

GOBIERNO FEDERAL



SALUD

SEDENA

SEMAR

Guía de Referencia Rápida

Uso de Terapia Biológica en Espondilitis Anquilosante del Adulto

GPC

Guía de Práctica Clínica

Catálogo maestro de guías de práctica clínica: **IMSS-356-09**

CONSEJO DE
SALUBRIDAD GENERAL



DIF
SISTEMA NACIONAL
PARA EL DESARROLLO
INTEGRAL DE LA FAMILIA



Vivir Mejor

GUÍA DE REFERENCIA RÁPIDA

M45X Espondilitis anquilosante

GPC

Uso de Terapia Biológica en Espondilitis Anquilosante del Adulto

ISBN en trámite

GENERALIDADES

DIAGNÓSTICO, EVALUACIÓN CLÍNICA Y TRATAMIENTO INICIAL

- El diagnóstico precoz de los pacientes con espondiloartritis (EsA) debe considerarse una prioridad en la atención reumatológica
- El antecedente de dolor bajo de espalda crónico por al menos 3 meses de duración, con las siguientes características (lumbalgia inflamatoria, dolor alternante en glúteos, respuesta a AINE, presentación de los síntomas antes de los 45 años de edad, manifestaciones periféricas (artritis, dactilitis, entesitis), confirmación de uveítis anterior aguda, historia familiar positiva, HLA-B27 positivo, sacroiliitis/espondilitis por resonancia magnética) incrementa la probabilidad de establecer el diagnóstico de EA
- A pesar de sus limitaciones (baja sensibilidad), para el diagnóstico precoz se recomienda utilizar los criterios de Nueva York modificados para establecer el diagnóstico de la EA. Es fundamental considerar que estos criterios, usualmente permiten identificar a pacientes con evolución crónica de la enfermedad que ya tienen daño radiográfico establecido en sacroiliacas
- En ausencia de sacroiliitis radiológica, la presencia de al menos dos de tres de las siguientes características (entesitis, dactilitis, historia familiar positiva, enfermedad de Chron, artritis asimétrica, dolor alternante en glúteos, psoriasis, elevación de reactantes de fase aguda, respuesta a AINE) en asociación con lumbalgia inflamatoria son necesarios para establecer el diagnóstico de espondiloartritis axial indiferenciada con un elevado grado de confiabilidad (>90%)
- La presencia de HLA-B27 (sensibilidad 96%, especificidad 96%) asociado a la presencia de entesitis, dactilitis, historia familiar positiva, enfermedad de Chron, artritis asimétrica, dolor alternante en glúteos, psoriasis, elevación de reactantes de fase aguda y respuesta a AINE, incrementa la probabilidad de espondiloartritis axial indiferenciada
- El diagnóstico precoz de EA se apoya en la identificación de pacientes con espondiloartritis axial indiferenciada a través de la aplicación de criterios clínicos con mayor sensibilidad y especificidad, la determinación de HLA-B27 y, la identificación de inflamación o cambios radiográficos precoces en la resonancia magnética y la radiografía convencional (cuadro I, II, III, IV)
- La evaluación del paciente con sospecha de EA, que realiza el médico de primer contacto, debe incluir: historia clínica, exploración física, análisis de laboratorio (biometría hemática, glucosa, creatinina sérica, pruebas de funcionamiento hepático, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva) estudio radiológico (sacroiliacas, cadera, columna lumbar, columna cervical), así como investigar factores de mal pronóstico (cuadro V)

- Para establecer el diagnóstico temprano de EA, no se requieren estudios de imagen adicionales, ante la presencia de sacroilitis en la radiografía simple. En el caso de que la radiografía de sacroiliacas sea normal, la resonancia magnética constituye el mejor estudio de imagen para identificar inflamación en articulaciones sacroiliacas y de la columna vertebral (sensibilidad 90%, especificidad 90%). Por otra parte, la tomografía computarizada, es un estudio de imagen sensible para identificar cambios estructurales en articulaciones sacroiliacas, pero debe considerarse el riesgo de exposición a radiación
- En los pacientes con EsA, la exploración física además del examen general por órganos y aparatos, deberá incluir una evaluación detallada del aparato locomotor
- Dado su gran valor pronóstico y funcional, se recomienda una evaluación clínica exhaustiva de la articulación de la cadera de forma rutinaria en la EA
- En los pacientes con EA se recomienda evaluar la movilidad espinal (como parte de la evaluación de la función) con el test de Schöber modificado, distancia dedo-suelo, flexión lateral lumbar, expansión torácica, occipucio-pared y la rotación cervical
- En todos los pacientes con EsA se recomienda la exploración de 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
- En todas las evaluaciones de los pacientes con espondiloartritis se deberá obtener información que permita evaluar la actividad de la enfermedad: daño estructural mediante radiografías simples, función, involucro de cadera y presencia de manifestaciones extraarticulares
- Los parámetros útiles para evaluar actividad de la enfermedad en EA, incluyen: BASDAI, evaluación global del paciente, evaluación de la función (BASFI), velocidad de sedimentación globular/proteína C reactiva. La realización de resonancia de sacroiliacas y/o columna debe considerarse en casos seleccionados
- En la EA se recomienda realizar un BASDAI, tanto para valorar la actividad de la enfermedad como la respuesta al tratamiento
- Se recomienda el uso del BASFI como primera opción para evaluar la función de los pacientes con EA
- En los pacientes con EA, se recomienda evaluar la rigidez espinal matutina en minutos
- Los predictores de mal pronóstico en EA incluyen: cambios estructurales de columna en la evaluación inicial, afección de cadera, edad temprana al inicio de la enfermedad, elevación persistente de reactivantes de fase aguda y actividad persistente de la enfermedad
- El objetivo del tratamiento de las EA es conseguir 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), preservar la capacidad funcional, mantener una buena calidad de vida y limitar el daño estructural
- La elección del tratamiento en la EA debe basarse en las características de la enfermedad (manifestaciones clínicas [axial, periférica, entesis, síntomas o signos extraarticulares], gravedad de los síntomas, factores pronósticos) y del paciente (edad, sexo, comorbilidad, preferencias y expectativas)
- El manejo óptimo de los pacientes con EsA requiere la combinación de tratamientos farmacológicos y no farmacológicos
- Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) mejoran el dolor espinal, el dolor articular periférico y la función durante un período de tiempo corto (seis semanas). Los AINE son el tratamiento elección en los pacientes con EA
- En la afección exclusivamente axial se debe utilizar al menos dos AINE con potencia antiinflamatoria demostrada, durante un período conjunto mínimo de tres meses a la dosis máxima recomendada o tolerada

- Antes de considerar un AINE como ineficaz este debe haberse administrado durante al menos 2-4 semanas a las dosis máximas recomendadas o toleradas
- Se debe considerar que no hay respuesta al tratamiento en la EA con afectación axial, si a los 3-4 meses de tratamiento a dosis plenas/máxima toleradas de al menos 2 AINE, el BASDAI es ≥ 4 , en conjunto con uno de los siguientes elementos: valoración global del paciente ≥ 4 , dolor nocturno ≥ 4 y/o hay aumento de los reactantes de fase aguda
- Los analgésicos como el paracetamol o los opiáceos, pueden ofrecerse a pacientes con espondiloartritis que no consiguen controlar el dolor con los AINE, o si estos últimos están contraindicados o no son tolerados. En las espondiloartritis se recomienda considerar al paracetamol en dosis de hasta 3 gr./día como el analgésico de elección
- En pacientes con elevado riesgo de efectos gastrointestinales, se debe considerar el uso de un agente COX-2, o un AINE no selectivo en combinación con un agente gastroprotector. Los COX-2 pueden considerarse en los pacientes con EA refractarios o con intolerancia/contraindicación a los AINE
- La infiltración de glucocorticoides intra o periarticular se puede considerar como terapia coadyuvante en pacientes seleccionados con EA y sacroileitis, siempre valorando el posible riesgo de eventos adversos especialmente la rotura tendinosa
- Se recomienda valorar individualmente el uso de metotrexato en aquellos pacientes con EA refractarios (sobre todo en las formas periféricas y entesitis) a todas las terapias de eficacia demostrada disponibles
- Se recomienda valorar el uso de AINE en combinación con FARME en pacientes con EA activa. Los pacientes con estadio temprano de la enfermedad, niveles elevados de velocidad de sedimentación globular y artritis periférica, se pueden beneficiar con el uso de sulfasalazina
- No se recomienda el uso rutinario de la sulfasalazina en las EsA para el tratamiento de los síntomas axiales, pero sí en casos de afectación periférica y otras manifestaciones extraarticulares como la uveítis. 2-3 gr./día durante al menos tres meses
- Se recomienda considerar que no hay respuesta al tratamiento en la EA con afectación periférica si a los 3-4 meses de tratamiento a dosis plenas/máxima toleradas de (AINE y/o SSZ, GC locales) persiste la artritis/entesitis y la valoración global del paciente ≥ 4 y/o hay aumento de los reactantes de fase aguda

INDICACIONES PARA EL USO DE TERAPIA BIOLÓGICA CON AGENTES ANTI-TNF ALFA EN EA

- Los pacientes con enfermedad activa moderada o alta, tienen mayor probabilidad de responder a los agentes anti-TNF α
- El tratamiento con agentes anti-TNF α en EA está indicado si a pesar de un tratamiento convencional correcto, la enfermedad permanece activa
- Una afección radiológica extensa o la limitación absoluta de movilidad pero con criterios de actividad no excluyen la utilización de agentes biológicos. Se considerará de máxima relevancia la opinión de un reumatólogo
- La elección de uno u otro agente anti-TNF α dependerá del criterio médico y las manifestaciones y circunstancias particulares de cada paciente
- En los pacientes con EsA de predominio axial, están indicados los anti-TNF α si, a los 3 meses de tratamiento convencional correcto, persiste un BASDAI ≥ 4 , junto con al menos uno de los siguientes criterios: a) valoración global del paciente ≥ 4 ; b) dolor nocturno ≥ 4 ; c) elevación de los reactantes de fase aguda. Es fundamental en cualquier caso la opinión de un reumatólogo o médico experto en EsA

- En las formas periféricas de las EsA, están indicados los anti-TNF α si, a pesar de tratamiento con al menos 2 AINE, sulfasalazina, u otros FARME y tratamientos locales, persisten durante más de 3-4 meses artritis, o entesitis, además de una valoración global del paciente ≥ 4 y/o una VSG/PCR elevados, y en las formas poliarticulares puras, si el paciente presenta un DAS-28 $\geq 3,2$
- Antes de considerar terapia con agentes anti-TNF α , en el paciente con EA que no ha recibido un tratamiento convencional correcto, se recomienda completar o reiniciar el tratamiento convencional
- En nuestro contexto, es prioritario considerar previo al inicio de agentes biológicos, la respuesta a FARME (sulfasalazina o metotrexate), tiempo de evolución de la enfermedad, actividad de la enfermedad, presencia de comorbilidad y edad del paciente
- En el caso particular de pacientes con EsA, que responden a un FARME concreto y posterior a la suspensión se reactivan, se recomienda un nuevo ciclo de tratamiento con el FARME al que respondió previamente antes de considerar la terapia con anti-TNF α

EFICACIA Y SEGURIDAD DE ETANERCEPT EN EL TRATAMIENTO DE LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

- Estudios clínicos documentan la eficacia clínica a corto plazo de etanercept 25 mg./2 veces a la semana/subcutáneo versus placebo en el control de la actividad de la enfermedad en pacientes con espondilitis anquilosante activa. Durante la primera fase (6 semanas) de un ensayo clínico aleatorizado, placebo-controlado, se observó que los pacientes que recibieron etanercept (n=14) versus placebo (n=16), lograron una mejoría ASAS20 en 78.6% (grupo etanercept) y en el 25% (grupo placebo), así como una mejoría del 50% en el 42.9% versus 12.5%, respectivamente ($p < 0.01$)
- La administración de etanercept durante un año, permitió lograr un ASAS40 en 62.5% (IC 95% 42–78%) de los pacientes con espondilitis anquilosante. El BASDAI disminuyó de 6.4 ± 1.6 (basal del estudio de extensión abierto) a 2.8 ± 2.3 ($p < 0.0001$) a la semana 54
- La administración de etanercept en pacientes adultos con espondilitis anquilosante se ha asociado con una reducción significativa del nivel sérico de la proteína C reactiva ($p < 0.0001$)
- Estudios clínicos han demostrado que la flexión de columna, evaluada mediante la prueba de Schober's, mejora en los pacientes adultos con espondilitis anquilosante que reciben etanercept versus placebo ($p < 0.01$)
- Diversos estudios clínicos, sugieren que la administración de etanercept en pacientes adultos con espondilitis anquilosante se asocia con una mejoría y regresión significativa de las lesiones inflamatorias activas (agudas) de columna y en sacroiliacas, evaluadas mediante resonancia magnética ($p < 0.05$)
- Estudios no controlados, sugieren un efecto positivo de etanercept para reducir la progresión radiológica en la espondilitis anquilosante. Los hallazgos deben interpretarse con cautela, debido a importantes limitaciones metodológicas de los estudios, relacionadas con: diseño del estudio, ausencia de cegamiento de los radiólogos que interpretan las radiografías o estudios de imagen, tiempo de evolución de la enfermedad, uso concomitante de AINE y FARME, tiempo de administración del agente biológico, sesgos de selección y sesgos de medición
- Existe una eficacia y seguridad comparable en la mejoría de los desenlaces clínicos (ASA20 / ASA 40) en pacientes con espondilitis anquilosante tratados con etanercept 50 mg una vez a la semana (n=155) versus pacientes tratados con etanercept 25 mg/2 veces a la semana /subcutáneo (n=150) durante 12 semanas
- Debido a que la eficacia y seguridad de etanercept 50 mg. una vez a la semana vía subcutánea versus etanercept 25 mg./2 veces a la semana, es comparable (no inferioridad), se recomienda considerar la administración de una dosis semanal de 50 mg. de etanercept en el tratamiento del paciente adulto con espondilitis anquilosante

- El tratamiento con etanercept en pacientes adultos con espondilitis anquilosante, mejora significativamente la calidad de vida relacionada con la salud, el dolor, la actividad de la enfermedad y mejora la función física
- Posterior a un seguimiento de 192 semanas de tratamiento con etanercept en 257 pacientes adultos con espondilitis anquilosante, los efectos adversos más comunes fueron reacción en el sitio de inyección (22.2%), cefalea (20.2%) y diarrea (17.5%). La tasa de infección fue de 1.1 por paciente-año, la tasa de infección grave fue de 0.02 por paciente-año. No se reportaron muertes
- Etanercept es un agente biológico seguro y bien tolerado en el tratamiento de enfermedades reumáticas en pacientes > 65 años de edad. No se observó una diferencia significativa en la incidencia de eventos adversos, enfermedad cardiovascular, falla cardíaca, enfermedad desmielinizante y muerte con relación a la población < 65 años de edad
- La reacción en el sitio de inyección e infección del tracto respiratorio superior son los eventos adversos más frecuentemente observados con la administración de etanercept ($p < 0.05$)
- Se recomienda el uso de etanercept en pacientes con EA que tienen afección axial refractarios a AINE y otros tratamientos sintomáticos (analgésicos, infiltraciones locales de esteroides), así como a los pacientes con EA y afección periférica refractarios a AINE, FARME y tratamientos sintomáticos (analgésicos, infiltraciones locales de esteroides, sinoviortesis)

EFICACIA Y PERFIL DE SEGURIDAD CON INFILIXIMAB EN EL TRATAMIENTO DE LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

- Existe evidencia consistente sobre la eficacia (mejoría significativa (ASAS20, BASDAI > 50%, calidad de vida) y seguridad de infliximab, en el corto (3 meses) y largo plazo (12 meses) para el tratamiento de la espondilitis anquilosante del adulto con afección axial, refractaria a tratamiento convencional
- La administración continua de infliximab 5 mg/kg cada seis semanas, durante dos años, mantiene la mejoría de los signos y síntomas, función física, rango de movimiento y calidad de vida de pacientes adultos con EA activa
- Hallazgos de estudios observacionales sugieren que el tratamiento con infliximab en pacientes con EA es efectivo, seguro y bien tolerado. La sobrevida de infliximab después de dos años fue del 89%
- Los pacientes con EA que no responden a infliximab en dosis de 5 mg/kg, a las 24 semanas de su administración, tienen una probabilidad menor de tener respuesta cuando se incrementa la dosis de infliximab, en comparación a los pacientes que inicialmente responden pero que posteriormente pierden tal capacidad
- Estudios de extensión abiertos, con seguimiento de 1 a 3 años, sugieren la durabilidad de la respuesta clínica sin pérdida de la eficacia de infliximab (dosis de 5 mg/kg, administrado cada 6 semanas) en el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa. Es importante destacar limitaciones metodológicas de los estudios, particularmente tamaño de muestra, pérdidas durante el seguimiento y el no cegamiento
- En pacientes adultos con EA, se distinguen tres tipos de respuesta al uso de infliximab: a) remisión clínica temprana, b) baja actividad de la enfermedad sin lograr remisión y c) mejoría limitada sin alcanzar respuesta ASAS20 en todos sus elementos
- Aproximadamente un 20% de los pacientes adultos con EA no responden al uso de infliximab. Se caracterizan por una puntuación BASDAI > 4, edad avanzada, mayor duración de la enfermedad y una puntuación BASFI elevada, previo al inicio de terapia anti-TNF
- La tasa de abandono de infliximab, después de dos años de administración en pacientes adultos con EA,

es del 26%, similar a la tasa del 22% que se observa con etanercept

- Los pacientes con EA activa que reciben infliximab (n=194) versus los que reciben placebo (n=72) durante 24 semanas, muestran una disminución significativa de las lesiones inflamatorias de columna, identificadas por resonancia magnética
- Los pacientes con daño radiográfico basal, que son tratados con infliximab muestran una tendencia menor a la progresión radiográfica. Se requieren estudios prospectivos, metodológicamente bien diseñados, para investigar si los anti-TNF inhiben la progresión del daño estructural
- El tratamiento con infliximab a largo plazo (4 años) desacelera pero no inhibe el daño y progresión estructural en pacientes con espondilitis anquilosante
- Se recomienda el uso de infliximab en pacientes con EA que tienen afección axial y son refractarios a AINE y otros tratamientos sintomáticos (analgésicos, infiltraciones locales de esteroides), así como a los pacientes con afección periférica y que son refractarios a AINE, FARME y tratamientos sintomáticos (analgésicos, infiltraciones locales de glucocorticoides, sinoviortesis)
- Para evaluar la respuesta al tratamiento con anti-TNF en pacientes adultos con EA se sugiere tomar en consideración parámetros clínicos de actividad de la enfermedad y considerar la identificación y seguimiento de lesiones inflamatorias agudas mediante resonancia magnética
- La adición de MTX a infliximab no proporciona ningún efecto sostenido y no es superior a la administración de infliximab en monoterapia.
- Con base en los hallazgos descritos, no se recomienda la adición de MTX a infliximab en el tratamiento del paciente adulto con EA activa, debido a la ausencia de un beneficio clínico significativo. Para evaluar la eficacia de MTX + infliximab, se requieren estudios metodológica y estadísticamente bien diseñados
- El tratamiento con infliximab mejora significativamente la productividad y reduce los días laborales perdidos entre los pacientes empleados con EA
- Debido a que infliximab reduce la actividad de la enfermedad, mejora la función física, el rango de movimiento y la calidad de vida del paciente adulto con EA, se recomienda administrar: dosis de 5 mg/kg, en 250 ml. de solución salina 0.9%, a la semana 0, 2 y 6 (fase de inducción) y continuar en intervalos de seis semanas
- Los principales eventos adversos relacionados con la administración de infliximab incluyen: infección del tracto respiratorio superior, cefalea, rinitis y elevación de transaminasas
- La eficacia y seguridad de etanercept e infliximab en pacientes con EA se comparó en un ensayo clínico aleatorizado y abierto con seguimiento a 2 años. Al término del estudio no se encontró diferencias significativas entre las dos intervenciones, excepto a los tres meses, en la que se observó una mejoría clínica más rápida y significativa en el grupo que recibió infliximab.
- El tratamiento con infliximab (5 mg/kg /cada 6 semanas) y etanercept 50 mg/cada semana) es efectivo, seguro y bien tolerado en pacientes con EA
- El cambio (switch) entre infliximab y etanercept puede representar una buena opción terapéutica en pacientes con espondilitis anquilosante que son resistentes o intolerantes a infliximab, debido a que restaura la respuesta clínica en la mayoría de los pacientes. Ambos agentes han demostrado mejoría en síntomas, función, movilidad y en la concentración de reactantes de fase aguda
- Se sugiere evaluar la administración continua de infliximab en lugar a la administración a demanda, debido a una mayor eficacia en el tratamiento del paciente adulto con EA
- Se recomienda la selección oportuna y correcta del paciente con EA candidato a empleo de infliximab. La inclusión del paciente al uso del biológico requiere de la validación de un grupo de expertos en cada institución médica

EFICACIA Y PERFIL DE SEGURIDAD DE ADALIMUMAB EN EL TRATAMIENTO DE LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

- En un ensayo clínico, aleatorizado doble ciego, placebo-controlado, multicéntrico (ATLAS), se evaluó la eficacia y seguridad de adalimumab 40 mg subcutáneo cada dos semanas (n=208) versus placebo (n=107) durante 6 meses en 315 pacientes > 18 años con EA activa. A la semana 12, una mayor proporción de pacientes del grupo adalimumab (45.2% [94 de 208]) versus grupo placebo (15.9% [17 de 107]) mostró al menos un 50% de mejoría en BASDAI (p < 0.001). Este nivel de mejoría se sostuvo a las 24 semanas en el grupo adalimumab (42.3% [88 de 208]) versus (15.0% [16 de 107]) del grupo placebo (diferencia de 27.4% [IC95%,17.8 – 36.9]; p < 0.001)
- En una extensión abierta a dos años del estudio ATLAS, la administración de adalimumab reduce los signos y síntomas de la EA e induce la remisión parcial. El 64.5% (200/310) de los pacientes expuestos a adalimumab alcanzaron una respuesta ASAS20, 50.6% (157/310) alcanzaron una respuesta ASAS40 y el 33.5% (104/310) alcanzó una remisión parcial
- Respecto a la seguridad de adalimumab en el estudio ATLAS, se reportó una mayor proporción de eventos adversos en el grupo adalimumab respecto al grupo placebo (75.0% versus 59.8%; p < 0.05), sin embargo no hubo una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de infecciones. La mayor proporción de los eventos adversos fueron leves o moderados en gravedad. No se documentó mortalidad
- La administración de adalimumab versus placebo, durante 12 semanas, produce mejoría significativa en el estado de salud física y calidad de vida relacionada a la salud de los pacientes con EA
- Se debe considerar la administración de adalimumab en el tratamiento del paciente adulto con EA activa que tienen una respuesta inadecuada o intolerancia al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Adalimumab se ha asociado con una reducción significativa de los signos y síntomas de la EA activa
- Los hallazgos de un estudio piloto y abierto, respecto a la eficacia y seguridad de adalimumab, durante 52 semanas en 15 pacientes > 18 años con EA activa moderada a grave, mostraron que la administración de adalimumab durante 52 semanas, mostró mejoría en el BASDAI 20%, 50% y 70% en 13, 9, y 7 pacientes (87%, 60%, y 47%), respectivamente. Así como, una reducción continua de lesiones inflamatorias agudas en columna y articulaciones sacroiliacas, identificadas por resonancia magnética
- Los efectos secundarios de adalimumab reportados con mayor frecuencia incluyen: nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, cefalea, artralgia, sinusitis, diarrea, náusea y reacción en el sitio de inyección
- La administración de adalimumab 40 mg. subcutáneo cada dos semanas, durante dos años, en 307 pacientes adultos con EA, no retrasa la progresión radiográfica en columna lumbar y columna cervical cuando se comparan con los cambios radiográficos de una cohorte histórica (n=169) de pacientes con EA vírgenes a tratamiento con agentes anti-TNF
- La administración de adalimumab 40 mg. subcutáneo cada 15 días, durante 20 semanas, en 1250 pacientes adultos con EA activa, mostró un efecto preventivo sobre la recaída de uveítis anterior. Durante el tratamiento con adalimumab, la tasa de recaída de uveítis anterior disminuyó en el 51% de los pacientes
- Se recomienda utilizar adalimumab 40 mg subcutáneo cada 15 días para disminuir episodios de uveítis anterior en pacientes con EA activa
- Un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico, muestra que la tasa de retiro o suspensión de adalimumab en pacientes con EA es del 28.6%

- En el manejo del paciente adulto con EA activa, la efectividad clínica de etanercept, infliximab y adalimumab versus tratamiento convencional mas placebo, se observa que el tratamiento a corto plazo (12 – 24 semanas) con estos tres agentes es clínica y estadísticamente efectiva respecto a la evaluación con ASAS, BASDAI y BASFI
- Las comparaciones indirectas de los tres agentes son limitadas y no muestran una diferencia significativa entre su efectividad

SEGURIDAD (CONTRAINDICACIONES Y CAUSAS DE SUSPENSIÓN)

- Todos los agentes anti-TNF disponibles son clasificados por la FDA como un riesgo para embarazo en categoría B: (No se han reportado eventos adversos en animales y embarazo, pero no hay suficientes estudios controlados en humanos)
- No se recomienda el uso de terapia biológica con agentes anti-TNF en mujeres embarazadas o en período de lactancia
- No se recomienda el uso de terapia biológica con agentes anti-TNF en pacientes con historia de enfermedad desmielinizante
- No se recomienda el uso de terapia biológica con agentes anti-TNF en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva clase funciona III y IV de la NYHA
- No se recomienda el uso de terapia biológica con agentes anti-TNF en pacientes con historia de lupus eritematoso sistémico. En pacientes que presentan evidencia clínica de un síndrome de lupus like, debe suspenderse la terapia biológica con anti-TNF
- No se recomienda el uso de terapia biológica con agentes anti-TNF en pacientes con antecedente de malignidad o estado pre-maligno excluyendo carcinoma de células basales y neoplasia diagnosticada y tratada de más de 10 años en quienes la probabilidad de cura es alta
- No se recomienda el uso de terapia biológica con agentes anti-TNF en pacientes con alto riesgo de infección: úlceras crónicas de extremidades, tuberculosis previa, persistencia o recurrencia de vías respiratorias bajas, infecciones activas significativas, artritis séptica de articulaciones nativas en los últimos 12 meses, artritis sépticas de prótesis en los últimos 12 meses o indefinido si la articulación permanece in situ
- La tasa de incidencia de infecciones graves en pacientes que reciben agentes anti-TNF α fue de 3.4 ± 38.7 por 100 pacientes/año (previo al uso del agente) versus 10.5 ± 86.9 durante el primer curso del agente anti-TNF α ($P=0.03$, número necesario para daño = 14)
- Durante el primer curso de tratamiento con agentes anti-TNF α , la tasa promedio de infección grave asociada a infliximab (16 de 237 pacientes, seguimiento promedio de 1.5 ± 1.2 años) fue de 10.2 ± 69.3 ; con etanercept (15 de 375 pacientes, seguimiento promedio de 1.2 ± 1.1 años) fue de 12.3 ± 102.2 ; mientras que con adalimumab (5 de 97 pacientes, seguimiento promedio de 1.3 ± 1.3 años) fue de 5.3 ± 26.2 por 100 pacientes/año
- El antecedente de cirugía previa (OR 2.07, IC 95% = 1.43–2.98, $p < 0.0001$) y el uso de esteroides en dosis > 60 mg./día (OR 1.28, IC 95% 1.04 –1.59, $P=0.02$), son factores que se asocian a infección en los pacientes que reciben agentes anti-TNF α
- Otras contraindicaciones para el uso de terapia biológica con agentes anti-TNF en pacientes con EA incluyen: a) infección activa, b) pacientes con alto riesgo de infección, incluyendo: artritis séptica, infección pulmonar recurrente o persistente, catéter urinario permanente, c) historia de lupus o esclerosis múltiple

- Se recomienda suspender terapia biológica con anti-TNF en caso de enfermedad maligna y eventos adversos graves
- Se recomienda suspensión temporal en caso de embarazo, infección grave y procedimiento quirúrgico
- Se recomienda suspender terapia biológica con anti-TNF en caso de ineficacia definida por falta de respuesta en la mejoría del BASDAI en 50%, y/o la no reducción en al menos 2 unidades en el VAS para dolor lumbar después de 3 meses de tratamiento
- La falla en el mantenimiento de la respuesta en 2 ocasiones es motivo de suspensión o cambio de agente anti TNF
- En el paciente candidato a recibir agentes anti-TNF , se recomienda realizar tamizaje para tuberculosis, investigar la presencia o el desarrollo de AAN, anticuerpos anti-DNA, insuficiencia cardíaca, infecciones, enfermedades desmielinizantes y neoplasias

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA A AGENTES ANTI-TNF

- La evaluación de respuesta al tratamiento debe realizarse entre las primeras 6 y 12 semanas después de haber iniciado la terapia biológica con anti-TNF. Si los criterios de respuesta no se han alcanzado, se debe realizar una segunda evaluación a la semana 12
- Los criterios de respuesta deben ser evaluados cada 3 meses. La falla en el mantenimiento de la respuesta alcanzada en forma inicial obliga a evaluar nuevamente al paciente después de las 6 semanas
- La elevación de reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva), altos índices de actividad de la enfermedad (BASDAI) y un bajo índice de BASFI al inicio de la enfermedad, son importantes predictores de respuesta clínica al uso de agentes anti-TNF
- Los pacientes con enfermedad activa y/o temprana tienen mayor probabilidad de responder al uso de biológicos en relación a los pacientes con enfermedad de largo plazo y daño estructural
- Edad joven ($p < 0.001$), elevación de la proteína C reactiva ($p < 0.001$) y HLA-B27 positivo ($p < 0.01$), son importantes predictores de adecuada respuesta clínica (BASDAI 50, ASAS40 y remisión parcial) con el uso de adalimumab
- El género femenino, la presencia de altos índices de actividad (BASDAI) y el uso concurrente de FARME son predictores independientes de mejoría en la función
- La probabilidad de alcanzar un BASDAI50 disminuye significativamente por cada año que incrementa la duración de la enfermedad
- Los pacientes con un tiempo de evolución de la enfermedad prolongado y que tienen daño estructural, tienen menor probabilidad de responder a los agentes anti-TNF
- Se considerará que un paciente con EsA y afectación axial responde a anti-TNF si tras 3 4 meses de tratamiento se consigue la remisión de la enfermedad o se produce una disminución relativa del BASDAI del 50% (o una disminución absoluta de 2 puntos respecto a los valores previos) y una disminución relativa del 50% (o absoluta de 2 puntos respecto a los valores previos) en al menos uno de los siguientes: VGP, dolor axial nocturno (si ambos previo al tratamiento eran >4), o disminución de VSG y/o PCR (si previamente estaban elevadas)
- Se recomiendan como variables de evaluación de la respuesta al tratamiento de la EA el BASDAI, la valoración global del paciente, dolor espinal nocturno, artritis/entesitis y los reactantes de fase aguda
- Los pacientes con EsA y afectación axial que no han respondido a un anti-TNF pueden cambiar a un segundo anti-TNF

- En los pacientes con EsA y afectación axial, si, con el segundo anti-TNF α la respuesta alcanzada es < 50% pero >20% en el BASDAI y en la valoración global del paciente (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
- En los pacientes con EsA y afectación axial, si con el segundo anti TNF- , la respuesta alcanzada es <20% en el BASDAI y en la valoración global del paciente, se suspenderá el anti TNF- , si el criterio médico así lo aconseja
- Se recomienda ajustar el tratamiento de acuerdo con: las manifestaciones actuales de la enfermedad (axial, periférica, entesica, extrarticular), el nivel de los síntomas, hallazgos clínicos e indicadores pronósticos actuales, actividad de la enfermedad, dolor, función, discapacidad, daño estructural, afección coxofemoral, deformidad de la columna vertebral, el estado general del paciente (edad, sexo, comorbilidad, tratamiento concomitante), así como el deseo y las expectativas del paciente

REFERENCIA

- Se recomienda derivar al reumatólogo lo antes posible a aquellos pacientes menores de 45 años con: a) lumbalgia inflamatoria durante al menos tres meses, b) artritis asimétrica preferentemente en miembros pélvicos, entesitis, dactilitis o c) raquialgia o artralgias, más uno de los siguientes: psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), uveítis anterior, historia familiar de espondiloartritis, psoriasis, EII o uveítis anterior y sacroiliitis radiográfica
- El Médico Familiar debe enviar a revaloración semestral a Medicina Interna y/o Reumatología, a aquellos pacientes que por inactividad de la enfermedad fueron dados de alta al médico de primer contacto
- El Médico Familiar debe realizar referencia inmediata a aquellos pacientes con EA que tienen pérdida de la eficacia terapéutica, desarrollan nuevas manifestaciones clínicas o presentan complicaciones extraarticulares

VIGILANCIA Y SEGUIMIENTO

- Hasta el 66% de los pacientes con EA (n=198) tiene al menos una condición comórbida (pasada o presente)
- Las comorbilidades reportadas con mayor frecuencia en pacientes con EA incluyen: enfermedad gastrointestinal (31.3%), hipertensión arterial sistémica (25.8%), alteraciones de los ojos (16.1%), dislipidemia (15.6%) y depresión (14.1%)
- En todos los pacientes con EsA se deben investigar las manifestaciones extraarticulares (uveítis, EII o psoriasis, etc.). Informar al respecto al paciente puede ser de gran ayuda para su diagnóstico precoz
- El tratamiento de la EA con agentes biológicos se ha asociado con una reducción significativa en la incidencia de uveítis anterior aguda
- La uveítis deben considerarse una urgencia médica y es necesario instaurar un tratamiento precoz y correcto para minimizar el riesgo de desarrollar complicaciones oculares
- Se recomienda la colaboración interdisciplinar entre oftalmólogos y reumatólogos, preferiblemente de forma conjunta en unidades de uveítis para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con espondiloartritis y uveítis

- No se recomienda hacer una búsqueda sistemática de posibles complicaciones cardiacas mediante pruebas complementarias, en ausencia de manifestaciones clínicas u otros factores que así lo indiquen
- No se recomienda hacer una búsqueda sistemática de posibles complicaciones pulmonares mediante pruebas complementarias en ausencia de manifestaciones clínicas u otros factores que así lo indiquen
- En los pacientes con EsA se recomienda el control analítico rutinario de la función renal y elemental de orina, así como un seguimiento de la presión arterial
- En los pacientes con EsA se recomienda una valoración cuidadosa de cualquier alteración neurológica
- Se recomienda tener presente la posibilidad de desarrollar osteoporosis en los pacientes 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 en este caso la densitometría de cadera
- El seguimiento de un paciente con EsA debe estar sistematizado e incluir la obtención de datos socio-laborales, clínicos, analíticos, radiológicos y de respuesta/toxicidad del tratamiento
- Se recomienda que, tras establecer el diagnóstico de EA, los controles se realicen con frecuencia (entre 2 - 4 semanas y 1,5 - 3 meses) para determinar la evolución de la actividad de la enfermedad y respuesta/toxicidad al tratamiento. Posteriormente, cuando el paciente esté en remisión, o presente un bajo nivel de actividad, o una buena respuesta terapéutica, los controles se realicen cada 6 y 12 meses, con la excepción de aquellos pacientes que precisen de monitorización farmacológica con FARME o anti-TNF α , en los que los controles se realizarán cada 2-4 meses
- En casos de aparición de dolor espinal agudo, artritis periférica o manifestaciones extraarticulares, se recomienda una evaluación lo más temprana posible, e incluso en el caso de algunas manifestaciones como la uveítis se recomienda una evaluación urgente

CLASIFICACIÓN O ESCALAS DE LA ENFERMEDAD

Cuadro I. Criterios para identificar el dolor lumbar inflamatorio

Prueba de tamizaje	Criterios para personas >50 años con dolor lumbar crónico
Edad de inicio > 40 años	Rigidez matutina > 30 minutos
Duración ≥ 3 meses	Mejoría con el ejercicio, no con el reposo
Aparición insidiosa	Despertar en la segunda mitad de la noche
Mejoría con el ejercicio	Dolor glúteo alternante
Rigidez matutina	
Estudio inicial	
Se sibilidad 95%, especificidad 76%	
Es udios posteriores	
Sensibilidad 23%, especificidad 38%	
Probabilidad posprueba 12.4	

Interpretación: Para clasificación, dos presentes (sensibilidad 70%, especificidad 81%, razón de verosimilitud positiva 3.7. Para diagnóstico, tres o más presentes (sensibilidad 34%, especificidad 97%, razón de verosimilitud positiva 12.4

Fuente: Burgos-Vargas R, Abud-Mendoza C, Díaz-Jouanen E, et al. Treatment guidelines for ankylosing spondylitis and its effect on Mexican rheumatology. Gac Med Mex 2009;145:41-49

Cuadro II. Criterios de Nueva York modificados para el diagnóstico de la EA.

Criterios Clínicos
a) Dolor lumbar y rigidez > 3 meses de duración que mejora con el ejercicio pero no se alivia con el reposo
b) Reducción de los movimientos de la columna lumbar en los planos sagital y frontal
c) Reducción de la expansión torácica con respecto a los valores normales por edad y sexo para edad y sexo †
Criterio Radiológico
a) Sacroilitis bilateral de al menos grado 2 o unilateral grado 3-4

Interpretación: Se establece el diagnóstico de EA si se cumple el criterio radiológico y al menos uno de los clínicos. †<2,5 centímetros Espondilitis anquilosante probable si a) hay tres criterios clínicos b) existe el criterio radiográfico pero no se encuentra ningún criterio clínico

Fuente: van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984; 27:361-368

Cuadro III. Criterios de respuesta* (ASAS)

Mejoría de $\geq 20\%$ y mejoría absoluta de por lo menos ≥ 10 unidades (en las escalas de 0-100) en ≥ 3 de los 4 dominios siguientes: Evaluación global del paciente Dolor Función Inflamación
Ausencia de empeoramiento del dominio restante; empeoramiento se define como un cambio hacia empeoramiento de $\geq 20\%$ o empeoramiento absoluto de ≥ 10 unidades (en las escalas de 0-100)

*Evaluación global del paciente = puntuación de la evaluación global en escala visual análoga (EVA, 0-100). Dolor = puntuación del dolor en EVA (0-100). Función = puntuación del BASFI (0-100). Inflamación = 2 opciones: 1) el promedio de las puntuaciones de las dos escalas visuales análogas del BASDAI relacionadas con la rigidez matutina, o 2) duración de la rigidez matutina con un máximo de 120 min. (0-100).

Fuente: Anderson JJ, Baron G, Van der Heijde D, et al. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of shortterm improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2001;44: 1876-1886

Cuadro IV. Criterios de remisión parcial* (ASAS)

Valores < 20 (en una escala de 0-100) en cualquiera de los 4 dominios siguientes:
Evaluación global del paciente
Dolor
Función
Inflamación

*Evaluación global del paciente = puntuación de la evaluación global en escala visual análoga (EVA, 0-100). Dolor = puntuación del dolor en EVA (0-100). Función = puntuación del BASFI (0-100). Inflamación = dos opciones: 1) el promedio de los puntuaciones de las dos escalas visuales análogas del BASDAI relacionadas con la rigidez matutina, o-2) duración de la rigidez matutina con un máximo de 120 min. (0-100).

Fuente: Anderson JJ, Baron G, Van der Heijde D, et al. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of shortterm improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2001;44: 1876-1886

Cuadro V. Recomendaciones del Colegio Mexicano de Reumatología para la detección de tuberculosis en candidatos a tratamiento con agentes biológicos

Antes de iniciar cualquier agente biológico, se deberán practicar los siguientes estudios
<p>Radiografía del tórax</p> <p>Hallazgos sugerentes de tuberculosis</p> <ul style="list-style-type: none"> Complejo de Gohn o granuloma calcificado Derrame pleural o paquipleuritis Imágenes apicales anormales Cualquier patrón o imagen neumónica pulmonar Bronquiectasias, bulas o calcificación Imagen o patrón intersticial Nódulo único o nódulos múltiples Fibrosis <p>Prueba con el derivado proteico purificado (PPD)</p> <ul style="list-style-type: none"> Utilizar 5 UI Leer el resultado a las 48 y 72 h Calificar el resultado como positivo si el diámetro de la induración es ≥ 5 mm.

Fuente: Comité Mexicano del Consenso de Biológicos. Guías y recomendaciones del Colegio Mexicano de reumatología para el uso de agentes biológicos en enfermos reumáticos. *Reumatol Clin* 2006;2:78-89

ALGORITMOS

Algoritmo 1. Tratamiento e Indicaciones de terapia biológica con agentes anti-TNF α en EA

