(4):253-9.
79. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group.* *N Engl J Med.* 2000 Nov 30;343(22):1594-602.
80. 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 Nov 30;343(22):1586-93.
81. van der Heijde D, Klareskog L, Rodríguez-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 Apr;54(4):1063-74.
82. 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 Nov;50(11):3432-43.
83. 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 Jan;54(1):26-37.
84. 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 Mar;54(3):702-10.
85. 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 Aug 2;372(9636):375-82.
86. 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 Sep;54(9): 2817-29.
87. Kenneth G, SAAG, Teng G, Nivedita M. Recommendations

- for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2008;59(6):762-84.
88. 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 Sep;66(9):1162-7.
89. 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(1):12-9.
90. 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 Sep;54(9):2793-806.
91. 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 factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis*. 2009 Feb;68(2):216-21.
92. 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 Sep 15;353(11):1114-23.
93. 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 Nov;67(11):1516-23.
94. Genovese MC, Schiff M, Luggen M, Becker JC, Aranda R, Teng J, et al. Efficacy and safety of the selective costimulation 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 Apr;67(4):547-54.
95. 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 Feb;66(2):228-34.
96. 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 Jul 18;374 (9685):210-21.
97. 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 Jun 20;144(12):865-76.
98. Emery P, Keystone E, Tony H, Cantagrel I, Vollenhoven R, 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(S9):S617.
99. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gómez-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 Jan;69(1):88-96.
100. 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 Nov;52(11):3381-90.
101. Deighton C, Hyrich K, Ding T, Ledingham J, Lunt M, Luqmani R, et al. BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on eligibility criteria for the first biological therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jun;49(6):1197-9.
102. Brocq O, Plubel Y, Breuil V, Grisot C, Flory P, Mousnier A, et al. [Etanercept--inliximab switch in rheumatoid arthritis 14 out of 131 patients treated with anti TNFalpha]. *Presse Med*. 2002 Nov 23;31(39 Pt 1):1836-9.
103. 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 rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2004 Jun;31(6):1098-102.
104. Gómez-Reino JJ, Carmona L. Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(1):R29.
105. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Silman AJ. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007 Jan;56(1):13-20.
106. Caporali R, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Gorla R, Filippini M, Marchesoni A, et al. Switching TNF-alpha antagonists in rheumatoid arthritis: the experience of the LORHEN registry. *Autoimmun Rev*. 2010 Apr;9(6):465-9.
107. Navarro-Sarabia F, Ruiz-Montesinos D, Hernández B, Navarro-Compan V, Marsal S, Barcelo M, et al. DAS-28-based EULAR response and HAQ improvement in rheumatoid arthritis patients switching between TNF antagonists. *BMC Musculoskelet Disord*. 2009;10:91.
108. Solau-Gervais E, Laxenaire N, Cortet B, Dubucquoi S, Duquesnoy B, Flipo RM. Lack of efficacy of a third tumour necrosis factor alpha antagonist after failure of a soluble receptor and a monoclonal antibody. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Sep;45(9):1121-4.
109. 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 May;56(5):1417-23.
110. Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2007 Jan;66(1):34-45.
111. SIGN. Management of early rheumatoid arthritis: A national clinical guideline. SIGN Publication 2000;48.
112. van der Helm-van Mil AH, Detert J, le Cessie S, Filer A, Bastian H, Burmester GR, et al. Validation of a prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: moving toward individualized treatment decision-making. *Arthritis Rheum*. 2008 Aug;58(8):2241-7.

113. Clinical guideline for the diagnosis and management of early rheumatoid arthritis. The Royal Australian College of General Practitioners. 2009.
114. Soderlin MK, Borjesson O, Kautiainen H, Skogh T, Leirisalo-Repo M. Annual incidence of inflammatory joint diseases in a population based study in southern Sweden. *Ann Rheum Dis*. 2002 Oct;61(10):911-5.
115. Bruce IN. Psoriasis arthritis: clinical features. En: Hochberg MC, Silman JS, Smolen ME, Weinblatt ME, Weisman M, editors. *Rheumatology*. 3a ed Philadelphia: Mosby; 2003. p. 1241-52.
116. Savolainen E, Kaipainen-Seppanen O, Kroger L, Luosujarvi R. Total incidence and distribution of inflammatory joint diseases in a defined population: results from the Kuopio 2000 arthritis survey. *J Rheumatol*. 2003 Nov;30(11):2460-8.
117. Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, O'Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol*. 2000 May;27(5):1247-50.
118. Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis Psoriásica. *Reumatol Clin*. 2011;7(3):179-88.
119. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Sep;68(9):1387-94.
120. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gómez-Reino J, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2009 Apr;60(4):976-86.
121. Mease PJ, Woolley JM, Singh A, Tsuji W, Dunn M, Chiou CF. Patient-reported outcomes in a randomized trial of etanercept in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2010 Jun;37(6):1221-7.
122. De Vlam K, Lories RJ. Efficacy, effectiveness and safety of etanercept in monotherapy for refractory psoriatic arthritis: a 26-week observational study. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Mar;45(3):321-4.
123. Kavanaugh A, Antoni C, Krueger GG, Yan S, Bala M, Dooley LT, et al. Infliximab improves health related quality of life and physical function in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006 Apr;65(4):471-7.
124. Gladman DD, Mease PJ, Cifaldi MA, Perdok RJ, Sasso E, Medich J. Adalimumab improves joint-related and skin-related functional impairment in patients with psoriatic arthritis: patient-reported outcomes of the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial. *Ann Rheum Dis*. 2007 Feb;66(2):163-8.
125. Gladman DD, Mease PJ, Choy EH, Ritchlin CT, Perdok RJ, Sasso EH. Risk factors for radiographic progression in psoriatic arthritis: subanalysis of the randomized controlled trial ADEPT. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(3):R113.
126. Fiocco U, Sfriso P, Oliviero F, Roux-Lombard P, Scagliori E, Cozzi L, et al. Synovial effusion and synovial fluid biomarkers in psoriatic arthritis to assess intraarticular tumor necrosis factor-alpha blockade in the knee joint. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(4):R148.
127. Cauza E, Hanusch-Enserer U, Frischmuth K, Fabian B, Dunky A, Kostner K. Short-term infliximab therapy improves symptoms of psoriatic arthritis and decreases concentrations of cartilage oligomeric matrix protein. *J Clin Pharm Ther*. 2006 Apr;31(2):149-52.
128. Heiberg MS, Nordvag BY, Mikkelsen K, Rodevand E, Kaufmann C, Mowinckel P, et al. The comparative effectiveness of tumor necrosis factor-blocking agents in patients with rheumatoid arthritis and patients with ankylosing spondylitis: a six-month, longitudinal, observational, multicenter study. *Arthritis Rheum*. 2005 Aug;52(8):2506-12.
129. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2665-73.
130. Anandarajah AP, Ritchlin CT. The diagnosis and treatment of early psoriatic arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2009 Nov;5(11):634-41.
131. Franssen J, Antoni C, Mease PJ, Uter W, Kavanaugh A, Kalden JR, et al. Performance of response criteria for assessing peripheral arthritis in patients with psoriatic arthritis: analysis of data from randomised controlled trials of two tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2006 Oct;65(10):1373-8.
132. Walker UA, Uhl M, Weiner SM, Warnatz K, Lange-Nolde A, Dertinger H, et al. Analgesic and disease modifying effects of interferential current in psoriatic arthritis. *Rheumatol Int*. 2006 Aug;26(10):904-7.
133. Kavanaugh AF, Ritchlin CT. Systematic review of treatments for psoriatic arthritis: an evidence based approach and basis for treatment guidelines. *J Rheumatol*. 2006 Jul;33(7):1417-21.
134. Soriano ER, McHugh NJ. Therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis. A systematic review. *J Rheumatol*. 2006 Jul;33(7):1422-30.
135. Helliwell PS. Therapies for dactylitis in psoriatic arthritis. A systematic review. *J Rheumatol*. 2006 Jul;33(7):1439-41.
136. Ritchlin CT. Therapies for psoriatic enthesopathy. A systematic review. *J Rheumatol*. 2006 Jul;33(7):1435-8.
137. Eder L, Chandran V, Ueng J, Bhella S, Lee KA, Rahman P, et al. Predictors of response to intra-articular steroid injection in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jul;49(7):1367-73.
138. Papp KA, Tying S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CE, Nakanishi AM, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol*. 2005 Jun;152(6):1304-12.
139. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum*. 2005 Apr;52(4):1227-36.
140. Kavanaugh A, Krueger GG, Beutler A, Guzzo C, Zhou B, Dooley LT, et al. Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2007 Apr;66(4):498-505.
141. Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Jan;58(1):106-15.
142. Papoutsaki M, Chimenti MS, Costanzo A, Talamonti M, Zangrilli A, Giunta A, et al. Adalimumab for severe psoriasis and psoriatic arthritis: an open-label study in 30 patients previously treated with other biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Aug;57(2):269-75.
143. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Oct;52(10):3279-89.

144. Saad AA, Symmons DP, Noyce PR, Ashcroft DM. Risks and benefits of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in the management of psoriatic arthritis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol*. 2008 May;35(5):883-90.
145. Woolacott N, Bravo Vergel Y, Hawkins N, Kainth A, Khadjesari Z, Misso K, et al. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2006 Sep;10(31):iii-iv, xiii-xvi, 1-239.
146. Woolacott NF, Khadjesari ZC, Bruce IN, Riemsma RP. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol*. 2006 Sep-Oct;24(5):587-93.
147. Antoni CE, Kavanaugh A, van der Heijde D, Beutler A, Keenan G, Zhou B, et al. Two-year efficacy and safety of infliximab treatment in patients with active psoriatic arthritis: findings of the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). *J Rheumatol*. 2008 May;35(5):869-76.
148. Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT, Choy EH, Sharp JT, Ory PA, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis Rheum*. 2007 Feb;56(2):476-88.
149. Mease PJ, Ory P, Sharp JT, Ritchlin CT, Van den Bosch F, Wellborne F, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis*. 2009 May;68(5):702-9.
150. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. *J Rheumatol*. 2006 Apr;33(4):712-21.
151. Saougou I, Markatseli TE, Papagoras C, Voulgari PV, Alamanos Y, Drosos AA. Sustained clinical response in psoriatic arthritis patients treated with anti-TNF agents: a 5-year open-label observational cohort study. *Semin Arthritis Rheum*. 2010 Apr;40(5):398-406.
152. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2005 Aug;64(8):1150-7.
153. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum*. 2004 Jul;50(7):2264-72.
154. Gladman DD. Adalimumab, etanercept and infliximab are equally effective treatments for patients with psoriatic arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008 Oct;4(10):510-1.
155. Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD, Hyrich KL, Noyce PR, Symmons DP. Persistence with anti-tumour necrosis factor therapies in patients with psoriatic arthritis: observational study from the British Society of Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(2):R52.
156. Delaunay C, Farrenq V, Marini-Portugal A, Cohen JD, Chevalier X, Claudepierre P. Infliximab to etanercept switch in patients with spondyloarthropathies and psoriatic arthritis: preliminary data. *J Rheumatol*. 2005 Nov;32(11):2183-5.
157. Rudwaleit M, Van den Bosch F, Kron M, Kary S, Kupper H. Effectiveness and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis and history of anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(3):R117.
158. Collantes E, Veroz R, Escudero A, Muñoz E, Muñoz MC, Cisnal A, et al. Can some cases of 'possible' spondyloarthropathy be classified as 'definite' or 'undifferentiated' spondyloarthropathy? Value of criteria for spondyloarthropathies. Spanish Spondyloarthropathy Study Group. *Joint Bone Spine*. 2000;67(6):516-20.
159. Haberhauer G, Strehlow C, Fasching P. Observational study of switching anti-TNF agents in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis versus rheumatoid arthritis. *Wien Med Wochenschr*. 2010 May;160(9-10):220-4.
160. Sieper J, Rudwaleit M. Early referral recommendations for ankylosing spondylitis (including pre-radiographic and radiographic forms) in primary care. *Ann Rheum Dis*. 2005 May;64(5):659-63.
161. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, Brandt J, Burgos-Vagas R, Collantes-Estevez E, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of Spondylo-Arthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):784-8.
162. Balint PV, Kane D, Wilson H, McInnes IB, Sturrock RD. Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis*. 2002 Oct;61(10):905-10.
163. D'Agostino MA, Said-Nahal R, Hacquard-Bouder C, Bresseur JL, Dougados M, Breban M. Assessment of peripheral enthesitis in the spondyloarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: a cross-sectional study. *Arthritis Rheum*. 2003 Feb;48(2):523-33.
164. de Miguel E, Cobo T, Muñoz-Fernández S, Naredo E, Uson J, Acebes JC, et al. Validity of enthesal ultrasound assessment in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis*. 2009 Feb;68(2):169-74.
165. Braun J, Bollow M, Eggens U, König H, Distler A, Sieper J. Use of dynamic magnetic resonance imaging with fast imaging in the detection of early and advanced sacroiliitis in spondyloarthropathy patients. *Arthritis Rheum*. 1994 Jul;37(7):1039-45.
166. Oostveen J, Prevo R, den Boer J, van de Laar M. Early detection of sacroiliitis on magnetic resonance imaging and subsequent development of sacroiliitis on plain radiography. A prospective, longitudinal study. *J Rheumatol*. 1999 Sep;26(9):1953-8.
167. Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, Hensor EM, Sivera F, Coates LC, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum*. 2008 Nov;58(11):3413-8.
168. ESPOGUIA. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. Sociedad Española de Reumatología. 2009.
169. Rudwaleit M, Van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Braun J, et al. New ASAS classification criteria for peripheral spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68((Suppl3)):127.
170. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum*. 2006 Feb;54(2):569-78.
171. Lukas C, Landewe R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jan;68(1):18-24.

172. Wanders A, Heijde D, Landewe R, Behier JM, Calin A, Olivieri I, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2005 Jun;52(6):1756-65.
173. Vinet E, Pineau C, Gordon C, Clarke AE, Bernatsky S. Biologic therapy and pregnancy outcomes in women with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 2009 May 15;61(5):587-92.
174. Carter JD, Ladhani A, Ricca LR, Valeriano J, Vasey FB. A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy: a review of the Food and Drug Administration database. *J Rheumatol.* 2009 Mar;36(3):635-41.
175. Jones SD, Steiner A, Garrett SL, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score (BAS-G). *Br J Rheumatol.* 1996 Jan;35(1):66-71.
176. Pavy S, Brophy S, Calin A. Establishment of the minimum clinically important difference for the bath ankylosing spondylitis indices: a prospective study. *J Rheumatol.* 2005 Jan;32(1):80-5.
177. Van Tubergen A, Debats I, Ryser L, Londono J, Burgos-Vargas R, Cardiel MH, et al. Use of a numerical rating scale as an answer modality in ankylosing spondylitis-specific questionnaires. *Arthritis Rheum.* 2002 Jun 15;47(3):242-8.
178. Harper BE, Reveille JD. Spondyloarthritis: clinical suspicion, diagnosis, and sports. *Curr Sports Med Rep.* 2009 Jan-Feb;8(1):29-34.
179. Warburton DE, Nicol CW, Bredin SS. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ.* 2006 Mar 14;174(6):801-9.
180. Sallis RE. Exercise is medicine and physicians need to prescribe it! *Br J Sports Med.* 2009 Jan;43(1):3-4.
181. U.S. Department of Health & Human Services. 2008 Physical Activity Guidelines for Americans. Septiembre 2009; Available from: [www.health.gov](http://www.health.gov).
182. Hidding A, van der Linden S, Boers M, Gielen X, de Witte L, Kester A, et al. Is group physical therapy superior to individualized therapy in ankylosing spondylitis? A randomized controlled trial. *Arthritis Care Res.* 1993 Sep;6(3):117-25.
183. Tarner IH, Muller-Ladner U, Uhlemann C, Lange U. The effect of mild whole-body hyperthermia on systemic levels of TNF-alpha, IL-1beta, and IL-6 in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2009 Apr;28(4):397-402.
184. Gemignani G, Olivieri I, Ruju G, Pasero G. Transcutaneous electrical nerve stimulation in ankylosing spondylitis: a double-blind study. *Arthritis Rheum.* 1991 Jun;34(6):788-9.
185. Rinsky LA, Reynolds GG, Jameson RM, Hamilton RD. A cervical spinal cord injury following chiropractic manipulation. *Paraplegia.* 1976 Feb;13(4):223-7.
186. Liao CC, Chen LR. Anterior and posterior fixation of a cervical fracture induced by chiropractic spinal manipulation in ankylosing spondylitis: a case report. *J Trauma.* 2007 Oct;63(4):E90-4.
187. Schmidley JW, Koch T. The noncerebrovascular complications of chiropractic manipulation. *Neurology.* 1984 May;34(5):684-5.
188. Spadaro A, De Luca T, Massimiani MP, Ceccarelli F, Ricciardi V, Valesini G. Occupational therapy in ankylosing spondylitis: Short-term prospective study in patients treated with anti-TNF-alpha drugs. *Joint Bone Spine.* 2008 Jan;75(1):29-33.
189. Fernández-de-Las-Peñas C, Alonso-Blanco C, Alguacil-Diego IM, Miangolarra-Page JC. One-year follow-up of two exercise interventions for the management of patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil.* 2006 Jul;85(7):559-67.
190. Fernández-de-Las-Peñas C, Alonso-Blanco C, Morales-Cabezas M, Miangolarra-Page JC. Two exercise interventions for the management of patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil.* 2005 Jun;84(6):407-19.
191. Sundstrom B, Ekergard H, Sundelin G. Exercise habits among patients with ankylosing spondylitis. A questionnaire based survey in the County of Vasterbotten, Sweden. *Scand J Rheumatol.* 2002;31(3):163-7.
192. Falkenbach A. Disability motivates patients with ankylosing spondylitis for more frequent physical exercise. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003 Mar;84(3):382-3.
193. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.* 2001 Aug;23(8):1296-310.

## Abreviaturas

ABA	Abatacept	GER	Grupo de expertos elaborador de las recomendaciones
ADA	Adalimumab	GLM	Golimumab
AINE	Antiinflamatorio no esteroideo	INF	Infliximab
ANK	Anakinra	ITC	Índice temático de consultas
AP	Artritis psoriásica	LEF	Leflunomida
AR	Artritis reumatoide	MBE	Medicina Basada en la Evidencia
Are	Artritis reactiva	MTX	Metotrexato
AVS	Agencia Valenciana de Salud	PICO	Patient, Intervention, Control, Outcomes
BASRI	The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index	RFA	Reactantes de fase aguda
CASPe	Critical Appraisal Skills Programme España	RM	Resonancia magnética nuclear
CER	Certolizumab	RM	Resonancia magnética
CMBE	Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford	RSL	Revisión sistemática de la literatura
EA	Espondilitis anquilosante	RSLD	Revisión sistemática de la literatura dirigida por expertos
EAJ	EA de inicio juvenil	RTX	Rituximab
ECAS	Ensayos clínicos	Rx	Radiografía simple
ECO	Ecografía	SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
EII	Enfermedades inflamatorias intestinales (EII)	SNS	Sistema nacional de salud
EsA	Espondiloartropatías o espondiloartritis	SSZ	Salazopirina
ESI	EsA indiferenciadas	SVR	Sociedad Valenciana de Reumatología
ETN	Etanercept	TB	Terapia biológica
FAME	Fármaco antirreumáticos modificadores de la enfermedad	TCZ	Tocilizumab
		UAA	Uveítis anteriores agudas



**Sociedad Valenciana Reumatología**

<http://www.svreumatologia.com>