



Orientaciones 2016

MANEJO CLÍNICO PARA EL TRATAMIENTO

con medicamentos biológicos en adultos con artritis reumatoide refractaria al tratamiento habitual

Subsecretaría de Salud Pública
División de Prevención y Control de Enfermedades
Departamento Secretaría AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica

Orientaciones Para el Manejo Clínico para el tratamiento con medicamentos biológicos en adultos con artritis reumatoide refractaria al tratamiento habitual.

Santiago, Minsal

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de difusión y capacitación. Prohibida su venta.

ISBN

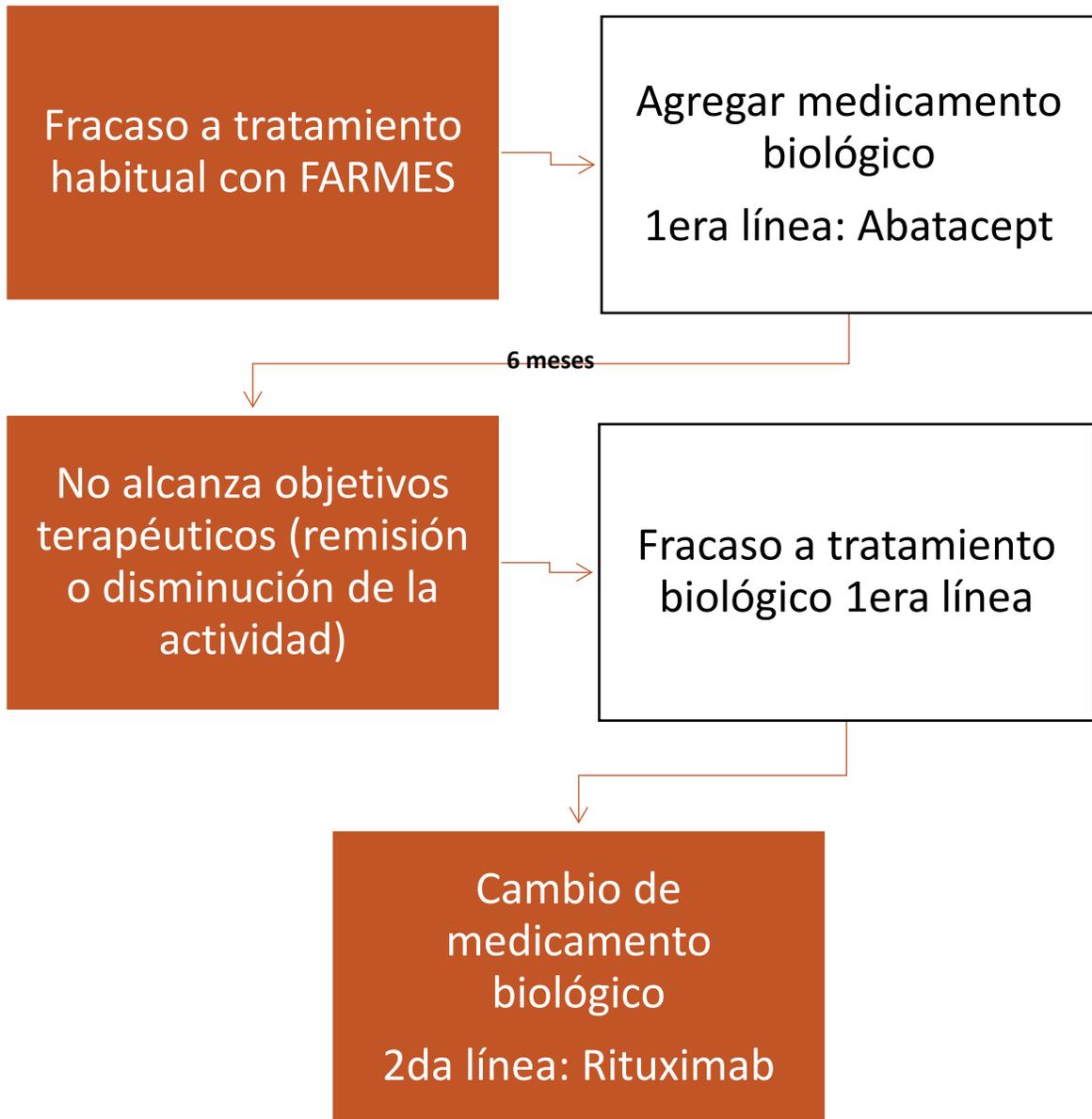
Fecha 1ª edición y publicación: 2016

ABREVIATURAS

AR	Artritis Reumatoide
FARMEs	Fármacos modificadores de la enfermedad
MTX	Metotrexato
DAS28	Disease activity score
HAQ	Health Assessment Questionnaire

ÍNDICE

ALGORITMO.....	5
1. INTRODUCCIÓN.....	6
2. OBJETIVO GENERAL	7
3. DECLARACIÓN DE INTENCIÓN.....	7
4. DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN DE ARTRITIS REUMATOIDE.....	7
Artritis reumatoide activa.....	8
Artritis reumatoide refractaria a tratamiento habitual.....	9
5. TRATAMIENTO CON MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS.....	9
1. Medicamento biológico de primera línea para el tratamiento de artritis reumatoide refractaria a tratamiento habitual	9
2. Medicamentos biológicos de segunda línea para el tratamiento de artritis reumatoide refractaria a tratamiento habitual.....	11
6. SEGUIMIENTO	13
7. METODOLOGÍA.....	14
8. GRUPO ELABORADOR Y DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS.....	15
8.1. Grupo Elaborador.....	15
8.2. Grupo Revisor	16
8.3. Declaración de Conflictos de Interés.....	16
BIBLIOGRAFÍA.....	17

ALGORITMO

1. INTRODUCCIÓN

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica, autoinmune, multifactorial y sistémica, de etiología desconocida que afecta principalmente a las articulaciones, evolucionando frecuentemente hacia la destrucción y deformidad articular. Se caracteriza por inflamación poli-articular y simétrica de pequeñas y grandes articulaciones, con posible compromiso sistémico extra-articular en cualquier momento de su evolución. Las personas experimentan dolor crónico y discapacidad progresiva (1,2).

El concepto actual del tratamiento de la artritis reumatoide implica hacer un diagnóstico precoz e iniciar el tratamiento lo antes posible una vez confirmado el diagnóstico para evitar el daño articular y disminuir el deterioro en la calidad de vida. Para lograr esto, el objetivo del tratamiento debe ser alcanzar rápidamente la remisión clínica de la enfermedad y cuando esto no es posible, lograr la mínima actividad inflamatoria (3).

Por sus características de eficacia, seguridad razonable y bajo costo, el Metotrexato (MTX) es la droga de elección para iniciar el tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FARMEs), siempre que no existan razones que la contraindiquen (4). Otros FARMEs de utilidad en el tratamiento de la artritis reumatoide son Leflunomida, Sulfasalazina, Hidroxicloroquina, Azatioprina, Ciclosporina, Ciclofosfamida. Sin embargo, no todos ellos evitan la progresión del daño radiológico.

Existe un porcentaje de personas, estimado entre 10 a 20%, que no responden al uso adecuado y en combinación de los FARMEs tradicionales. En estas personas la artritis reumatoide continúa produciendo dolor, inflamación, daño articular y deterioro en la calidad de vida y constituyen el grupo candidato a tratamiento con agentes biológicos.

Los medicamentos biológicos son el resultado del avance en el conocimiento de los mecanismos patogénicos de la artritis reumatoide y la aplicación de biotecnología para el desarrollo de

terapias dirigidas específicamente contra moléculas involucradas en el proceso inflamatorio de la enfermedad (5-11).

En Chile están disponibles para el tratamiento de artritis reumatoide los medicamentos biológicos de 1era línea Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab, Abatacept y Tocilizumab, y de 2da línea Rituximab. Actualmente no hay evidencia que muestre la mayor efectividad de algún agente biológico sobre otro, por lo que la selección de un medicamento biológico depende principalmente de los costos, frecuencia y severidad de efectos adversos y preferencia de las personas.

2. OBJETIVO GENERAL

Entregar orientaciones a los equipos de salud para estandarizar el uso de Abatacept y Rituximab en adultos con Artritis Reumatoide refractaria a tratamiento habitual.

3. DECLARACIÓN DE INTENCIÓN

Esta orientación no fue elaborada con la intención de establecer estándares de cuidado para pacientes individuales, los cuales sólo pueden ser determinados por profesionales competentes, directamente a cargo de los pacientes, sobre la base de toda la información clínica respecto del caso, y están sujetos a cambio conforme al avance del conocimiento científico, las tecnologías disponibles en cada contexto en particular, y según evolucionan los patrones de atención.

4. DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN DE ARTRITIS REUMATOIDE

Para el diagnóstico y clasificación temprana de artritis reumatoide se recomienda utilizar los criterios de clasificación de EULAR/ACR definidos en 2010 (12). Una vez realizado el diagnóstico de artritis reumatoide, se debe realizar una evaluación de la actividad clínica y el daño que la enfermedad ha producido en el paciente.

Una de las escalas más utilizadas para medir la actividad de la enfermedad una vez diagnosticada es la escala DAS 28 VHS (Disease Activity Score) (Ver tabla 1) (13,14).

Tabla 1. Criterios de actividad según escala DAS 28 VHS

Valor DAS 28	Actividad de la enfermedad
Mayor a 5,1	Actividad Alta
Entre 3,2 y 5,1	Actividad Moderada
Menor a 3,2	Actividad baja
Menor a 2,6	Remisión

Artritis reumatoide activa

En esta orientación de manejo clínico, se define como artritis reumatoide activa alguna de estas dos situaciones:

- a) DAS 28 VHS con 4 variables: > 5,1 en 2 evaluaciones con 30 días de diferencia
(Herramienta en línea disponible en inglés en: <http://www.das-score.nl>)
- b) Persona que en 2 evaluaciones con 30 días de diferencia presenta:
 - 6 ó más articulaciones dolorosas.
 - 3 ó más articulaciones hinchadas.
 - VHS > 30 mm/h.
 - Rigidez matutina que dure 45 minutos o más.

Los pacientes con artritis reumatoide deben ser tratados con FARMES en monoterapia o en una combinación de éstos. Considerando la eficacia, seguridad y costo, en la mayoría de los casos el Metotrexato es la primera elección.

Artritis reumatoide refractaria a tratamiento habitual

A pesar del uso adecuado de FARMEs, en algunos pacientes la enfermedad no logra ser controlada y continúa produciendo dolor, inflamación, daño anatómico y deterioro en la calidad de vida.

Se considera que la persona presenta artritis reumatoide refractaria al tratamiento habitual cuando hay artritis activa, a pesar del uso adecuado de a lo menos 3 FARMEs, incluyendo Metotrexato y/o Leflunomida, dados en dosis máximas por un período de tiempo de 6 meses, a menos que haya existido toxicidad o intolerancia documentada a esas dosis. En estos casos, se recomienda la utilización de agentes biológicos.

5. TRATAMIENTO CON MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Esta orientación de manejo clínico incluye el uso de 1 medicamento biológico de primera línea de uso subcutáneo (Abatacept) y 1 medicamento biológico de segunda línea de infusión intravenosa (Rituximab).

1. Medicamento biológico de primera línea para el tratamiento de artritis reumatoide refractaria a tratamiento habitual

Abatacept

Proteína de fusión desarrollada por tecnología de ADN recombinante que ejerce su efecto inhibiendo el mecanismo de coestimulación, resultando en una inhibición de la actividad en linfocitos T.

Una revisión sistemática del año 2010 incluyó un total de 2908 pacientes con artritis reumatoide. Comparado versus placebo, se demostró que el grupo en tratamiento con Abatacept tenía el doble de probabilidades de alcanzar ACR 50 en el plazo de 1 año (RR

2,21; IC95% 1,73 a 2,82), con una diferencia absoluta de riesgo de 21% (IC95%, 16 a 27) entre los 2 grupos. El número necesario a tratar para lograr ACR 50 fue de 5 (IC95% 4 a 7). En el grupo en tratamiento con Abatacept se demostró una importante mejoría en la funcionalidad física de los pacientes y una reducción en la actividad de la enfermedad y en el dolor en comparación con el grupo tratado con placebo. Un ensayo clínico incluido en esta revisión encontró que el Abatacept disminuye con significancia estadística la progresión radiográfica de la enfermedad luego de 12 meses de seguimiento (15).

Dosis y administración: Abatacept se administra en una dosis de 125 mg por vía subcutánea (SC), cada 7 días. La persona debe ser entrenada para autoadministración, conservación en casa y desecho del material cortopunzante.

El fracaso a un medicamento biológico de primera línea no excluye la posibilidad de respuesta a un agente biológico alternativo. En caso de no haber respuesta clínica a Abatacept, esta orientación de manejo clínico considera el uso de Rituximab como medicamento biológico de segunda línea.

Se considera que no hay respuesta clínica cuando la reducción de DAS 28 VHS es menor a 0,6 después de 6 meses. (Ver tabla 2).

Tabla 2. Respuesta clínica según reducción del valor de escala DAS 28

Reducción de DAS 28 desde valor inicial	Respuesta clínica
Igual o mayor a 1,2	Respuesta clínica significativa
0,6 a 1,2	Respuesta clínica moderada
Menor a 0,6	Sin respuesta

2. Medicamentos biológicos de segunda línea para el tratamiento de artritis reumatoide refractaria a tratamiento habitual.

Rituximab

Anticuerpo monoclonal que se une al antígeno CD20, el cual se expresa predominantemente en células B maduras, induciendo una muerte selectiva por apoptosis de linfocitos B.

Se realizó una revisión sistemática en 2011 para evaluar la efectividad y seguridad del Rituximab (RXT) para el tratamiento de artritis reumatoide. Se incluyeron 5 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 2430 pacientes con 24 semanas de seguimiento. En esta revisión se encontró una respuesta ACR 50 en el 40% de los pacientes tratados con RXT vs 19% en el grupo control (OR 3,1; IC95% 2,5 a 4,0) y NNT 5 (IC95% 4-6). En relación a DAS 28 < 2,6, 7% de los pacientes con RXT lo alcanzaron al cabo de 24 semanas vs 5% en el grupo placebo, con una diferencia de riesgo absoluto de 12% y NNT de 9 (IC95% 5-15) (OR 3,5; IC95% 2,4 a 5,2). La frecuencia de pacientes con buena respuesta EULAR luego de 24 semanas de tratamiento fue de 17% en los pacientes en tratamiento con RXT vs 3% en el grupo tratado con placebo, con una diferencia de riesgo absoluta de 14% y NNT 8 (IC95% 5-15) (OR 5,2; IC95% 3,2 a 8,7). La mejoría en la función física de los pacientes, medida mediante mejoría en el HAQ > 0,2 a las 24 semanas del primer ciclo de tratamiento con RXT fue de 74% frente al 57% en el grupo placebo, con una diferencia de riesgo absoluto de 21% y NNT 6 (IC95% 4-8) (OR 2,3 IC95% 1,7 a 3,1) (16).

Dosis y vía de administración: La dosis habitual es de 1000 mg por infusión endovenosa, repetida a las 2 semanas. Sin embargo, se ha observado una efectividad similar con dosis baja de 500 mg (17,18). Según criterio clínico, puede considerarse el empleo de una dosis de 500 mg por infusión endovenosa repetida a las 2 semanas, o en caso de retratamiento, el empleo de una sola dosis de 1000 mg. El eventual requerimiento de una nueva infusión

deberá guiarse según la respuesta clínica, entre 6 y 12 meses, y en un ningún caso antes de las 24 semanas.

Recomendaciones previas al inicio del tratamiento con medicamentos biológicos

El tratamiento con medicamentos biológicos puede facilitar la aparición de infecciones serias o la reactivación de infecciones latentes, por lo que se recomienda:

- Investigar la presencia de TBC activa o latente previo al uso de estos agentes, con la historia clínica, examen físico, radiografía de tórax y PPD. En los casos con TBC latente (PPD positivo >5 mm con radiografía de tórax negativa) se recomienda la quimioprofilaxis con Isoniazida u otro antibiótico apropiado por 9 meses.
- Se recomienda vacunación anti-neumocócica previa al inicio y anti-influenza anual durante la terapia con biológicos.
- Se recomienda la determinación serológica de AcVIH, Ag de superficie más Ac.Anticore VHB y Ac.VHC previo al inicio de la terapia biológica.
- No se debe administrar vacunas con virus vivos durante la terapia.
- Se recomienda solicitar una radiografía de manos al inicio y a los 12 meses.

No se ha probado la seguridad fetal con terapias biológicas y están contraindicadas durante la gestación. Por lo tanto, se recomienda:

- Realizar test de embarazo antes de comenzar la terapia, si corresponde.
- Recomendar evitar embarazos durante la terapia y hasta después de 6 meses de suspendido el tratamiento.
- Usar al menos dos formas de control de embarazo en pareja (por ejemplo: anticonceptivos y métodos de barrera).

- Si la persona resultara embarazada, debe contactarse a la brevedad con su médico tratante y se debe suspender el medicamento biológico.
- No se ha establecido la seguridad de los medicamentos biológicos durante le lactancia.

6. SEGUIMIENTO

El seguimiento para continuación de uso de medicamentos biológicos para personas con artritis reumatoide refractaria a tratamiento habitual requiere evaluaciones clínicas de eficacia, seguridad, efectos adversos, capacidad funcional y laboratorio cada 3 meses, mientras dure el tratamiento. El seguimiento debe realizarse según los estándares del tratamiento con biológicos que convierte a la persona en inmunodeprimida.

El seguimiento incluye:

- Rx de ambas manos al inicio y luego de 1 año de tratamiento.
- DAS 28 VHS al inicio de la terapia y cada 3 meses.
- HAQ (Health Assessment Questionnaire) al inicio de la terapia y cada 3 meses (*Herramienta en línea disponible en inglés en <http://www.4s-dawn.com/HAQ/HAQ-DI.html>*).
- Evaluación Global de Actividad (*Escala Visual Análoga, EVA*) de la enfermedad por el médico tratante al inicio de la terapia y cada 3 meses.
- Monitoreo y registro de efectos adversos.
- Situación laboral.
- Evaluación de seguridad: hematología, pruebas de función hepática, función renal, evaluación clínica de TBC, infecciones y otras.
- Adhesividad al tratamiento: número de dosis perdidas trimestralmente y la causa de ello.

7. METODOLOGÍA

Esta orientación está basada en los siguientes documentos:

- Guía de Práctica Clínica. Artritis reumatoide. Minsal 2014
- Instructivo programa piloto de medicamentos biológicos para pacientes adultos con artritis reumatoide refractaria tratamiento habitual. Minsal 2015
- Protocolo de Tratamiento con Medicamentos Biológicos en Adultos con Artritis Reumatoide Refractaria a Tratamiento Habitual. Minsal 2015

8. GRUPO ELABORADOR Y DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

8.1. Grupo Elaborador

Dra. Carolina Mendoza Van de Molen	Departamento Secretaría AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica, División de Prevención y Control de Enfermedades Subsecretaría de Salud Pública, Ministerio de Salud
Dra. Dolores Tohá Torm	Médico Cirujano Jefa del Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica División de Prevención y Control de Enfermedades Ministerio de Salud
Mat. Pamela Burdiles Fraile	Departamento Secretaría AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica, División de Prevención y Control de Enfermedades Subsecretaría de Salud Pública, Ministerio de Salud

8.2. Grupo Revisor

Dr. Oscar Neira Quiroga	Médico Reumatólogo. Hospital del Salvador. Representante de la Sociedad Chilena de Reumatología
Dr. Pedro Miranda Cabezas	Médico Reumatólogo. Hospital San Juan de Dios Representante Sociedad Chilena de Reumatología
Dr. Francisco Ballesteros	Médico Reumatólogo. Hospital San Borja-Arriarán Representante Sociedad Chilena de Reumatología
Dra. Elisa Llach Fernández	Médico Cirujano Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados División de Gestión de Redes Asistenciales Subsecretaría de Redes Asistenciales Ministerio de Salud
EU. Sidia Matus Flores	Departamento AUGE Unidad de Garantías Explícitas en Salud División de Gestión de Redes Asistenciales Subsecretaría de redes Asistenciales Ministerio de Salud
Dr. Dino Sepúlveda Viveros	Departamento Secretaría AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica, División de Prevención y Control de Enfermedades Subsecretaría de Salud Pública, Ministerio de Salud

8.3. Declaración de Conflictos de Interés

Ninguno de los participantes ha declarado conflicto de interés respecto a los temas abordados en la guía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mikuls TR. Co-morbidity in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* octubre de 2003;17(5):729-52.
2. Mody GM, Cardiel MH. Challenges in the management of rheumatoid arthritis in developing countries. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* agosto de 2008;22(4):621-41.
3. Cardiel MH, Latin American Rheumatology Associations of the Pan-American League of Associations for Rheumatology (PANLAR), Grupo Latinoamericano de Estudio de Artritis Reumatoide (GLADAR). First Latin American position paper on the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* junio de 2006;45 Suppl 2:ii7-22.
4. Lopez-Olivo MA, Siddhanamatha HR, Shea B, Tugwell P, Wells GA, Suarez-Almazor ME. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;6:CD000957.
5. Blumenauer B, Judd M, Wells G, Burls A, Cranney A, Hochberg M, et al. Infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(3):CD003785.
6. Lethaby A, Lopez-Olivo MA, Maxwell L, Burls A, Tugwell P, Wells GA. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;5:CD004525.
7. Navarro-Sarabia F, Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Villanueva I. Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD005113.
8. 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.* septiembre de 2004;63(9):1062-8.

9. Edwards JCW, 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*. 17 de junio de 2004;350(25):2572-81.
10. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 20 de junio de 2006;144(12):865-76.
11. Kaur K, Kalra S, Kaushal S. Systematic review of tofacitinib: a new drug for the management of rheumatoid arthritis. *Clin Ther*. 1 de julio de 2014;36(7):1074-86.
12. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. septiembre de 2010;62(9):2569-81.
13. Home of the Disease activity score and DAS28 [Internet]. 2015 [citado 24 de julio de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.das-score.nl/das28/en/>
14. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. marzo de 2014;73(3):492-509.
15. Maxwell L, Singh JA. Abatacept for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD007277.
16. Hernández-Cruz B, García-Arias M, Ariza Ariza R, Martín Mola E. [Rituximab in rheumatoid arthritis: a systematic review of efficacy and safety]. *Reumatol Clin*. octubre de 2011;7(5):314-22.

17. Bredemeier M, Campos GG, de Oliveira FK. Updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing low- versus high-dose rituximab for rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* octubre de 2015;34(10):1801-5.
18. Bredemeier M, de Oliveira FK, Rocha CM. Low- versus high-dose rituximab for rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res.* febrero de 2014;66(2):228-35.