

# Guías y recomendaciones del Colegio Mexicano de Reumatología para el uso de agentes biológicos en enfermos reumáticos

Comité Mexicano del Consenso de Biológicos. Colegio Mexicano de Reumatología.

## Introducción

La aparición de agentes biológicos para el tratamiento de las enfermedades reumáticas representa uno de los avances terapéuticos más importantes en los últimos años. Las moléculas que conforman este grupo terapéutico ejercen su acción en diferentes sitios y modifican varios de los mecanismos que participan en la patogenia de las enfermedades reumáticas.

Los agentes biológicos de mayor importancia son los bloqueadores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) etanercept, infliximab y adalimumab. Enseguida se encuentran los inhibidores de los receptores de interleucina 1 (rIL-1) anakinra e interleucina 6 (rIL-6) atlizumab, el inhibidor de la molécula de activación de las células B CD20 rituximab y el inhibidor de las moléculas de coestimulación CD80 o CD86-CD28 abatacept.

Los niveles de eficacia y seguridad de varias de estas moléculas se han establecido a través de estudios abiertos y/o controlados con placebo en enfermos con artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y artritis idiopática juvenil. Sin embargo, la mayoría de ellas también se ha utilizado en enfermedades del tejido conjuntivo, entre ellas el lupus eritematoso generalizado y las miopatías inflamatorias inespecíficas, en vasculitis y en situaciones clínicas misceláneas.

Específicamente, los resultados de los estudios más relevantes con el uso de etanercept<sup>1-9</sup>, infliximab<sup>10-16</sup> y adalimumab<sup>17-22</sup> en pacientes con artritis reumatoide muestran reducción significativa de la actividad inflamatoria, porcentaje considerable de casos en remisión, mejoría significativa en la calidad de vida y la capacidad funcional y, aún más, la inhibición del deterioro radiográfico en estudios a largo plazo.

En el tratamiento de la espondilitis anquilosante, infliximab y etanercept han demostrado ser eficaces—según el cambio del nivel de actividad inflamatoria, capacidad

funcional, calidad de vida, y aspecto de las lesiones desde el punto de vista histopatológico y de resonancia magnética— y seguros a corto y largo plazo<sup>23-37</sup>. En el caso de la artritis psoriásica, los 3 bloqueadores del TNF- $\alpha$  son capaces de reducir la actividad inflamatoria y mejorar la calidad de vida y capacidad funcional; además, infliximab es capaz de reducir el deterioro radiográfico<sup>38-49</sup>.

La actividad inflamatoria producida por la artritis idiopática juvenil disminuye significativamente con etanercept e infliximab<sup>50-60</sup>. Asimismo, disminuyen la tasa de recaídas y el nivel de discapacidad.

Con respecto a anakinra<sup>61-67</sup>, rituximab<sup>68</sup> y abatacept<sup>69-71</sup> como tratamiento de la artritis reumatoide, se han informado resultados similares a los observados en los estudios con bloqueadores del TNF- $\alpha$ , aunque los estudios son de menor magnitud. Anakinra, por el contrario, no parece muy eficaz en pacientes con espondilitis anquilosante<sup>72</sup>; el efecto de rituximab y abatacept en esta entidad es desconocido.

A pesar de la relación que existe entre la administración de bloqueadores del TNF- $\alpha$  y la aparición de tuberculosis<sup>73-79</sup>, se considera que los agentes biológicos son seguros como forma de tratamiento de las enfermedades reumáticas señaladas anteriormente. En parte, la seguridad alcanzada hasta ahora es el resultado de la selección de enfermos más apropiada y la aplicación de una serie de procedimientos para identificar a los enfermos con mayor riesgo<sup>80-84</sup>.

## Justificación

La utilización de agentes biológicos en enfermos reumáticos representa una de las medidas de mayor trascendencia en el tratamiento de padecimientos que por su naturaleza producen un enorme impacto en la calidad de vida del individuo y graves repercusiones en la sociedad. Sin embargo, para lograr que el tratamiento de la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante, la artritis psoriásica y la artritis idiopática juvenil con este tipo de sustancias sea eficiente en términos de eficacia, seguridad y coste, es necesario establecer lineamientos para su uso razonable. Especialmente, es necesario definir el perfil del enfermo con más posibilidades de responder al tratamiento con

Correspondencia: Dr. R. Burgos-Vargas.  
Hospital General de México.  
Dr. Balmis 148. México DF 06726. México.  
Correo electrónico: burgosv@attglobal.net y burgosv@prodigy.net.mx

Manuscrito recibido el 9-1-2006 y aceptado el 11-1-2006.

agentes biológicos, los métodos óptimos para la evaluación de la eficacia y establecer los puntos de mayor relevancia para hacer que su utilización sea lo más segura posible.

Al igual que lo que ha sucedido en otros países, el Colegio Mexicano de Reumatología (CMR) decidió emitir una serie de guías para el uso de agentes biológicos en pacientes con artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y artritis idiopática juvenil y, por otro lado, recomendaciones para la investigación de tuberculosis en dichos casos.

## Objetivo

El objetivo principal de este trabajo fue establecer una serie de guías avaladas por el CMR para el uso razonable de agentes biológicos en enfermos reumáticos. Específicamente, las guías se refieren al uso de infliximab, etanercept y adalimumab en pacientes con artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y artritis idiopática juvenil, y anakinra, rituximab y abatacept en la primera de dichas entidades. Asimismo, establecer una serie de recomendaciones para el uso de rituximab en el lupus eritematoso generalizado. Finalmente, recomendar los procedimientos para identificar tuberculosis en los enfermos candidatos a este tipo de terapias.

## Metodología

Para el desarrollo de estas guías, el CMR invitó a un grupo de profesionales en el tratamiento de las enfermedades reumáticas para conformar un comité ejecutivo *ad hoc* (la lista de sus integrantes aparece al final del artículo) cuya tarea principal fue diseñar la metodología necesaria para cumplir con el objetivo mencionado arriba a través de un consenso que fuese representativo del CMR, analizar los resultados y emitir el documento correspondiente. Después de varias reuniones y contactos por vía electrónica, el comité decidió llevar a cabo los siguientes procedimientos:

## Diseño del consenso

Se planearon 2 fases: 1) recopilación de la información por vía electrónica, y 2) reunión de grupo nominal para discutir los resultados de la fase electrónica, decidir sobre los puntos no acordados y elaborar el documento final.

Para llevar a cabo la primera fase, se diseñaron cuestionarios para conocer si el grupo de expertos (véase "Grupo de expertos") estaba de acuerdo con las guías, recomendaciones y lineamientos ya existentes en general, y en especial con cada uno de sus elementos. Para el análisis de los resultados se siguieron los principios de la técnica Delphi y el límite de acuerdo se fijó en 80%.

## Temática de los cuestionarios

Basándose en la información existente en la bibliografía, el comité ejecutivo decidió incluir a la artritis reumatoide, a la espondilitis anquilosante, a la artritis psoriásica y a la artritis idiopática juvenil como las entidades sujetas al desarrollo de guías y, por otro lado, a los bloqueadores del TNF- $\alpha$  etanercept, infliximab y adalimumab como los agentes terapéuticos principales, y secundariamente a anakinra, abatacept y rituximab (tabla 1). Sin embargo, el comité consideró importante establecer posturas con respecto al uso de rituximab en pacientes con lupus eritematoso generalizado, y otros agentes, específicamente anakinra y abatacept, en la artritis reumatoide.

## Contenido de los cuestionarios

Se revisaron las guías, recomendaciones y lineamientos publicados en la bibliografía médica acerca del uso de agentes biológicos en enfermedades reumáticas y la prevención de tuberculosis<sup>80-82,84-96</sup> para identificar las que pudiesen adaptarse a nuestros propósitos. El comité seleccionó las guías de la British Society for Rheumatology para el uso de anti-TNF $\alpha$  en pacientes con artritis reumatoide<sup>88</sup> y artritis psoriásica<sup>86</sup>, las recomendaciones

**TABLA 1. Moléculas y enfermedades incluidas en las guías del Colegio Mexicano de Reumatología para el uso de biológicos en enfermos reumáticos**

Molécula	Enfermedad
Etanercept	Artritis reumatoide <sup>a</sup> , espondilitis anquilosante <sup>a</sup> , artritis psoriásica <sup>a</sup> , artritis idiopática juvenil <sup>a</sup>
Infliximab	Artritis reumatoide <sup>a</sup> , espondilitis anquilosante <sup>a</sup> , artritis psoriásica <sup>a</sup> , artritis idiopática juvenil
Adalimumab	Artritis reumatoide <sup>a</sup> , espondilitis anquilosante <sup>a</sup> , artritis psoriásica <sup>a</sup> , artritis idiopática juvenil
Anakinra <sup>b</sup>	Artritis reumatoide
Abatacept <sup>c</sup>	Artritis reumatoide
Rituximab <sup>c</sup>	Artritis reumatoide

<sup>a</sup>Indicaciones aprobadas en México.

<sup>b</sup>Aunque no se encuentra a la venta en México, el medicamento está disponible en los estados fronterizos.

<sup>c</sup>Se encontrará disponible en México para su uso en pacientes con artritis reumatoide en este año.

del Ankylosing Spondylitis Assessment International Working Group/European League Against Rheumatism (ASAS/EULAR) para la iniciación de anti-TNF $\alpha$  en pacientes con espondilitis anquilosante<sup>97</sup> y las guías del Pediatric Rheumatology Working Group de la British Society for Rheumatology<sup>97</sup> para el uso de etanercept en pacientes con artritis idiopática juvenil para que se revisaran, tradujeran e incluyeran en los cuestionarios. Con respecto a la profilaxis de tuberculosis, se revisó la propuesta del Grupo de Estudio de Nuevas Terapias para las Enfermedades Reumáticas (GENTE)<sup>98</sup>. Finalmente, el comité ejecutivo encomendó a algunos de sus miembros, la elaboración de las guías para el uso de rituximab en el lupus eritematoso generalizado.

### Grupo de expertos

Para la conformación de la lista de expertos que tomaría parte en el consenso y reunión de grupo nominal se tomaron en cuenta varios aspectos. Al final, el comité consideró que el número de prescripciones de agentes biológicos debería ser el criterio de mayor peso en la selección de expertos. La lista de prescriptores se revisó por el comité y la decisión final se tomó en conjunto.

### Procedimientos

En nombre del CMR, el comité ejecutivo hizo una invitación por vía electrónica al grupo de reumatólogos expertos en biológicos. A los reumatólogos que aceptaron participar, se les envió una serie de cuestionarios con la temática y contenidos arriba señalados para que expresaran 2 niveles de acuerdo o desacuerdo con ellos: el primer nivel se refería al acuerdo global con cada una

de las guías, y el segundo al acuerdo con cada uno de sus elementos. La evaluación del primer nivel incluyó a todos los expertos; la evaluación del segundo nivel solamente incluyó al subgrupo de expertos que no estuvo de acuerdo con alguna de las guías en forma global. El plazo para responder los cuestionarios fue de 3 semanas, lapso en el que se hicieron 3 envíos del material.

### Análisis

El análisis de las respuestas a los cuestionarios tuvo por objeto conocer el porcentaje de acuerdo con cada uno de ellos, y en caso de desacuerdo global, con cada uno de los parámetros que los conformaban. Como ya se ha mencionado, el nivel de acuerdo se estableció en 80%.

### Resultados

Se invitó a 65 reumatólogos a participar como expertos en el grupo de consenso. De éstos, 48 (73,8%) aceptaron la invitación. Finalmente, el total de expertos que contestó uno o más de los cuestionarios fue 30 (62,5%), de los que se evaluaron 29 (60,4%). Los porcentajes de respuesta para cada uno de los cuestionarios fueron de 100% para los de espondilitis anquilosante y lupus eritematoso generalizado, 96,5% para el de artritis reumatoide, 75,9% para el de artritis psoriásica y 62,1% para el de artritis idiopática juvenil.

### Porcentaje de acuerdo global

Exceptuando las guías para la artritis idiopática juvenil, el porcentaje global de acuerdo para la mayoría fue me-

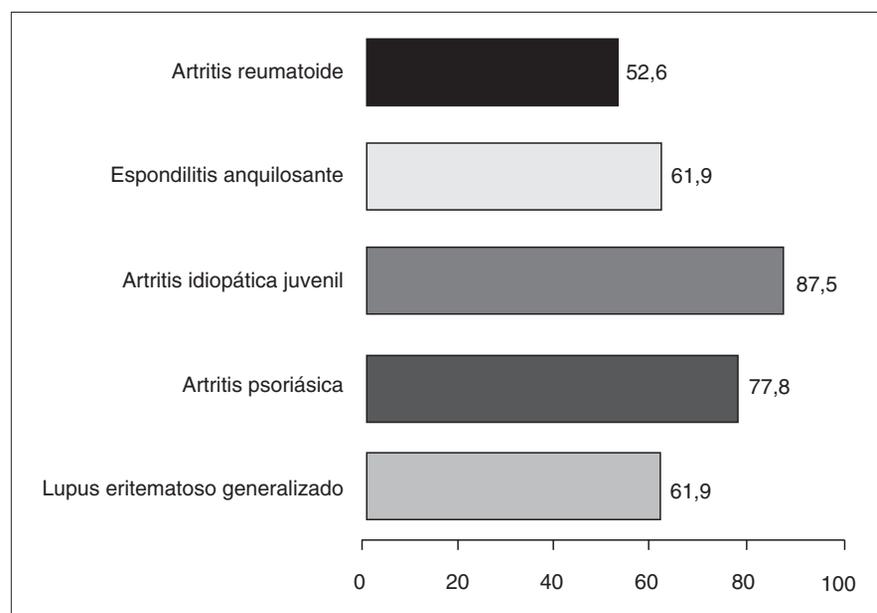


Figura 1. Porcentaje de acuerdo global con cada una de las guías revisadas.

nor del 80% (fig. 1). Por el contrario, el análisis del nivel de acuerdo con cada uno de los elementos de las guías para la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante, la artritis psoriásica y el lupus eritematoso generalizado fue en todos los casos mayor del 80%. En otras palabras, el desacuerdo con cada uno de los parámetros nunca superó el 20%.

### Interpretación

La interpretación de estos resultados es que más del 80% del grupo de expertos acordó adoptar las guías propuestas para la población mexicana.

### Reunión de expertos

Con los resultados obtenidos, la reunión de expertos para discutir los puntos de desacuerdo según la técnica de grupos nominales fue improcedente. Aún así, el comité llevó una reunión en Ixtapa Zihuatanejo, Guerrero, los días 26 y 27 de noviembre para presentar los resultados y discutir los puntos de mayor importancia para desarrollar una agenda de actividades posteriores.

### Guías

Las tablas 2 a 5<sup>99-103</sup> corresponden a las guías para el uso de agentes biológicos en pacientes con artritis reumatoide,

**TABLA 2. Guías del Colegio Mexicano de Reumatología para el uso de agentes biológicos<sup>a</sup> en la artritis reumatoide**

1. *Selección del paciente*

Diagnóstico de artritis reumatoide de acuerdo con los criterios del American College of Rheumatology<sup>99</sup>  
Enfermedad activa (Disease activity score [DAS] > 5,8 en 2 ocasiones separadas por 1 mes) por 6 semanas o más

2. *Falla a la terapéutica previa*

A 2 o más fármacos modificadores de la enfermedad (sales de oro, hidroxicloroquina, sulfasalazina, d-penicilamina, azatioprina, metotrexato o leflunomida), uno de ellos metotrexato

Definición de tratamiento apropiado:

Tratamiento de 6 meses o más, con 2 meses o más a las dosis máximas recomendadas, a menos que la falta de tolerancia afectase su utilización

Tratamiento por menos de 6 meses si se hubiese suspendido por intolerancia, toxicidad o contraindicación

3. *Contraindicaciones*

Embarazo o lactación

Infección activa

Alto riesgo de infección:

Úlceras crónicas en las piernas

Historia de tuberculosis<sup>b,c</sup>

Historia de hepatitis B<sup>d</sup>

Artritis séptica en los 12 meses previos

Infección de una articulación artificial (protésica) en los 12 meses previos o en cualquier momento si la prótesis permanece en su sitio

Infección pulmonar recurrente o persistente

Utilización de catéter urinario

Insuficiencia cardíaca congestiva grados 3 o 4 (New York Heart Association)

Historia de lupus eritematoso generalizado o esclerosis múltiple

Estado premaligno o maligno, se excluye: carcinoma de células basales, neoplasias diagnosticadas y tratadas 10 años antes

4. *Precauciones*

Utilizar un método anticonceptivo seguro

Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida)

5. *Evaluación de la enfermedad*

DAS28

6. *Evaluación de seguridad*

Biometría hemática, transaminasas, pruebas de función hepática, química sanguínea, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-ADN

Evaluación clínica para la identificación de tuberculosis, insuficiencia cardíaca, infecciones, enfermedades desmielinizantes y neoplasias

7. *Suspensión del tratamiento*

Falla terapéutica: insuficiencia para alcanzar una mejoría > 1,2 en el DAS o una reducción del DAS ≤ 3,2 después de 3 meses de tratamiento. Si no se alcanza cualquiera de estos cambios, el tratamiento puede sostenerse por 6 meses más sin que haya habido cambios en otros parámetros, por ejemplo si se redujo la dosis de esteroide, pero no más de 3 meses adicionales si no ha habido cambio en el DAS

Enfermedad maligna

Desarrollo de eventos adversos graves

Embarazo (suspensión temporal)

Infección grave (suspensión temporal)

Procedimientos quirúrgicos (suspensión temporal, artritis reumatoide)

<sup>a</sup>Específicamente etanercept, infliximab, adalimumab, anakinra, rituximab y abatacept.

<sup>b</sup>Véase tabla 6.

<sup>c</sup>No se considera contraindicación para el uso de rituximab.

<sup>d</sup>Se considera contraindicación para el uso de rituximab.

**TABLA 3. Guías del Colegio Mexicano de Reumatología para el uso de agentes biológicos<sup>a</sup> en la espondilitis anquilosante**

1. *Selección del paciente*  
Diagnóstico de espondilitis anquilosante definida de acuerdo con los criterios modificados de New York<sup>100</sup>  
Enfermedad activa durante 4 semanas o más
2. *Falla a la terapéutica previa*  
Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)  $\geq 4$  en una escala de 0 a 10 junto con la opinión del experto de que debe iniciarse un agente biológico<sup>b</sup>  
Tratamiento apropiado con, por lo menos, 2 antiinflamatorios no esteroideos  
Definición de tratamiento apropiado:  
Tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos a las dosis máximas recomendadas o toleradas durante 3 meses o más, a menos que estuviesen contraindicados  
Tratamiento inferior a 3 meses si se hubiese suspendido por intolerancia, toxicidad o contraindicación  
Pacientes con artritis periférica persistente: respuesta insuficiente a, por lo menos, una inyección local de corticoides, si hubiese sido prudente  
Pacientes con artritis periférica persistente: tratamiento con sulfasalazina en, por lo menos, una ocasión<sup>c</sup>  
Pacientes con entesitis sintomática: falla al tratamiento local apropiado
3. *Contraindicaciones*  
Embarazo o lactación  
Infección activa  
Alto riesgo de infección:  
Úlceras crónicas en las piernas  
Historia de tuberculosis<sup>d</sup>  
Artritis séptica en los 12 meses previos  
Infección de una articulación artificial (protésica) en los 12 meses previos o en cualquier momento si la prótesis permanece en su sitio  
Infección pulmonar recurrente o persistente  
Utilización de catéter urinario  
Insuficiencia cardíaca congestiva grados 3 o 4 (New York Heart Association)  
Historia de lupus eritematoso generalizado o esclerosis múltiple  
Estado premaligno o maligno, se excluye: carcinoma de células basales, neoplasias diagnosticadas y tratadas 10 años antes
4. *Precauciones*  
Utilizar un método anticonceptivo seguro  
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida)
5. *Evaluación de la enfermedad*  
Conjunto de medidas de evaluación del Ankylosing Spondylitis Assessment (ASAS) International Working Group para la práctica diaria  
Función física (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index [BASFI] o índice de Dougados)  
Dolor (escala visual análoga [EVA], axial por la noche en la semana previa y axial en cualquier momento, debido a la enfermedad)  
Movilidad de la columna vertebral (expansión del tórax, Schober modificado, distancia occipucio-pared y flexión lateral)  
Evaluación global del paciente (EVA, semana pasada)  
Rigidez (duración de la rigidez matutina en la columna vertebral en la semana pasada)  
Articulaciones y entesis periféricas (número de articulaciones inflamadas [cuenta de 44 articulaciones], puntuación de entesitis [Maastricht, Berlín o San Francisco])  
Reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular o proteína C reactiva)  
Fatiga (EVA)  
BASDAI
6. *Evaluación de seguridad*  
Biometría hemática, transaminasas, pruebas de función hepática, química sanguínea, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-ADN  
Evaluación clínica para: tuberculosis, insuficiencia cardíaca, infecciones, enfermedades desmielinizantes y neoplasias
7. *Evaluación de la respuesta al tratamiento*  
BASDAI: cambio relativo, 50%, o absoluto, 2 unidades (escala 0-10) y opinión del experto
8. *Momento de la evaluación*  
De 6 a 12 semanas
9. *Suspensión de tratamiento*  
Enfermedad maligna  
Desarrollo de eventos adversos graves  
Embarazo (suspensión temporal)  
Infección grave (suspensión temporal)  
Procedimientos quirúrgicos (suspensión temporal)

<sup>a</sup>Específicamente etanercept, infliximab y adalimumab.

<sup>b</sup>Experto es un médico, generalmente un reumatólogo, con conocimientos acerca del dolor inflamatorio de la columna vertebral y el uso de agentes biológicos. La opinión del experto comprende características clínicas, reactantes de fase aguda o estudios de imagen que demuestren deterioro rápido (rayos X) o inflamación (resonancia magnética).

<sup>c</sup>sulfasalazina: tratamiento de 4 meses o más, 3 g/día, o dosis máxima tolerable, a menos que se encuentre contraindicada o no sea tolerada. Tratamiento menor de 4 meses, si éste fue suspendido por intolerancia, toxicidad o contraindicación.

<sup>d</sup>Véase tabla 6.

**TABLA 4. Guías del Colegio Mexicano de Reumatología para el uso de agentes biológicos<sup>a</sup> en la artritis psoriásica<sup>b</sup>**

1. **Selección del paciente**  
Diagnóstico de artritis psoriásica de acuerdo a los criterios de Moll y Wright<sup>101</sup>  
Enfermedad activa  
Tres o más articulaciones dolorosas y 3 o más articulaciones inflamadas en 2 ocasiones diferentes separadas por 1 mes  
Si se encuentra presente, la dactilitis se contará como una articulación inflamada  
Los pacientes con síntomas graves y discapacidad se podrán poner en tratamiento con agentes biológicos incluso cuando no cumplan el criterio anterior
2. **Falla a la terapéutica previa**  
Falla al tratamiento estándar<sup>c</sup>, con 2 o más fármacos modificadores de la enfermedad (sulfasalazina, metotrexato, ciclosporina o leflunomida) en forma individual o combinada  
Tratamiento durante 6 meses o más, con 2 meses o más a las dosis máximas recomendadas a menos que la falta de tolerancia afectase su utilización  
Tratamiento por más de 6 meses si se hubiese suspendido por intolerancia, toxicidad o contraindicación  
Cuando la suspensión sea por toxicidad o intolerancia después de 2 meses de tratamiento, la administración de dosis terapéuticas debió ser de por lo menos 2 meses
3. **Contraindicaciones**  
Embarazo o lactación  
Infección activa  
Alto riesgo de infección:  
Úlceras crónicas en las piernas  
Historia de tuberculosis<sup>d</sup>  
Artritis séptica en de los 12 meses previos  
Infección de una articulación artificial (protésica) en los 12 meses previos o en cualquier momento si la prótesis permanece en su sitio  
Infección pulmonar recurrente o persistente  
Utilización de catéter urinario  
Insuficiencia cardíaca congestiva grados 3 o 4 (New York Heart Association)  
Historia de lupus eritematoso generalizado o esclerosis múltiple  
Estado premaligno o maligno, se excluye: carcinoma de células basales, neoplasias diagnosticadas y tratadas 10 años antes
4. **Precauciones**  
Terapia con psoralenos y rayos ultravioleta A (PUVA) > 1.000 joules  
Pacientes que han recibido ciclosporina después de PUVA  
Utilizar un método anticonceptivo seguro  
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida)
5. **Evaluación de la enfermedad**  
Psoriatic Arthritis American College of Rheumatology (PsARC):  
Articulaciones hipersensibles e inflamadas  
Estado de salud global por parte del enfermo y del médico (escala Likert 0 a 5)  
Discapacidad:  
Health Assessment Questionnaire (HAQ)  
SF-36  
Escala visual análoga para el dolor  
Psoriasis Activity and Severity Index (PASI)
6. **Evaluación de seguridad**  
Biometría hemática, transaminasas, pruebas de función hepática, química sanguínea, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-ADN  
Evaluación clínica para: tuberculosis, insuficiencia cardíaca, infecciones, enfermedades desmielinizantes y neoplasias
7. **Evaluación de la respuesta al tratamiento**  
Artropatía (criterios PsARC)  
Evaluación global del paciente (escala Likert 0-5)  
Evaluación global del médico (escala Likert 0-5) (mejoría se define como la disminución de por lo menos 1 unidad; empeoramiento como el aumento de por lo menos 1 unidad)  
Cuenta de articulaciones hipersensibles a la presión  
Cuenta de articulaciones inflamadas (mejoría se define como la disminución de por lo menos el 30%; empeoramiento como el aumento de por lo menos el 30%)  
Psoriasis  
PASI al inicio y PASI 75 para una respuesta primaria de la psoriasis
8. **Momento de la evaluación**  
De 6 a 12 semanas
9. **Suspensión de tratamiento**  
Enfermedad maligna  
Desarrollo de eventos adversos graves  
Embarazo (suspensión temporal)  
Infección grave (suspensión temporal)  
Procedimientos quirúrgicos (suspensión temporal)  
La incapacidad para responder de acuerdo a PsARC a lo largo de 3 meses de tratamiento

<sup>a</sup>Específicamente etanercept, infliximab y adalimumab. <sup>b</sup>Estas guías no incluyen a la artritis psoriásica que solamente afecta a la columna vertebral (usar las guías de la espondilitis anquilosante), la artritis psoriásica juvenil, la psoriasis sin artritis. <sup>c</sup>Terapia estándar: sulfasalazina 2 g/día; metotrexato 20 mg/semana; ciclosporina 3-5 mg/kg/día; leflunomida 20 mg/día. <sup>d</sup>Véase tabla 6.

**TABLA 5. Guías del Colegio Mexicano de Reumatología para el uso de agentes biológicos<sup>a</sup> en la artritis idiopática juvenil**

1. *Selección del paciente*  
Diagnóstico de artritis idiopática juvenil, variedades sistémica, poliarticular (seronegativa o positiva para factor reumatoide), psoriásica y entesitis relacionada con artritis de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología (ILAR)<sup>102,103</sup>  
Enfermedad activa  
Articulaciones inflamadas,  $\geq 5$ , y articulaciones con reducción de la movilidad y dolor, hipersensibilidad o ambos  $\geq 3$
2. *Falla a la terapéutica previa*  
Articulaciones activas,  $\geq 5$ , y articulaciones con reducción de la movilidad más dolor o hipersensibilidad,  $\geq 3$   
El control de la enfermedad sólo se ha logrado a costa de la aparición de eventos adversos inaceptables por el uso de glucocorticoides en dosis altas ( $> 0,25$  mg/kg/día) y ha tenido enfermedad activa de acuerdo con el enunciado anterior en los últimos 6 meses  
Tratamiento apropiado con metotrexato  
Definición de tratamiento apropiado:  
Tratamiento con metotrexato en dosis de 20 mg/m<sup>2</sup> por semana, por vía parenteral durante 3 meses o más, a menos que la falta de tolerancia afectase su utilización
3. *Contraindicaciones*  
Embarazo o lactación  
Infección activa  
Alto riesgo de infección:  
Úlceras crónicas en las piernas  
Historia de tuberculosis<sup>b</sup>  
Artritis séptica en los 12 meses previos  
Infección de una articulación artificial (protésica) en los 12 meses previos o en cualquier momento si la prótesis permanece en su sitio  
Infección pulmonar recurrente o persistente  
Utilización de catéter urinario  
Vacunas con virus vivos  
Vacunas con virus de la polio vivos en contactos familiares  
Inmunodeficiencias  
Insuficiencia cardíaca congestiva grados 3 o 4 (New York Heart Association)  
Historia de lupus eritematoso generalizado o esclerosis múltiple  
Estado premaligno o maligno, se excluye: carcinoma de células basales, neoplasias diagnosticadas y tratadas 10 años antes
4. *Precauciones*  
Utilizar un método anticonceptivo seguro  
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida)  
Anticuerpos antivariela antes de empezar el tratamiento  
Considerar la vacunación de los hermanos antes de empezar el tratamiento  
Considerar la inmunización pasiva en los contactos con varicela
5. *Evaluación de la enfermedad*  
Número de articulaciones activas  
Número de articulaciones con reducción de la movilidad  
Evaluación global del médico  
Evaluación global del paciente o sus padres  
Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)  
Velocidad de sedimentación globular
6. *Evaluación de seguridad*  
Biometría hemática, transaminasas, pruebas de función hepática, química sanguínea, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-ADN  
Evaluación clínica para: tuberculosis, insuficiencia cardíaca, infecciones, enfermedades desmielinizantes y neoplasias
7. *Suspensión de tratamiento*  
Falla terapéutica: falta de respuesta después de 3 meses de tratamiento. Insuficiencia para alcanzar una mejoría  $\geq 30\%$  en 3 de los 6 parámetros del conjunto de medidas de mejoría del Colegio Americano de Reumatología en los 6 primeros meses  
Enfermedad maligna  
Desarrollo de eventos adversos graves  
Inmunodeficiencias  
Embarazo (suspensión temporal)  
Infección grave (suspensión temporal)  
Procedimientos quirúrgicos (suspensión temporal)

<sup>a</sup>Específicamente etanercept, infliximab y adalimumab.

<sup>b</sup>Véase tabla 6.

espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y artritis idiopática juvenil. En general, las guías contienen los siguientes dominios: selección del paciente, falla terapéutica, contraindicaciones, precauciones, evaluaciones y suspensión del tratamiento. El Comité del Consenso de Biológicos del CMR trató de mantener al máximo la uniformi-

dad de los elementos que las constituyen, sin embargo, los dominios de algunas de las guías no son aplicables a otras. Las guías para la detección de tuberculosis en candidatos a tratamiento con agentes biológicos (tabla 6) se concentran en los estudios que se llevan a cabo hasta ahora para identificar dicha infección.

**TABLA 6. Recomendaciones del Colegio Mexicano de Reumatología para la detección de tuberculosis en candidatos a tratamiento con agentes biológicos<sup>a</sup>**

Antes de iniciar cualquier agente biológico, se deberán practicar los siguientes estudios

- Radiografía del tórax
  - Hallazgos sugerentes de tuberculosis
  - 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
- Prueba con el derivado proteico purificado (PPD)
  - Utilizar 5 UI
  - Leer el resultado a las 48 y 72 h
  - Calificar el resultado como positivo si el diámetro de la induración es  $\geq 5$  mm

<sup>a</sup>El Comité del Consenso de Biológicos del Colegio Mexicano de Reumatología decidió formar un grupo para elaborar una serie de propuestas con respecto a la conducta a seguir en caso de que cualquiera de los 2 métodos —rayos x o intradermorreacción— resultase positiva con respecto a la prescripción de agentes biológicos, profilaxis o tratamiento de la tuberculosis.

## Reunión de expertos y agenda para actividades en el futuro

Durante la reunión del grupo de expertos se acordó la formación de un comité *ad hoc* para definir la metodología más apropiada para identificar a los individuos con riesgo de tuberculosis (anexo 1) y otras infecciones. Asimismo, se acordó que dicho comité establecería las conductas a seguir en casos con infecciones activas o latentes, principalmente tuberculosis, con respecto a su profilaxis y tratamiento (medicamentos, dosis y duración) y en especial con la elegibilidad del paciente en estas circunstancias.

En segundo término, se acordó restringir las guías a agentes biológicos y situaciones clínicas con pruebas de eficacia y seguridad suficientes (tabla 1) y solamente emitir una recomendación general con respecto al uso de rituximab en pacientes con lupus eritematoso generalizado, con el propósito de reducir su uso indiscriminado (anexo 2).

Finalmente, el grupo de expertos hizo hincapié en la necesidad de implementar un registro nacional de enfermos tratados con agentes biológicos, con el propósito de conocer el perfil del enfermo que se somete a tratamiento con este tipo de moléculas, la eficacia y en especial la seguridad a corto y largo plazo.

## Implementación de las guías y recomendaciones

Las guías y recomendaciones de este documento representan la postura oficial del CMR con respecto al uso de agentes biológicos como tratamiento de las enferme-

dades reumáticas. Como tal, el CMR recomienda su implementación en la práctica clínica del reumatólogo y especialistas capacitados en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades reumáticas.

El CMR extiende esta recomendación a las instituciones de salud, compañías de seguros y prestadores de servicios médicos en el país para un mejor aprovechamiento de los recursos destinados al tratamiento de las enfermedades reumáticas.

Finalmente, el CMR considera necesario que las guías y recomendaciones contenidas en este documento apoyen a las compañías farmacéuticas en diseño de objetivos y estrategias para la producción y distribución de agentes biológicos en el país.

## Vigencia

La vigencia de estas guías y recomendaciones es de 2 años. El CMR considera que la información acumulada en ese lapso será lo suficientemente importante para actualizar las guías y recomendaciones existentes y elaborar las que correspondan a nuevas indicaciones y nuevas moléculas

Con respecto a seguridad y en especial las recomendaciones para identificar a los sujetos con riesgo de tuberculosis, el CMR considera que el lapso para detallarlas y actualizarlas no debe ser mayor de seis meses a partir de la publicación de este documento (ver abajo).

## Agradecimientos

El Colegio Mexicano de Reumatología agradece a los integrantes del Comité Ejecutivo, Carlos Abud Mendoza, Leonor A. Barile Fabris, Rubén Burgos Vargas, Antonio Fraga Mouret, Fedra C. Irazoque Palazuelos, Juan M. Miranda Limón, Gabriel Medrano Ramírez, César Ramos Remus y Francisco A. Rosas López por la organización, desarrollo y edición del documento del consenso, y a José Álvarez Nemegeyi, Lilia Andrade Ortega, Vicente Baca Ruíz, David D. Bañuelos Ramírez, Ana G. Bernard Medina, Mario H. Cardiel Ríos, Mario A. Chávez López, Luis J. Cruz Alvarez, Rolando Espinosa Morales, Federico Galván Villegas, José L. García Figueroa, Moisés Gutiérrez Ullrich, Roberto Hernández Paz, Jorge Jaimes Hernández, Luis J. Jara Quezada, Ricardo F. López Villanueva, Francisco Medina Rodríguez, Juan E. Olguín Redes, Hugo Peña Ríos, Carlos J. Pineda Villaseñor, Manuel Robles San Román, Miguel A. Saavedra Salinas, Luis H. Silveira Torre, Leobardo Terán Estrada, Janitzia Vázquez-Mellado Cervantes, Daniel X. Xibillé Friedmann y Beatriz Zazueta Montiel, por su participación como integrantes del Comité del Consenso de Biológicos.

Asimismo, agradece a las compañías Abbott, Bristol Myers Squibb, Roche, Schering-Plough y Wyeth el apoyo ilimitado para llevar a cabo el consenso.

## Bibliografía

1. Baumgartner SW, Fleischmann RM, Moreland LW, Schiff MH, Markenson J, Whitmore JB. Etanercept (enbrel) in patients with rheumatoid arthritis with recent onset versus established disease: Improvement in disability. *J Rheumatol.* 2004;31:1532-7.
2. Blumenauer B, Judd M, Cranney A, Burls A, Coyle D, Hochberg M, et al. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD004525.
3. Genovese MC, Bathon JM, Fleischmann RM, Moreland LW, Martin RW, Whitmore JB, et al. Long-term safety, efficacy, and radiographic outcome with etanercept treatment in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32:1232-42.
4. Keystone EC, Schiff MH, Kremer JM, Kafka S, Lovy M, DeVries T, et al. Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50:353-63.
5. Klareskog L, Van der Heijde D, De Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: Double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;363:675-81.
6. Kremer JM, Weinblatt ME, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Jackson CG, et al. Etanercept added to background methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis: Continued observations. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1493-9.
7. Moreland LW, Cohen SB, Baumgartner SW, Tindall EA, Bulpitt K, Martin R, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2001;28:1238-44.
8. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1999;130:478-86.
9. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med.* 1999;340:253-9.
10. Breedveld FC, Emery P, Keystone E, Patel K, Furst DE, Kalden JR, et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:149-55.
11. Fleischmann RM, Cohen SB, Moreland LW, Schiff M, Mease PJ, Smith DB, et al. Methotrexate dosage reduction in patients with rheumatoid arthritis beginning therapy with infliximab: The infliximab rheumatoid arthritis methotrexate tapering (iRAMT) trial. *Curr Med Res Opin.* 2005;21:1181-90.
12. Lipsky PE, Van der Heijde DM, St. Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study group. *N Engl J Med.* 2000;343:1594-602.
13. Maini R, St. Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: A randomised phase III trial. ATTRACT study group. *Lancet.* 1999;354:1932-9.
14. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Furst D, Weisman MH, et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1051-65.
15. Smolen JS, Han C, Bala M, Maini RN, Kalden JR, Van der Heijde D, et al. Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: A detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1020-30.
16. St. Clair EW, Van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3432-43.
17. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D, et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: Results of STAR (safety trial of adalimumab in rheumatoid arthritis). *J Rheumatol.* 2003;30:2563-71.
18. Van de Putte LB, Atkins C, Malaise M, Sany J, Russell AS, Van Riel PL, et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:508-16.
19. Van de Putte LB, Rau R, Breedveld FC, Kalden JR, Malaise MG, Van Riel PL, et al. Efficacy and safety of the fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody adalimumab (D2E7) in DMARD refractory patients with rheumatoid arthritis: A 12 week, phase II study. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:1168-77.
20. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: A randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1400-11.
21. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Kavanaugh AF, Chartash EK, Segurado OG. Long-term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4-year extended study. *Ann Rheum Dis.* 2005 Dec 16.
22. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: The ARMADA trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48:35-45.
23. Brandt J, Haibel H, Cornely D, Golder W, González J, Reddig J, et al. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1346-52.
24. Van den Bosch F, Kruijthof E, Baeten D, De Keyser F, Mielants H, Veys EM. Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) in spondyloarthritis: An open pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:428-33.
25. Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Emery P. Efficacy of etanercept in the treatment of the enthesal pathology in resistant spondyloarthritis: A clinical and magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2112-7.
26. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: A randomised controlled multicentre trial. *Lancet.* 2002;359:1187-93.
27. Breban M, Vignon E, Claudepierre P, Devauchelle V, Wendling D, Lesspessailles E, et al. Efficacy of infliximab in refractory ankylosing spondylitis: Results of a six-month open-label study. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41:1280-5.
28. Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med.* 2002;346:1349-56.
29. Braun J, Baraliakos X, Golder W, Brandt J, Rudwaleit M, Listing J, et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: Evaluation of a new scoring system. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1126-36.
30. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Long-term efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis: An open, observational, extension study of a three-month, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2224-33.
31. Collantes-Estévez E, Muñoz-Villanueva MC, Cañete-Crespillo JD, Sanmartí-Sala R, Gratacós-Masmitjà J, Zarco-Montejo P, et al. Infliximab in refractory spondyloarthropathies: A multicentre 38 week open study. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:1239-40.
32. Davis JC Jr, Van der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3230-6.
33. Davis J Jr, Webb A, Lund S, Sack K. Results from an open-label extension study of etanercept in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2004;51:302-4.
34. Davis Jr JC, Van der Heijde DM, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg D, et al. Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks. *Ann Rheum Dis.* 2005 May 26.
35. Tse SM, Burgos-Vargas R, Laxer RM. Anti-tumor necrosis factor alpha blockade in the treatment of juvenile spondyloarthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2103-8.
36. Van der Heijde D, Dijkman B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a randomized, placebo-controlled trial (AS-SERT). *Arthritis Rheum.* 2005;52:582-91.

37. Calin A, Dijkmans BA, Emery P, Hakala M, Kalden J, Leirisalo-Repo M, et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1594-600.
38. Yazdani-Biuki B, Wohlfahrt K, Mulabecirovic A, Mueller T, Hermann J, Graninger WB, et al. Long term treatment of psoriatic arthritis with infliximab. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1531,2; author reply 1532.
39. Salvarani C, Cantini F, Olivieri I, Macchioni P, Padula A, Niccoli L, et al. Efficacy of infliximab in resistant psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;49:541-5.
40. Rinaldi F, Provenzano G, Termini A, Spinello M, La Seta F. Long term infliximab treatment for severe psoriatic arthritis: Evidence of sustained clinical and radiographic response. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1375-6.
41. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: Safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2264-72.
42. Kavanaugh A, Antoni C, Krueger GG, Yan S, Bala M, Dooley LT, et al. Infliximab improves health-related quality of life and physical function in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005.
43. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3279-89.
44. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, Van der Stoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: A randomized trial. *Lancet.* 2000;356:385-90.
45. Antoni C, Dechant C, Hanns-Martin Lorenz PD, Wendler J, Ogiilvie A, Lueftl M, et al. Open-label study of infliximab treatment for psoriatic arthritis: Clinical and magnetic resonance imaging measurements of reduction of inflammation. *Arthritis Rheum.* 2002;47:506-12.
46. Antoni C, Krueger GG, De Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: Results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1150-7.
47. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: Results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum.* 2005;52:1227-36.
48. De Vlam K, Lories RJ. Efficacy, effectiveness and safety of etanercept in monotherapy for refractory psoriatic arthritis: A 26-week observational study. *Rheumatology (Oxford).* 2005.
49. Feletar M, Brockbank JE, Schentag CT, Lapp V, Gladman DD. Treatment of refractory psoriatic arthritis with infliximab: A 12 month observational study of 16 patients. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:156-61.
50. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Noc-ton JJ, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. pediatric rheumatology collaborative study group. *N Engl J Med.* 2000;342:763-9.
51. Kietz DA, Pepmueller PH, Moore TL. Clinical response to etanercept in polyarticular course juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2001; 28:360-2.
52. Martini A. Etanercept improves active polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19:122-4.
53. Rothman D, Smith K, Kimura Y. Safety and efficacy of etanercept (en-brel) in children with JRA less than 4 years of age. *Arthritis Rheum.* 2001;44 Suppl:1435.
54. Schmeling H, Mathony K, John V, Keysser G, Burdach S, Horneff G. A combination of etanercept and methotrexate for the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis: A pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60:410-2.
55. Takei S, Groh D, Bernstein B, Shaham B, Gallagher K, Reiff A. Safety and efficacy of high dose etanercept in treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2001;28:1677-80.
56. Kietz DA, Pepmueller PH, Moore TL. Therapeutic use of etanercept in polyarticular course juvenile idiopathic arthritis over a two year period. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:171-3.
57. Russo RA, Katsicas MM, Zelazko M. Etanercept in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20:723-6.
58. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Jones OY, Schneider R, Olson JC, et al. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: Interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48:218-26.
59. Gerloni V, Pontikaki I, Gattinara M, Desiati F, Lupi E, Lurati A, et al. Efficacy of repeated intravenous infusions of an anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, infliximab, in persistently active, refractory juvenile idiopathic arthritis: Results of an open-label prospective study. *Arthritis Rheum.* 2005;52:548-53.
60. Kimura Y, Pinho P, Walco G, Higgins G, Hummell D, Szer I, et al. Etanercept treatment in patients with refractory systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32:935-42.
61. Tesser J, Fleischmann R, Dore R, Bennett R, Solinger A, Joh T, et al. Concomitant medication use in a large, international, multicenter, placebo controlled trial of anakinra, a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31:649-54.
62. Nuki G, Bresnihan B, Bear MB, McCabe D, European Group Of Clinical Investigators. Long-term safety and maintenance of clinical improvement following treatment with anakinra (recombinant human interleukin-1 receptor antagonist) in patients with rheumatoid arthritis: Extension phase of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2838-46.
63. Ostergaard M, Duer A, Nielsen H, Johansen JS, Narvestad E, Ejbjerg BJ, et al. Magnetic resonance imaging for accelerated assessment of drug effect and prediction of subsequent radiographic progression in rheumatoid arthritis: A study of patients receiving combined anakinra and methotrexate treatment. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1503-6.
64. Fleischmann RM, Schechtman J, Bennett R, Handel ML, Burmester GR, Tesser J, et al. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (r-metHuIL-1ra), in patients with rheumatoid arthritis: A large, international, multicenter, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48:927-34.
65. Bresnihan B, Newmark R, Robbins S, Genant HK. Effects of anakinra monotherapy on joint damage in patients with rheumatoid arthritis. Extension of a 24-week randomized, placebo-controlled trial. *J Rheumatol.* 2004;31:1103-11.
66. Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weinblatt ME, Moreland LW, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: Results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2002;46:614-24.
67. Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, Greenwald MW, Block S, Shergy WJ, et al. A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1062-8.
68. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2004;350: 2572-81.
69. Moreland LW, Alten R, Van den Bosch F, Appelboom T, Leon M, Emery P, et al. Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: A pilot, dose-finding, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating CTLA-4lg and LEA29Y eighty-five days after the first infusion. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1470-9.
70. Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibilia J, Shergy W, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: Twelve-month results of a phase iib, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2263-71.
71. Kremer JM, Westhovens R, Leon M, Di Giorgio E, Alten R, Steinfeld S, et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4lg. *N Engl J Med.* 2003;349: 1907-15.
72. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Sieper J. Open label trial of anakinra in active ankylosing spondylitis over 24 weeks. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64:296-8.
73. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwiertman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001;345:1098-104.
74. Myers A, Clark J, Foster H. Tuberculosis and treatment with infliximab. *N Engl J Med.* 2002;346:623-6.
75. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tuberculosis associated with blocking agents against tumor necrosis factor-alpha-California, 2002-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2004;53:683-6.
76. Mohan AK, Cote TR, Block JA, Manadan AM, Siegel JN, Braun MM. Tuberculosis following the use of etanercept, a tumor necrosis factor inhibitor. *Clin Infect Dis.* 2004;39:295-9.
77. Wolfe F, Michaud K, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum.* 2004;50:372-9.
78. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD, BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: A multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2122-7.
79. Asklung J, Forell CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Coster L, et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1986-92.
80. Salmon D, GTI and AFSSAPS. Groupe Tuberculose et infliximab. Agence Française de Sécurité Sanitaire de Produits de Santé. Recom-

- mentations about the prevention and management of tuberculosis in patients taking infliximab. *Joint Bone Spine*. 2002;69:170-2.
81. Salmon-Ceron D, Groupe Recherche Anti-TNF et Infections Opportunistes. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Recommendations for the prevention and management of tuberculosis in patients taking infliximab. *Ann Med Interne (Paris)*. 2002;153:429-31.
  82. Mariette X, Salmon D. French guidelines for diagnosis and treating latent and active tuberculosis in patients with RA treated with TNF blockers. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:791.
  83. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gómez E, Mola EM, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1766-72.
  84. Ormerod P, Milburn HJ, Gillespie S, Ledingham J, Rampton D. BTS recommendations for assessing risk, and for managing *M. tuberculosis* infection and disease, in patients due to start anti-TNF treatment. *Thorax*. 2005.
  85. Keat A, Barkham N, Bhalla A, Gaffney K, Marzo-Ortega H, Paul S, et al. BSR guidelines for prescribing TNF-alpha blockers in adults with ankylosing spondylitis. report of a working party of the british society for rheumatology. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:939-47.
  86. Kyle S, Chandler D, Griffiths CE, Helliwell P, Lewis J, McInnes I, et al. Guideline for anti-TNF-alpha therapy in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:390-7.
  87. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. Report No.: Technology Appraisal No. 35. UK: National Institute for Clinical Excellence; 2002.
  88. Ledingham J, Deighton C, British Society for Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNFalpha blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of april 2001). *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:157-63.
  89. Panel de Expertos de la Sociedad Española de Reumatología. Primer documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de antagonistas del TNF- $\alpha$  en las espondiloartritis. *Reumatol Clin*. 2005;1:32-7.
  90. Takeuchi T. Guidelines for usage of biological agents for treatment of rheumatoid arthritis. *Nippon Rinsho*. 2005;63 Suppl 1:444-7.
  91. Salvarani C, Olivieri I, Cantini F, Marchesoni A, Punzi L, Scarpa R, et al. Recommendations for the appropriate use of anti-TNFalpha therapy in patients with psoriatic arthritis. italian rheumatology society. *Reumatismo*. 2004;56:133-46-8.
  92. Bansback NJ, Young A, Brennan A. The NICE reappraisal of biologics in 2005: What rheumatologists need to know. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:3-4.
  93. Braun J, Pham T, Sieper J, Davis J, Van der Linden S, Dougados M, et al. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:817-24.
  94. Maksymowych WP, Inman RD, Gladman D, Thomson G, Stone M, Karsh J, et al. Canadian rheumatology association consensus on the use of anti-tumor necrosis factor-alpha directed therapies in the treatment of spondyloarthritis. *J Rheumatol*. 2003;30:1356-63.
  95. Olivieri I, Salvarani C, Cantini F, Punzi L, Matucci Cerinic M. Recommendations for starting anti TNF-alpha in patients with ankylosing spondylitis. *Reumatismo*. 2003;55:220-3.
  96. Recommendations of the German Society of Rheumatology for therapy with tumor necrosis factor inhibitors. pharmacotherapy committee of the German society of rheumatology. *Z Rheumatol*. 2000;59:291-2.
  97. Braun J, Davis J, Dougados M, Sieper J, Van der Linden S, Van der Heijde D. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2005.
  98. Díaz-Jouanen E, Abud-Mendoza C, Garza-Elizondo MA, Medrano-Ramírez G, Orozco-Alcalá J, Pacheco-Tena C, et al. Recomendaciones para el tratamiento médico de la artritis reumatoide. *Rev Inv Clin*. 2005; 57:735-55.
  99. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31:315-24.
  100. 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;27:361-8.
  101. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1973;3:55-78.
  102. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology Classification of juvenile idiopathic arthritis: Second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004;31:390-2.
  103. Petty RE, Southwood TR, Baum J, Bhattay E, Glass DN, Manners P, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol*. 1998;25:1991-4.
  104. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25:1271-7.

## ANEXO 1. Agenda de trabajo del Comité del Consenso de Biológicos del Colegio Mexicano de Reumatología

### Infecciones

#### Objetivos principales

Formar un comité *ad hoc* para definir la metodología más apropiada para identificar a los individuos con riesgo de tuberculosis  
Enlistar las infecciones —diferentes a la tuberculosis— y la metodología de estudio apropiada para identificar a los individuos con riesgo

#### Objetivos secundarios

Determinar el nivel de asociación entre la tuberculosis y el uso de agentes biológicos en enfermos reumáticos  
Determinar el valor diagnóstico de la prueba de PPD y la radiografía del tórax para la identificación de tuberculosis en enfermos reumáticos  
Describir las conductas a seguir en casos con tuberculosis latente o activa con respecto a la profilaxis o tratamiento y finalmente a la elegibilidad del paciente con tuberculosis

### Otros agentes biológicos, otras situaciones clínicas

#### Información suficiente, estudios en marcha

Con respecto a las siguientes situaciones, se consideró la incorporación de los agentes biológicos a las guías respectivas, sin modificaciones

Anakinra en artritis reumatoide  
Rituximab en artritis reumatoide  
Abatacept en artritis reumatoide  
Adalimumab en espondilitis anquilosante  
Infliximab y adalimumab en artritis idiopática juvenil

#### Información nula o insuficiente

El Comité del Consenso de Biológicos del Colegio Mexicano de Reumatología no recomendó el uso de agentes biológicos para el tratamiento de enfermedades reumáticas o situaciones clínicas para las cuales no hubiese información científica apropiada en la bibliografía médica

## ANEXO 2. Recomendaciones del Colegio Mexicano de Reumatología para el uso de rituximab en pacientes con lupus eritematoso generalizado

### 1. Selección del paciente

Diagnóstico de lupus eritematoso generalizado de acuerdo a los criterios del American College of Rheumatology<sup>104</sup>

- Glomerulonefritis proliferativa difusa
- Glomerulonefritis membranosa
- Afección grave del sistema nervioso
- Anemia hemolítica autoinmune

### 2. Falla a la terapéutica previa

Glomerulonefritis proliferativa difusa

- Prednisona  $\geq 1$  mg/kg/día por 2 meses o más, más ciclofosfamida intravenosa 750 mg a 1.000 mg /m<sup>2</sup> de superficie corporal
- Prednisona  $\geq 1$  mg/kg/día por 2 meses o más, más micofenolato de mofetilo  $\geq 2$  g/día durante 4 meses o más

Glomerulonefritis membranosa

- Prednisona  $\geq 0,5$  mg/kg/día por 2 meses o más, más ciclofosfamida intravenosa 750 mg a 1.000 mg /m<sup>2</sup> de superficie corporal
- Prednisona  $\geq 0,5$  mg/kg/día por 2 meses o más, más micofenolato de mofetilo  $\geq 2$  g/día  $\geq 4$  meses

Afección grave del sistema nervioso refractaria a cualquiera de los siguientes tratamientos:

- Prednisona  $\geq 1$  mg/kg/día por 2 meses o más, más ciclofosfamida intravenosa 750 mg a 1.000 mg /m<sup>2</sup> de superficie corporal
- Prednisona  $\geq 1$  mg/kg/día por 2 meses o más, más micofenolato de mofetilo  $\geq 2$  g/día  $\geq 4$  meses

Anemia hemolítica autoinmunitaria refractaria a cualquiera de los siguientes tratamientos:

- Prednisona  $\geq 2$  mg/kg/día por 2 meses o más, más ciclofosfamida intravenosa 750 mg a 1.000 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal
- Prednisona  $\geq 2$  mg/kg/día por 2 meses o más, más danazol 1.200 mg/día  $\geq 4$  meses
- Prednisona  $\geq 2$  mg/kg/día por 2 meses o más, más inmunoglobulina intravenosa 2 g/kg repartida en 5 dosis

### 3. Como primera opción terapéutica

Glomerulonefritis membranosa

- En combinación con prednisona o su equivalente  $\geq 1$  mg/kg/día por 2 meses o más

### 4. Contraindicaciones

Embarazo o lactación

Infección activa

Alto riesgo de infección:

- Úlceras crónicas en las piernas
- Historia de hepatitis B

Artritis séptica dentro de los 12 meses previos

Infección de una articulación artificial (protésica) en los 12 meses previos o en cualquier momento si la prótesis permanece en su sitio

Infección pulmonar recurrente o persistente

Utilización de catéter urinario

Vacunas con virus vivos

Inmunodeficiencias

Estado premaligno o maligno, se excluye: carcinoma de células basales, neoplasias diagnosticadas y tratadas 10 años antes

### 5. Precauciones

Historia de tuberculosis<sup>a</sup>

Utilizar un método anticonceptivo seguro

Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida)

<sup>a</sup>Véase tabla 6.