

GOBIERNO FEDERAL



SALUD

SEDENA

SEMAR

Guía de Referencia Rápida

Uso de Terapia Anti-TNF en Artritis Psoriásica del Adulto

GPC

Guía de Práctica Clínica

Catálogo maestro de guías de práctica clínica: **IMSS-337-10**

CONSEJO DE
SALUBRIDAD GENERAL



GUÍA DE REFERENCIA RÁPIDA**M07 Artropatías Psoriásicas****GPC****Uso de Terapia Anti-TNF α en Artritis Psoriásica del Adulto****ISBN en trámite****DEFINICIÓN**

La artritis psoriásica (APs) es una enfermedad inflamatoria crónica articular con afección sistémica, que afecta la calidad de vida, produce incapacidad física y laboral y alta mortalidad si no es detectada y tratada en forma oportuna y adecuada.

FACTORES DE RIESGO, COMORBILIDAD Y EVALUACIÓN BASAL

- Hasta un 30% de los pacientes con psoriasis pueden desarrollar artritis psoriásica. El riesgo de desarrollar artritis, se incrementa en pacientes con psoriasis que tienen un mayor tiempo de evolución de la enfermedad, aproximadamente 5 a 10 años.
- La artritis psoriásica usualmente se diagnostica años después de que aparecen las manifestaciones cutáneas de psoriasis. Algunos estudios refieren una prevalencia variable de 6 al 42% de artritis en pacientes con psoriasis.
- En pacientes con psoriasis, las características clínicas que se asocian con incremento en el riesgo de artritis psoriásica son: lesiones en cuero cabelludo (Hazard ratio [HR] 3.89, IC 95% 2.18 - 6.94), psoriasis ungueal (HR 2.93, IC 95% 1.68 - 5.12) y lesiones intergluteas/perianales (HR 2.35, IC 95% 1.32 - 4.19).
- Los criterios de clasificación para artritis psoriásica (CASPAR), tienen una sensibilidad de 91.4% y especificidad de 98.7%.
- Existe evidencia de un incremento en el riesgo de incidencia de comorbilidad en pacientes con psoriasis, específicamente para diabetes mellitus (OR) de 1.33 (IC 95% 1.25 - 1.42), hipertensión arterial sistémica OR de 1.09 (IC 95% 1.05 - 1.14), para obesidad OR de 1.18 (IC 95% 1.14 - 1.23, para dislipidemia OR de 1.17 (IC 95% 1.11 - 1.23) y para infarto del miocardio un riesgo de 1.21 (IC 95% 1.10 - 1.32).
- Los pacientes con psoriasis severa tienen un riesgo (HR) de 3.18 (IC 95% 1.01 - 9.97) para el desarrollo de linfoma de Hodgkin's y de 10.75 (IC 95% 3.89 - 29.76) para el desarrollo de linfoma cutáneo de células T.
- Todos los pacientes con sospecha de artritis psoriásica deben ser evaluados por el médico reumatólogo con la intención de establecer un diagnóstico temprano y definir un tratamiento eficaz y seguro, que contribuya a controlar la actividad de la enfermedad, retrasar la progresión radiológica y mejorar la calidad de vida, función y desempeño laboral de los pacientes.
- La evaluación médica de un paciente con artritis psoriásica moderada a severa, debe incluir determinación anual del índice de masa corporal, detección de diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica y dislipidemia.
- En todos los pacientes con artritis psoriásica se debe investigar factores de riesgo cardiovascular, depresión, abuso de alcohol y neoplasias.

- El profesional de la salud debe identificar y sugerir a los pacientes con artritis psoriásica modificar factores de riesgo cardiovascular y adoptar cambios en el estilo de vida (realizar ejercicio de forma regular, suspender el tabaquismo, moderar el consumo de alcohol y reducir de peso).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

- Uno de los fundamentos para el empleo de agentes anti-TNF en pacientes con artritis psoriásica, se debe a la identificación de niveles elevados del factor de necrosis tumoral α en el líquido sinovial, entesis y en la piel de estos pacientes.
- La administración de fármacos anti-TNF (etanercept, infliximab y adalimumab) han demostrado eficacia en el control de signos y síntomas de actividad articular y cutánea, inhibición de la progresión del daño estructural así como mejoría en la calidad de vida y el estado funcional del paciente.
- Los fármacos anti-TNF han demostrado un adecuado perfil eficacia/toxicidad en comparación con leflunomide, oro y sulfasalazina en el tratamiento de pacientes con artritis psoriásica.
- El paciente candidato a recibir terapia anti-TNF α debe tener un diagnóstico establecido de artritis psoriásica de acuerdo a los criterios de Moll y Wright, documentar actividad y falla a la terapéutica previa
- El empleo de agentes anti-TNF está indicado en pacientes con artritis psoriásica en quienes se documenta falla terapéutica con el empleo de FARME.
- Se recomienda la administración de fármacos anti-TNF (etanercept, infliximab y adalimumab) en pacientes con inadecuada respuesta a tratamiento farmacológico convencional o estándar.
- Esta contraindicado el uso de terapia biológica ante: embarazo o lactación, infección activa, alto riesgo de infección (úlceras crónicas en las piernas, historia de tuberculosis, artritis séptica en los 12 meses previos, infección de una articulación protésica en los 12 meses previos o en cualquier momento si la prótesis permanece en su sitio, infección pulmonar recurrente o persistente y utilización de catéter urinario) insuficiencia cardíaca congestiva grados 3 o 4 (New York Heart Association), historia de lupus eritematoso generalizado o esclerosis múltiple y estado premaligno o maligno, se excluye: carcinoma de células basales, neoplasias diagnosticadas y tratadas 10 años antes.
- Previo al inicio de terapia con biológicos, es indispensable tener las siguientes precauciones: utilizar un método anticonceptivo seguro, evitar su empleo ante infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y determinación de anticuerpos antivariela antes de empezar el tratamiento. SE debe considerar la vacunación de los hermanos antes de empezar el tratamiento y la inmunización pasiva en los contactos con varicela.
- La administración de adalimumab (40 mg) durante 12 a 24 semanas, es más efectiva que el placebo en el tratamiento de artritis psoriásica periférica moderada a severa (> 3 articulaciones dolorosas e inflamadas).
- El efecto de adalimumab sobre el control de la progresión radiográfica es independiente del uso concomitante de metotrexate.
- En una extensión a 48 semanas del estudio ADEPT, en el que se incluyeron 285 pacientes, se evaluó la eficacia (clínica y radiográfica) y la seguridad de adalimumab (n= 138) versus placebo (n=147). Los pacientes que recibieron adalimumab alcanzaron una mejoría superior versus placebo, específicamente: ACR 20 del 56%, ACR 50 del 44% y ACR 70 del 30%, mientras que la respuesta a PASI 50, PASI 75, PASI 90 y PASI 100, fue de 67%, 58%, 46% y 33%, respectivamente.

Con respecto a la progresión radiográfica a las 48 semanas de tratamiento, se observó que los pacientes que recibieron adalimumab (18.8%/144) versus placebo (5.3%/152), presentaron una mejoría superior en el score de Sharp modificado, es decir una reducción del score < -0.5 ($p < 0.001$).

- La administración de adalimumab durante 48 semanas ha demostrado un control sostenido de la progresión radiográfica.
- La administración de adalimumab durante 48 semanas es generalmente segura y bien tolerada. Los principales eventos adversos reportados en 285 pacientes fueron: infección de tracto respiratorio superior (13.7%), nasofaringitis (10.9%) y reacción en el sitio de inyección (8.4%).
- La administración de adalimumab (40 mg) durante 12 a 24 semanas, es efectiva en el tratamiento de artritis psoriásica periférica moderada a severa (> 3 articulaciones dolorosas e inflamadas).
- Se recomienda la administración de adalimumab en dosis de 40 mg cada 15 días, vía subcutánea para el tratamiento de artritis psoriasis activa en pacientes que tiene falla a la respuesta o intolerancia o contraindicación de al menos 2 fármacos modificadores de la enfermedad
- Se recomienda la administración de adalimumab 40 mg, vía subcutánea, cada 15 días y durante 48 semanas, con el objetivo de mejorar la actividad cutánea y articular, reducir la discapacidad y controlar la progresión radiológica en pacientes con artritis psoriásica activa.
- Los pacientes que reciben adalimumab de forma continua (144 semanas) tienen menor progresión del daño articular comparado con aquellos pacientes que reciben placebo durante 24 semanas y después sustituyen el placebo por adalimumab.
- Existe evidencia consistente de que la administración de adalimumab en dosis de 40 mg vía subcutánea cada 15 días durante 24 semanas, produce mejoría clínica en el número de articulaciones dolorosas e inflamadas respecto al estado basal ($p=0.0002$) La respuesta alcanzada en ACR20, ACR50 y ACR70 es de 67%,40% y 20%, respectivamente.
- Etanercept es efectivo en el tratamiento de Artritis Psoriásica moderada a severa (>3 articulaciones inflamadas y dolorosas).
- El uso concomitante de metotrexate con etanercept no proporciona beneficio adicional. No se recomienda el uso concomitante de metotrexate y etanercept debido a que no se obtiene un beneficio adicional en la eficacia.
- La administración de etanercept en monoterapia es eficaz, efectiva y segura en la mayoría de pacientes con artritis psoriásica refractaria a FARME.
- La administración de etanercept (25 mg. vía subcutánea dos veces a la semana) durante 26 semanas, ha demostrado mejoría clínica (eficacia) en 85% de los pacientes con APs refractaria. Se ha reportado mejoría en la rigidez articular y el dolor e inflamación articular en casi el 50% de los pacientes tratados.
- El efecto adverso más frecuente de etanercept, es la reacción en el sitio de la inyección. Otros incluyen infecciones y reacciones alérgicas.
- Se recomienda la administración de etanercept 25 mg dos veces a la semana o 50 mg semanal por vía subcutánea para el tratamiento de artritis psoriásica activa en pacientes que tiene falla a la respuesta o intolerancia o contraindicación de al menos 2 fármacos modificadores de la enfermedad.
- Etanercept ha mostrado ser eficaz y seguro en estudios aleatorios doble ciego placebo controlado a 12 semanas con extensión a 24, con mejoría en respuesta ACR 20 de un 77% versus 13% contra placebo, respuesta en PsARC de un 87% versus 23% contra placebo, respuesta ACR 20 de 77% versus 13% contra placebo y mejoría en el índice de PASI (índice de actividad cutánea en psoriasis) de 46 % versus 9% contra placebo. No se documentaron eventos adversos serios.
- Existe evidencia consistente de que Etanercept produce mejoría clínica con reducción en los rangos de discapacidad funcional medida por HAQ, disminución de los síntomas medida por PsARC, retraso de la progresión radiológica de acuerdo al índice de Sharp modificado y respuesta ACR 20, 50 y 70 con buen perfil de seguridad.
- Se recomienda discontinuar el etanercept en pacientes que no muestran respuesta después de 12 semanas de tratamiento

- Infliximab es efectivo en el tratamiento de artritis psoriásica periférica moderada a severa (> 3 articulaciones inflamadas y dolorosas).
- Infliximab es eficaz para inhibir la progresión radiográfica en pacientes con artritis psoriásica.
- La administración de infliximab versus placebo, durante 24 semanas, en el tratamiento de pacientes con artritis psoriásica activa, ha demostrado que mejora significativamente la calidad de vida y la función física del paciente.
- El estudio IMPACT, documentó la eficacia y tolerabilidad de infliximab versus placebo en 104 pacientes con artritis psoriásica. Después de una administración de 16 semanas, se observó una diferencia significativa en el número de pacientes que alcanzan un ACR 20 (65% versus 9.6%), ACR 50 (46.2% versus 0%) y ACR 70 (28.8 versus 0%) ($p < 0.001$).
- Con respecto a la respuesta cutánea, se observó que un 68% de los pacientes que recibieron infliximab alcanzaron un PASI $\geq 75\%$ versus 0% del grupo placebo, a la semana 16.
- Es recomendable administrar infliximab en dosis de 5 mg/kg de peso, vía infusión intravenosa, a la semana 0, 2, 6 y posteriormente cada 8 semanas, debido a que se ha documentado que es bien tolerado a la semana 24 y ha demostrado mejoría significativa en los signos y síntomas de la artritis, psoriasis, dactilitis, entesitis en pacientes con artritis psoriásica activa que no tuvieron respuesta a la terapia con fármacos modificadores de la enfermedad (FARME).
- Se recomienda el uso de infliximab en dosis de 5 mg/kg para inhibir la progresión radiográfica de la artritis psoriásica, su efecto se muestra desde los 6 meses de inicio de tratamiento y se sostiene hasta un 1 año del mismo.
- La administración continua de infliximab durante 2 años en dosis de 5 mg/kg produce una mejoría sostenida en los signos y síntomas articulares y cutáneos, retrasa la progresión radiográfica y muestra un adecuado perfil riesgo-beneficio en pacientes con artritis psoriásica activa refractarios a tratamiento con FARME.
- La terapia de combinación entre infliximab y metotrexate no confiere un beneficio adicional en términos de eficacia, aunque los pacientes que reciben metotrexate muestran menores tasas de reacciones a la infusión (0.9% versus 3.2%).
- El empleo concomitante de metotrexate con infliximab puede reducir la frecuencia de las reacciones postinfusión.
- Las reacciones posteriores a la infusión y la formación de anticuerpos son los efectos adversos más comunes de infliximab, aunque no es claro si esto ocurre más frecuentemente que con el placebo.
- El tratamiento con infliximab debe ser discontinuado en pacientes con artritis psoriásica que no responden adecuadamente a las 12 semanas de tratamiento.
- La administración subcutánea de golimumab en dosis de 50 y 100 mg cada 4 semanas, mejora significativamente la actividad de la artritis psoriásica. Se describen entre sus efectos secundarios reacción en el sitio de inyección y elevación de transaminasas.
- En este momento no se encuentra disponible en nuestro medio el uso de Golimumab. Es necesario un seguimiento estrecho de la eficacia, efectividad y seguridad de este anti-TNF alfa, para evaluar su inclusión al Cuadro Básico.

REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

- El médico de primer nivel debe referir al médico dermatólogo, aquellos pacientes en los que exista duda diagnóstica, enfermedad extensa, discapacidad ocupacional o incapacidad laboral, falla a tratamiento tópico apropiado después de 2 o 3 meses, reacción adversa a terapia tópica y enfermedad grave.
- El médico de primer nivel debe referir al médico reumatólogo, aquellos pacientes con psoriasis en los que documente rigidez matutina, artritis y dactilitis.

VIGILANCIA Y SEGUIMIENTO

- La tasa de sobrevida a uno y dos años de los agentes anti-TNF alfa es de 83% y 75%, respectivamente.
- La tasa de sobrevida de un segundo anti-TNF alfa, disminuye a .68 y .60 al año y dos años, respectivamente.
- Mediante un período de seguimiento de 2.3 persona/año, se ha observado que 30.8% de pacientes con APs, descontinúan el primer agente anti-TNF, debido principalmente a pérdida de eficacia (12.4%) y presencia de eventos adversos (11.4%). La función de sobrevida del segundo agente anti-TNF (switch) es de 74% a los 12 meses.
- El factor predictor de una mayor tasa de suspensión de anti-TNF debido a ineficacia es el empleo de infliximab previo a etanercept (HR = 3.8, IC 95% 2 a 7.3).
- La continuidad de un anti-TNF es menor en pacientes mayores de 60 años (HR 1.10 IC 95%, 0.97 a 2.49) o en aquellos que fueron tratados inicialmente con infliximab (HR 3.22 IC 95%, 2.13 – 4.87).
- Los factores predictores de una mayor tasa de suspensión de anti-TNF debido a efectos adversos son: comorbilidad basal asociada (HR = 2.7, IC 95% 1.2 a 6.2) y uso de infliximab previo a etanercept (HR = 3.1, IC 95% 1.4 a 6.2).
- La falla a un primer anti-TNF alfa, no excluye la posibilidad de utilizar un segundo anti-TNF.
- La decisión para suspender o realizar un cambio (switch) de un anti-TNF α se establecerá con base en la evaluación clínica y radiográfica de un experto, que evaluará el perfil riesgo/beneficio y considerara las preferencias del paciente.
- El número de años que un paciente con artritis psoriásica puede emplear biológicos, es un tema incierto, por lo que los resultados hasta ahora obtenidos respecto a su seguridad, deben tomarse con precaución.
- El riesgo actual de infección grave en pacientes con psoriasis que reciben agentes anti-TNF, es desconocido. El riesgo puede incrementar en pacientes con empleo de inmunosupresores o infección por el virus de inmunodeficiencia humana.
- Existe un riesgo de reactivación de tuberculosis posterior al empleo de agentes anti-TNF, este riesgo es mayor con el empleo de infliximab.
- Todo paciente con evidencia de tuberculosis activa o previa y en aquellos con tratamiento antifímico inadecuado deben recibir tratamiento antifímico adecuado y completo previo al inicio de anti-TNF.
- En pacientes que reciben agentes anti-TNF- α sin uso concomitante de FARME, se recomienda determinar de forma basal, a los 3 y a los 6 meses una biometría hemática completa, urea, transaminasas y electrolitos séricos. La vigilancia subsecuente se realizarán de forma semestral y con base a los hallazgos encontrados en los estudios previos.

- Se debe evitar el empleo de agentes anti-TNF en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva Clase III o IV de la NYHA (New York Heart Association).
- Los pacientes con insuficiencia cardíaca leve, deben ser evaluados previo al inicio de tratamiento con anti-TNF, debiendo suspender el tratamiento ante la presencia de nuevos síntomas o deterioro de la falla cardíaca pre-existente.
- Se excluirán de terapia biológica aquellos pacientes con: infecciones activas o recurrentes, pacientes en alto riesgo de infección, úlcera crónica en miembro inferior, artritis séptica en los doce meses previos, sepsis de una articulación protésica, cateterismo vesical permanente, mujeres en embarazo y lactancia, tuberculosis activa o latente, esclerosis múltiple, neoplasias, historia de lupus e insuficiencia cardíaca congestiva clase funcional III o IV (NYHA).
- Para evaluar la seguridad del uso de terapia anti-TNF α se recomienda realizar biometría hemática completa, transaminasas, pruebas de función hepática, química sanguínea, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-ADN. Se debe realizar evaluación clínica para: tuberculosis, insuficiencia cardíaca, infecciones, enfermedades desmielinizantes y neoplasias.
- Se debe suspender el uso de terapia anti-TNF α si se documenta falla terapéutica: falta de respuesta después de 3 meses de tratamiento, insuficiencia para alcanzar una mejoría $\geq 30\%$ en 3 de los 6 parámetros del conjunto de medidas de mejoría del Colegio Americano de Reumatología en los 6 primeros meses; enfermedad maligna, desarrollo de eventos adversos graves, inmunodeficiencias, embarazo (suspensión temporal), infección grave (suspensión temporal) y procedimientos quirúrgicos (suspensión temporal).
- Etanercept e infliximab no se deben administrar en pacientes con historia de enfermedad desmielinizante o neuritis óptica y el tratamiento se debe suspender ante la presencia de manifestaciones neurológicas durante su administración.

ESCALAS

CUADRO I. CRITERIOS DE MOLL Y WRIGHT PARA ARTRITIS PSORIÁSICA

- Poliarticular, artritis simétrica (similar a Artritis Reumatoide)
- Oligoarticular (< de 5 articulaciones) artritis asimétrica
- Predominantemente articulaciones interfalángicas distales
- Predominantemente espondilitis
- Artritis mutilante

Fuente: Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum 1973.

CUADRO II. CRITERIOS DE CASPAR (CLASSIFICATION CRITERIA FOR PSORIATIC ARTHRITIS)

Enfermedad articular inflamatoria (articulaciones, entesis o columna) con tres o más puntos de las siguientes 5 categorías		
Psoriasis (una de a, b o c)	a. Psoriasis actual *	Psoriasis en piel o piel cabelluda actual diagnosticada por un reumatólogo o dermatólogo
	b. Historia personal de psoriasis	La historia de psoriasis puede ser obtenida por el médico familiar, dermatólogo, reumatólogo o personal de salud calificado
	c. Historia familiar de psoriasis	Historia de psoriasis en familiares de primer o segundo grado de acuerdo al reporte del paciente
Psoriasis ungueal	Típica distrofia ungueal incluyendo onicolisis, hoyuelos e hiperqueratosis en la exploración física	
Factor reumatoide negativo	Por algún método excepto latex pero preferentemente por ELISA o nefelometría, de acuerdo a los rangos del laboratorio local de referencia	
	Inflamación de todo el dedo Historia de dactilitis evaluado por un reumatólogo	
Dactilitis (una de a o b)	a) Actual	Osificación definida cerca de los límites articulares (pero excluyendo osteofitos) en las radiografías simples de manos o pies
	b) Historia	
Evidencia radiológica de formación de hueso yuxta-articular		

Fuente: Modificado de Taylor WJ et. al. Arthritis Rheum 2006; 54: 2665-73.

CUADRO III. OPCIONES DE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PARA ARTRITIS PSORIÁSICA TEMPRANA
***EN INVESTIGACIÓN**

Agentes sintomáticos	Agentes Biológicos
AINEs Inhibidores COX-2 Corticoesteroides (locales y sistémicos)	Abatacept* Adalimumab Alefacept* Certrolizumab* Efalizumab* Etanercept Golimumab* Antagonistas de IL-12/IL-23* Infliximab
FARMES Tradicionales	
Antimaláricos Azatioprina Ciclosporina Sales de oro Leflunomida Metotrexate Sulfasalazina	

Fuente: Oliveri D et. al. Expert Opin . Pharmacother 2009

CUADRO IV. DEFINICIÓN DE LEVE, MODERADO Y SEVERO EN ARTRITIS PSORIÁSICA

	Respuesta a tratamiento	Impacto en QoL
Leve	AINEs	Mínima
Moderada	Requiere FARMES o bloqueadores de TNF	Impacto en las tareas de la vida diaria y Funciones físicas y mentales ; ausencia de Respuesta a AINEs
Severa	Requiere FARMES asociado a bloqueadores de TNF u otras terapias biológicas	No puede llevar a cabo las tareas de la vida diaria sin dolor o disfunción ; gran impacto sobre las funciones físicas o mentales; sin respuesta tanto a FARME como bloqueadores TNF

Fuente: Gottlieb A, Korman N, Gordon K, et.al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 2. Psoriatic arthritis: Overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. J Am Acad Dermatol 2008; 58: 851-864.

CUADRO V. COMPARACIÓN DE ARTRITIS PSORIÁSICA, ARTRITIS REUMATOIDE Y ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

Tipo	Leve	Moderada	Severa
Artritis Periférica	<5 articulaciones Sin daño radiológico Si RT leve No PFF Mínimo impacto QoL Evaluación leve del Pte	≥5 articulaciones (I o T) Daño radiológico No RT leve Moderada PFF Moderado impacto QoL Evaluación moderada del Pte	≥5 articulaciones (I o D) Daño radiológico severo No RT leve a Moderado Severa PFF Severo impacto QoL Evaluación severa del Pte
Afección cutánea	SCT <5, PASI <5, asintomático	No respondedor a tópicos, DLQI PASI <10	SCT >10, DLQI, PASI >10
Afección espinal	Dolor leve No pérdida de función	Pérdida de función o BASDAI >4	Falla de respuesta
Entesitis sitios	1-2 sitios No pérdida de función	>2 sitios o pérdida de función	Pérdida de función o >2 y falla de respuesta
Dactilitis	Dolor ausente o leve función normal	Enfermedad erosiva o pérdida de función	Falla de respuesta

Fuente: Modificado de Gottlieb A, Korman N, Gordon K, et.al. Guidelines of care management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 2. Psoriatic arthritis: Overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. J Am Acad Dermatol 2008; 58: 851-864.

ALGORITMOS

Algoritmo 1. Tratamiento de la Artritis psoriásica de acuerdo a sitio afectado y características de la enfermedad

