



GUIAS DE TRATAMIENTO 2015

SOCIEDAD DOMINICANA DE REUMATOLOGIA, Inc.

**** Servicio ** Actitud ** Excelencia ****

Junta Directiva 2013-2015

Dr. Pablo Camilo Estrella	Presidente
Dra. Vianna Khoury	Vicepresidente
Dra. Milka Alvarez	Secretaria
Dra. Esthela Loyo	Tesorera
Dr. Mariella Bobadilla Pichardo	Comité Científico
Dr. Jorge Gobaira	Relaciones Internacionales
Dra. Jossiell Then	Vocal
Dr. Luis Manuel Guzmán	Vocal
Dra. Josephine Modesto	Vocal
Dr Tirso Valdéz L.	Asesor

Editora en Jefe

Dra. Esthela Loyo de López

INDICE

Artritis Idiopática Juvenil	4
Dra. Carmen Tineo	
Artritis y Enfermedad por Depósito de Cristales	19
Dra. Vianna Khoury	
Artritis Reumatoide	29
Dra. Esthela Loyo	
Esclerodermia	56
Dra. Esthela Loyo	
Lupus Eritematoso Sistémico	86
Dra. Esthela Loyo	
Miositis Inflamatoria	124
Dra. Paola Gottschalk	
Dra. Carmen Tineo	
Osteoporosis	pendiente
Dr. Pablo Camilo Estrella	
Espondiloartritis	pendiente
Dra. Jossiell Then	

I. INTRODUCCION

Artritis Reumatoide (AR) es el prototipo de las artritis inflamatorias autoinmunes, caracterizada por poliartritis simétrica con predilección de las pequeñas articulaciones de manos y pies, tendones y algunos sitios fuera de las articulaciones. La constelación peculiar de síntomas articulares junto con la detección positiva de Factor Reumatoide (FR) y/o de anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados (ACPA, por sus siglas en inglés; *anticitrulinated cyclic peptide antibodies*), se conoce como '*AR seropositiva*' asociada a peor pronóstico de la enfermedad (artritis más agresiva, mayor frecuencia de manifestaciones extrarticulares y mayor mortalidad).¹ Debe tenerse presente que FR y/o ACPAs negativos no excluyen el diagnóstico, en cuyo caso se denomina como '*AR seronegativa*' y cuyo pronóstico es relativamente mejor.

AR tiene distribución universal, no hay grupos étnicos donde no haya sido descrita. Sin embargo, parece existir distribución irregular según la geografía del padecimiento.²

Se estima en *1% anual la prevalencia a nivel mundial de AR en adultos*. En América Latina la prevalencia se encuentra entre 0.4-1.6%³ Si tomamos el 1% y lo aplicamos a República Dominicana, arroja un promedio de 80,000 a 100,000 pacientes para una población de aproximadamente 9.6 millones según el último Censo Poblacional de 2010, de los cuales 33.5% son menores de 15 años de edad, y 4.7 millones son mujeres.

El inicio de la enfermedad típicamente ocurre entre los 30 a 50 años de edad, con incidencia estimada en Estados Unidos de 25 por 100,000 personas en hombres y de 54/100,000 en mujeres.⁴ Esto es, para República Dominicana, un estimado de *2,538 mujeres con AR de inicio reciente*.

Al igual que otros países en desarrollo, República Dominicana experimenta un giro epidemiológico de las enfermedades agudas a las crónicas como las contribuyentes principales en morbilidad y mortalidad, aunque al mismo tiempo enfrenta problemas de pobreza y desnutrición.

AR es una patología crónica de impacto económico substancial sobre el paciente (disminución de funcionalidad y menor calidad de vida), sobre la sociedad (menor productividad, ausentismo laboral, incapacidad permanente) y sobre los recursos de salud. En México, por ejemplo, el costo anual actual de AR se estima en USD\$5,534.00 (costos directos e indirectos) por paciente.⁵

¹ Gerlag DM, Raza K, van Baarsen LGM, et al. (2012) EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: report from the Study Group for Risk Factor for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* [online first] published on march 2, 2012 as 10.1136/annrheumdis-2011-200990

² Martin NA, Cardiel MH. (2011) Geographical factors in rheumatoid arthritis. *Int J Clin Rheumatol* 6(3):259-261

³ Burgos-Vargas R, Catoggio LJ, Galarza-Maldonado C, Ostojich K, Cardiel MH. Current therapies in rheumatoid arthritis: a Latin American perspective. *Reumatol Clin* 2013;9(2):106-112

⁴ Kalla A. (2003) Rheumatoid Arthritis in the developing world. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 17(5):863-875

⁵ Alvarez-Hernández E, Pelaez-Ballesteros I, Boonen A, et al. Catastrophic expenses and rate of impoverishment as consequence of the cost of rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin* 2012;8:168-173

Se ha demostrado que el tratamiento precoz de la enfermedad se traduce en ahorro considerable del costo para la sociedad.⁶

II. PRINCIPIOS DE TRATAMIENTO

En años recientes se ha reconocido y puesto en evidencia que una de las mejores estrategias para el tratamiento adecuado de pacientes con Artritis Reumatoide lo constituye el inicio temprano de farmacoterapia agresiva, en especial el uso y/o la combinación de agentes antirreumáticos modificadores de la enfermedad (**DMARDs**, por sus siglas en inglés; *disease-modifying antirrheumatic drugs*).

Como Sociedad Dominicana de Reumatología, nuestro propósito al proveer esta guía es actualizar pautas de tratamiento basadas en la evidencia que aportan los estudios médicos apropiados sobre la materia.⁷ La población a tratar abarca desde los 18 años en adelante, con diagnóstico de AR de acuerdo a la Clasificación 2010 y pacientes con Artritis Temprana o Muy Temprana bajo sospecha de AR provista por un médico especialista en Reumatología.

PRINCIPIOS GENERALES⁸

- I. El tratamiento de pacientes con AR debe ser óptimo y basado en la decisión compartida entre el paciente y su médico.
- II. AR ocasiona altos costos individuales, sociales y médicos, todo lo cual ha de considerarse en el manejo por el médico reumatólogo tratante.

PRINCIPIOS PARTICULARES⁹

1. Diagnóstico temprano. Valoración inicial, universal.
2. Tratamiento oportuno con DMARDs tan pronto se establezca el diagnóstico de AR. Uso de metotrexate (MTX) como parte de la estrategia inicial de tratamiento, a menos que exista contraindicación (intolerancia, por ejemplo), en cuyo caso debe considerarse sulfazalacina o leflunomida en la estrategia inicial.
3. Manejo de todo paciente con AR por especialistas en Reumatología.
4. Uso de Clinimetría especializada e identificar respuesta al tratamiento.
5. Dirigido hacia el objetivo (de remisión o al menos estado de bajo nivel de actividad).
6. Individualizado.
7. Uso de corticoesteroides limitado a la menor dosis posible en el período más corto posible.
8. Seguimiento y valoración periódica, (al menos cada 3 meses si en remisión; más cercano en caso necesario).
9. Utilización de dosis óptimas de medicación antes de considerar cambios.

⁶ Pugner KM, Scott DI, Holmes JW, et al. The costs of rheumatoid arthritis: an international long-term view. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29:305-320

⁷Breedveld FC, Combe B. (2011) Understanding emerging treatments paradigms in rheumatoid arthritis. *Arth Res Ther* 13(Suppl):S3

⁸ Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying anti rheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* Online First, published October 25, 2013 as doi:10.1136/annrheumdis-2013-204573

⁹Cardiel MH, et al. Actualización de la Guía Mexicana para el Tratamiento Farmacológico de la Artritis Reumatoide del Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatol Clin* (2013) <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2013.10.006>

10. Considerar comorbilidades, (prevención, detección y tratamiento).¹⁰

11. Adaptado a la práctica clínica dominicana. Si un paciente está en remisión o al menos en estado de baja actividad deben evitarse cambios arbitrarios de tratamiento.

1. DIAGNÓSTICO TEMPRANO. VALORACIÓN INICIAL.

Los nuevos Criterios de Clasificación 2010 para Artritis Reumatoide¹¹ proporcionan atención especial al diagnóstico de AR en las primeras fases de la enfermedad, como puede verse en la **Tabla 1** adjunta:

TABLA 1 CRITERIOS ACR/EULAR 2010		
característica	ítem	score
A. COMPROMISO ARTICULAR	Sinovitis aguda de UNA articulación sin otra causa probable	
	1 articulación grande	0
	2 o + articulaciones grandes	1
	1 a 3 articulaciones pequeñas (c/s grandes)	2
	>10 articulaciones (al menos una pequeña)	5
B. SEROLOGIA	FR (-) y antiCCP (-)	0
	FR(+) o antiCCP (+)	2
	FR(+++++) o antiCCP (+++++)	3
C. REACTANTES DE FASE AGUDA	PCR normal, VSG normal	0
	PCR anormal, VSG ↑	1
D. TIEMPO (semanas)	< 6 semanas	0
	> 6 semanas	1

(FR, Factor Reumatoide; CCP, péptidos cíclicos citrulinados [o ACPAs]; PCR, Proteína C Reactiva; VSG, Velocidad de Sedimentación Globular [eritrosedimentación]; ACR, American College of Rheumatology; EULAR, European League Against Rheumatism).

Se considera **AR definida** la presencia confirmada de inflamación sinovial en al menos una articulación, ausencia de otro diagnóstico alterno que explique mejor la inflamación, y haber alcanzado un *score total de 6 o mayor* (máximo 10), en la sumatoria de los acápites correspondientes.

Una vez establecido el diagnóstico, las estrategias de tratamiento actuales tienen como meta el control (**remisión**) de la enfermedad a la mayor brevedad posible, de ahí que es crucial el tiempo que transcurre entre el inicio de síntomas y el momento del diagnóstico y así prevenir la progresión del daño estructural.

¹⁰ Dougados M, Soubrier M, Antunez A, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis* 2014;73:62-68

¹¹ Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. (2010) 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. *Arth Rheum* 62(9): 2569-2581

Se entiende remisión como la *ausencia de signos y síntomas de actividad inflamatoria y la normalización de parámetros de laboratorio de inflamación como VSG (eritrosedimentación) y PCR (Proteína C Reactiva)*. En algunos casos podría seleccionarse otro objetivo debido a riesgos de tolerancia, comorbilidades, etc.

Implementar tales estrategias requiere mediciones constantes de la actividad clínica, evaluación formal de las articulaciones en cuanto a edema y dolor, e incluso valoración de su estado funcional por los pacientes mismos, es decir un **enfoque dirigido a objetivos** (estrategias T2T, *Treat To Target*, por sus siglas en inglés)¹² en lugar de la práctica rutinaria usual.

El **objetivo principal** es lograr la **remisión**, y en lo casos que resulta imposible a pesar del intento afanoso, lograr al menos un **estado de baja actividad de la enfermedad**, tanto para AR de inicio temprano como para la AR ya establecida susceptible al menos de recuperación funcional.

Es indispensable control cuidadoso y estricto así como tratamiento intensivo con medicamentos específicos. Naturalmente el tratamiento es de común acuerdo con el paciente, no solo para lograr mejor adhesión al cumplimiento sino para comprender las implicaciones de una enfermedad como ésta y los posibles fallos a tratamiento.

Un punto importante lo constituye el concepto de **AR Temprana y Muy Temprana**. Los consensos de expertos definen *AR Muy Temprana si tiene de 3 a 6 meses de evolución y AR Temprana hasta un año*. Este subgrupo de pacientes constituye un gremio privilegiado: tratamiento oportuno dirigido a objetivos es capaz de inducir *remisión completa bajo terapia y prevención de daño estructural*, de ahí la importancia del referimiento médico temprano al especialista en Reumatología.

Artritis Reumatoide es una enfermedad heterogénea y de curso fluctuante, que requiere cuidado objetivo y específico. Una pronta derivación al especialista en Reumatología, diagnóstico temprano e *inicio oportuno de terapias específicas en los primeros 3 a 6 meses de iniciado el cuadro clínico* son aspectos esenciales para lograr revertir el curso natural de la enfermedad y, de nuevo, prevenir discapacidad.

Se recomienda ampliamente que la **valoración inicial** de todo paciente con AR incluya:

- Historia Clínica integral
- Serología inmune (FR, anti-CCP, proteína 14-3-3 η o sus autoanticuerpos¹³). VSG, PCR; Hemograma, Química Sanguínea básica, Examen General de Orina.
- Rx de manos PA, pies AP y articulaciones afectadas en caso de AR ya establecida para valoración de daño estructural. Rx de tórax para valoración pulmonar y/o tuberculosis.
- Investigación de virus (HBsAg, HCV y HIV si de alto riesgo).
- Ultrasonografía músculo esquelética en artritis temprana y muy temprana.
- PPD o Quantiferon (QT) para Tuberculosis (TB).
- Inmunización del huésped inmunocomprometido: *Ideal*, vacunar previo a tratamiento o durante la fase estable de la enfermedad. *Evitar vacunas de microorganismos vivos atenuados* (sarampión, parotiditis, rubéola, fiebre tifoidea, fiebre amarilla, polio oral). Valoración cuidadosa en cuanto a vacuna contra herpes zoster.
- Investigar comorbilidades (Densitometría Osea Axial y luego cada 2 años, cálculo de riesgo cardiovascular, hábitos tóxicos, diabetes; pulmonar).

¹² Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating Rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:631-7

¹³ Maksymowych WP, Marotta A. 14-3-3 η : a novel biomarker platform for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32(Suppl.85):S35-S39

- Valoración de Oftalmo, Dental, Ginecología; Neumología y Cardiovascular si lo requiere de inicio. La valoración subsecuente es anual o bianual según sea el caso.
- Clinimetría de AR obligatoria (HAQ modificado, DAS28, CDAI/SDAI) cada 3 meses.

Alguno de estos ítems se lograrían en el seguimiento periódico del paciente. Lo ideal es plantear valoración integral desde la primera ocasión.

Los principales **factores de mal pronóstico** incluyen: positividad de Factor Reumatoide (FR) y/o de Anticuerpos Anti-Péptidos Cíclicos Citrulinados (ACPA), actividad inflamatoria elevada, grados elevados de incapacidad funcional, retraso en el inicio de un tratamiento específico (mayor a 3 meses), presencia o detección de manifestaciones extra-articulares, presencia de erosiones óseas tempranas en estudios de imágenes, presencia de otros auto-anticuerpos y muchos autores también incluyen bajo nivel socioeconómico y la falta de apoyo familiar.

Otro factor importante de mal pronóstico es la detección de homocigoto para subtipos de epítipo compartido (HLA-DR 0401, 0404), aspecto todavía no implementado en nuestro país.¹⁴

La **valoración objetiva** debe incluir recuento de articulaciones dolorosas, de articulaciones tumefactas ('hinchadas'), valoración del dolor y la actividad diaria mediante escala visual, valoración de la Rigidez Articular Matutina (**RAM**, normal no mayor de 30 minutos), determinación de la capacidad funcional mediante uso de cuestionarios válidos y adaptados a la realidad cultural (HAQ-A), estudios simples de laboratorio como eritrosedimentación (VSG) y/o Proteína C Reactiva (PCR).

La valoración se concreta en la utilización de **índices compuestos de actividad** de la enfermedad que sirven de parámetro objetivo además de la condición clínica.

En particular índices como **DAS28, CDAI y SDAI**.

Al cuantificar el grado de daño radiológico mediante índices simplificados (**SENS**, de *Simple Erosion Narrowing Score* por sus siglas en inglés), la recomendación es valoración basal y después cada 6 a 12 meses para conocer si ha ocurrido progresión de la enfermedad y/o posible falla a tratamientos; considerar imágenes de alta sensibilidad como Resonancia Magnética Nuclear o sonografía musculoesquelética en caso necesario.¹⁵

2. MODALIDADES DE TRATAMIENTO.

El cuadro básico de medicamentos para Artritis Reumatoide comprende:

- 1) Antiinflamatorios no Esteroides (**AINEs**) y Analgésicos.
- 2) Glucocorticoides (**prednisona** (Meticortén®), **prednisolona**; **metilprednisolona** [Solumedrol®])
- 3) Fármacos Modificadores de la Enfermedad (**FARME** o **DMARDs** por sus siglas en inglés): Antimaláricos (**hidroxicloroquina** [Plaquinol®], **cloroquina** [Aralen®]). Inmunosupresores (**metotrexate**, **leflunomide** [Arava®], **azatioprina** [Imurán®], **ciclosporina** [Neoral®], **ciclofosfamida**). Inmunomoduladores (**sulfasalazina** [Azulfidine®]). Dirigidos a dianas específicas: (**tofacitinib** [Xeljanz®])
- 4) Biofármacos. De acuerdo a su mecanismo de acción:

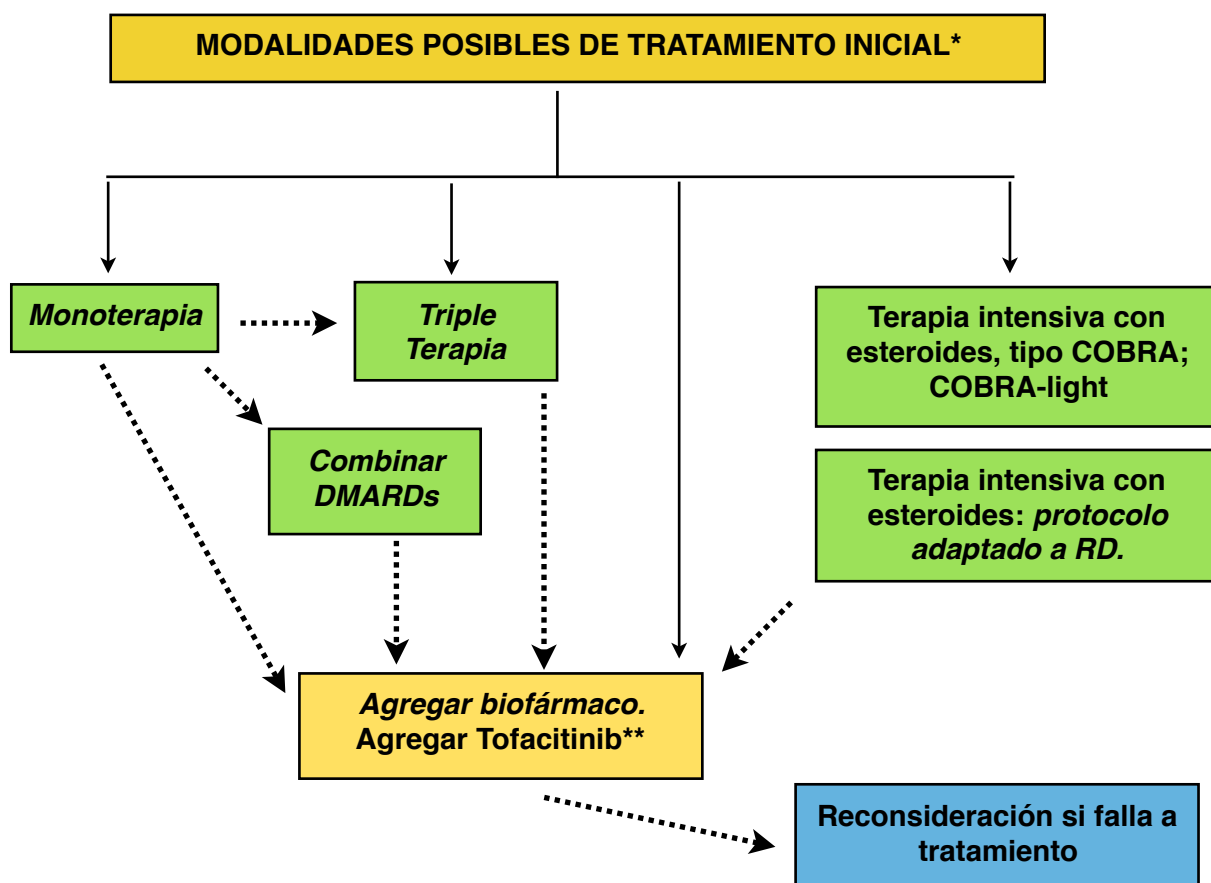
¹⁴ Weyand CM, Hicok KC, Conn DL, Goronzy JZ. The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 1992; 117:801-806

¹⁵ Sociedad Argentina de Reumatología (SAR). Actualización de las guías de práctica clínica en el tratamiento de la Artritis Reumatoide. Grupo de Estudio de Artritis Reumatoide. SAR 2013, pp.31 Disponible en www.reumatologia.prg.ar

- a) inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral (iTNF) (**etanercept** [Enbrel®], **infliximab** [Remicade®], **adalimumab** [Humira®], **certolizumab pegol** [Cimzia®] y **golimumab** [Simponi®]);
- b) anticuerpos anti-CD20 (**rituximab** [Mabthera®]);
- c) anticuerpos contra el receptor de interleucina-6 (**tocilizumab** [Actemra®]);
- d) anticuerpos que inhiben la coestimulación de linfocitos T (**abatacept** [Orencia®]);
- e) anticuerpos antagonistas del receptor de interleucina-1 (**anakinra**) así como anticuerpos contra interleucina-1beta (**canakinumab**);

5. Terapias de compasión: gamaglobulina IV (Sandoglobulina IV)

Es innegable que el empleo de AINEs en primera instancia disminuye signos y síntomas propios de inflamación. Sin embargo, no tienen ningún efecto en la prevención y/o progresión del avance de la enfermedad. Por esta razón su *uso es a corto plazo*, únicamente para aliviar dolor e inflamación (en combinación con analgésicos si fuera necesario) y, hecho el diagnóstico temprano, *de inmediato dar paso a tratamientos que modifiquen el curso de la enfermedad* como señala el esquema siguiente:



NOTA: línea completa: modalidad de inicio según grado de actividad de la enfermedad.
 línea punteada: modalidad probable de seguimiento.
 palabras en cursiva: modalidad adaptada a Rep. Dominicana.

*Modificado de Sociedad Argentina de Reumatología. Grupo de Estudio de Artritis Reumatoide. Disponible en www.reumatologia.org.ar

**ACR Session: New ACR [draft] Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis. ACR/ARHP Annual Congress, Boston 2014. Disponible en www.acr.peachnewmedia.com

El uso de glucocorticoides asociado a metotrexate resulta en mejores resultados clínicos y estructurales.¹⁶ La recomendación para su uso son los lineamientos evidenciados en los estudios de triple terapia que señalamos en esta misma guía.

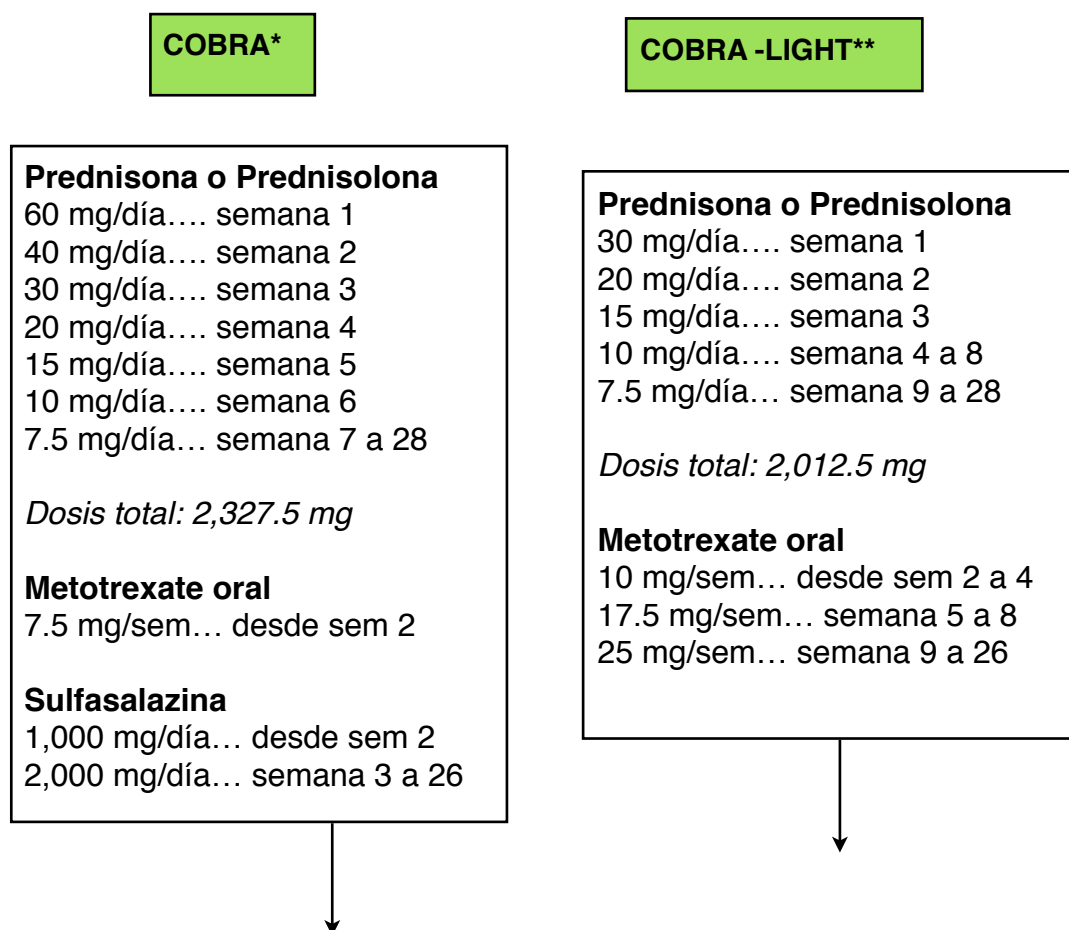
En pacientes con actividad moderada a severa, que presentan exacerbación, que no se hallan en triple terapia, es posible emplear glucocorticoides por períodos cortos y a la menor dosis posible.

Pacientes en terapia de combinación con DMARDs, o que reciben algún biofármaco son o sin metotrexate, y que persisten con actividad moderada a alta, también es posible emplear glucocorticoides por un tiempo breve y a la menor dosis posible.

Las terapias DMARDs pueden iniciar en monoterapia y/o la combinación de diversos fármacos, pero las **combinaciones de inicio son superiores** -en combinación con glucocorticoides- en eficacia al uso de una sola sola medicación.¹⁷ Los resultados obtenidos con *triple terapia* simultánea son alentadores.¹⁸

ESQUEMAS POSIBLES DE TRIPLE TERAPIA

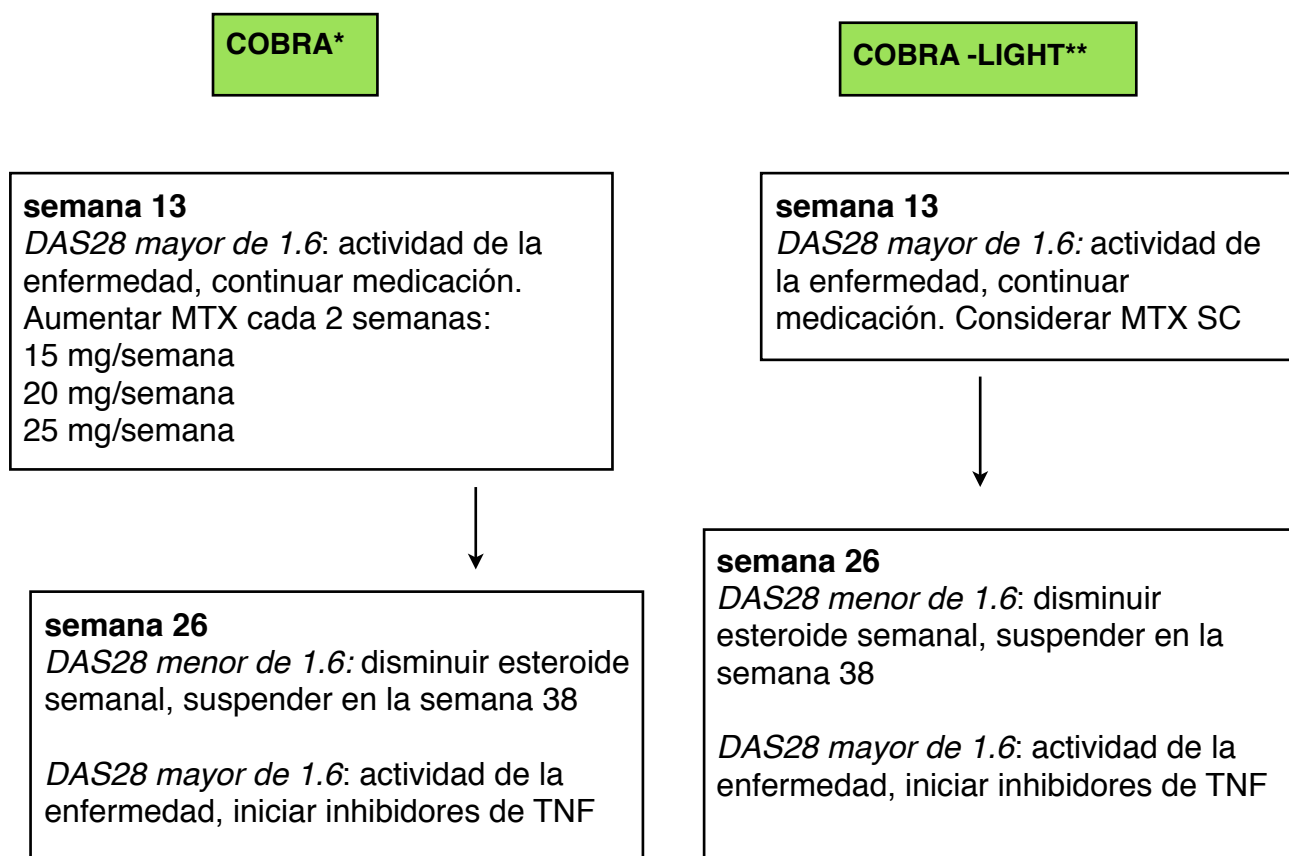
Observe que se trata de uso *simultáneo* de fármacos DMARDs



¹⁶ Gaujoux-Viala C, Nam J, Ramiro S, et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:510-515

¹⁷ Bathon JM, McMahon DJ. (2013) Making rational treatment decisions in Rheumatoid Arthritis when methotrexate fails. *N Engl J Med*, DOI:10.1056/NEJMe1306381

¹⁸ de Jong PH, Hazes JM, Han HK, et al. Randomised comparison of initial triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy in combination with low-dose glucocorticoid bridging therapy; 1-year data of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis* Online first, published on May 1, 2014 as 10.1135/annrheumdis-2013-204788



Con **triple terapia inicial**, el objetivo del tratamiento se alcanza rápidamente y se mantiene con menor necesidad de intensificar, sin embargo, la toxicidad demanda monitorización frecuente¹⁹ y no todos los pacientes alcanzan remisión.

Es posible obtener alivio de síntomas y control moderado (o estado de baja actividad) de la enfermedad en un 60 a 70% de pacientes, pero hay un 30 a 40% de pacientes donde la terapia no es efectiva.

De hecho, a pesar de la evidencia sobre el control de la enfermedad mediante terapias combinadas intensivas oportunas, muchos pacientes progresan a incapacidad por el simple hecho de ser manejados con medicaciones aisladas, o en dosis tímidas, o por añadir fármacos “en escalera.”

Ahora bien, es aceptable el uso de **monoterapia** con DMARDs (metotrexate en particular) en pacientes con Artritis Temprana -enfermedad menor a 6 meses- vírgenes a tratamiento, con actividad baja o moderada.

¹⁹ van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K, et al. (2012) Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet* 379:1712-20

Protocolo adaptado al HRUJMCB, RD***
Uso individualizado de sulfasalazina

Prednisona o Prednisolona

30 mg/día.... semana 1
 20 mg/día.... semana 2
 15 mg/día.... semana 3
 10 mg/día.... semana 4 a 8
 7.5 mg/día... semana 9 a 28

Dosis total: 2,012.5 mg

Metotrexate SC de inicio

10 mg/sem... desde sem 2 a 3
 17.5 mg/sem... semana 4 a 8
 25 mg/sem... semana 9 a 26

Hidroxiclороquina o Cloroquina

200 mg/día de HXCL desde semana 2
 400 mg/día de HXCL desde semana 3
 en adelante

O

250 mg/día de CLQ desde semana 2
 en adelante.

**Sulfasalazina (añadir según valoración
 y ausencia de alergia)**

1,000 mg/día... desde sem 8 a 12
 2,000 mg/día... semana 3 a 26

semana 13

*DAS28 mayor de 1.2: actividad de la
 enfermedad, continuar medicación.*

*CDAI mayor de 2.8: actividad de la
 enfermedad, continuar medicación.*



semana 26

*DAS28 menor de 1.2; CDAI menor
 a 2.8: disminuir esteroide semanal,
 suspender en la semana 38*

*DAS28 mayor de 1.2; CDAI mayor
 de 2.8: actividad de la enfermedad.
 Iniciar agente biológico.*

* Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum* 2002;46:347-56

** ter Wee MK, den Uyl D, Boers M, et al. Intensive combination treatment regimens, including prednisolone, are effective in treating patients with early rheumatoid arthritis regardless of additional etanercept: 1-year results of the COBRA-light open-label, randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis* Published Online First May 12, 2014; doi:10.1136/annrheumdis-2013-205143

*** Loyo E, Tineo C, Gottschalk P, Vásquez R. Protocolo tipo COBRA adaptado a Rep. Dominicana. División de Reumatología e Inmunología Clínica HRUJMCB, [Comunicación personal].

Tofacitinib representa el primer inhibidor intracelular de la cascada enzimática JAK. Recientemente ha sido aprobado por la FDA en pacientes con AR moderada a severa que han tenido respuesta inadecuada a, o son intolerantes a, metotrexate o han presentado falla a otros DMARD convencionales.²⁰ De acuerdo a la nueva nomenclatura propuesta por Smolen J, et al²¹ representa una nueva clase de DMARD al ser un compuesto dirigido a un blanco específico.

CONSIDERACIONES AL USO DE TOFACITINIB, DMARD DIRIGIDO A BLANCO ESPECÍFICO.

- Beneficio clínico demostrado en AR activa con falla a un DMARD convencional.
- Mayor respuesta ACR 20, 50, 70, remisión por DAS28, mejoría funcional (HAQ) *superior* a methotrexate, como monoterapia de primera opción.²²
- Menor presencia de erosiones y cambios del espacio articular comparado a methotrexate.²³
- La recomendación EULAR es considerar uso *luego de falla a un primer biológico*.²⁴
- La recomendación ACR es considerar uso *luego de falla a DMARDs convencionales*.²⁵
- Experiencia limitada en seguridad a largo plazo.
- Valorar nivel de anticuerpos tipo IgG contra Herpes Zoster; ¿inmunización?²⁶
- Vida media de corta duración (3.5 horas), una ventaja en el caso del paciente con alto riesgo de infección o de cirugía.
- Molécula que hasta ahora no muestra evidencia de inmunogenicidad.
- Preferencia del paciente (único medicamento de estrategia oral dirigida específica).
- No requiere refrigeración.

Nuestra posición como Sociedad Dominicana de Reumatología sigue los lineamientos establecidos por EMA y/o FDA en cuanto a esta clase de medicamentos.

²⁰ Cutolo M. The kinase inhibitor tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis: latest findings and clinical potential. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2013; 5(1):3-11

²¹ Smolen JS, et al. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:3-5

²² Lee EB, et al. Tofacitinib versus methotrexate in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2014; 370:2377-86

²³ Ibid.,

²⁴ Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:516-528

²⁵ ACR Session: New ACR [draft] Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis. ACR/ARHP Annual Congress, Boston 2014. Disponible en www.acr.peachnewmedia.com

²⁶ Onuora S. Can tofacitinib be used as first-line mono therapy for RA? *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10:443; published online 8 July 2014; doi:10.1030/nrrheum.2014.108

3. VALORACIÓN DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Existen dos criterios de clasificación, a) los propuestos por **EULAR** (*European League Against Rheumatism*), b) los propuestos por **ACR** (*American College of Rheumatology*):

- de acuerdo a EULAR, existen buenos respondedores, respondedores moderados y los no respondedores, para lo cual se requiere clinimetría DAS28 (ver Tabla 2).²⁷ Aquí es prudente advertir que el índice DAS28 no debe reemplazar la valoración cuidadosa del paciente, en particular articulaciones que no están contempladas en dicho índice (caderas, tobillos, pies).
- de acuerdo a ACR, consiste en un porcentaje (%) de mejoría del número de articulaciones inflamadas, % de mejoría en articulaciones dolorosas, % de mejoría en 3/5 de lo siguiente: Evaluación Global del paciente (**EVA**), Evaluación Global del especialista, Evaluación Global del Dolor, Calidad de Vida (**HAQ**), reactantes de fase aguda (VSG y/o PCR). Constituyen lo que se conoce como respuesta ACR-20, ACR-50 y ACR-70.²⁸ Otra posibilidad reciente es la respuesta ACR híbrida, que consiste en la combinación de los valores 20, 50 y 70 en un puntaje continuo que representa la mejoría promedio. Al parecer esta nueva medida tiene poder estadístico mayor para distinguir la eficacia del tratamiento.²⁹

TABLA 2. CRITERIOS DE RESPUESTA EULAR

CRITERIO ACTIVIDAD	DAS28 >1.2	DAS28 ≤1.2 y >0.6	DAS28 ≤0.6
BAJA DAS28 ≤3.2	BUENA RESPUESTA		
MODERADA DAS28 >3.2 y ≤5.1		RESPUESTA MODERADA	
ALTA DAS28 >5.1			SIN RESPUESTA

En 2011, ACR/EULAR desarrollaron **nuevos criterios de remisión** de acuerdo a la clínica del paciente. El paciente debe tener **≤1 articulación inflamada, ≤1 articulación dolorosa, ≤1 mg/dl de PCR o <20 mm/hr de eritrosedimentación en varones y <30 en mujeres, ≤1 en EVA del paciente**; también se considera remisión si presenta índice de **SDAI ≤3.3 o CDAI ≤2.8**.³⁰

El uso de índices compuestos para valoración de actividad es superior al uso de medidas individuales, SDAI y CDAI son sencillos de calcular y correlacionan bien con el grado de disfunción articular. El criterio de remisión puede alcanzarse en 1 de cada 4 pacientes clínicos y hasta en un tercio de pacientes en ensayos aleatorizados de pacientes con Artritis Temprana.³¹

²⁷ van Gestel AM, et al. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis & Rheum* 1996; 39(1):34-40

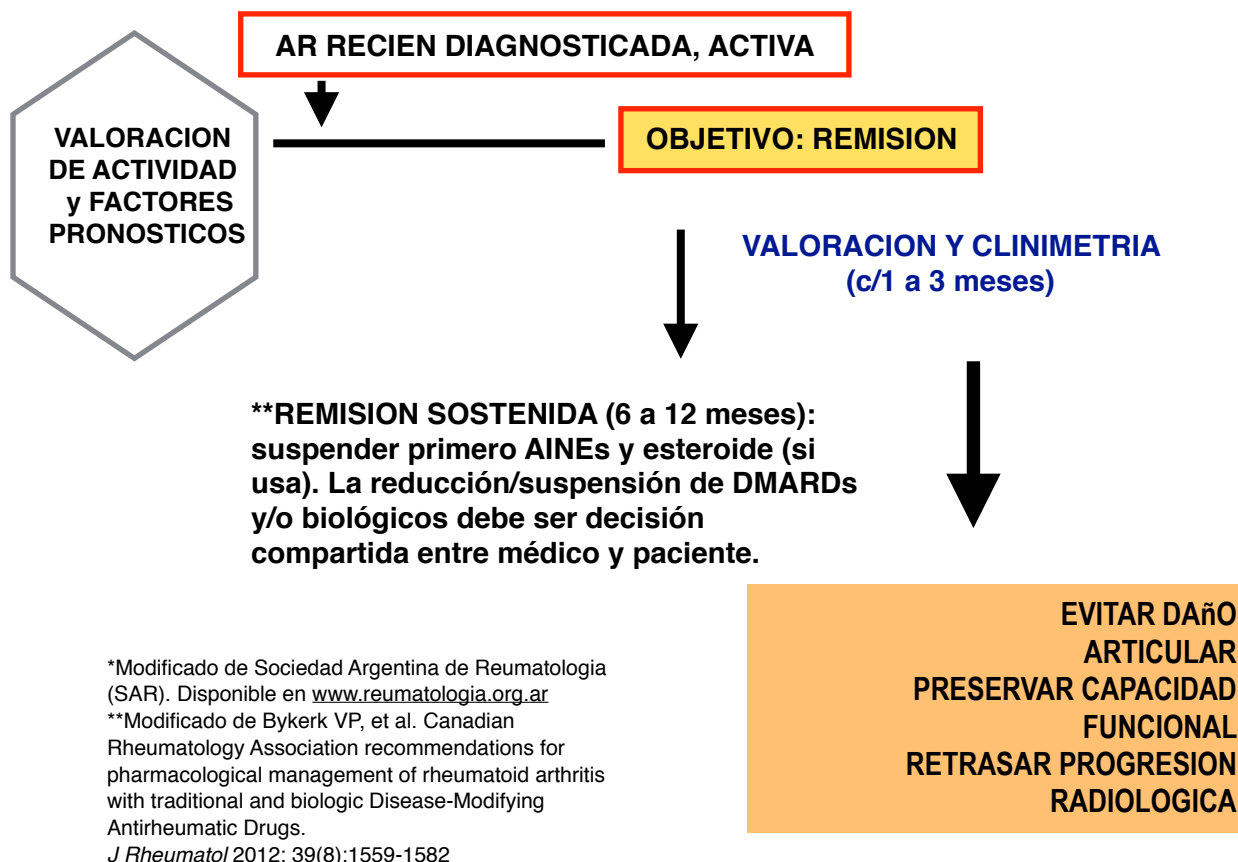
²⁸ Felson DT, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheum* 1995; 38(6):727-735

²⁹ ACR Committee to Reevaluate improvement criteria. A proposed revision to the ACR20: the hybrid measure of American College of Rheumatology Response Criteria. *Arthritis Care Res* 2007; 57(2):193-202

³⁰ Felson D. Defining remission in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(Suppl 2):i86-88

³¹ Smolen JS, Aletaha D. Scores for all seasons: SDAI and CDAI. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32(Suppl.85):S75-D79

***MODELO DE SEGUIMIENTO:** considerar comorbilidades, explicar al paciente la modalidad de tratamiento a seguir, y por qué.



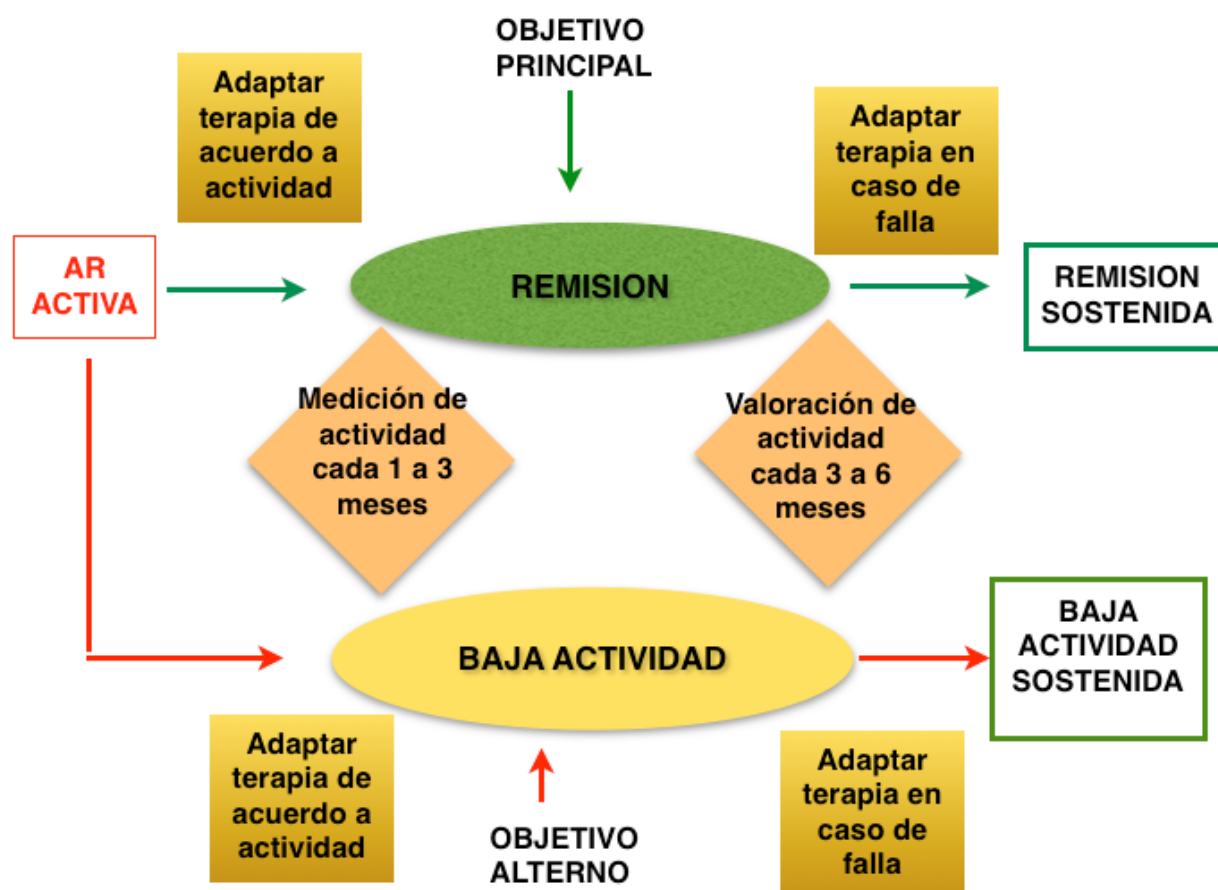
El modelo de seguimiento descansa en la clinimetría y valoración periódica.

Es aceptable el uso de monoterapia con DMARDs (metotrexate en particular) en pacientes con Artritis Temprana -enfermedad menor a 6 meses- vírgenes a tratamiento, con actividad baja o moderada.

El tratamiento dirigido a objetivos precisos, como señala el esquema siguiente, provee guía específica en los caminos a seguir.³²

Ver también esquema de modalidades posibles de tratamiento inicial de esta guía.

³² Turchetti G, Smolen JS, Kavanaugh A, et al. Treat-to-target in Rheumatoid Arthritis: clinical and pharmacoeconomic considerations. *Clin Exp Rheumatol* 2012 (Suppl 730). Recomendamos lectura de todo el suplemento.



Las recomendaciones de tratamiento para AR Temprana y AR establecida no varían grandemente.

En AR Temprana y de acuerdo a la severidad de la expresión clínica, presencia de factores de mal pronóstico, y clinimetría oportuna la recomendación formal es inicio de DMARD en monoterapia o en combinación, y uso juicioso de glucocorticoides. En caso de falla, la recomendación es combinación de DMARDs si se encontraba en monoterapia, añadir un antagonista de TNF (de preferencia combinado con metotrexate), o bien añadir un biofármaco cuyo mecanismo de acción sea diferente a iTNF (de preferencia combinado también con metotrexate).

Sin embargo diversos estudios avalan el uso temprano de biofármacos en AR Temprana precisamente para yugular el debut de la enfermedad y alcanzar mejores tasas de remisión.

En AR establecida, de nuevo de acuerdo a la severidad de la actividad y/o presencia de manifestaciones extra articulares, el primer paso usualmente recomendado es monoterapia con metotrexate (15 mg/semana) más glucocorticoides durante 4 a 6 semanas (como alternativa: leflunomida o sulfasalazina).³³ En segundo lugar optimizar

³³ Albrecht K, Krüger K, Wollenhaupt J, et al. German guidelines for the sequential medical treatment of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying anti rheumatic drugs.

Rheumatol Int, Published online: 14 August 2013 DOI 10.1007/s00296-013-2848-3

terapia utilizando combinación de DMARDs tradicionales (metotrexate + leflunomida; metotrexate + sulfasalazina + hidroxicloroquina), como alternativas se sugiere ciclosporina A y azatioprina, durante 3 meses.

El siguiente paso en caso de falla a tratamiento sería uso del primer biológico (abatacept, adalimumab*, certolizumab*, etanercept*, golimumab, infliximab, tocilizumab*) + metotrexate.

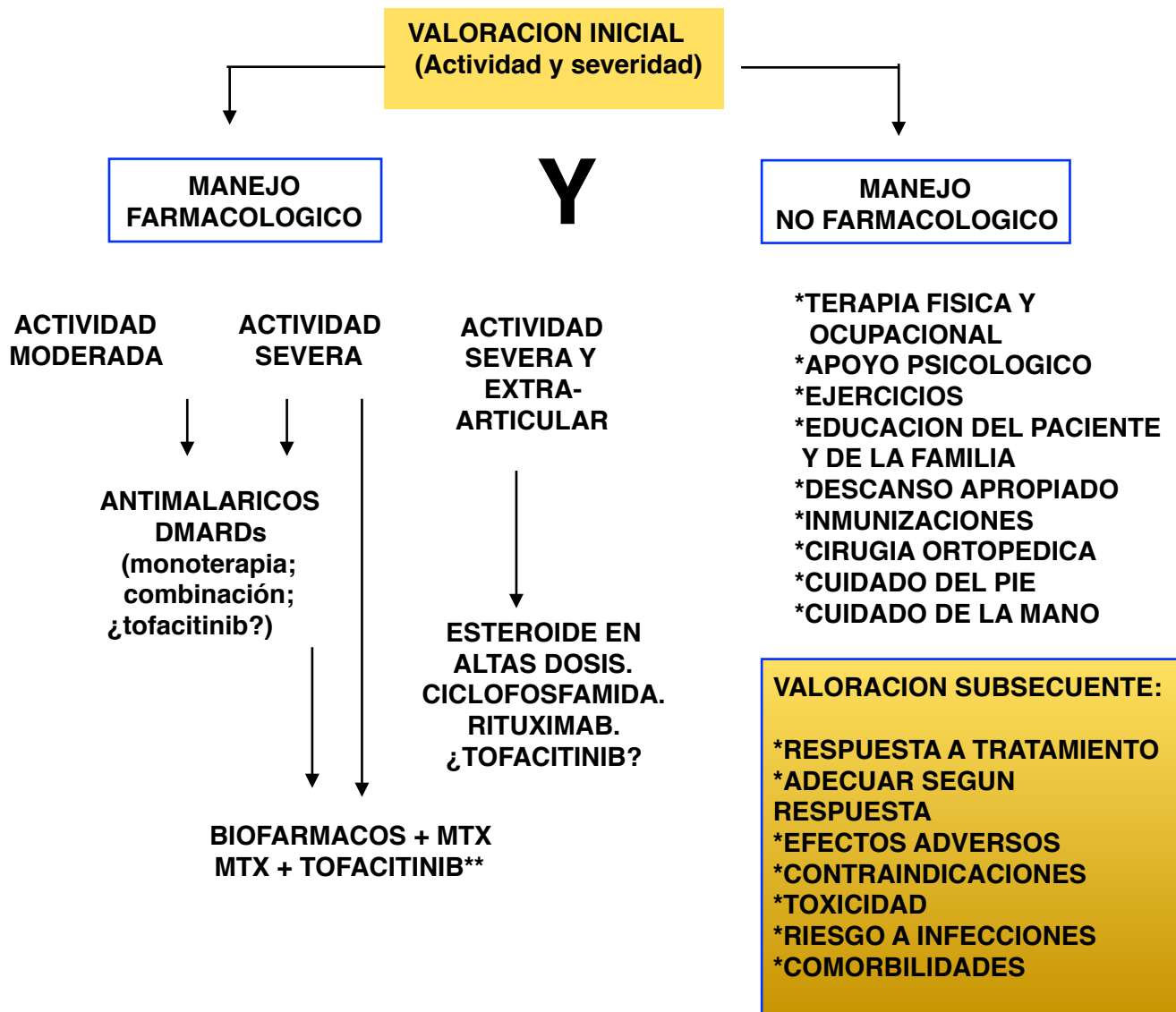
NOTA: (*) aprobados como monoterapia en Alemania, en caso de contraindicación a metotrexate.

Por último, en caso de falla a todo lo anterior, considerar un segundo biológico (abatacept, rituximab, antagonistas de TNF*, tocilizumab*) + metotrexate.³⁴

En este contexto se introduce tofacitinib, como hemos comentado previamente.

³⁴Albrecht K, Krüger K, Wollenhaupt J, et al. German guidelines for the sequential medical treatment of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying anti rheumatic drugs.

Reumatol Int, Published online: 14 August 2013 DOI 10.1007/s00296-013-2848-3

VISION GENERAL DEL TRATAMIENTO.*

*Modificado de Burgos-Vargas R, Catoggio LJ, Galarza-Maldonado C, Ostojich K, Cardiel MH. Current therapies in rheumatoid arthritis: a Latin American perspective. *Reumatol Clin* 2013;9(2):106-112

**ACR Session: New ACR [draft] Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis. ACR/ARHP Annual Congress, Boston 2014. Disponible en www.acr.peachnewmedia.com*

Esta fuera del alcance de esta guía comentar sobre cada uno de los aspectos e índices referentes, tanto funcionales como de imágenes, calidad de vida, ansiedad, depresión, etc. relacionados a AR, así como los particulares de cada terapia propuesta. Remitimos al lector a la literatura médica especializada.

Baste comentar que resulta evidente la necesidad del diagnóstico precoz o al menos referimiento temprano a un especialista en Reumatología e instauración de terapia oportuna -una ventana de oportunidad, si queremos llamarlo así-, que bien pudiera retrasar el curso de la enfermedad y, ¿por qué no? inducir remisión permanente.

4. TERAPIAS BIOLÓGICAS (ORIGINALES O INNOVADORAS)

Un gran cuerpo de evidencia sustenta el éxito de las llamadas “terapias biológicas” en combinación con metotrexate -si bien algunas tienen aprobación como monoterapia-, al punto de introducirse el concepto de **remisión completa** de la enfermedad por primera vez. En los últimos 10 años, la introducción de estos compuestos biofarmacéuticos ha revolucionado el tratamiento de todas las Artritis Inflamatorias, en especial en AR.³⁵

Agentes biológicos -mejor llamados **biofármacos**- son medicamentos de gran tamaño molecular, manufacturados a partir del producto de células vivas cultivadas bajo condiciones altamente controladas.

De acuerdo a su mecanismo de acción, existen varios tipos de **biofármacos o “biológicos”** (llamados así porque su producción deriva de células vivas, en contraste con medicamentos de origen sintético).

- a) inhibidores o antagonistas del Factor de Necrosis Tumoral (iTNF) (**etanercept** [Enbrel®], **infliximab** [Remicade®], **adalimumab** [Humira®], **certolizumab pegol** [Cimzia®] y **golimumab** [Simponi®]);
- b) anticuerpos anti-CD20 (**rituximab** [Mabthera®]);
- c) anticuerpos contra el receptor de interleucina-6 (**tocilizumab** [Actemra®]);
- d) anticuerpos que inhiben la coestimulación de linfocitos T (**abatacept** [Orencia®]);
- e) anticuerpos antagonistas del receptor de interleucina-1 (**anakinra**) así como anticuerpos contra interleucina-1beta (**canakinumab**);

Tanto la Agencia Europea de Medicamentos (**EMA**, *European Medicines Agency*) como la Agencia Federal de Drogas de Estados Unidos (**FDA**, *Federal Drug Agency*) han desarrollado procesos reguladores estrictos para el desarrollo y uso de biofármacos, al igual que la Organización Mundial de la Salud (**WHO**, *World Health Organization*).

En esencia, constituyen las Agencias reguladoras cuya aprobación es regla para el uso de fármacos biológicos. Países como Argentina, Brasil, Chile, México y Venezuela³⁶ han adoptado regulaciones propias basadas en las anteriores.

El esquema de la página siguiente provee las diferentes opciones actualmente aprobadas en el manejo de la enfermedad.³⁷ La indicación general es en pacientes que *presentan falla o intolerancia a DMARDs convencionales*.³⁸

³⁵ Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:516-528

³⁶ Castañeda-Hernández G, et al. Biopharmaceuticals for rheumatic diseases in Latin America, Europe, Russia, and India: innovators, biosimilars, and intended copies. *Joint Bone Spine* (2014), doi:10.1016/j.jbspin.2014.03.019

³⁷ Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:516-528

³⁸ Cardiel MH, et al. Actualización de la Guía Mexicana para el Tratamiento Farmacológico de la Artritis Reumatoide del Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatol Clin* (2013) <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2013.10.006>

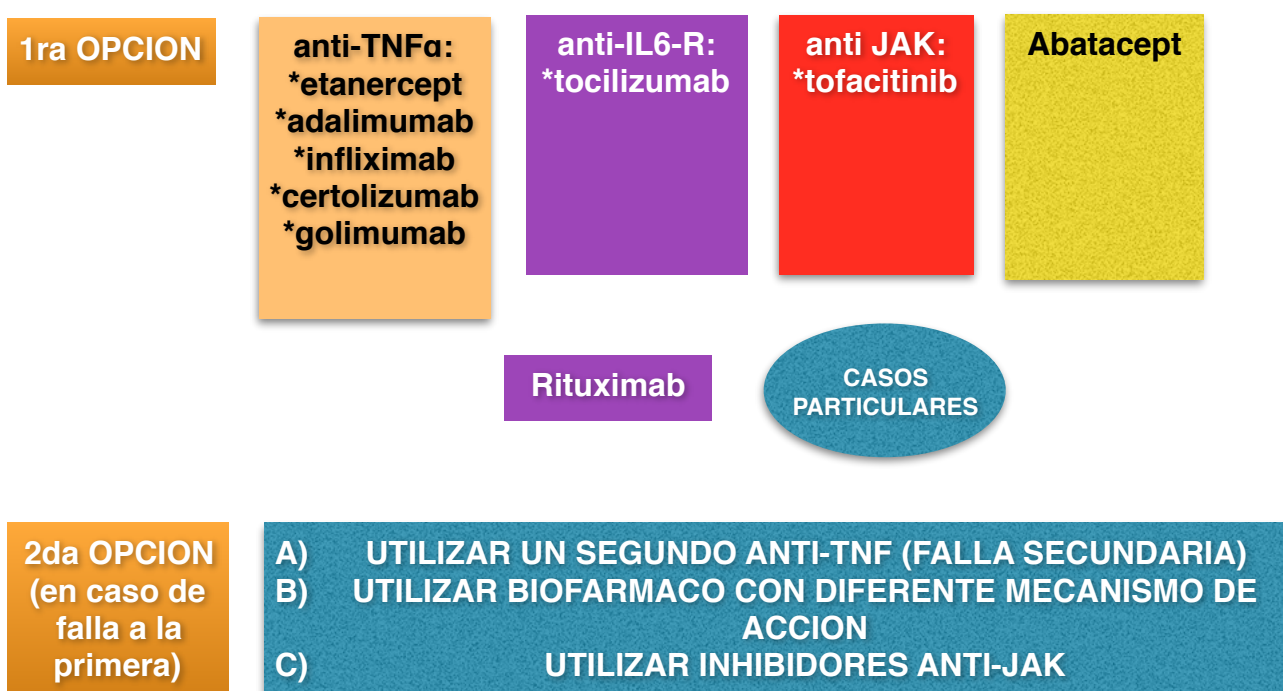
Nuestra posición como Sociedad Dominicana de Reumatología sigue los lineamientos establecidos por EMA y/o FDA en cuanto a esta clase de medicamentos.

Las diferencias tienen que ver con la individualidad de cada paciente.³⁹

Gracias al Programa de Medicamentos de Alto Costo existente en República Dominicana, pacientes con Artritis Reumatoide reciben el beneficio de esta clase de medicamentos de alta tecnología. RD cuenta actualmente con *cinco inhibidores de TNF* (cuatro de administración subcutánea, uno intravenoso; *un anti-CD20* (Rituximab, intravenoso); y *un anti-IL6R* (Tocilizumab, intravenoso).

Recientemente se ha introducido al país el primer inhibidor de proteína tirosin-kinasa - **tofacitinib**-, medicamento oral que ha cambiado el paradigma moderno de tratamiento.⁴⁰ Por sus características especiales EULAR lo ha ubicado en el manejo de aquellos pacientes con falla a un primer agente biológico, mientras que ACR lo propone para pacientes con falla a DMARDs convencionales sin que hayan pasado por biofármacos.

Esperamos por la introducción en el país de **abatacept** (subcutáneo) y de **anakinra** (subcutáneo, para niños con Artritis Juvenil y otras formas de artritis), biológicos con mecanismo de acción muy diferente a los otros mencionados.



³⁹ Frazier-Mironer A, Dougados M, Mariette X, et al. Retention rates of adalimumab, etanercept and infliximab as first and second-line biotherapy in patients with rheumatoid arthritis in daily practice. *Joint Bone Spine* (2014), doi:10.1016/j.bspin.2014.02.014)

⁴⁰ Patterson H, Nibbs R, McInnes I, Siebert S. Protein kinase inhibitors in the treatment of inflammatory and autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol* 2013; 176:1-10

Biofármacos pudieran ser *la primera línea terapéutica* en pacientes *con enfermedad grave de inicio* o con abundancia de factores de mal pronóstico o que por alguna otra razón médica no pudieran recibir DMARDs⁴¹

Monoterapia de inicio aprobada hasta ahora solo para Adalimumab, Certolizumab, Etanercept*, Tocilizumab, Rituximab y Tofacitinib. (*solo en Alemania).*

No es necesario que un paciente con AR activa deba recibir diferentes cursos de DMARDs antes de iniciar una terapia biológica porque el propósito es evitar la discapacidad irreversible, permanente, a que conduce esta patología.

El tratamiento debe continuar si existe respuesta a los 6 meses de tratamiento.⁴² Debe emplearse la **combinación con methotrexate** a menos que exista contraindicación médica para su uso⁴³ en cuyo caso se reemplazaría con otro DMARD convencional. La indicación no se limita al paciente que tenga un DAS28 mayor o igual que 5.1, puesto que hay pacientes con actividad persistente de la enfermedad que, sin embargo, no alcanzan dicho valor.

Son necesarios al menos **6 meses de remisión continua** antes de considerar modificar intervalo de administración de dosis o reducción de la dosis administrada, considerando como una “respuesta adecuada” una mejoría de DAS28 >1.2 respecto a la basal, o un SDAI/CDAI también significativo.

En pacientes que alcanzan remisión es prudente recordar que los síntomas reaparecen en la mayoría de los casos en que se suspende la terapia biológica, por lo cual *no se recomienda suspensión*.

Ahora bien, el *tratamiento intensivo inicial* con inhibidores de TNF y metotrexate ha demostrado cambiar el proceso inflamatorio y de hecho retrasar progresión y daño estructural, lo cual ofrece la posibilidad de *vacaciones terapéuticas* de biofármacos en aquellos pacientes con AR de inicio temprano e incluso en pacientes con AR establecida que han alcanzado remisión o un bajo estado de actividad persistente.⁴⁴

Lamentablemente no todos los pacientes se mantienen así.

No recomendamos la suspensión de DMARDs sintéticos: riesgo dos veces mayor de recaída o exacerbación de la enfermedad, mayor dificultad para volver a alcanzar remisión y cero prevención de daño.⁴⁵ Sin embargo, sería ideal disminuir la dosis en aquellos casos que estén en remisión.

No está indicado utilizar terapias biológicas en pacientes con infecciones agudas, infecciones crónicas activas, en pacientes con Insuficiencia Cardíaca grado III y IV, y en

⁴¹ Navarro G, Taroumian S, Barroso N, et al. Tocilizumab in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of efficacy and selected clinical conundrums. *Sem Arth Rheum* 2013; [article in press]

⁴² National Institute for Clinical Excellence (NICE). Rheumatoid Arthritis: the management of rheumatoid arthritis in adults: NICE clinical guidance 79; 2009. Internet [consultado en ago 01, 2014]. Disponible en <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG79NICEGuideline.pdf>

⁴³ Todoerti M, et al. Systematic review of 2008-2012 literature and update of recommendations for the use of methotrexate in rheumatic diseases, with a focus on rheumatoid arthritis. *Reumatismo* (2013); 65(5):207-218

⁴⁴ Tanaka Y, Hirata S. Is it possible to withdraw biologics from therapy in rheumatoid arthritis? *Clin Ther* 2014; Online first November 2013

⁴⁵ *Ibid.*,

aquellos pacientes con antecedente de patología desmielinizante. (Ver consideraciones de uso para particulares).

INDIVIDUALIZACIÓN DE CASOS.

Resulta fundamental la valoración hecha por especialistas en Reumatología.

Tanto el escenario clínico como el geográfico mismo influyen en la caracterización de la enfermedad y en los planes de tratamiento a largo plazo:

- Identificación de factores ambientales y/o hábitos personales de salud (tabaquismo, infecciones recientes, por ejemplo).
- Serología del paciente. El comportamiento de AR seronegativa es distinto al de AR seropositiva.
- El grado de alteraciones en estudios de Imágenes (Ultrasonografía músculo-esquelética; Radiografía convencional; en algunos casos Resonancia Magnética Nuclear músculo-esquelética).
- El grado de funcionalidad y calidad de la vida diaria. Compromiso Laboral.
- El tiempo transcurrido desde el inicio de signos y síntomas hasta ser valorados por especialista de Reumatología.
- Valoración de comorbilidades.

Si recordamos, hasta un 40% de los pacientes en DMARDs convencionales manifiestan respuesta insuficiente evidenciada en la clinimetría compuesta.

Las opciones de tratamiento están atadas a estos conceptos: **si no logra alcanzar el objetivo, la recomendación formal es implementar tratamiento más agresivo** (Ver Esquema de seguimiento T2T).

Porque AR no es una artritis cualquiera.

Dejada a su curso natural (por presencia de factores de mal pronóstico, o por diagnóstico equivocado o tardío, o por tratamientos inadecuados) representa *la causa más común de incapacidad física permanente* y conlleva la aparición de manifestaciones fuera de las articulaciones, de carácter sistémico (en piel, sistema nervioso, resequedad de glándulas en diferentes partes del cuerpo, anemia crónica y en especial complicaciones cardiovasculares), que sobrecargan todavía más los costos socioeconómicos.

Respecto a **Rituximab**: se recomienda como opción en casos de respuesta inadecuada; intolerancia o falla a DMARDs -incluyendo al menos un inhibidor de TNF-; que el paciente sea de preferencia seropositivo (para FR y ACPA); cuando el paciente tiene o ha tenido evidencia de tuberculosis; también si hay presencia de enfermedad reumatoide pulmonar o alguna otra manifestación extra articular de severidad (ocular, por ejemplo) o por toxicidad pulmonar secundaria a DMARDs convencionales.

Vale la pena recordar que el uso de Rituximab como monoterapia de inicio está aprobado en pacientes con Enfermedad Reumatoide cuyo grado de actividad lo amerite.

Abatacept y Rituximab son efectivos en pacientes con respuesta inadecuada a inhibidores de TNF⁴⁶; sin embargo hay evidencia para proponer el uso de un segundo inhibidor de TNF antes de pensar en un medicamento con otro mecanismo de acción en aquellos

⁴⁶ Chatzidionysiou K, van Vollenhoven RF. Rituximab versis anti-TNF in patients who previously failed one TNF inhibitor in an observational cohort. *Scand J Rheumatol* 2013; 42:190-195

pacientes que descontinuaron el primero por causa de algún efecto adverso (**falla secundaria**)⁴⁷ aunque no es mandatorio que deba ser así.

Sin embargo, en caso de **falla primaria** a antagonistas de TNF (el paciente que nunca respondió), es preferible el cambio a un segundo medicamento con diferente mecanismo de acción.

Respecto al caso de **Tofacitinib**, ver el acápite correspondiente en DMARDs.

CONSIDERACIONES AL USO DE BIOFÁRMACOS Y/O TOFACITINIB

- Dos veces más riesgo de desarrollo de infecciones con inhibidores de TNF. Sitios más frecuentes: vías respiratorias, óseo, articular, vías urinarias, piel.
- Reactivación de Tuberculosis latente (OR 4.68, IC 95% 1.18 a 18.6) en comparación a grupo control.
- Abatacept, Adalimumab, Etanercept y Golimumab parecen tener menos efectos adversos que Infliximab.⁴⁸
- Si bien hay aprobación de monoterapia de inicio para Tocilizumab, Rituximab y Tofacitinib (DMARD no convencional), lo recomendable es emplear en combinación con MTX debido a mejor respuesta clínica.⁴⁹
- Infliximab y adalimumab parecen tener mejor potencial para vacaciones terapéuticas que etanercept o certolizumab pegol.⁵⁰
- Menor riesgo de reactivación de Tuberculosis con Etanercept que con Infliximab y Adalimumab.
- No hay reportes al día de hoy de aumento de riesgo para Tuberculosis con Rituximab.⁵¹
- Se desconoce riesgo de Tuberculosis para Tocilizumab y Abatacept.
- Es común reactivación de Herpes Zoster en terapias anti-TNF, y quizás mayor con tofacitinib. Pocos casos de varicela.
- Pacientes de AR con antecedente de *neoplasia cutánea no melanoma* tratado o no tratado, se sugiere combinación de DMARDs o de biofármacos diferentes a inhibidores de TNF (abatacept, tocilizumab, rituximab).⁵²
- Pacientes de AR con antecedente de *melanoma* tratado o no tratado, se sugiere uso de inhibidores de TNF y evitar tofacitinib.

⁴⁷ Keystone EC, et al. Golimumab, a human antibody to human necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the go-forward study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:789-96

⁴⁸ Kumar P, Banik S. Pharmacotherapy options in Rheumatoid Arthritis. *Clinical Medicine Insights: arthritis and musculoskeletal disorders* 2013;6:35-43

⁴⁹ Keystone EC, Cohen SB, Emery P, et al. Multiple courses of rituximab produce sustained clinical and radiographic efficacy and safety in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to 1 or more TNF inhibitors: 5-year data from the REFLEX study. *J Rheumatol* 2012; 39:2238-46

⁵⁰ Tanaka Y, Hirata S. Is it possible to withdraw biologics from therapy in rheumatoid arthritis? *Clin Ther* 2014; Online first november 2013

⁵¹ van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, et al. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann Rheum Dis* 2012; online first, published on November 7, 2012 as 10.1136/annrheumdis-2012-201956

⁵² ACR Session: New ACR [draft] Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis. ACR/ARHP Annual Congress, Boston 2014. Disponible en www.acr.peachnewmedia.com*

- Pacientes de AR con antecedente de *neoplasia linfoproliferativa* tratada, se sugiere combinación de DMARDs o de biofármacos diferentes a inhibidores de TNF (abatacept, tocilizumab, y principalmente rituximab).
- Pacientes de AR con antecedente de cualquier *neoplasia de órgano sólido* la sugerencia es continuar la misma terapia que un paciente de AR sin esta condición.
- Pacientes de AR con *Hepatitis B activa*, bajo tratamiento antiviral efectivo, pueden recibir DMARDs; inhibidores de TNF; biofármacos diferentes a iTNF; o tofacitinib.⁵³
- Pacientes de AR con *Hepatitis C activa*, bajo tratamiento antiviral efectivo, pueden recibir DMARDs; inhibidores de TNF; biofármacos diferentes a iTNF; tofacitinib.
- Pacientes de AR con *Insuficiencia Cardíaca Congestiva Clase III/IV-NYHA*, de preferencia emplear combinación de DMARDs, biofármacos diferentes a inhibidores de TNF(abatacept, tocilizumab, rituximab), o tofacitinib. No se recomienda uso de iTNF.⁵⁴
- Pacientes con AR *en tratamiento con inhibidores de TNF, con empeoramiento de insuficiencia cardíaca*, se sugiere cambio a combinación de DMARDs; uso de biofármacos diferentes a inhibidores de TNF; tofacitinib. No cambio a otro iTNF.
- Pacientes con AR e *historia de infección seria previa*, la recomendación sugerida es combinación de DMARDs o abatacept y no emplear inhibidores de TNF.⁵⁵ Para este mismo grupo de pacientes no hay consenso respecto al uso de rituximab o de tocilizumab.

5. VALORACIÓN PERIÓDICA O SUBSECUENTE.

Es de suma importancia la valoración sistemática especializada de lo siguiente:

1. Uso continuo de Metotrexate u otro DMARD o combinación de DMARDs convencionales durante 3 a 6 meses, a dosis óptimas, con enfoque dirigido a objetivos (remisión o al menos un estado de baja actividad de la enfermedad).
2. Uso combinado de metotrexate y biológico en el caso de falla a DMARDs convencionales. Cabe destacar que *no es necesario que un paciente con actividad persistente deba recibir diferentes cursos de DMARDs antes de iniciar una terapia biológica*.
3. Uso de terapia profiláctica anti-tuberculosis en:
 - Todo paciente con PPD mayor de 5 mm, independiente de si recibió vacuna BCG
 - COMBE (+) con Rx de tórax que presente datos *sugestivos* de TB (establecer diagnóstico diferencial). Debido a la posibilidad de multirresistencia a tratamiento lo adecuado es certeza diagnóstica antes de considerar terapia plena anti-TB.
 - Cuando exista alta sospecha clínica, y negatividad de pruebas anteriores, la recomendación es Quantiferon (IGRA), que ha demostrado mayor sensibilidad y especificidad frente a la tuberculina.⁵⁶
4. Terapia antifúngica formal en todo paciente con Tuberculosis *confirmada*, al menos 1 a 3 meses previos al inicio de terapia biológica.
5. Clinimetría (DAS28, CDAI/SDAI, valoración global del paciente, valoración global médica, entre otros) al menos cada 1 a 3 meses y revaloración de tratamiento cada vez.

⁵³ *Ibid.*,

⁵⁴ ACR Session: New ACR [draft] Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis. ACR/ARHP Annual Congress, Boston 2014. Disponible en www.acr.peachnewmedia.com*

⁵⁵ *Ibid.*,

⁵⁶ Singh JA, Furst DE, Bharat A, 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; 64:625-39

6. Pruebas de función pulmonar y valoración neumológica anual o más frecuente si es necesario, al igual que valoración de riesgo cardiovascular y estado oftalmológico.
7. Prevención y manejo de comorbilidades y/o efectos adversos.
8. Esquema de inmunizaciones que incluya *al menos* vacunas contra neumococo (cada 5 años), tétanos (cada 10 años) e influenza (anual).
9. Pacientes mayores de 50 años, vacunar contra Herpes Zoster antes de iniciar terapias. Recordar que la vacuna contiene virus vivos atenuados, por tanto individualizar administración. No vacunar en caso de que el paciente ya reciba terapia biológica.

6. EMBARAZO Y LACTANCIA

Durante el primer y segundo trimestre es posible emplear AINEs (si bien pueden llegar a impedir implantación); es prudente recordar que aumenta el riesgo de aborto espontáneo y que deben suspenderse desde la semana 30 de gestación en adelante debido al riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso.⁵⁷

Sobre glucocorticoides, es posible emplearlos durante todo el embarazo en caso de exacerbación; sin embargo debido a reportes de mayor riesgo de paladar hendido en el primer trimestre y de hipertensión materna y diabetes gestacional en la madre, lo aconsejable es proveer información adecuada a los padres sobre estos particulares.

Hay **contraindicación formal al uso de metotrexate y de leflunomide**. De hecho se recomienda suspensión al menos desde 3-4 meses *previos* a la gestación y si no ha habido planificación, suspensión inmediata.

Hidroxicloroquina, sulfasalazina, azatioprina, 6-mercaptopurina y ciclosporina, en cambio, son compatibles con el embarazo pero deben emplearse con precaución.

Respecto a inhibidores de TNF, en general se encuentran contraindicados por precaución. Sin embargo, no todas las pacientes con AR mejoran de su enfermedad en el embarazo, por lo que estos medicamentos se utilizarían en casos estrictamente necesarios, de ahí que lo prudente sea investigar la literatura médica al respecto.⁵⁸ Ver **Tabla 3**.⁵⁹

En el período de lactancia pueden usarse antimaláricos, pero no sulfasalazina, en particular si el lactante tiene alteración de la función renal.

⁵⁷ Bermas BL. Non-steroidal anti inflammatory drugs, glucocorticoids and disease modifying anti-rheumatic drugs for the management of rheumatoid arthritis before and during pregnancy. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26(3):334-340

⁵⁸ Scioscia C, Scioscia M, Anelli MG, et al. Intentional etanercept use during pregnancy for maintenance of remission in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:93-95

⁵⁹ Hyrich KL, Verstappen MM. Biologic therapies and pregnancy: the story so far. *Rheumatology* (2014), Advance Access (published December 17, 2013 as doi:10.1093/rheumatology/ket409

TABLA 3. RESUMEN DE RECOMENDACIONES, USO DE BIOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO

Medicamento	Recomendación
Etanercept	Suspender al menos desde 3 semanas previo a la concepción
Infliximab	Suspender al menos desde 6 meses previos a la concepción
Adalimumab	Suspender al menos desde 5 meses previos a la concepción
Golimumab	Suspender al menos desde 6 meses previos a la concepción
Certolizumab pegol	Suspender al menos desde 5 meses previos a la concepción
Rituximab	Suspender al menos desde 12 meses previos a la concepción
Tocilizumab	Suspender al menos desde 3 meses previo a la concepción
Anakinra	No se recomienda durante el embarazo. No hay detalles en cuanto a suspensión
Abatacept	Suspender al menos desde 14 semanas previo a la concepción

Hyrich KL, Verstappen MM. Biologic therapies and pregnancy: the story so far. (2014) *Rheumatology*, Advance Access published December 17, 2013 as doi:10.1093/rheumatology/ket409

7. ESTRATEGIA POSIBLE PARA PACIENTES CON RESPUESTA INADECUADA A DMARDS + INHIBIDORES DE TNF

Los esquemas habituales de tratamiento recomiendan **terapia inicial con metotrexate y/o combinación de DMARDS convencionales seguido de adición de un antagonista de TNF en el caso de respuesta inadecuada.**

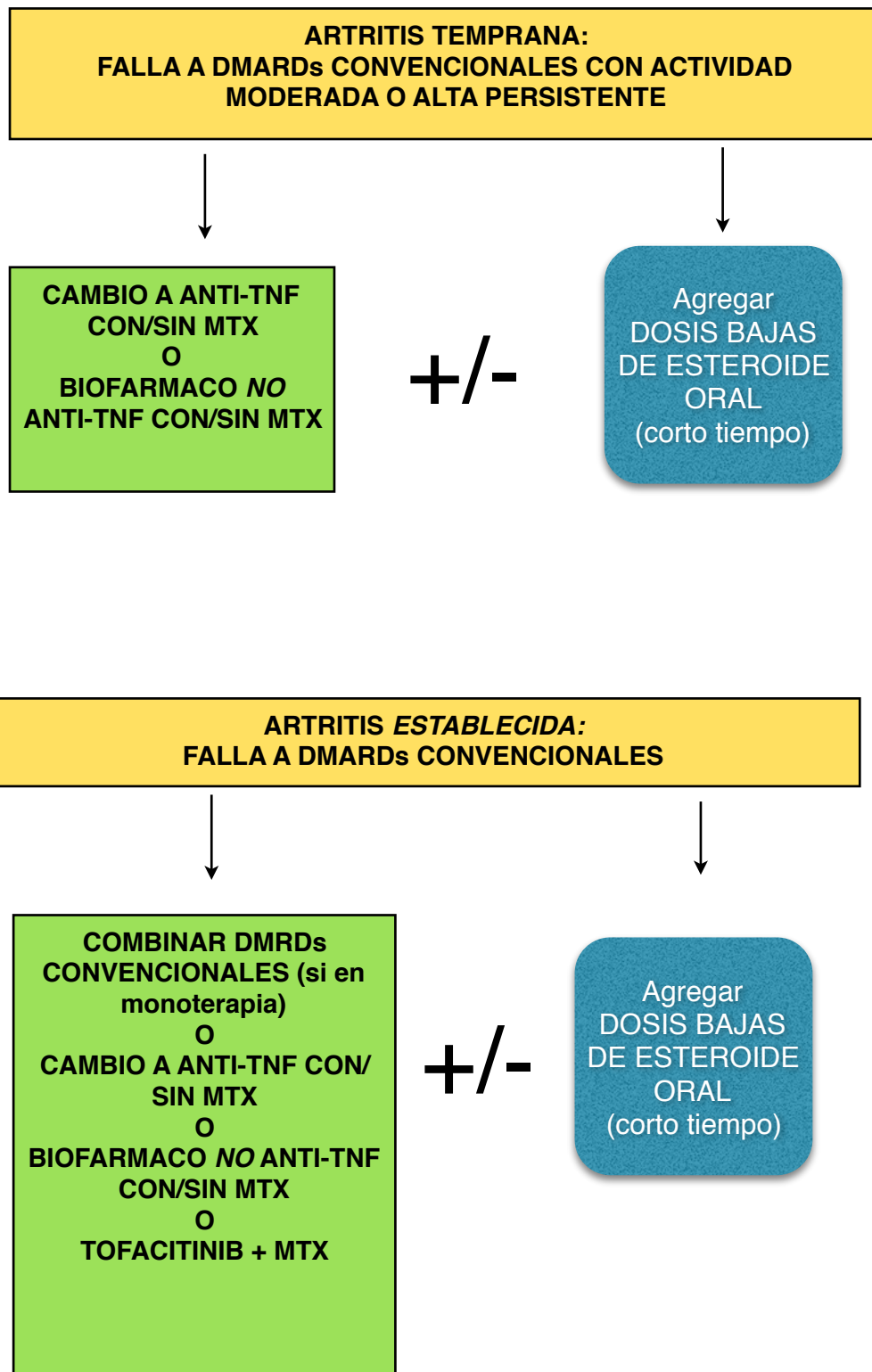
Esta sola combinación ha hecho posible la esperanza de remisión aproximadamente en 50% de los pacientes tratados en ensayos clínicos.

Las decisiones se tornan más complicadas en pacientes con enfermedad activa persistente a pesar del tratamiento con un primer inhibidor de TNF, como ya se comentó. Es necesario considerar si se trata de falla a tratamiento, primaria o secundaria, si han ocurrido brechas en la adhesión por parte del paciente, si ha concurrido alguna otra enfermedad o comorbilidad, etc.

Las nuevas recomendaciones provistas por ACR⁶⁰ proporcionan dos esquemas probables de seguimiento luego de fallas a tratamiento.

Se encuentra fuera del alcance de esta guía desglosar cada uno de los aspectos relevantes de cada medicamento particular. Para ello se refiere al lector a la multitud de literatura médica especializada.

⁶⁰ ACR Session: New ACR [draft] Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis. ACR/ARHP Annual Congress, Boston 2014. Disponible en www.acr.peachnewmedia.com*



8. BIOSIMILARES E INTENTOS DE COPIA

Un **biofármaco (innovador o de referencia)** es un producto medicinal desarrollado mediante una o más de las siguientes biotecnologías: DNA recombinante, expresión controlada de genes, métodos de anticuerpos.⁶¹

Un **biosimilar** es un producto biofarmacéutico que intenta ser *comparable* al original (el **innovador**) mediante estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos, mediante estudios de inmunogenicidad clínica y mediante estudios clínicos controlados en humanos, que provean *similitud* con el fármaco original.⁶²

Biosimilitud o “biosimilaridad” se refiere a que *no hay diferencia clínica significativa* entre el biosimilar y el producto de referencia en términos de seguridad, pureza y potencia.⁶³

Es importante destacar que *no se trata de medicamentos genéricos* pues al derivarse de células vivas es inevitable la aparición de diferencias con el innovador al cual intenta compararse, de ahí la importancia de establecer biosimilitud con estudios pertinentes.

Un **intento de copia** se refiere a productos que ni son innovadores ni son biosimilares porque *no han mostrado evidencia* que sustente los atributos que proclaman y por tanto exhiben diferencias clínicas significativas con el fármaco innovador de referencia.⁶⁴

Es necesario distinguir con claridad entre todas las terapéuticas y por ello se plantea una nueva nomenclatura (**Tabla 4**) tanto para fármacos existentes como los emergentes y a la cual **nos adherimos como Sociedad especializada**.⁶⁵

La diferencia es crucial. Si, por ejemplo, la razón para cambiar de innovador a biosimilar es solo económica, ser productos biológicos *parecidos pero no idénticos* dará lugar a reacciones adversas, cambios de eficacia clínica, aumento de la inmunogenicidad y aumento final en costos de tratamiento.

La nueva nomenclatura permite comprensión en modelos de aprobación, en la complejidad de su producción (sintéticos vs. biológicos) así como en la detección y registro de seguridad y efectividad para cada fármaco particular.

Obsérvese que la nomenclatura *no incluye* los intentos de copia porque sencillamente *carecen* de los estudios clínicos y de laboratorio pertinentes que los acrediten como verdaderos biosimilares.

La posición de diversas Sociedades Internacionales de Reumatología, a la cual nos adherimos, **no recomienda el intercambio** entre biosimilares e innovadores. Es importante asegurar claridad en las prescripciones.

⁶¹ European Agency for the Evaluation of Medicinal Products definition.

⁶² Castañeda-Hernández G, et al. Biopharmaceuticals for rheumatic diseases in Latin America, Europe, Russia, and India: innovators, biosimilars, and intended copies. *Joint Bone Spine* (2014), doi:10.1016/j.jbspin.2014.03.019

⁶³ Disponible en www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/

⁶⁴ Castañeda-Hernández G, et al. Biopharmaceuticals for rheumatic diseases in Latin America, Europe, Russia, and India: innovators, biosimilars, and intended copies. *Joint Bone Spine* (2014), doi:10.1016/j.jbspin.2014.03.019

⁶⁵ Smolen JS, et al. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:3-5

Es preferible que *si se inicia terapia con innovador* continuar igual, *si se inicia terapia con biosimilar* continuar así.⁶⁶

Como Sociedad Dominicana de Reumatología, nuestra posición sigue los lineamientos establecidos por EMA y/o FDA referente al uso de biosimilares

TABLA 4. NOMENCLATURA PROPUESTA, DMARDs

**DMARDs = Disease Modifying Antirheumatic Drugs
(Fármacos Modificadores de Enfermedad en AR [FARMEs])**

Sintéticos (sDMARDs)		Biológicos (bDMARDs)	
sintéticos convencionales (<i>csDMARDs</i>)	sintéticos dirigidos a dianas específicas (<i>tsDMARDs</i>)	biológico original (<i>boDMARDs</i>)	biológico, similar (<i>bsDMARDs</i>)
Ejemplos: Metotrexate Leflunomida Azatioprina Antimaláricos	Ejemplos: Tofacitinib Fostamatinib Imatinib	Ejemplos: Adalimumab Etanercept Certolizumab pegol Infliximab Tocilizumab Rituximab Abatacept	Ejemplo: Biosimilar de Infliximab (bsIFX)

A Octubre 2014, Canadá no apoya sustitución automática de medicamentos. Inglaterra y Bélgica recomiendan que las prescripciones se hagan por nombre de marca para evitar la sustitución. España y Alemania prohíben sustitución automática. Irlanda, Polonia y Portugal no tienen una política definida todavía. En Japón, tampoco hay sustitución automática.

A octubre 2014, solo existe un medicamento biosimilar aprobado por EMA y FDA (**biosimilar de infliximab**, Remsima® de CellTrion e Inflectra® de Hospira), si bien hay otros en desarrollo e intensa investigación.⁶⁷

⁶⁶Castañeda-Hernández G, et al. Biopharmaceuticals for rheumatic diseases in Latin America, Europe, Russia, and India: innovators, biosimilars, and intended copies. *Joint Bone Spine* (2014), doi:10.1016/j.jbspin.2014.03.019

⁶⁷ Bui LA, Taylor C. Developing clinical trials for biosimilars. *Semin Oncol* 2014;41(51):S15-S25

Puede verse que pronto será necesario rehacer la nomenclatura propuesta para lograr diferenciar entre los mismos biosimilares, puesto que al provenir de compañías distintas podría ser causa de complicaciones y no ser necesariamente intercambiables entre sí y menos con el innovador.

Biosimilar de infliximab tiene autorización para las mismas indicaciones del innovador, *por extrapolación*: Artritis Reumatoide, Enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerativa, Espondilitis Anquilosante, Artritis Psoriásica y Psoriasis.

9. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Fisiatría, Cirugía, Terapia Ocupacional, y terapia **no convencional** (¿Medicina Complementaria?, Dieta, Yoga, TaiChi y otros).

III. CONCLUSIONES

Es de suma importancia la ventana de oportunidad provista por la detección y diagnóstico oportuno en todo paciente con sospecha de Artritis Inflamatoria tipo AR. La instauración de monoterapia y/o terapia de combinación inicial permite alcanzar objetivos de tratamiento, lo cual facilitaría el retorno a la vida productiva a un costo relativamente bajo, sin embargo es menester un seguimiento estrecho de cada paciente debido a la toxicidad inherente a estas combinaciones medicamentosas y debido a que no todos los pacientes son uniformes en la respuesta al objetivo deseado.

Es incuestionable que el desarrollo de biofarmacéuticos, en particular de antagonistas del Factor de Necrosis Tumoral, ha despertado la posibilidad de remisión permanente en personas que sufren Artritis Reumatoide diagnosticada y tratada con oportunidad. Sin embargo el costo de estos medicamentos previene uso amplio a la población afectada.

Las guías ofrecen evidencias actuales para proponer terapias óptimas y más racionales. Es necesario enfatizar que si AR no se diagnostica de manera temprana ni se trata de manera oportuna, contribuye a la disminución de la calidad y esperanza de vida, aumentando costos de manera desproporcionada para el paciente, su familia y la sociedad.

Recomendamos establecer y fortalecer la notificación de reacciones adversas y el establecimiento de registros de medicamentos ante las autoridades sanitarias pertinentes, tanto de medicaciones biológicas como de las no biológicas.

Permitiría identificar el perfil dominicano de respuesta a la enfermedad y quizás la instauración de terapias con mayor probabilidad de respuesta, estimación de riesgos y en general una apropiada toma de decisiones en beneficio del paciente.

Es recomendable que República Dominicana se aboque al desarrollo de un Programa de Regulación que califique con propiedad y examine en profundidad cada fármaco particular, en consonancia con los lineamientos expresados por EMA y/o FDA, para beneficio de nuestros pacientes.

Saludamos y apreciamos los esfuerzos de las autoridades en materia de salud para promover la debida certificación y acreditación de médicos en el país. Como Sociedad, nos unimos a esta sensible necesidad y recalcamos que el manejo de este tipo de patologías debe ser hecho por médicos especializados en Reumatología.