

REUMATOLOGÍA

PRÁCTICA

Volumen 4 • n.º 1 • 2015

- Editorial 2

formación

- Bibliografía comentada 3
M.Á. Abad Hernández
- Guías de práctica clínica 8
Comentarios sobre las recomendaciones EULAR para el manejo de la artritis reumatoide con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, sintéticos y biológicos: actualización 2013
F.M. Francisco Hernández

práctica clínica

- Preguntas frecuentes 12
¿Cómo se puede tratar la artrosis de los dedos de las manos que no responde a la terapia habitual analgésica/antiinflamatoria?
M.ºG. Bonilla
- Algoritmo 14
Manejo clínico de la hipertensión pulmonar secundaria a colagenosis
F. Ortiz Sanjuan, J.A. Román Iborra
- Las 10 preguntas para 15
José Luis Andreu
- Imagen comentada... 18
Deformidad del tabique nasal
E. Campoy Reolid

habilidades profesionales

- Gestión del conocimiento 20
La Web 2.0 al servicio de la Reumatología (y II)
J. González de Dios



Directores de la revista

Dr. Javier Vidal Fuentes

Sección de Reumatología.

Hospital Universitario de Guadalajara.

Departamento de Medicina. Universidad de Alcalá

Dr. Jesús Tornero Molina

Sección de Reumatología.

Hospital Universitario de Guadalajara.

Departamento de Medicina. Universidad de Alcalá

Con el patrocinio de:



Edita:



Aribau, 168-170
08036 Barcelona

Condado de Treviño, 9, local 1
28033 Madrid

reumapRACTICA@edicionesmayo.es

Coordinación editorial: Mónica Noguerol

Dirección artística: Emili Sagóls

Depósito legal: B-31.740-2012

ISSN: 2014-9131

Foto portada

Radiografía PA de pie (detalle): callo de fractura en cuello de metatarsiano en relación con proceso de consolidación de fractura de estrés.

© LEN/Mayo International, S.A.

Reservados todos los derechos. Queda prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos, aun citando la procedencia, sin la autorización del editor.

www.edicionesmayo.es

Tras un último número concebido como suplemento y dedicado monográficamente a la reunión FAST, *Reumatología Práctica* recupera su formato habitual y persevera en su empeño de contribuir a la formación médica continuada reumatológica, centrándose siempre en sus aspectos más prácticos.

El campo de conocimiento de la artritis reumatoide evoluciona y cambia a una velocidad vertiginosa, hasta el punto de que recomendaciones de hace sólo uno o dos años pueden haber quedado obsoletas. Ello ha obligado a la EULAR a realizar una actualización de sus recomendaciones, que revisa y comenta minuciosamente el Dr. Francisco.

La artrosis de los dedos de las manos afecta, según el proyecto EPISER 2000, al 6% de la población adulta española. En ausencia de un tratamiento curativo, lo que se ofrece al paciente son diversas medicaciones para combatir los síntomas. Sin embargo, son numerosas las personas que no responden a esos tratamientos farmacológicos. La Dra. Bonilla nos ofrece una actualización de las medidas disponibles para aliviar estas situaciones y la evidencia científica que las respalda.

La hipertensión pulmonar es un factor clínico de agravamiento y mal pronóstico que complica el curso de las colagenosis, especialmente de la esclerosis sistémica progresiva. Su evaluación diagnóstica y su seguimiento se han protocolizado y sistematizado cada vez más, al disponerse de nuevos y eficaces fármacos para controlarla. El Dr. Román Yborra, basándose en su amplia experiencia en el manejo de estas situaciones clínicas, resume y vierte toda esa información en un algoritmo práctico.

En la encrucijada actual de cambio hacia la troncalidad en la formación MIR, nos ha parecido particularmente interesante y oportuno entrevistar al presidente de la Comisión Nacional de Reumatología, el Dr. Andreu, sobre los aspectos más relevantes de la formación de posgrado de los futuros especialistas.

En reumatología, la primera impresión no siempre es la verdadera. El caso clínico expuesto por la Dra. Campoy lo ilustra claramente: unos hallazgos clínicos sospechosos y aparentemente característicos de una determinada patología, resulta que corresponden a una enfermedad completamente distinta, felizmente identificada tras un correcto proceso de evaluación clínica.

La revista concluye con la habitual sección Habilidades Profesionales, en la que el Dr. González de Dios finaliza su trabajo sobre la Web 2.0 al servicio de la reumatología.

Nuestro proyecto editorial continúa hacia delante, con esa clara vocación de servicio que la guía, gracias al generoso mecenazgo de UCB y a la inestimable colaboración de Ediciones Mayo.

J. Tornero Molina y J. Vidal Fuentes

formación

BIBLIOGRAFÍA COMENTADA

M.Á. Abad Hernández

Unidad de Reumatología. Hospital «Virgen del Puerto». Plasencia (Cáceres)

Down-titration and discontinuation strategies of tumor necrosis factor-blocking agents for rheumatoid arthritis in patients with low disease activity

Van Herwaarden N, Den Broeder AA, Jacobs W, Van der Maas A, Bijlsma JW, Van Vollenhoven RF, et al. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 9: CD010455

Las terapias biológicas (TB) son uno de los avances más importantes en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias crónicas. Su utilización en las enfermedades reumáticas ha modificado su pronóstico. La optimización de las TB en pacientes en fase de remisión de la enfermedad se emplea desde hace tiempo en reumatología, en forma de reducción de la dosis o de ampliación del intervalo entre dosis. En las recientes Jornadas de Sostenibilidad del Sistema Sanitario, desarrolladas en Madrid en octubre de 2013 en el Ministerio de Sanidad, se presentó un documento de consenso entre la Sociedad Española de Reumatología (SER) y la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) para unificar los criterios en la optimización de dosis con fármacos biológicos.

Los autores realizaron una revisión sistemática para evaluar el riesgo-beneficio del ajuste de dosis de los anti-TNF (reducción de dosis, suspensión o disminución de dosis basada en la actividad de la enfermedad). Se efectuó una búsqueda sistemática en Ovid MEDLINE, Embase y el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados hasta el 8 septiembre de 2013 y en *abstracts* del ACR (2005-2012) y la EULAR (2005-2013). Los criterios de selección incluían la condición de ser ensayos controlados aleatorizados (ECA) y ensayos clínicos controlados (ECC) que compararan el ajuste de dosis con la atención habitual. Se incluyeron 7 estudios: 6 ECA y 1 ECC (1.203 pacientes). En 3 estudios (559 pacientes) se evaluó la disminución de la dosis frente a su continuación, en 5 estudios

(732 pacientes) la suspensión frente a su continuación (en 2 estudios se valoraba la suspensión y la reducción de dosis) y en 1 estudio (139 pacientes) la reducción de la dosis de anti-TNF basada en la actividad de la enfermedad. Los trabajos sólo incluían datos sobre adalimumab (ADA) y etanercept (ETN). Sólo 2 de los 7 estudios estaban publicados como artículo, y el resto en forma de *abstracts* a congresos, por lo que la valoración de posibles sesgos no pudo realizarse correctamente. Los autores concluían que la reducción de la dosis de ETN de 50 a 25 mg/sem no guiada por la actividad de la enfermedad tras, al menos, 3-12 meses de baja actividad de ésta, era igual de eficaz que el mantenimiento de la dosis respecto a la actividad de la enfermedad y la función física. La reducción de la dosis de ADA o ETN guiada por la actividad de la enfermedad parecía levemente inferior a la continuación del tratamiento en lo que se refiere a la actividad de la enfermedad, sin diferencias en la función. Sin embargo, los autores indican que la heterogeneidad de los estudios es grande, y en ninguno se evaluaba la seguridad a corto plazo ni los costes. Por este motivo, es necesaria la realización de nuevos estudios que incluyan otros anti-TNF y que evalúen la actividad, la seguridad a largo plazo, las valoraciones radiológicas, los costes y la búsqueda de variables predictivas, para que la estrategia de optimización sea eficaz.

Recommendations for the management of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: scientific evidence and expert opinion

Martín-Martínez MA, González-Juanatey C, Castañeda S, Llorca J, Ferraz-Amaro I, Fernández-Gutiérrez B, et al. *Semin Arthritis Rheum.* 2014; 44(1): 1-8

La SER ha publicado recientemente el Consenso sobre «Evaluación y manejo del riesgo cardiovascular en los pacientes con artritis reumatoide (AR)», con el fin de elabo-

Correspondencia: M.Á. Abad Hernández. Félix Rodríguez de la Fuente, 15, 1.º E. 10600 Plasencia (Cáceres).
Correo electrónico: miguel.abad@telefonica.net

rar unas recomendaciones prácticas, basadas en la evidencia. En las últimas décadas se ha demostrado que los sujetos con AR presentan una mayor mortalidad cardiovascular (CV) que la población de la misma edad y sexo. La AR se considera en sí misma un factor de riesgo cardiovascular (RCV) independiente, por lo que se debería realizar un análisis individual del RCV global a todos los pacientes con AR. La mortalidad CV en la AR es consecuencia de un proceso de aterosclerosis acelerada, en la que tienen un efecto aditivo algunos factores, como la actividad inflamatoria de la enfermedad y los factores de RCV clásicos (hipertensión, hipercolesterolemia, insulino-resistencia, tabaquismo y edad).

Este artículo tiene como objetivo actualizar las recomendaciones EULAR sobre RCV publicadas en 2010¹. Para ello, se realizó un proceso en cuatro fases: 1) identificación de áreas clave para la evaluación y el manejo del RCV en pacientes con AR; 2) análisis de la evidencia científica relevante en esas áreas; 3) Consenso de Delphi, y 4) síntesis cualitativa de la evidencia científica, con actualización y redacción de recomendaciones.

Las recomendaciones se dividieron en tres partes: 1) evaluación del RCV; 2) actualización de las recomendaciones EULAR relacionadas con las características de los pacientes con AR candidatos a esta valoración y frecuencia de dicha valoración, y 3) manejo de factores RCV clásicos y control de la actividad inflamatoria crónica. Con este objetivo se realizaron dos revisiones sistemáticas: a) ¿Los pacientes afectados de AR con síndrome metabólico y factores de riesgo o anticuerpos antipeptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP) positivos, o que presentan manifestaciones extraarticulares o enfermedad inflamatoria prolongada, tienen mayor riesgo de presentar episodios CV que los pacientes sin estos factores?, y b) ¿con qué frecuencia deben valorarse los factores de RCV en pacientes con AR? Tras la realización de este proceso se establecieron 25 recomendaciones para el manejo del RCV. Respecto a la valoración del RCV, se aconseja seguir las recomendaciones EULAR en pacientes sin enfermedad CV clínicamente evidente, usando el método SCORE, y se añade una nueva recomendación en pacientes con AR con riesgo CV intermedio (1-4%): realizar una ecografía de la carótida o determinar el índice tobillo-brazo. A diferencia de las recomendaciones EULAR, en este estudio se establecen unas recomendaciones para cada una de las características de la AR asociadas a un mayor riesgo: presencia de factores de riesgo, anti-CCP, síndrome metabólico o duración superior a 10 años de forma independiente. Respecto a la necesidad de realizar evaluaciones anuales de RCV, la revisión sistemática no encontró

ningún estudio que determinara cuál era la frecuencia óptima para la valoración del RCV.

En mi opinión, el artículo estratifica de una forma más concreta el RCV en los pacientes con AR, permitiendo identificar a un subgrupo de pacientes con riesgo intermedio según el SCORE que actualmente eran excluidos en las recomendaciones EULAR.

1. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Incola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 325-331.

Efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies: an international and collaborative meta-analysis

Arnaud L, Mathian A, Ruffatti A, Erkan D, Tektonidou M, Cervera R, et al. *Autoimmun Rev*. 2014;13(3): 281-291

El síndrome antifosfolípido (SAF) se caracteriza por la presencia de trombosis venosas o arteriales, complicaciones en el embarazo y presencia de anticuerpos antifosfolípidos (AAF). Los AAF más importantes son los siguientes: anticoagulante lúpico (AL), anticuerpos anticardiolipina (ACA) y anti-beta-2-glicoproteína I (anti-β2-GPI). Existe un consenso general sobre la anticoagulación a largo plazo para evitar la recurrencia de trombosis en pacientes con SAF. Sin embargo, la evidencia sobre la prevención primaria en pacientes portadores de AAF sin SAF es escasa. En las recomendaciones sobre la prevención y el manejo a largo plazo de la trombosis en pacientes con AAF¹, se recomienda el uso de ácido acetilsalicílico (AAS) en pacientes con AAF con alto riesgo de trombosis, como son: pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) con AL positivo o persistencia de anticuerpos a títulos medios-altos, o la presencia de otros factores de riesgo de trombosis.

Con el objetivo de evaluar si el AAS tiene un efecto protector sobre el riesgo de presentar un primer episodio trombótico en pacientes con AAF positivos, los autores realizaron una revisión sistemática con metaanálisis. Se llevó a cabo una búsqueda en Embase, MEDLINE y la base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas hasta julio de 2012. Los criterios de inclusión fueron: a) estudios observacionales o de intervención; b) que utilizaran profilaxis primaria (sin episodios trombóticos previos); c) que emplearan tratamiento continuo con AAS, y d) que incluyeran pacientes con AAF. Se identificaron 11 estudios:

6 prospectivos, 4 de cohortes retrospectivos y 1 ECA. Los estudios incluían un total de 1.208 pacientes con AAF. De estos pacientes, 601 (48%) habían recibido profilaxis con AAS, y se detectaron 139 procesos trombóticos. Se observaron 47 (7,8%) episodios en pacientes con AAS frente a 92 (15,2%) en los que no tomaban profilaxis. La *odds ratio* para el riesgo de primer episodio trombótico en el grupo de pacientes tratados con AAS fue de 0,5 (intervalo de confianza del 95%: 0,28-0,82) comparado con el grupo de pacientes no tratados, aunque los estudios presentaban una gran heterogeneidad. En el análisis por subgrupos, se concluía que el AAS ejerce un efecto protector sobre la trombosis arterial, pero no venosa, en pacientes portadores asintomáticos de AAF, y también en pacientes con LES o con SAF obstétrico. Sin embargo, al tener en cuenta la calidad de los estudios, los beneficios del AAS sólo se mantuvieron en los estudios retrospectivos, y no en los prospectivos. Los autores concluyen que los datos del metaanálisis apoyan las recomendaciones sobre profilaxis primaria del congreso de Galveston de 2011 sobre el uso de AAS en pacientes asintomáticos con AAF, aunque esto no se observa en los estudios con una alta calidad metodológica.

1. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruzo I, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. *Lupus*. 2011; 20: 206-218.

Persistent antiphospholipid antibody (aPL) in asymptomatic carriers as a risk factor for future thrombotic events: a nationwide prospective study

Mustonen P, Lehtonen K, Javela K, Puurunen M. *Lupus*. 2014 [pii: 0961203314545410] [Epub ahead of print]

En relación con el ensayo anterior, los autores de este artículo evalúan el pronóstico de los pacientes que no cumplen criterios clínicos de SAF, pero sí los criterios de laboratorio. El objetivo primario del estudio era evaluar la incidencia de primer episodio trombótico en una cohorte. Para ello, los autores utilizaron el Register for Coagulation of the Finnish Red Cross Blood Service. En este registro se llevan a cabo de forma centralizada todos los estudios de laboratorio realizados en Finlandia, y se incluyen casi todos los individuos con AAF confirmados en Finlandia entre 1971 y 2009. La condición de inclusión en el registro era cumplir los criterios de laboratorio de SAF. De los 830 individuos del registro se incluyeron 720 mayores de 18 años que todavía estaban vivos y residían en Finlandia. Se recogió información sobre la historia de episodios trombóticos, la gestación y sus complicaciones, así como del estado gene-

ral de salud, la medicación y los factores de riesgo de trombosis conocidos. También se recogieron datos sobre la duración y el tipo de terapia antitrombótica: AAS, warfarina o heparina. Un total de 484 pacientes (67,2%) respondió a la encuesta, identificándose 119 individuos portadores de AAF sin episodios trombóticos asociados. El tiempo medio de seguimiento fue de 9,5 años (media de 7,5). La media de edad era de 35 años (rango: 10-70). Un total de 106 (895) eran mujeres. Durante el seguimiento, 9 pacientes (7,6%) presentaron un episodio trombótico. La tasa de incidencia de trombosis (arterial o venosa) fue de 0,8/100 pacientes-año. La trombosis venosa fue el primer episodio trombótico en 6 de los 9 casos (trombosis venosa profunda [TVP] y tromboembolia pulmonar). La tasa de incidencia de TVP fue de 0,6/100 pacientes-año. La trombosis arterial (2 infartos de miocardio y 1 accidente isquémico transitorio) fue el primer episodio trombótico en 3 pacientes, con una tasa de incidencia de 0,3/100 pacientes-año. El 61% de los pacientes tenía una enfermedad autoinmune; la más frecuente era el LES (44/119). Todos los individuos que desarrollaron episodios (9/9) tenían una enfermedad autoinmune. El 39% (45/119) de los pacientes habían recibido profilaxis a largo plazo con AAS, y sólo uno de ellos presentó un episodio trombótico, aunque la profilaxis a largo plazo con AAS no se asoció estadísticamente a una reducción del riesgo de trombosis. Un 74,5% (79/119) de las mujeres tuvo un embarazo durante el seguimiento, y un 20% (16/79) desarrolló complicaciones relacionadas con el embarazo. La tasa anual de incidencia en las pacientes con un solo AAF positivo fue similar a la de la población general; sin embargo, los pacientes con doble o triple positividad tenían tasas 2 veces mayores. Los autores concluyeron que la doble o triple positividad para AAF es un factor de riesgo de presentar un episodio trombótico, sobre todo en los pacientes con una enfermedad autoinmune. El estudio tiene algunas limitaciones: los datos de episodios trombóticos están basados en una encuesta y no fueron confirmados con la historia clínica; hubo una tasa de respuesta de sólo un 67%.

Impaired response or insufficient dosage? Examining the potential causes of "inadequate response" to allopurinol in the treatment of gout

Stamp LK, Merriman TR, Barclay ML, Singh JA, Roberts RL, Wright DF, et al. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 [pii: S0049-0172(14)00077-8] [doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.007] [Epub ahead of print]

Desde hace décadas el alopurinol es el fármaco hipouricemiente más disponible. Las dosis aprobadas en su fi-

cha técnica en España permiten la prescripción de hasta 900 mg/día, aunque es infrecuente que se prescriban dosis superiores a 300 mg/día en la práctica clínica. Sin embargo, muchos pacientes tratados con alopurinol no alcanzan las cifras diana de uricemia indicadas en las guías. En el estudio FACT, sólo un 21% de los pacientes que tomaban alopurinol en dosis de 300 mg/día alcanzó el objetivo terapéutico marcado (<6 mg/dL).

En este estudio se revisan los potenciales motivos por los que los pacientes en tratamiento con alopurinol no alcanzaron los objetivos terapéuticos. Las principales causas de respuesta inadecuada a alopurinol son la baja adhesión y la utilización de dosis insuficientes. Asimismo, los autores revisan los posibles mecanismos por los que se puede producir una resistencia parcial: disminución de la conversión de alopurinol a oxipurinol, excreción renal aumentada de oxipurinol y alteración en la estructura y/o función de la xantino-oxidasa. Los autores concluyen que la respuesta inadecuada a alopurinol es muy común en los pacientes con gota. Afirman que el conocimiento de los distintos mecanismos es importante para la toma de decisiones terapéuticas por parte de los clínicos, por lo que establecen un algoritmo para el manejo de esta respuesta inadecuada.

Up-titration of allopurinol in patients with gout

Jennings CG, Mackenzie IS, Flynn R, Ford I, Nuki G, De Cateri, et al. *Semin Arthritis Rheum.* 2014; 44(1): 25-30

El estudio FAST es un ensayo multicéntrico en fase de desarrollo, cuyo objetivo es evaluar la seguridad cardiovascular de febusostat y alopurinol (objetivo de reclutamiento: 5.706 pacientes). Los pacientes incluidos deben estar tomando alopurinol y se requiere un ajuste de la dosis de este fármaco por protocolo hasta alcanzar el objetivo terapéutico de las guías EULAR antes de la asignación aleatoria de los pacientes a recibir alopurinol o febusostat. Los criterios de inclusión eran: edad >60 años, presentar hiperuricemia sintomática (diagnóstico clínico) y, al menos, un factor de riesgo cardiovascular. Tras el cribado inicial, si el paciente presentaba cifras de uricemia mayores de 6 mg/dL, se aumentaba la dosis del fármaco a razón de 100 mg (dosis máxima: 900 mg/día), hasta lograr el objetivo terapéutico de uricemia <6 mg/dL.

En este estudio se presentan los datos antes de la aleatorización de los primeros 400 pacientes incluidos. De estos 400 pacientes, 144 (36%) tenían niveles de uricemia >6 mg/dL en el momento del cribado, por lo que

precisaron titulación de alopurinol hasta alcanzar el objetivo terapéutico. Los pacientes que precisaron titulación eran, en su mayoría, varones ($p=0,002$), presentaban un mayor índice de masa corporal ($p=0,026$), tenían mayores niveles de ingesta alcohólica ($p<0,05$), estaban recibiendo diuréticos ($p=0,05$) y estaban tomando dosis más bajas de alopurinol ($p=0,005$), respecto a los pacientes que no precisaron titulación. Las dosis más frecuentemente empleadas fueron 100 mg (31%) y 300 mg (51%). El 67% (129 pacientes) de los que estaban recibiendo la dosis de 100 mg precisaron titulación, frente al 16% (203 pacientes) de los que seguían una pauta de tratamiento de 300 mg. Un 97% de los pacientes alcanzó los objetivos terapéuticos de las guías EULAR, sólo 5 no alcanzaron cifras por intolerancia a dosis altas, y 2 tenían niveles de uricemia de 6 mg/dL. No se observaron efectos adversos durante la titulación y ningún paciente interrumpió la toma de alopurinol durante la titulación de dosis. Los autores indican que la titulación de alopurinol es efectiva para alcanzar el objetivo terapéutico y que uno de los factores más significativos sobre los niveles basales de urato fue la dosis de alopurinol que recibían. Asimismo, no se observaron efectos adversos durante la titulación. Las conclusiones que podemos obtener de este estudio son limitadas, ya que se trata de una muestra muy pequeña; no obstante, es interesante observar que con la titulación adecuada es factible alcanzar el objetivo terapéutico indicado en las guías EULAR, sin observarse efectos adversos. Los datos finales del estudio FAST nos proporcionarán una visión global sobre este aspecto.

Treatment of proliferative lupus nephritis: a systematic review and network metaanalysis

Tian SY, Feldman BM, Beyene J, Brown PE, Uleryk EM, Silverman ED. *J Rheumatol.* 2014; 41(10): 1.998-2.007 [doi: 10.3899/jrheum.140050] [Epub 2014 Sep 15]

Aproximadamente un 35% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico presenta nefritis lúpica (NL), manifestándose en más del 60% durante los primeros 10 años de la enfermedad. El pronóstico y el tratamiento dependen, en gran medida, del tipo histológico. Un factor muy importante en el desarrollo de enfermedad renal crónica es el fallo de la terapia de inducción, por lo que ésta es crucial en el pronóstico a largo plazo de estos pacientes.

Con el objetivo de valorar cuál es la terapia de inducción con más probabilidad de lograr la remisión en los pa-

cientes con NL proliferativa (NLP), así como determinar la probabilidad de remisión en los primeros 6 meses de tratamiento, los autores realizaron una revisión sistemática con metaanálisis. Entre los criterios de inclusión, se requería que los pacientes, en edad adulta o pediátrica, hubieran sido diagnosticados de NLP en los 6 meses previos a la aleatorización y con biopsia de clase III o IV de la Organización Mundial de la Salud (III/IV o IV/V). Los autores realizaron una búsqueda sistemática en MEDLINE (1946-julio de 2011) y Embase (1947-2012). El objetivo primario elegido fue la remisión por creatinina (normal o dentro del 15% del rango de normalidad) y el objetivo secundario fue la remisión de proteinuria (dentro del rango de normalidad o <500 mg por $1,73$ m² de superficie corporal). Se incluyeron 12 estudios. El metaanálisis demuestra que micofenolato (MMF) y tacrolimus (TAC) son superiores a ciclofosfamida (CFA) o azatioprina (AZT) en el tratamiento de inducción de la NLP en adultos, aunque los datos son insuficientes para ser concluyentes. La mayor probabilidad de inducir remisión por creatinina fue con TAC (56%), frente a MMF (51%) y CFA (37%). Lo mismo ocurría con la remisión por proteinuria: TAC

(41%) MMF (34%), CFA (26%) y AZA (10%). Pocos estudios usaron las dos medidas conjuntamente para permitir una comparación entre tratamientos o determinar la probabilidad de inducir remisión. Sin embargo, a pesar de los datos obtenidos, se debe tener en cuenta que la mayoría de los estudios que usaron TAC se habían realizado en Asia, por lo que la comparación podría estar sesgada debido a la distinta severidad de los pacientes incluidos. Por otra parte, la probabilidad de remisión a los 6 meses fue de un 50 y un 40% para la remisión por creatinina o proteinuria, respectivamente, por lo que los autores sugieren que el periodo de inducción no es lo bastante largo; probablemente, con periodos más largos de inducción el porcentaje de remisiones sería mayor. Como limitaciones del estudio, los autores indican el reducido número de ensayos clínicos aleatorizados obtenidos, así como el pequeño número de participantes (excepto en los ensayos con MMF y CFA). Asimismo, la seguridad es un factor importante a la hora de elegir el tratamiento, y en este metaanálisis no se ha analizado. También es importante la etnia, tanto en la respuesta como en las manifestaciones clínicas.

formación

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Comentarios sobre las recomendaciones EULAR para el manejo de la artritis reumatoide con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, sintéticos y biológicos: actualización 2013

F.M. Francisco Hernández

Sección de Reumatología. Hospital Universitario de Gran Canaria «Dr. Negrín». Las Palmas de Gran Canaria

RESUMEN

Las recomendaciones de la European League Against Rheumatism (EULAR) 2013 comprenden 3 principios básicos y 14 recomendaciones en el manejo del paciente con artritis reumatoide (AR). Se llama la atención sobre el papel de la decisión compartida entre el paciente y el reumatólogo en el manejo de la AR. También se destaca que el objetivo del tratamiento es conseguir la remisión o, en su defecto, la baja actividad de la enfermedad; de ahí la importancia de la monitorización frecuente y la utilización de índices compuestos. El grupo de trabajo incide en la importancia del tratamiento precoz con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), en monoterapia o combinados, mejor asociados a glucocorticoides. Se establece que todos los agentes biológicos (excepto anakinra) son igual de efectivos y seguros, y que se pueden utilizar en caso de fallo o intolerancia a los FAME convencionales. También se hace referencia a los fármacos biosimilares y a tofacitinib.

PALABRAS CLAVE

Artritis reumatoide, recomendaciones EULAR 2013, fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad biológicos (FAME), FAME convencionales.

ABSTRACT

The EULAR 2013 recommendations comprise 3 basic principles and 14 recommendations for the management of patients with rheumatoid arthritis (RA). Attention is drawn to the role of shared decision-making between the patient and the rheumatologist in managing RA. It is also emphasised that the aim of treatment is to attain remission or, failing this, low activity, hence the importance of frequent monitoring and the use of compound indices. The working party called attention to the importance of early treatment with disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), in monotherapy or combined, ideally associated with glucocorticoids. They established that all biological agents (except anakinra) are equally effective and safe and can be used in cases of failure or intolerance of conventional DMARDs. They also refer to biosimilar drugs and tofacitinib.

KEYWORDS

Rheumatoid arthritis, EULAR 2013 recommendations, biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), conventional DMARDs.

Las recomendaciones de la European League Against Rheumatism (EULAR) 2013 surgen tras un intento de resolver las discrepancias entre los reumatólogos respecto a las estrategias de tratamiento de la artritis reumatoide (AR), reconocidas en una encuesta realizada en un reciente Congreso Anual Europeo de Reumatología¹. Así surge este consenso sobre recomendaciones para el manejo de la AR con fármacos antirreumáticos modificadores de la

enfermedad, sintéticos y biológicos (FAMEs y FAMEb, respectivamente).

La actualización de 2013 de las recomendaciones EULAR² fue desarrollada por un grupo de trabajo de 33 miembros procedentes de 11 países europeos y de Estados Unidos, entre los que había 24 reumatólogos, 3 residentes, 4 pacientes, 1 especialista en enfermedades infecciosas

Correspondencia: F.M. Francisco Hernández. Sección de Reumatología. Hospital Universitario de Gran Canaria «Dr. Negrín». Barranco de la Ballena, s/n. 35010 Las Palmas de Gran Canaria. Correo electrónico: ffraser@gmail.com

F.M. Francisco Hernández

y 1 economista en salud. Las recomendaciones se basaron en su mayoría en tres revisiones sistemáticas de la literatura (RSL) sobre eficacia y seguridad de FAMEs, FAMEb y glucocorticoides (GC). La evidencia presentada fue discutida y resumida por los expertos después de un proceso de consenso y votación. Se obtuvieron los niveles de evidencia y grados de recomendación, y se determinaron los niveles de acuerdo (fuerza de la recomendación). Se desarrollaron 3 principios básicos y 14 recomendaciones (en lugar de las 15 recomendaciones de 2010)³. La mayor parte de las recomendaciones tienen un alto nivel de evidencia; éstas recibieron la gran mayoría de votos y un alto grado de recomendación, y muy pocas corresponden a opinión de expertos (tabla 1). Con estas recomendaciones se elabora un algoritmo de manejo de la AR.

Las recomendaciones están destinadas a ayudar e informar a los reumatólogos, pacientes, administradores de hospitales, representantes de organismos de seguridad social, autoridades reguladoras y funcionarios del gobierno sobre el manejo de la AR con FAMEs, GC y FAMEb.

Se hace referencia a la utilización de índices compuestos: Clinical Disease Activity Index (CDAI), Disease Activity Score basado en 28 articulaciones (DAS-28) o Simplified Disease Activity Index (SDAI) para las definiciones de remisión, baja actividad o AR activa.

Los principios generales actuales se centran más en el paciente que las recomendaciones de 2010, por la toma de decisiones compartidas entre reumatólogos y pacientes, informando de los riesgos de la AR, los objetivos terapéuticos, los pros y los contras de los tratamientos, y el apoyo a las preferencias personales. Se destaca que el reumatólogo es el especialista encargado del manejo del paciente con AR y que debe vigilar el gasto generado por el tratamiento de esta enfermedad; asimismo, se menciona a otros profesionales involucrados en su manejo o a un equipo multidisciplinario sobre el tratamiento de esta enfermedad y sus complicaciones.

De las recomendaciones de 2010 se eliminaron 3 ítems (números 10, 11 y 14) y se añadieron 2 nuevas recomendaciones. Las principales diferencias se mencionan en las sucesivas recomendaciones:

1. Sigue considerándose que el tratamiento con FAME se comenzará tan pronto como se realice el diagnóstico de AR (se omite FAME «sintético» para resaltar la naturaleza genérica de esta recomendación, el diagnóstico y el tratamiento precoz); de ahí la importancia de los nuevos criterios de clasificación EULAR-ACR⁴.

2. El ítem 2 de las recomendaciones de 2010 se dividió en dos (ítems 2 y 3). El objetivo del tratamiento en cada paciente deberá ser conseguir la remisión o la baja actividad de la enfermedad (sobre todo en la AR establecida). Se define remisión como un índice DAS-28 <2,6.

3. La monitorización debe ser frecuente en la enfermedad activa (cada 1-3 meses); si a los 3 meses de comenzar el tratamiento no hay mejoría o si no se consiguen los objetivos tras los 6 primeros meses (en lugar de los 3 meses de la recomendación de 2010), se deberá ajustar el tratamiento.

4. El metotrexato (MTX) deberá ser parte de la primera estrategia de tratamiento en los pacientes con AR activa (este enunciado no se modificó). El MTX continúa siendo un pilar en el tratamiento de la AR, muy eficaz en monoterapia o combinado con GC, FAMEs convencionales (FAMEsc) y FAMEb⁵. Se reconoce que el máximo efecto del MTX se consigue después de 4-6 meses. Se considera que la dosis óptima (25-30 mg/sem con reemplazo de folato, o menos en caso de efectos adversos) se debe mantener, por lo menos, 8 semanas.

5. En los casos de contraindicación de MTX (o intolerancia precoz), se deberá considerar la leflunomida o la sulfasalazina como parte de la (primera) estrategia de tratamiento (a diferencia de la recomendación de 2010, se excluyen las sales de oro parenteral, la azatioprina, la ciclosporina y la ciclofosfamida, reservadas para situaciones muy especiales). Se pueden utilizar combinados con FAMEb. La cloroquina y la hidroxicloroquina se utilizan en combinación para el tratamiento de la AR, o en monoterapia en casos de actividad muy leve.

6. En los pacientes nunca tratados con FAME, se pueden usar FAMEsc en monoterapia o combinados con o sin GC (en las recomendaciones de 2010 se daba preferencia a su uso en monoterapia, con o sin GC). El tratamiento combinado con FAMEcs debe incluir el MTX, ya que otras combinaciones no se han estudiado suficientemente.

7. Las dosis bajas de GC se deberán considerar como parte de la estrategia inicial de tratamiento (en combinación con uno o más FAMEsc) durante un máximo de 6 meses, retirándose tan rápido como sea clínicamente posible (no recogido en las recomendaciones de 2010). Sin embargo, sólo el 73% de los miembros aprobaron este ítem (el porcentaje más bajo de todas las recomendaciones), aunque el nivel de acuerdo (fuerza de la recomendación) fue bastante alto (con una media de 8,9).

Tabla 1. Actualización 2013 de las recomendaciones de la EULAR

Principios generales	NE ^a	GR ^a
A. El tratamiento de los pacientes con AR deberá conseguir los mejores cuidados y basarse en una decisión compartida entre el paciente y el reumatólogo	na	na
B. Los reumatólogos son los especialistas que deberán atender primariamente a los pacientes con AR	na	na
C. La AR genera altos costes individuales, sociales y médicos, que el reumatólogo deberá tener en cuenta para el manejo de la enfermedad	na	na
Recomendaciones		
1. El tratamiento con FAME se comenzará tan pronto como se realice el diagnóstico de AR	1a	A
2. El objetivo del tratamiento en cada paciente deberá ser conseguir la remisión o baja actividad de la enfermedad	1a	A
3. La monitorización debe ser frecuente en la enfermedad activa (cada 1-3 meses); se deberá ajustar el tratamiento si a los 3 meses de comenzar la terapia no hay mejoría o si no se consiguen los objetivos a los 6 meses	2b	B
4. El MTX deberá ser parte de la primera estrategia de tratamiento en los pacientes con AR activa	1a	A
5. En los casos de contraindicación de MTX (o intolerancia precoz), se deberá considerar la leflunomida o sulfasalazina como parte de la (primera) estrategia de tratamiento	1a	A
6. En los pacientes nunca tratados con FAME, independientemente de añadir glucocorticoides, se pueden usar FAMEsc en monoterapia o combinados	1a	A
7. Las dosis bajas de glucocorticoides se deberán considerar como parte de la estrategia inicial de tratamiento (en combinación con uno o más FAMEsc) durante un máximo de 6 meses, retirándose tan rápido como sea clínicamente posible	1a	A
8. Si no se consigue el objetivo terapéutico con el primer FAME, en ausencia de factores de mal pronóstico considerar cambiar a otro FAMEsc, y si hay factores de mal pronóstico considerar añadir un FAMEb	5	D
9. En los pacientes con respuesta insuficiente al MTX y/u otros FAMEsc, con o sin glucocorticoides, se deberá iniciar FAMEb (inhibidores del TNF*, abatacept o tocilizumab**) con MTX	1b	A
10. Si ha fracasado un primer FAMEb, los pacientes deberán ser tratados con otro FAMEb; si un primer inhibidor del TNF ha fracasado, los pacientes pueden recibir otro inhibidor del TNF* u otro biológico con otro modo de acción	1a	A
11. El tofacitinib se puede considerar después de que hayan fracasado los tratamientos biológicos	1b	A
12. Si un paciente está en remisión permanente después de suspender los glucocorticoides, se puede considerar suspender [†] el FAMEb [§] , en especial si este tratamiento está combinado con un FAMEsc	2b	B
13. En los casos de remisión mantenida a largo plazo, se deberá considerar la reducción cuidadosa de la dosis del FAMEsc como una decisión compartida entre el paciente y el médico	4	C
14. Cuando se necesite ajustar el tratamiento, se deberán tener en cuenta otros factores aparte de la actividad de la enfermedad, como la progresión del daño estructural, las comorbilidades y las cuestiones de seguridad	3b	C

^aNiveles de evidencia (NE) y grados de recomendación (GR) basados en las recomendaciones del Oxford Center for Evidence-Based Medicine.

* Inhibidores del TNF: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, biosimilares.

** Historia de linfoma, enfermedad desmielinizante, contraindicación para quimioprofilaxis de tuberculosis latente.

† Por «suspender» se entiende reducción de dosis o prolongación del intervalo entre dosis.

§ La mayoría de los datos disponibles son para los anti-TNF, pero se asume que la reducción de dosis o prolongación del intervalo entre dosis es también pertinente para otros fármacos biológicos con otro modo de acción.

AR: artritis reumatoide; EULAR: European League Against Rheumatism; FAME: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; FAMEb: FAME biológicos; FAMEsc: FAME sintéticos convencionales; MTX: metotrexato; na: no aplicable; TNF: factor de necrosis tumoral.

8. Si no se consigue el objetivo terapéutico con el primer FAME, en ausencia de factores de mal pronóstico hay que considerar cambiar a otro FAMEsc, y si hay factores de mal pronóstico añadir un FAMEb. La recomendación se basa en la opinión de los expertos.

9. En los pacientes con una respuesta insuficiente al MTX y/u otros FAMEsc, con o sin GC, se deberá iniciar FAMEb (inhibidores del factor de necrosis tumoral [TNF], abatacept o tocilizumab, y en determinadas circunstancias, rituximab) con MTX. Se cambian algunos aspectos impor-

F.M. Francisco Hernández

tantes: se reitera que el tratamiento con FAMEb deberá iniciarse cuando no se consigue el objetivo terapéutico después de 6 meses de tratamiento con FAMEsc (o ausencia de mejoría a los 3 meses), no se le otorga preferencia a uno sobre otro, se recomienda el tratamiento combinado de FAMEb y MTX u otro FAMEsc, sobre todo con anti-TNF, abatacept y rituximab (parece que el tocilizumab en monoterapia es superior al MTX u otro FAMEsc), y el rituximab, en ciertas situaciones (historia reciente de linfoma, tuberculosis latente con contraindicación para la quimioprofilaxis, vivir en una región endémica de tuberculosis o presentar una historia previa de enfermedad desmielinizante), se puede considerar como un FAMEb de primera línea. También se consideran los biosimilares dentro de los FAMEb.

Desaparece la recomendación de 2010 de «considerar la combinación de MTX y FAMEb en los pacientes nunca tratados con FAME y con factores de mal pronóstico»; esta opción sólo se recomienda en situaciones excepcionales, para evitar sobretratamientos.

10. Si ha fracasado un primer FAMEb, los pacientes deberán tratarse con otro FAMEb; si un primer inhibidor del TNF ha fracasado, los pacientes pueden recibir otro inhibidor del TNF u otro biológico con otro modo de acción. No se recogen preferencias por el FAMEb (a diferencia de las recomendaciones de 2010), porque no se dispone de evidencia suficiente de que existan diferencias en eficacia y seguridad entre ellos.

11. El tofacitinib se puede considerar después de que hayan fracasado los tratamientos biológicos (es una nueva recomendación), pero no se especifica su posicionamiento exacto (opinión de expertos).

12. Si un paciente está en remisión permanente después de suspender los GC, se puede considerar suspender el FAMEb, en especial si este tratamiento está combinado con un FAMEsc. Es importante recalcar que antes de reducir el FAMEb deben haberse suspendido los GC. Se disponía de más información que en las recomendaciones de 2010.

13. En los casos de remisión mantenida a largo plazo, se deberá considerar la reducción cuidadosa de la dosis del FAMEsc como una decisión compartida entre el paciente y el médico (sin modificaciones). Se refiere sólo a los pacientes en los que los GC, si se utilizaron, ya se han suspendido y/o se ha alcanzado y se mantiene el objetivo te-

rapéutico, o a los pacientes en que los FAMEb se han suspendido con éxito.

14. Cuando se necesita ajustar el tratamiento, deben considerarse otros factores aparte de la actividad de la enfermedad, como la progresión del daño estructural, las comorbilidades y las cuestiones de seguridad (sin modificaciones).

Comparada con la actualización de 2012 de las recomendaciones ACR del manejo de la AR⁶, la actualización de la EULAR es de naturaleza más general y evita la discusión de casos individuales, se centra menos en aspectos de seguridad (que están recogidos en las RSL), hace mención a los GC, no tiene en cuenta la minociclina, no aboga por el uso de FAMEb en monoterapia como parte de la estrategia inicial de tratamiento, sitúa el tocilizumab al mismo nivel que otros FAMEb, y también discute el uso del tofacitinib y los fármacos biosimilares.

Esta actualización de las recomendaciones EULAR para el manejo de la AR debería ser de obligada lectura para los reumatólogos, ya que aclara, concreta y optimiza la posición de los FAMEs, los GC y los FAMEb.

Bibliografía

1. Schoels M, Aletaha D, Smolen JS, Bijlsma JW, Burmester G, Breedveld FC, et al. Follow-up standards and treatment targets in rheumatoid arthritis (RA): results of a questionnaire at the EULAR 2008. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 575-578.
2. 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.* 2014; 73: 492-509.
3. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 964-975.
4. Radner H, Neogi T, Smolen JS, Aletaha D. Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73: 114-123.
5. Gaujoux-Viala C, Nam J, Ramiro S, Landewé R, Buch MH, Smolen JS, 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.
6. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, 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.* 2012; 64: 625-639.

práctica clínica

PREGUNTAS FRECUENTES

¿Cómo se puede tratar la artrosis de los dedos de las manos que no responde a la terapia habitual analgésica/antiinflamatoria?

M.ºG. Bonilla

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario «La Paz». Madrid

La artrosis u osteoartritis (OA) es la segunda causa de incapacidad permanente después de las enfermedades cardiovasculares. Las manos son una de las localizaciones más frecuentes, cuya afección podemos dividir en varios subgrupos según su presentación: 1) afectación de las articulaciones interfalángicas (IF) proximales o distales, conocida como nódulos de Bouchard y Heberden, respectivamente (figura 1); 2) afectación de la articulación trapeciometacarpiana (TMC), o rizartrosis, y 3) artrosis erosiva. Su síntoma principal es el dolor, que se acompaña de rigidez, disminución de la fuerza de prensión y pérdida del grado de movimiento, lo que conlleva en ocasiones una incapacidad funcional que dificulta la realización de las actividades diarias (tabla 1). Con el tratamiento habitual, a base de analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE), en muchas ocasiones no se obtienen los resultados deseados y persisten los síntomas. Hay pocos ensayos de alta calidad publicados sobre el tratamiento de la artrosis de las manos.

En nuestra práctica diaria el tratamiento óptimo de la OA de las manos debe ser individualizado. Tenemos que tener en cuenta varios factores: localización, subtipo (nodal, erosiva), intensidad del dolor, presencia de inflamación, severidad del cambio estructural, grado de discapacidad, repercusión en la calidad de vida, comorbilidades asociadas y tratamientos concomitantes. El tratamiento más adecuado requiere una combinación de medidas farmacológicas y no farmacológicas. Entre estas últimas, hay que recomendar evitar los factores mecánicos que pue-

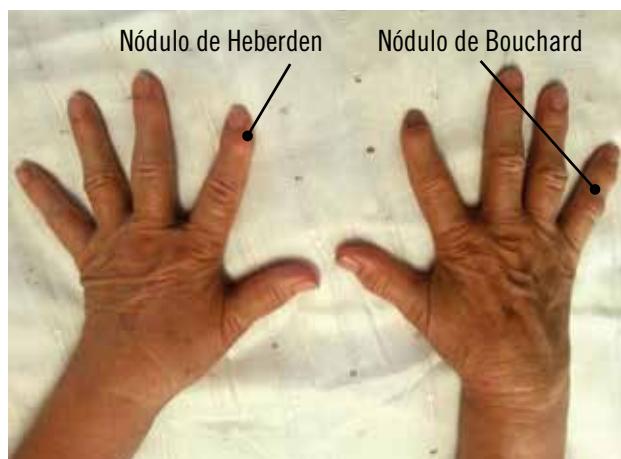


Figura 1. Artrosis en las manos

den influir de forma negativa en los síntomas y la evolución de la enfermedad, fomentar la realización de ejercicios que fortalezcan la musculatura intrínseca y aumenten la fuerza de prensión y amplitud de movimiento, y realizar terapia ocupacional. El uso de férulas nocturnas para la estabilización del pulgar y de férulas digitales en los dedos con subluxación o angulación ha demostrado tener eficacia, e incluso reducir la necesidad de cirugía en la articulación TMC. Otras medidas útiles son la aplicación de calor húmedo y los baños de parafina, así como el tratamiento con láser, que ha demostrado mejorar el grado de movilidad articular.

En cuanto al tratamiento farmacológico, en ausencia de respuesta a analgésicos y AINE, se han evaluado diferentes terapias. Además de los AINE tópicos, la aplicación de capsaicina en las manos ha demostrado, en diferentes

Correspondencia: M.º Gema Bonilla. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario «La Paz». Paseo de la Castellana, 261. 28042 Madrid. Correo electrónico: gemabonilla@ser.es

Tabla 1. Criterios del American College of Rheumatology para la clasificación de la artrosis de las manos

1. Dolor en la mano y rigidez durante la mayor parte de los días del mes previo
2. Engrosamiento de más de 2 estructuras óseas entre 10 articulaciones seleccionadas, segunda y tercera articulación IFP, segunda y tercera articulación IFD, y articulación trapeciometacarpiana de ambas manos
3. Tumefacción en 2 o menos articulaciones MCF
4. Engrosamiento de estructuras óseas en más de 2 articulaciones IFD
5. Deformidad de al menos 1 de 10 articulaciones seleccionadas, segunda y tercera IFP, segunda y tercera IFD, y trapeciometacarpiana de ambas manos

La afección debe cumplir los criterios 1-3 y uno de los dos últimos (4 o 5)
IFD: interfalángica distal; IFP: interfalángica proximal; MCF: metacarpofalángicas.

ensayos, su eficacia en la disminución del dolor. Las infiltraciones locales con corticoides en la articulación TMC y las IF proximales producen una disminución del dolor sólo de forma temporal, durante las primeras 4 semanas tras su realización. Las infiltraciones realizadas con ácido hialurónico en la TMC han demostrado respuestas satisfactorias con un efecto más duradero. Los fármacos condroprotectores y/o los SYSADOA (*symptomatic slow action drug osteoarthritis*) disponibles en la actualidad son el sulfato de glucosamina y el condroitín sulfato; del primero no existen ensayos realizados en OA de manos, mientras que el condroitín sulfato ha demostrado una disminución del dolor, una mejoría de la funcionalidad y un retraso en la progresión radiográfica, pero los datos son insuficientes como para generalizar su uso; una opción es utilizarlos durante 6 meses, y suspenderlos si la respuesta no es satisfactoria. Entre los fármacos sintéticos modificadores de la enfermedad, con indicación en otras artropatías, en ocasiones se han utilizado en la práctica clínica los antipalúdicos y el metotrexato (MTX) para la OA de manos. La hidroxiclороquina ha demostrado disminuir el dolor y la inflamación en varios estudios, aunque se trata de trabajos prospectivos, con un número reduci-

do de casos y de poca validez metodológica como para extraer conclusiones definitivas. Respecto al MTX, no existen ensayos clínicos. En cuanto a los fármacos biológicos utilizados en reumatología, el infliximab (IFX) redujo la incidencia de OA en las articulaciones IF distales en un estudio realizado en pacientes con artritis reumatoide. En otro estudio efectuado en 10 pacientes con OA de manos, la infiltración local con IFX en una mano, comparada con suero fisiológico en la contralateral, mostró un alivio del dolor espontáneo y del dolor a la presión a los 6 meses, resultados que continúan siendo estadísticamente significativos después de 1 año. En 2012 se publicó un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, que demostró que el adalimumab (ADA) es capaz de frenar la progresión del daño estructural en la OA erosiva de las articulaciones IF, aunque sólo en aquellas con erosiones y con derrame articular palpable. En un estudio reciente, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, realizado en pacientes con OA de manos resistente a analgésicos y AINE, el ADA no fue superior al placebo en cuanto a la disminución del dolor. En otro estudio, anakinra ha demostrado una mejoría en el dolor y la discapacidad global en 3 pacientes con OA erosiva severa. En definitiva, se necesitan más estudios para determinar el papel de los fármacos biológicos en el tratamiento de la OA primaria.

Bibliografía

- Altman RD, Alarcon G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 1.601-1.610.
- Altman RD. Pharmacological therapies for osteoarthritis of the hand. A review of the evidence. *Drugs Aging.* 2010; 27(9): 729-745.
- Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, et al. American College of Rheumatology. Recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res.* 2012; 64(4): 465-474.
- Martínez Pardo S, Castillo Vilella M. Artrosis erosiva de las manos. *Semin Fund Esp Reumatol.* 2012; 13(1): 8-14.
- Zhang W, Doherty M, Leeb BF, Alekseeva L, Arden NK, Bijlsma JW, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis.* 2007; 66: 377-388.

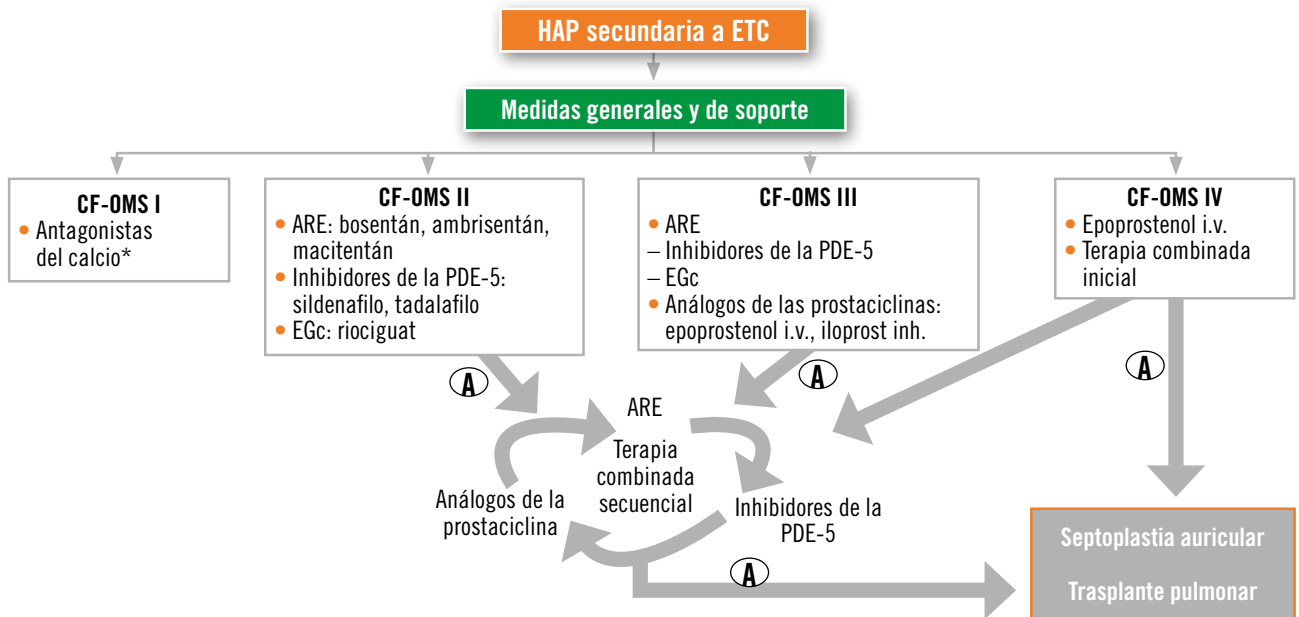
práctica clínica

ALGORITMO

Manejo clínico de la hipertensión pulmonar secundaria a colagenosis

F. Ortiz Sanjuan, J.A. Román Ivorra

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario y Politécnico «La Fe». Valencia



HAP: hipertensión arterial pulmonar; ETC: enfermedades del tejido conjuntivo; CF-OMS: clase funcional de la Organización Mundial de la Salud; ARE: antagonistas del receptor de endotelina; PDE-5: fosfodiesterasa-5; EGc: estimulador guanilato-ciclasa; i.v.: intravenoso; inh.: inhalado. *Indicados en HAP vasorreactivas. Ⓐ Ausencia de respuesta: progresión sintomática; disfunción del ventrículo derecho (clínica o ecocardiográfica); test de la marcha de los 6 minutos <380 m; elevación del BNP (péptido atrial natriurético tipo B).

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) secundaria se debe sospechar ante todo paciente con síntomas o diagnóstico de colagenopatía que presente disnea de origen no aclarado, prestando especial atención a la esclerodermia/esclerosis sistémica.

La HAP viene definida por un aumento de la presión arterial pulmonar media ≥ 25 mmHg en reposo evaluada por cateterismo cardiaco derecho.

Medidas generales y de soporte: evitar el embarazo, inmunización frente a gripe y neumococo, apoyo psicoso-

cial, evitar el ejercicio intenso, oxigenoterapia, antagonistas del calcio, diuréticos, digoxina, anticoagulación.

Bibliografía

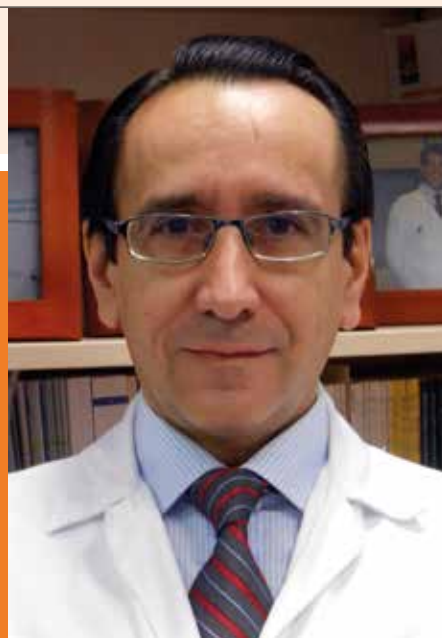
- Ahmed S, Palevsky HI. Pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: a review. *Rheum Dis Clin North Am.* 2014; 40(1): 103-124.
- Baldi F, Fuso L, Arrighi E, Valente S. Optimal management of pulmonary arterial hypertension: prognostic indicators to determine treatment course. *Ther Clin Risk Manag.* 2014; 10: 825-839.
- Galiè N, Palazzini M, Leci E, Manes A. Estrategias terapéuticas actuales en la hipertensión arterial pulmonar. *Rev Esp Cardiol.* 2010; 63(6): 708-724.

Correspondencia: J.A. Román Ivorra. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario y Politécnico «La Fe». Bulevar Sur, s/n. 46026 Valencia. Correo electrónico: roman_jan@gva.es

10 preguntas para...

José Luis Andreu

«El ámbito de actuación del reumatólogo son los procesos patológicos del sistema musculoesquelético y las enfermedades autoinmunes sistémicas»



– **¿Cuándo se creó la Comisión Nacional de Reumatología y con qué finalidad?**

– El Real Decreto 2015/1978 regula, en su artículo sexto, la creación y composición de las comisiones nacionales de las especialidades médicas, entre ellas la Comisión Nacional de Reumatología. La Comisión Nacional de Reumatología es un órgano colegiado asesor del Ministerio de Sanidad en los asuntos relacionados con la formación especializada en reumatología, dependiente de la Dirección General de Recursos Humanos.

– **¿Quiénes la componen y cómo se eligen sus miembros?**

– La Comisión Nacional de Reumatología está compuesta por 11 miembros: 2 residentes de reumatología elegidos mediante votación directa por todos los residentes, 4 reumatólogos nombrados por los departamentos de recursos humanos de las comunidades autónomas, 2 reumatólogos nombrados por el Ministerio de Educación, 2 reumatólogos nombrados por la SER y 1 reumatólogo nombrado por la Organización Médica Colegial. Estos miembros son los que eligen, mediante votación secreta, al presidente y al vicepresidente-secretario de la Comisión Nacional de Reumatología.

– **¿Cuáles son sus competencias y cómo es su funcionamiento habitual?**

– Las competencias de la Comisión Nacional de Reumatología vienen reguladas por la Ley de Ordenación de las Profesiones Sanitarias de 2003. Entre sus competencias se encuentran la elaboración del programa formativo de reumatología, el establecimiento de los criterios de evaluación de los residentes, así como de los criterios para la eva-

Dr. José Luis Andreu

Presidente de la Comisión Nacional de la Especialidad de Reumatología

José Luis Andreu es doctor en Medicina y reumatólogo. Desempeña su actividad profesional como jefe de sección en el Servicio de Reumatología del Hospital Universitario «Puerta de Hierro-Majadahonda» de Madrid. Es el responsable de las consultas monográficas de lupus eritematoso sistémico y de miopatías inflamatorias. Ha colaborado en la elaboración de la Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Reumatología (SER) para la artritis reumatoide, así como en los consensos SER sobre el uso de agentes biológicos en artritis reumatoide y sobre gestión de seguridad en pacientes tratados con agentes biológicos. Es investigador colaborador de RELESSER, un registro nacional de pacientes con lupus eritematoso sistémico seguidos en las unidades de reumatología de España. Asimismo, junto con la Dra. Fernández Castro, es investigador principal del proyecto SJÖGRENSER, un registro nacional de pacientes con síndrome de Sjögren primario seguidos en las unidades de reumatología de España. Es presidente de la Comisión Nacional de Reumatología y presidente electo de la SER. Es profesor asociado de reumatología en la Universidad Autónoma de Madrid y está acreditado por la ANECA para el cuerpo de profesor titular. Ha publicado más de 400 capítulos de libro y más de 120 artículos en revistas indexadas sobre diferentes aspectos de la práctica reumatológica y de la respuesta inmunitaria.

luación en el supuesto de nueva especialización, la propuesta de creación de áreas de capacitación específica, el establecimiento de los criterios para la evaluación de unidades docentes y formativas, informar sobre programas y criterios relativos a la formación continuada de los reumatólogos, especialmente los que se refieran a la acreditación, y la acreditación avanzada de profesionales en áreas funcionales específicas dentro del campo de la reumatología, o la participación en el diseño de los planes integrales dentro del ámbito de la reumatología.

»La Comisión Nacional de Reumatología se reunía 4 veces al año, pero en los últimos tiempos y debido a los ajustes presupuestarios se han sustituido las reuniones presenciales por el trabajo telemático, manteniéndonos en contacto a través del correo electrónico. Habitualmente tomamos las decisiones alcanzando un consenso mayoritario entre todos los miembros de la Comisión Nacional de Reumatología tras intensos y apasionantes intercambios de pareceres.

«Actualmente, y gracias a los nuevos criterios de acreditación desarrollados por la Comisión Nacional de Reumatología actual, todas las comunidades autónomas forman residentes en reumatología con la adecuada garantía de excelencia formativa»

– Según la normativa vigente, ¿cuál es el campo de actuación de la reumatología? ¿Cuáles son los requisitos legales de formación y entrenamiento necesarios para alcanzar el título de especialista?

– El ámbito de actuación de la reumatología viene legalmente definido por la guía formativa de la especialidad publicada en el BOE, en la orden ministerial SAS/2855/2009. En esencia, el ámbito de actuación del reumatólogo son los procesos patológicos del sistema musculoesquelético y las enfermedades autoinmunes sistémicas, excluidas las lesiones traumáticas y las terapias quirúrgicas, de las que se encargan nuestros compañeros traumatólogos. Los requisitos para alcanzar el título de reumatólogo vienen definidos exhaustivamente en dicha orden ministerial y son las comisiones de docencia de cada hospital docente las que deben juzgar si el médico residente ha alcanzado los objetivos docentes exigibles, con la inestimable colabora-

ción de los tutores, que son un protagonista fundamental del proceso formativo.

– ¿Cuántas unidades acreditadas para la formación en reumatología existen en nuestro país? ¿Con qué requisitos? ¿Cómo están distribuidas? ¿Qué capacidad formativa tienen? ¿Cuántas de estas plazas se están ofreciendo en los últimos años?

– Actualmente existen 59 plazas acreditadas en 47 centros. Los requisitos para la acreditación docente contemplan diferentes aspectos referentes al ámbito asistencial, docente, de investigación y de gestión de las unidades de reumatología que forman residentes. En la última convocatoria MIR sólo hubo financiación para 50 de las 59 plazas posibles, como consecuencia de nuevo de los ajustes sufridos por el sector público. Actualmente, y gracias a los nuevos criterios de acreditación desarrollados por la Comisión Nacional de Reumatología actual, todas las comunidades autónomas forman residentes en reumatología con la adecuada garantía de excelencia formativa que nuestra sociedad exige.

– Ante la existencia de zonas de atención y cuidados médicos limítrofes con otras especialidades, ¿considera bien definidas y estipuladas, por el marco legal vigente, las fronteras y límites formativos y de capacitación de la reumatología con dichas especialidades?

– En 2009, el BOE publicó la guía formativa de reumatología. Dicho documento define los conocimientos y las competencias que el futuro reumatólogo debe adquirir y, por tanto, define el ámbito competencial de la especialidad. La patología ósea metabólica, las enfermedades autoinmunes sistémicas o los procesos de dolor musculoesquelético generalizado, por citar las que quizá son las áreas de conocimiento en que existen más amenazas de que el paciente no pueda acceder al especialista específicamente entrenado en su evaluación y manejo, aparecen explícitamente contempladas en dicha guía formativa oficial.

– ¿Se atiende desde la Comisión que usted preside alguna labor orientativa sobre las necesidades de conocimiento en reumatología en la formación de los especialistas en medicina familiar y comunitaria?

– La guía formativa de medicina familiar y comunitaria es elaborada por la comisión nacional correspondiente. Por supuesto que la Comisión Nacional de Reumatología está abierta a toda colaboración y asesoramiento que la Comisión Nacional de Medicina Familiar y Comunitaria nos proponga.

– **¿Cómo se contempla desde la Comisión que usted preside el desarrollo desde las universidades de programas de máster o posgrado?**

– La Comisión Nacional de Reumatología debe asesorar al Ministerio para asegurar que el especialista en formación consigue al final de su residencia una capacitación adecuada para ejercer, desde el primer minuto y sin necesidad de más formación, su labor de especialista en España. La aparición de programas de máster universitarios sobre diferentes aspectos de nuestra especialidad ayuda a profundizar en el conocimiento sobre enfermedades reumáticas a los licenciados y graduados en medicina que quieran acceder, previo pago de las no siempre ajustadas matrículas, a dichos másteres. Pero lo que la sociedad española debe tener claro es que un especialista vía MIR en reumatología no necesita de ningún título extra para ejercer su actividad con solvencia.

– **¿Existe una buena comunicación institucional entre la Comisión Nacional de Reumatología y la SER?**

– La comunicación y colaboración es excelente. Desde la independencia de actuación en sus diferentes ámbitos, ambas instituciones tienen muy clara la importancia de la formación MIR para asegurar a medio y largo plazo una asistencia reumatológica de calidad en nues-

tro país. La comunicación es fluida y la colaboración estrecha, en un ambiente de máxima cordialidad. Además, como he comentado anteriormente, la SER designa 2 de los 9 miembros de la Comisión Nacional de Reumatología.

– **Al llegar al periodo final de su mandato, ¿cuál sería su balance sobre su presidencia y los principales hitos alcanzados?**

– Durante la etapa que ahora termina hemos conseguido la publicación en el BOE de nuestra guía formativa; hemos modificado los criterios de acreditación de unidades docentes, abriendo el camino para que 7 nuevas unidades de reumatología puedan formar residentes; hemos elaborado un libro del residente que será de utilidad para supervisar y perfilar el itinerario formativo, y hemos puesto a punto un sistema de evaluación clínica objetiva y estructurada para valorar la excelencia de los residentes de cuarto año. Además, hemos sacado adelante el trabajo de convalidación de títulos extranjeros o de itinerarios formativos de residentes que se cambiaban de especialidad, entre otras labores, quizá más rutinarias. Han sido unos años muy enriquecedores. He contado con unos vocales de una categoría profesional, dedicación al trabajo y capacidad de innovación absolutamente espectaculares. Para ellos, mi máxima gratitud y afecto. ■

práctica clínica

IMAGEN COMENTADA

Deformidad del tabique nasal

E. Campoy Reolid

Unidad de Reumatología. Consorci Sanitari del Garraf. Hospital «Sant Camil». Sant Pere de Ribes (Barcelona)



Figura 1. Tomografía axial computarizada de senos con destrucción parcial del tabique y de la pared medial de los senos maxilares. Ocupación subtotal del seno maxilar

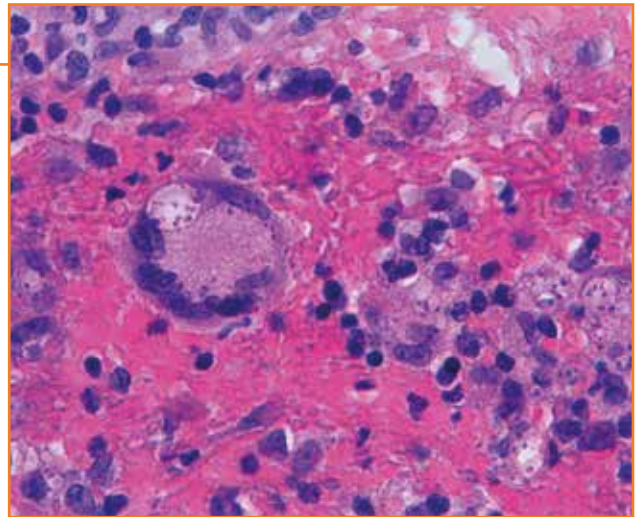


Figura 2. Cuerpo de Donovan (microorganismos intrahistiocitarios)

PREGUNTA

En relación con las imágenes que se presentan, ¿cuál de los siguientes diagnósticos cree más probable?

- Poliangeítis granulomatosa (granulomatosis de Wegener).
- Sarcoidosis nasal.
- Síndrome de granulomatosis-like inducido por cocaína.
- Leishmaniasis endonasal.
- Lepra endonasal.

Paciente de 78 años de edad controlada en la consulta de reumatología debido a una artritis psoriásica mutilante de más de 5 años de evolución. Siguió terapia con cloroquina, retirada por presentar toxicidad ocular, leflunomida, suspendida por presencia de diarreas, y metotrexato 12,5 mg a la semana con metilprednisolona (48 mg/día). Por falta de respuesta al tratamiento, se añadió adalimumab. Cuatro meses después del inicio de la terapia biológica acudió a la consulta con deformidad del tabique nasal. La paciente refería episodios de epistaxis, rinorrea con secreciones nasales mucopurulentas y lesiones costrosas de unos 4-5 años de evolución. Síndrome tóxico los 2-3 últimos años, con pérdida ponderal de unos 10 kg y lesiones maculares eritematosas generalizadas, algunas purpúricas, en miembros. Se determinaron los siguientes parámetros: velocidad de sedimentación globular de 23 mm/h, proteína C reactiva de 3,89 mg/L, hemoglobina de 9,9 g/L y hematocrito del 0,33%. Las funciones renal y hepática estaban conservadas; las cifras de p-ANCA eran de 1/40; el sedimento de orina era normal. Ante la sospecha de vasculitis granulomatosa se suspendió el adalimumab.

Correspondencia: E. Campoy Reolid.
Correo electrónico: ecampoyreolid@yahoo.es

La tomografía computarizada de senos mostró destrucción parcial del tabique y de la pared medial de los senos maxilares, así como una ocupación parcial de los senos paranasales, subtotal del seno maxilar derecho y la pared del izquierdo hasta los orificios meatales, del seno frontal derecho y los senos etmoidales (figura 1).

La biopsia cutánea permitió observar una dermatitis perivascular e intersticial, con presencia de eosinófilos (lesiones cutáneas de púrpura senil/cortisónica).

En la biopsia de la mucosa nasal se apreciaron fragmentos con áreas ulceradas con depósitos de fibrina, con un infiltrado inflamatorio denso de tipo mixto con linfocitos, histiocitos y células plasmáticas, con formación de granulomas epitelioides de medida variable. No se observó ninguna alteración de las estructuras vasculares. Las zonas de necrosis focal con leucocitoclasia y la presencia de microorganismos intrahistiocitarios (cuerpos de Donovan) eran compatibles con una leishmaniasis (figura 2). La reacción en cadena de la polimerasa de *Leishmania* de muestra endonasal fue positiva para *L. infantum/L. donovani*.

Con el diagnóstico de leishmaniasis endonasal (tras excluirse la afectación visceral generalizada), se suspendió el metotrexato y se instauró tratamiento con anfotericina B liposomal, en dosis de 3 mg/kg/día durante 5 días, repitiéndose dicha pauta al cabo de 1 mes. El tratamiento resolvió la clínica, pero la paciente volvió a presentar recidiva a los 2,5 años.

La leishmaniasis es una enfermedad endémica en más de 80 países, en áreas de América Central, Sudamérica y algunos países africanos. Puede ser cutánea (localizada o difusa), mucocutánea o visceral. Como enfermedad oportunista, su incidencia se ha incrementado en los últimos años debido al aumento de pacientes con inmunodepre-

sión secundaria a enfermedades crónicas, neoplasias, trasplantes e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. En los últimos años se han publicado varios casos de pacientes tratados con anti-TNF alfa que han sufrido leishmaniasis visceral y cutánea. Lo curioso de este caso es la afectación exclusivamente endonasal y sinusal, simulando una poliangeítis granulomatosa (granulomatosis de Wegener), y el resultado de la biopsia fue crucial para el diagnóstico. Probablemente, en este caso adalimumab podría haber reactivado una infección latente, puesto que la paciente presentaba síntomas previos al inicio, y tal vez volvió a recidivar debido a la persistencia de la inmunosupresión crónica (corticoterapia y enfermedad articular).

Bibliografía

- Bagalas V, Kioumis I, Argyropoulou P, et al. Visceral leishmaniasis infection in a patient with rheumatoid arthritis treated with etanercept. *Clin Rheumatol*. 2007; 26: 1.344-1.345.
- Bassetti M, Pizzorni C, Gradoni L, et al. Visceral leishmaniasis infection in a rheumatoid arthritis patient treated with adalimumab. *Rheumatology*. 2006; 45: 1.446-1.448.
- Fabre S, Gibert C, Lechiche C, et al. Visceral leishmaniasis infection in a rheumatoid arthritis patient treated with infliximab. *Clin Exp Rheumatol*. 2005; 23: 891-892.
- Hakimi S, Rivière S, Del Giudice P, et al. Localized cutaneous Leishmania due to *Leishmania infantum* in a patient treated with infliximab. *Dermatology*. 2010; 220: 63-65.
- Moltó A, Mateo L, Lloveras N, et al. Visceral leishmaniasis and macrophagic activation syndrome in a patient with rheumatoid arthritis under treatment with adalimumab. *Joint Bone Spine*. 2010; 77: 271-273.
- Mueller M, Fleischmann E, Grunke M, et al. Case report: relapsing cutaneous leishmaniasis in a patient with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Am J Trop Med Hyg*. 2009; 81 (1): 52-54.
- Schneider P, Bouaziz JD, Foulet F, et al. Leishmaniose cutanée multifocale à *Leishmania infantum* sous traitement par adalimumab. *Ann Dermatologie Vénérologie*. 2009; 136: 815-816.
- Tektonidou M, Skopouli F. Visceral leishmaniasis in a patient with psoriatic arthritis treated with infliximab: reactivation of a latent infection? *Clin Rheumatol*. 2008; 27: 541-542.

habilidades profesionales

GESTIÓN DEL CONOCIMIENTO

La Web 2.0 al servicio de la Reumatología (y II)

J. González de Dios

Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante. Universidad Miguel Hernández. Alicante.
Codirector de *Evidencias en Pediatría*

Recursos de la Web 2.0 en Reumatología

Recursos de difusión

Sindicación de contenidos (RSS)

La sigla RSS significa *really simple syndication* y es una manera de suscribirnos a páginas de Internet que están en constante movimiento (como blogs, revistas médicas o periódicos) para no tener que estar visitando cada página en particular y poderlas ver en un solo sitio. Ejemplos de RSS en Reumatología son: Rheumatology Oxford Journals (<http://rheumatology.oxfordjournals.org/>), y la especialidad Rheumatology de NEJM (<http://www.nejm.org/rheumatology>).

Agregadores

Es un lector o recopilador de contenidos (también conocido como agregador de noticias o lector de RSS), un tipo de software para suscribirse a fuentes de noticias en formatos RSS, Atom y otros derivados de XML, como RDF/XML.

Algunos agregadores populares son Netvibes, Bloglines, FeedReader, etc. Netvibes funciona como un servicio que actúa a modo de escritorio virtual personalizado.

PodCasts

El término surge como contracción de «iPod» y «broadcast» (transmisión). Es un archivo de audio. Ejemplos de PodCasts en Reumatología son: The Rheumatology PodCast (<http://therheumatologypodcast.com/>) y Mayo Clinic PodCast (<http://podcasts.mayoclinic.org/category/rheumatology/>).

La primera parte de este artículo se publicó en: *Reumatología Práctica*. 2013; 2(3): 62-63.

Correspondencia: J. González de Dios.
Prof. Manuel Sala, 6, 3.º A. 03003 Alicante.
Correo electrónico: javier.gonzalezdedios@gmail.com

VideoCasts

El término VideoCast es la evolución para referirse a emisiones multimedia, de audio y vídeo. Ejemplo de VideoCasts en Reumatología es: The Rheumatology Daily (<http://www.therheumatologydaily.com/>).

Recursos de colaboración

Wikis

Wikipedia tiene 10.000 millones de páginas vistas por mes, de las cuales el 96% corresponden a la Wikipedia y el resto a otros proyectos (Wiktionary, Wikibooks, etc.). Se confecciona de forma gratuita gracias a la colaboración de casi 100.000 contribuyentes (el 30% de los cuales son anónimos), y cada día se vuelcan 2.500 artículos nuevos. Los idiomas principales de Wikipedia son el inglés (54%), el japonés (10%), el alemán (8%), el español (6%) y el ruso (4%). Ejemplos de Wikis en Reumatología son: Medical Matters Wiki (<http://usabiomedmatters.wikidot.com/>) y WikiJournalClub (http://www.wikijournalclub.org/wiki/WikiJournal_Club:List_of_landmark_papers/Rheumatology#Rheumatoid_Arthritis).

Marcadores sociales

CiteUlike, Delicious y Diingo son repositorios de URL de sitios web interesantes o de documentos de todo tipo que estén publicados en la Red. Sigue el modelo de los llamados «favoritos» y los ordena gracias al uso de etiquetas (*tags*) y paquetes de etiquetas (*bundles*), muy útiles porque facilitan la búsqueda de materiales por palabra clave dentro del mismo portal. Es la vía por la que los usuarios identifican las páginas web más relevantes, para luego compartirlas con la comunidad virtual. Este mecanismo de marcación ha llevado a la creación del término «folksonomía».

Recursos multimedia

Alojamiento y sitio web para compartir vídeos

- **YouTube.** Es una plataforma que permite que los usuarios publiquen, vean y compartan vídeos propios. Se

contabilizan más de 4.000 millones de descargas de vídeos al día, y por cada minuto se suben alrededor de 60 horas de vídeo. Los idiomas más utilizados son el inglés (77% *clips*), el español (11%) y el francés (3%). Algunos ejemplos de vídeos YouTube en Reumatología son: Rheumatology (http://www.youtube.com/results?search_query=rheumatology&sm=1) y AmerColl Rheumatology (<http://www.youtube.com/user/AmerCollRheumatology>).

Alojamiento y sitio web para compartir fotografías

- Picasa, Flickr e Instagram son organizadores y visores de imágenes y una herramienta para editar fotografías digitales. Los más conocidos son Picasa (asociado a Google desde el año 2004), Flickr (asociado a Yahoo desde 2005) e Instagram (asociado a Facebook desde 2012). Ejemplo en Reumatología es: American College of Rheumatology (<http://www.flickr.com/photos/americancollegeofrheumatology/>).

Alojamiento y sitio web para compartir documentos

- **SlideShare.** Esta herramienta permite publicar presentaciones de diapositivas, documentos de texto, PDF y vídeos. Tiene alrededor de 30 millones de usuarios registrados y más de 70 millones de visitantes al mes. Fue lanzado en 2006 y adquirido por LinkedIn en 2012. Ejemplos de LinkedIn en Reumatología son: American College of Rheumatology (<http://www.linkedin.com/company/american-college-of-rheumatology>) y Rheumatology Current Research (<http://www.linkedin.com/in/rheumatology>).

El camino de la Web 3.0

En pleno auge de la denominada Web 2.0, comienza ya a hablarse de la Web 3.0, o lo que muchos denominan la Web semántica (aunque hoy en día no hay consenso acerca del término), y que se considera una evolución natural de la Web actual que permitirá que nuestro lenguaje natural pueda ser entendido por los llamados «agentes de software inteligentes». Estos programas serán capaces de integrar, compartir y encontrar la información más fácilmente que

en la actualidad, y lo harán según nuestras necesidades, a partir de la interpretación e interconexión de un mayor número de datos. Así, si formulamos la pregunta «quiero conocer los efectos secundarios de infliximab en los niños con artritis idiopática juvenil», el sistema nos devolverá unos resultados adaptados a esta pregunta, como si se la hubiéramos realizado a un especialista. Como es lógico, para lograr estos resultados en las búsquedas es necesaria la aplicación de la inteligencia artificial, es decir, de programas informáticos que emulen métodos de razonamiento análogos a los de los humanos.

Los ejemplos más conocidos de lo que se denomina Web 3.0 son RadarNetworks, que trata de explotar el contenido suministrado por los usuarios en las redes sociales, y el proyecto KnowItAll, desarrollado en la Universidad de Washington y financiado por Google, que pretende obtener información de usuarios de productos. En medicina, la Web 3.0 permitirá la creación de perfiles de interés personales que filtrarán la información y reducirán considerablemente el tiempo de búsqueda. Para que ello se produzca, es necesario que todos los documentos estén bien etiquetados con metadatos basados en lenguajes estandarizados, como por ejemplo el Unified Medical Language System, metatesauro que actualmente está desarrollando la National Library of Medicine de los Estados Unidos, productora de Medline. Otro ejemplo es el proyecto Quality Labelling of Medical Web Content Using Multilingual Information Extraction, que está asociando metadatos a las páginas web y seleccionando información sanitaria de confianza.

Bibliografía

- Coronado Ferrer S, Peset Macebo F, Ferrer Sapena A, González de Dios J, Alexandre Benavent R. Web 2.0 en medicina y pediatría (I). *Acta Pediatr Esp.* 2011; 69(1): 3-11.
- Coronado Ferrer S, Peset Macebo F, Ferrer Sapena A, González de Dios J, Alexandre Benavent R. Web 2.0 en medicina y pediatría (II). *Acta Pediatr Esp.* 2011; 69(2): 79-87.
- González de Dios J, Camino R, Ramos Lizana J. Uso de recursos de información bibliográfica y Web 2.0 por neuropediatras. *Rev Neurol (Barc).* 2011; 52: 713-719.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Cimzia 200 mg solución inyectable. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Cada jeringa precargada contiene 200 mg de certolizumab pegol en un ml. Certolizumab pegol es un fragmento Fab' de un anticuerpo humanizado recombinante contra el factor de necrosis tumoral α (TNF α) expresado en *Escherichia coli* y conjugado con polihexilenglicol (PEG). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Solución inyectable en jeringa precargada. Solución de clara o opalescente y de incolora o amarillenta. El pH de la solución es aproximadamente 4,7. **4. DATOS CLÍNICOS** **4.1 Indicaciones terapéuticas** **Artritis reumatoide** Cimzia en combinación con metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide (RA) activa de moderada a grave en pacientes adultos, cuando la respuesta a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES) incluyendo metotrexato, haya sido inadecuada. Cimzia puede administrarse en monoterapia cuando exista intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea adecuado. Cimzia ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular valorado radiográficamente y mejorar la función física, cuando se administra en combinación con metotrexato. **Espondiloartritis axial** Cimzia está indicado para el tratamiento de espondiloartritis axial activa grave en pacientes adultos, que comprenden: *Arthritis ankylosans (AS)* Adultos con espondilitis anquilosante activa grave que hayan tenido una respuesta inadecuada o son intolerantes a medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). **Espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de AS** Adultos con espondiloartritis axial activa grave sin evidencia radiográfica de AS pero con signos objetivos de inflamación por PCR y/o MRI elevado, que hayan tenido una respuesta inadecuada o son intolerantes a los AINEs. **Artritis psoriásica** Cimzia en combinación con MTX, está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en adultos, cuando la respuesta previa al tratamiento con FAMES haya sido inadecuada. Cimzia puede administrarse en monoterapia cuando exista intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea adecuado. **4.2 Posología y forma de administración** El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de los enfermedades para las cuales Cimzia está indicada. Debe entregarse una tarjeta de alerta especial a los pacientes. **Posología** **Dosis de carga** La dosis inicial recomendada de Cimzia para pacientes adultos es de 400 mg (administrado como 2 inyecciones subcutáneas de 200 mg cada una) en las semanas 0, 2 y 4. En artritis reumatoide y artritis psoriásica, durante el tratamiento con Cimzia se debe continuar utilizando MTX cuando sea apropiado. **Dosis de mantenimiento** **Artritis reumatoide** Después de la dosis de inicio, la dosis de mantenimiento recomendada de Cimzia para los pacientes adultos con artritis reumatoide es de 200 mg cada 2 semanas. Una vez se confirma la respuesta clínica, se puede considerar una dosis alternativa de mantenimiento de 400 mg cada 4 semanas. Durante el tratamiento con Cimzia se debe continuar utilizando MTX cuando sea apropiado. **Espondiloartritis axial** Después de la dosis de inicio, la dosis de mantenimiento recomendada de Cimzia para los pacientes con espondiloartritis axial es de 200 mg cada 2 semanas o 400 mg cada 4 semanas. **Artritis psoriásica** Después de la dosis de inicio, la dosis de mantenimiento recomendada de Cimzia para los pacientes adultos con artritis psoriásica es de 200 mg cada 2 semanas. Una vez se confirma la respuesta clínica, se puede considerar una dosis alternativa de mantenimiento de 400 mg cada 4 semanas. Durante el tratamiento con Cimzia se debe continuar utilizando MTX cuando sea apropiado. Para las indicaciones anteriores, los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza normalmente dentro de las 12 primeras semanas de tratamiento. La continuación del tratamiento debe ser cuidadosamente reconsiderada en pacientes que no hayan mostrado evidencia de beneficio terapéutico dentro de los primeros 12 semanas de tratamiento. **Dosis olvidada** Los pacientes que hayan olvidado una dosis deben ser advertidos de inyectarse la siguiente dosis de Cimzia tan pronto como la recuerden y continuar inyectándose las dosis siguientes como se les indicó originalmente. **Población pediátrica (<18 años)** No se ha establecido la seguridad y eficacia de Cimzia en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles. **Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)** No se necesita ajuste de dosis. No se observó ningún efecto de la edad en los análisis farmacocinéticos poblacionales. **Insuficiencia hepática y renal** Cimzia no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. No pueden hacerse recomendaciones de dosis. **Forma de administración** El contenido total de la jeringa precargada (1 ml) debe administrarse únicamente como inyección subcutánea. Las zonas adecuadas para la inyección incluyen el muslo o el abdomen. Tras un adecuado entrenamiento en la técnica de inyección, los pacientes pueden autoinyectarse este medicamento usando la jeringa precargada si su médico lo considera apropiado y con el seguimiento médico necesario. La jeringa precargada con protector de la aguja debe usarse solo por profesionales sanitarios. **4.3 Contraindicaciones** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Tuberculosis activa u otras infecciones graves como sepsis o infecciones oportunistas (ver sección 4.4). Insuficiencia cardíaca de moderada a grave (clases III/IV según la clasificación de la NYHA) (ver sección 4.4). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** **Infecciones** Los pacientes deben ser estrechamente vigilados para detectar signos y síntomas de infecciones incluyendo tuberculosis antes, durante y después del tratamiento con Cimzia. Debido a que la eliminación de Cimzia puede llevar hasta 5 meses, la vigilancia debe continuar a lo largo de todo este período (ver sección 4.3). El tratamiento con Cimzia no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas clínicamente importantes, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que estén controladas (ver sección 4.3). Los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras estén bajo tratamiento con Cimzia deben ser estrechamente vigilados. La administración de Cimzia debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección grave nueva, hasta que esté controlada. Los médicos deben tener precaución cuando consideren el uso de Cimzia en pacientes con antecedentes de infección recurrente u oportunistas o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones, incluyendo el uso concomitante de medicamentos inmunosupresores. Los pacientes con artritis reumatoide pueden no manifestar los síntomas típicos de infección, incluyendo fiebre, debido a su enfermedad y a la medicación concomitante. Por tanto, la detección temprana de cualquier infección, especialmente las presentaciones clínicas atípicas de una infección grave es crítica para minimizar retrasos en el diagnóstico e inicio del tratamiento. Se han notificado infecciones graves, incluyendo sepsis y tuberculosis (incluyendo tuberculosis miliar, diseminada y extrapulmonar) e infecciones oportunistas (por ej. histoplasmosis, nocardia, candidiasis) en pacientes que reciben Cimzia. Algunos de estos acontecimientos fueron mortales. **Tuberculosis** Antes de iniciar el tratamiento con Cimzia, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia de tuberculosis activa o inactiva (latente). Esta evaluación debe incluir una historia médica detallada para los pacientes con antecedentes personales de tuberculosis o posible exposición previa a pacientes con tuberculosis activa y tratamiento inmunosupresor previo y/o actual. Se debe realizar pruebas de detección adecuadas, por ej. prueba cutánea de la tuberculina y radiografía de tórax, en todos los pacientes (aplicando las recomendaciones locales). Se recomienda antes la realización de estas pruebas en la tarjeta de alerta para el paciente. Se recuerda a los médicos el riesgo de falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunodeprimidos. Si antes o durante el tratamiento con Cimzia se diagnostica tuberculosis activa, el tratamiento no debe iniciarse y debe suspenderse (ver sección 4.3). Si se sospecha tuberculosis inactiva ("latente"), se debe consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis. En todas las situaciones descritas más abajo, el balance beneficio/riesgo del tratamiento con Cimzia debe ser cuidadosamente considerado. Si se diagnostica tuberculosis latente debe iniciarse un tratamiento antituberculoso adecuado y de acuerdo con las recomendaciones locales antes de comenzar el tratamiento con Cimzia. En pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los cuales no pueda confirmarse un tratamiento adecuado, y en pacientes que tengan factores de riesgo significativos para tuberculosis a pesar de tener un resultado negativo en el test para la tuberculosis latente, se debe considerar la utilización de un tratamiento anti-tuberculosis antes de iniciar el tratamiento con Cimzia. Si existe alguna posibilidad de una infección por tuberculosis latente, se debe plantear la realización de pruebas biológicas para la detección de tuberculosis antes de iniciar el tratamiento con Cimzia, sin importar la vacunación BCG. Se debe aconsejar a los pacientes que consulten con su médico si aparecen signos o síntomas que sugieran una infección tuberculosa (por ej. tos persistente, debilidad/pérdida de peso, febrícula, opatía) durante o después del tratamiento con Cimzia. **Reactivación del virus de la Hepatitis B (VHB)** Se ha producido reactivación de la hepatitis B en pacientes que recibieron un antagonista TNF incluyendo Cimzia, y que son portadores crónicos de este virus (esto es, positivos para el antígeno de superficie). Algunos casos tuvieron un desenlace mortal. Los pacientes deben hacerse la prueba de infección por VHB antes de iniciar el tratamiento con Cimzia. En aquellos pacientes que den positivo a la prueba de infección por VHB, se recomienda la consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. Los portadores del VHB que necesiten tratamiento con Cimzia deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar cualquier signo y/o síntoma de infección activa por VHB durante el tratamiento y durante los meses siguientes a la finalización del tratamiento. No hay suficientes datos disponibles sobre el tratamiento de pacientes portadores de VHB que reciben de forma conjunta tratamiento con antivirales y antagonistas TNF para evitar la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollen una reactivación del VHB, se debe interrumpir el tratamiento con Cimzia y se debe iniciar un tratamiento antiviral eficaz junto con un tratamiento de soporte adecuado. **Neoplasias y trastornos linfoproliferativos** No se conoce el papel que puede tener el tratamiento antagonista del TNF en el desarrollo de neoplasias. Se debe tener precaución al considerar el tratamiento con un antagonista del TNF en pacientes con antecedentes de neoplasia, y al considerar la continuación del tratamiento en pacientes que desarrollan una neoplasia. Con el conocimiento actual, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de linfomas, leucemia u otras neoplasias en pacientes tratados con antagonistas del TNF. En ensayos clínicos con Cimzia y otros antagonistas del TNF se han notificado más casos de linfoma y otras neoplasias entre los pacientes que estaban recibiendo antagonistas del TNF que en los pacientes control que estaban recibiendo placebo (ver sección 4.8). En la etapa post-comercialización, se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con antagonistas del TNF. Existe un mayor riesgo basal de linfoma y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria altamente activa y de larga duración, que complica la estimación del riesgo. No se han realizado ensayos que incluyan pacientes con antecedentes de neoplasia o en los que el tratamiento con Cimzia continúe tras haber desarrollado una neoplasia. Cánceres de piel Se han notificado también casos de melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo certolizumab pegol (ver sección 4.8). Se recomienda el examen periódico de la piel, sobre todo en pacientes con factores de riesgo para el cáncer de piel. **Neoplasias pediátricas** Se han notificado neoplasias, algunas mortales, entre niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) tratados con antagonistas del TNF (inicio del tratamiento \leq 18 años de edad) en la etapa post-comercialización. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. El resto de los casos representa una variedad de diferentes neoplasias e incluyen neoplasias raras normalmente asociadas a la inmunosupresión. No se puede excluir el riesgo de desarrollo de neoplasias en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF. En pacientes tratados con antagonistas del TNF se han notificado casos post-comercialización de linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL). Este raro tipo de linfoma de células T cursa con una progresión muy agresiva y su desenlace es, por lo general, mortal. La mayoría de los casos notificados con antagonistas del TNF ocurrieron en adolescentes y hombres jóvenes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. Casi todos estos pacientes habían recibido tratamiento con los inmunosupresores azatioprina y/o 6-mercaptopurina de forma concomitante con un antagonista del TNF durante o previo al diagnóstico. No se puede descartar el riesgo de desarrollar linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con Cimzia. **Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)** En un ensayo clínico exploratorio que evaluaba el uso de otro antagonista del TNF, infliximab, en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de moderada a grave, se registraron más neoplasias, la mayoría de pulmón, o cabeza y cuello, en pacientes en tratamiento con infliximab en comparación con el grupo control. Todos los pacientes tenían un historial de tabaquismo importante. Por tanto, se debe tener precaución cuando se utilice cualquier antagonista del TNF en pacientes con EPOC, así como en pacientes con un elevado riesgo de sufrir neoplasias por fumar en aumento. **Insuficiencia cardíaca congestiva** Cimzia está contraindicado en insuficiencia cardíaca moderada a grave (ver sección 4.3). En un ensayo clínico con otro antagonista del TNF se observó un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva y un aumento de la mortalidad debido a esta patología. También se han notificado casos de insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes con artritis reumatoide que estaban recibiendo Cimzia. Cimzia debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (clases I/II de la NYHA). El tratamiento con Cimzia debe interrumpirse en pacientes que desarrollen insuficiencia cardíaca congestiva o presenten empeoramiento de los síntomas. **Reacciones hematológicas** En raras ocasiones se han notificado casos de pancitopenia, incluyendo anemia aplásica, con antagonistas del TNF. En pacientes tratados con Cimzia se han notificado reacciones adversas del sistema hematológico incluyendo citopenias clínicamente significativas (por ej. leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia) (ver sección 4.8). Se debe aconsejar a todos los pacientes que consulten inmediatamente con su médico en caso de presentar signos y síntomas de *discrepancias sanguíneas* o infección (por ej. fiebre persistente, hematomas, hemorragia, palidez) durante el tratamiento con Cimzia. En pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas debe considerarse la interrupción del tratamiento con Cimzia. **Acontecimientos neurológicos** La utilización de antagonistas del TNF se ha asociado en raros casos con la nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante, incluyendo esclerosis múltiple. En pacientes con trastornos desmielinizantes preexistentes o de reciente aparición deben considerarse cuidadosamente los beneficios y riesgos del tratamiento antagonista del TNF antes de iniciar el tratamiento con Cimzia. En pacientes tratados con Cimzia se han notificado casos raros de trastornos neurológicos, incluyendo trastorno convulsivo, neuritis y neuropatía periférica. **Hipersensibilidad** Se han notificado en raras ocasiones reacciones de hipersensibilidad graves tras la administración de Cimzia. Algunas de estas reacciones se observaron tras la primera administración de Cimzia. Si ocurren reacciones graves se debe interrumpir inmediatamente la administración de Cimzia e iniciar el tratamiento apropiado. Se debe tener precaución en pacientes que hayan experimentado una reacción de hipersensibilidad grave a otro antagonista del TNF, ya que hay escasos datos sobre el uso de Cimzia en estos pacientes. **Inmunosupresión** Debido a que el factor de necrosis tumoral (TNF) media la inflamación y modula la respuesta inmune celular, existe la posibilidad de que los antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia, puedan causar inmunosupresión, afectando a las defensas del huésped contra infecciones y neoplasias. **Autoinmunidad** El tratamiento con Cimzia puede dar lugar a la formación de anticuerpos anti nucleares (AAN) y, con poca frecuencia, al desarrollo de un síndrome tipo lupus (ver sección 4.8). Se desconoce el impacto del tratamiento a largo plazo con Cimzia sobre el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Si un paciente desarrolla síntomas parecidos a los de un síndrome tipo lupus después del tratamiento con Cimzia, se debe interrumpir el tratamiento. Cimzia no se ha estudiado específicamente en población con lupus (ver sección 4.8). **Vacunas** Los pacientes tratados con Cimzia pueden ser vacunados, excepto con vacunas vivas. No se dispone de datos sobre la respuesta a vacunas vivas o sobre la transmisión secundaria de infecciones por vacunas vivas en pacientes que reciben Cimzia. Las vacunas vivas no deben administrarse conjuntamente con Cimzia. En un ensayo clínico controlado con placebo en pacientes con artritis reumatoide, se observó una respuesta de anticuerpos similar entre Cimzia y el grupo placebo cuando la vacuna neumocócica polisacárida y la vacuna contra el gripe se administraron conjuntamente con Cimzia. Los pacientes tratados con Cimzia y metotrexato concomitantemente tuvieron una respuesta humoral más baja en comparación con los pacientes tratados únicamente con Cimzia. La importancia clínica de esto se desconoce. **Administración concomitante con otros agentes biológicos** En ensayos clínicos se han notificado infecciones graves y neutropenia con el uso concurrente de anakinra (un antagonista de la interleucina-1) o abatacept (un modulador CD28) y otro antagonista del TNF, etanercept, sin beneficio añadido en comparación con el tratamiento del antagonista del TNF solo. Por la naturaleza de los acontecimientos adversos observados con la combinación de otro antagonista del TNF tanto con abatacept como con anakinra, se ha visto que dichas combinaciones pueden producir una toxicidad similar. Por tanto, no se recomienda la utilización de Cimzia en combinación con anakinra o abatacept (ver sección 4.5). **Cirugía** La experiencia sobre la seguridad de intervenciones quirúrgicas en pacientes tratados con Cimzia es limitada. Si se planifica una intervención quirúrgica debe tenerse en cuenta la semivida de eliminación de 14 días de certolizumab pegol. Los pacientes tratados con Cimzia que requieran cirugía deben ser estrechamente vigilados por la aparición de infecciones y se deben tomar las medidas apropiadas. **Prueba del tiempo de tromboplastina parcial activado (TPa)** Se han detectado interferencias con ciertas pruebas de la coagulación en pacientes tratados con Cimzia. Cimzia puede provocar un aumento erróneo en los resultados de la prueba TPa en pacientes sin anomalías de la coagulación. Este efecto se ha observado mediante la prueba de TTP-Anticoagulante lúpico (AL) y mediante las pruebas automáticas del tiempo de tromboplastina parcial activado estándar (STA-PTT) de Diagnostica Stago, y las pruebas HemosIL APTT-SP líquido y HemosIL sílica liofilizada de Instrumentation Laboratories. También pueden verse afectados otros pruebas TPa. No hay evidencia de que el tratamiento con Cimzia tenga efecto sobre la coagulación in vivo. Después de que los pacientes reciben Cimzia se debe tener precaución con la interpretación de las anomalías en los resultados de la coagulación. No se ha observado interferencia con las pruebas del tiempo de trombirina (TT) y del tiempo de protrombina (PT). **Pacientes de edad avanzada** En los ensayos clínicos hubo una incidencia de infecciones aparentemente superior entre los sujetos ≥ 65 años, en comparación con sujetos más jóvenes, aunque la experiencia es limitada. Se debe tener precaución cuando se trate a los pacientes de edad avanzada y prestar especial atención a la aparición de infecciones. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** Basándose en un análisis farmacocinético poblacional, el tratamiento concomitante con metotrexato, corticosteroides, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y analgésicos no mostró efectos sobre la farmacocinética de certolizumab pegol. No está recomendada la combinación de Cimzia y anakinra o abatacept (ver sección 4.4). La administración conjunta de Cimzia con metotrexato no tuvo efecto significativo sobre la farmacocinética de metotrexato. En una comparativa entre ensayos la farmacocinética de certolizumab pegol pareció similar a la observada previamente en sujetos sanos. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia** **Mujeres en edad fértil** Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo apropiado para prevenir el embarazo y deben continuar utilizándolo hasta al menos 5 meses después de la última administración de Cimzia. **Embarazo** No se dispone de datos suficientes sobre el uso de Cimzia en mujeres embarazadas. Los estudios en animales, utilizando un roedor anti-TNF α de rata, no mostraron evidencia de alteración de la fertilidad o daño al feto. Sin embargo, son insuficientes para determinar la toxicidad reproductiva en humanos. Debido a la inhibición del TNF α , la administración de Cimzia durante el embarazo podría afectar al desarrollo normal de la respuesta inmunitaria en el recién nacido. Por tanto, Cimzia no se recomienda durante el embarazo. Estudios preclínicos sugieren niveles bajos o insignificantes de transferencia placentaria de un fragmento Fab homólogo de certolizumab pegol (sin región Fc). Limitados datos clínicos demuestran bajos niveles de certolizumab pegol en el plasma de una bebé nacida de una mujer tratada. Por lo tanto, estos bebés pueden tener un mayor riesgo de infección. No se recomienda la administración de vacunas vivas a bebés expuestos a certolizumab pegol en el útero durante un mínimo de 5 meses después de la última administración de Cimzia a la madre durante el embarazo (ver sección 4.4). **Lactancia** No hay información suficiente sobre la excreción de certolizumab pegol en la leche materna y animal. Dado que los inmunoglobulinas se excretan en la leche materna, no puede excluirse un riesgo para el lactante. La decisión de continuar o interrumpir la lactancia materna o el tratamiento con Cimzia debe tomarse teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento con Cimzia para la madre. **Fertilidad** En roedores macho se observaron efectos sobre la movilidad de los espermatozoides y una tendencia a la reducción en el número de espermatozoides sin efecto aparente sobre la fertilidad. En un ensayo clínico para evaluar el efecto de Cimzia en los parámetros de calidad del semen, 20 varones sanos fueron aleatorizados para recibir una dosis única subcutánea de 400 mg de Cimzia o placebo. Durante la etapa de seguimiento de 14 semanas, no se observaron efectos del tratamiento con Cimzia en los parámetros de calidad del semen comparado con placebo. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** La influencia de Cimzia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se pueden producir mareos (incluyendo vértigo, alteraciones de la visión y fatiga) tras la administración de Cimzia (ver sección 4.8). **4.8 Reacciones adversas** **Artritis Reumatoide** Cimzia se ha estudiado en 4.049 pacientes con artritis reumatoide en ensayos controlados y abiertos durante 92 meses. Los datos de la tabla 1 están basados principalmente en ensayos controlados con placebo que abarcan 2.965 pacientes tratados con Cimzia y 1.137 pacientes tratados con placebo durante el período controlado. En los ensayos controlados con placebo, los pacientes que recibieron Cimzia tuvieron una duración de la exposición aproximadamente 4 veces superior en comparación con el grupo placebo. Esta diferencia en la exposición esta debida fundamentalmente a que en los pacientes con placebo su retirada anticipada fue más probable. Además, los ensayos RA-I y RA-II tuvieron una retirada obligatoria de no respondedores en la semana 16, la mayoría de los cuales estaban en el grupo placebo. La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a acontecimientos adversos durante los ensayos controlados fue del 4,4% para los pacientes tratados con Cimzia y del 2,7% para los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas más frecuentes estuvieron, según la clasificación por órganos y sistemas, dentro del grupo de Infecciones e infecciones, notificados en el 14,4% de los pacientes con Cimzia y en el 8,0% de los pacientes con placebo, dentro del grupo de Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, notificados en el 8,8% de los pacientes con Cimzia y en el 7,4% de los pacientes con placebo, y dentro del grupo Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, notificados en el 7,0% de los pacientes con Cimzia y 2,4% de los pacientes con placebo. **Espondiloartritis axial** Cimzia se estudió en 325 pacientes con espondiloartritis axial activa en un ensayo clínico controlado con placebo (AS001) hasta 30 meses. El perfil de seguridad para los pacientes

con espondiloartritis axial tratados con Cimzia fue consistente con el perfil de seguridad en artritis reumatoide y la experiencia previa con Cimzia. **Artritis psoriásica** Cimzia se estudió en 409 pacientes con artritis psoriásica en un ensayo clínico controlado con placebo (PSA001) hasta 30 meses. El perfil de seguridad para los pacientes con artritis psoriásica tratados con Cimzia fue consistente con el perfil de seguridad en artritis reumatoide y la experiencia previa con Cimzia. **Tabla de reacciones adversas** Las reacciones adversas, al menos posiblemente relacionadas con Cimzia, notificadas en los ensayos clínicos sobre artritis reumatoide y los casos postcomercialización se enumeran en la Tabla 1 según la frecuencia y clasificación por órganos y sistemas. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1. Reacciones adversas en ensayos clínicos y postcomercialización

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuente Poco frecuente	infecciones bacterianas (incluyendo abscesos), infecciones víricas (incluyendo herpes, papilomavirus e influenza) sepsis (incluyendo fallo multiorgánico, shock séptico), tuberculosis, infecciones fúngicas (incluye oportunistas)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Poco frecuente Rara No conocida	neoplasias del sistema linfático y sangre (incluyendo linfoma y leucemia), tumores sólidos, cánceres de piel no melanoma, lesiones precancerosas (incluyendo leucoplasia oral, nevus melanocítico), tumores benignos y quistes (incluyendo papiloma cutáneo) tumores gastrointestinales, melanoma carcinoma de células de Merkel*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuente Poco frecuente Rara	trastornos eosinofílicos, leucopenia (incluyendo neutropenia, linfopenia) anemia, linfadenopatía, trombocitopenia, trombocitosis pancitopenia, esplenomegalia, eritrocitosis, morfología anormal de los glóbulos blancos
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente Rara	vasculitis, lupus eritematoso, hipersensibilidad al fármaco (incluyendo shock anafiláctico), reacciones alérgicas, autoanticuerpos positivos edema angioneurótico, sarcoidosis, enfermedad del suero, panculitis (incluyendo eritema nodoso)
Trastornos endocrinos	Rara	trastornos tiroideos
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuente Rara	desequilibrio electrolítico, dislipidemia, trastornos del apetito, cambio de peso hemodilución
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuente Rara	ansiedad y cambios de humor (incluyendo los síntomas asociados) intento de suicidio, delirio, trastorno mental
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente Poco frecuente Rara	dolores de cabeza (incluyendo migraña), alteraciones sensitivas neuropatías periféricas, mareo, temblor crisis, neuritis de pares craneales, alteración de la coordinación o del equilibrio
Trastornos oculares	No conocida	esclerosis múltiple*, Síndrome de Guillain-Barré*
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuente	trastornos visuales (incluyendo visión reducida), inflamación del ojo y del párpado, trastorno del lagrimeo
Trastornos cardíacos	Poco frecuente	cardiomiopatías (incluyendo insuficiencia cardíaca), trastornos isquémicos de las arterias coronarias, arritmias (incluyendo fibrilación auricular), palpitaciones
Trastornos vasculares	Rara Frecuente Poco frecuente	pericarditis, bloqueo aurículoventricular hipertensión hemorragia o sangrado (cualquier localización), hipercoagulación (incluyendo tromboflebitis, embolia pulmonar), síncope, edema (incluyendo periférico, facial), equimosis (incluyendo hematoma, petequias) accidente cerebrovascular, arteriosclerosis, fenómeno de Raynaud, livedo reticularis, telangiectasia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuente Rara	asma y síntomas relacionados, derrame pleural y sus síntomas, congestión e inflamación del tracto respiratorio, tos enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis
Trastornos gastrointestinales	Frecuente Poco frecuente	nausea ascitis, úlcera y perforación gastrointestinal, inflamación del tracto gastrointestinal (cualquier localización), estomatitis, dispepsia, distensión abdominal, sequedad orofaríngea
Trastornos hepatobiliares	Rara Frecuente Poco frecuente Rara	odinofagia, hipermotilidad hepatitis (incluyendo aumento de las enzimas hepáticas) hepatopatía (incluyendo cirrosis), colestasis, aumento de la bilirrubina sanguínea colelitiasis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente Poco frecuente	exantema alopecia, nuevo episodio o empeoramiento de la psoriasis (incluyendo psoriasis pustulosa palmoplantar) y trastornos relacionados, dermatitis y eczema, trastornos de la glándula sudorípara, úlceras cutáneas, fotosensibilidad, acné, pigmentación de la piel, sequedad de la piel, trastornos de las uñas y de los lechos ungueales
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Rara Poco frecuente	exfoliación y descamación de la piel, trastornos vesiculares, trastornos en la textura del pelo trastornos musculares, aumento de la creatinofosfoquinasa sanguínea
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuente Rara	insuficiencia renal, sangre en orina, síntomas uretrales y de la vejiga nefropatía (incluyendo nefritis)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuente Rara	trastornos hemorrágicos uterinos y del ciclo menstrual (incluyendo amenorrea), trastornos de la mama disfunción sexual
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente Poco frecuente Rara	pirexia, dolor (cualquier localización), astenia, prurito (cualquier localización), reacciones en el lugar de la inyección escalofríos, enfermedad de tipo gripal, percepción de la temperatura alterada, sudores nocturnos, rubor Fistula (cualquier localización)
Exploraciones complementarias	Poco frecuente Rara	aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea, prolongación del tiempo de coagulación aumento del ácido úrico sanguíneo
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuente	lesiones en la piel, problemas de cicatrización

* Estos acontecimientos se han relacionado con la clase de antagonistas del TNF, pero no se conoce la incidencia con Cimzia.

Las siguientes reacciones adversas adicionales se han observado con poca frecuencia con Cimzia en otras indicaciones: estenosis gastrointestinal y obstrucciones, deterioro de la salud física general, aborto espontáneo y azoospermia. **Infecciones** En los ensayos clínicos en artritis reumatoide controlados con placebo la frecuencia de la incidencia de casos nuevos de infecciones fue 1,03 por paciente/año para todos los pacientes tratados con Cimzia y 0,92 por paciente/año para los pacientes tratados con placebo. Las infecciones consistieron fundamentalmente en infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario, e infecciones del tracto respiratorio inferior e infecciones víricas por herpes (ver secciones 4.3 y 4.4). En los ensayos clínicos controlados con placebo hubo más nuevos casos de infecciones graves en los grupos de tratamiento con Cimzia (0,07 por paciente/año para todas las dosis) en comparación con los grupos placebo (0,02 por paciente/año). Las infecciones graves más frecuentes incluyeron neumonía, infección por tuberculosis. Las infecciones graves también incluían infecciones oportunistas invasivas (por ej. pneumocistosis, esofagitis fúngica, nocardiosis y herpes zoster diseminado). No hay evidencia de un aumento del riesgo de infecciones con la exposición continua a lo largo del tiempo (ver sección 4.4). **Neoplasias y trastornos linfoproliferativos** En los ensayos clínicos en artritis reumatoide con Cimzia, en los que fueron tratados un total de 4.049 pacientes, lo que representa 9.277 paciente/años, excluyendo el cáncer de piel no melanoma, se observaron 121 neoplasias incluyendo 5 casos de linfoma. En los ensayos clínicos en artritis reumatoide con Cimzia, los casos de linfoma se encontraron con una tasa de incidencia de 0,05 por 100 paciente/años y el melanoma con una tasa de incidencia de 0,08 por 100 paciente/años (ver sección 4.4). Se observó también un caso de linfoma en el ensayo clínico en Fase III de artritis psoriásica. **Autoinmunidad** En los estudios pivoteales, de los pacientes que al inicio eran AAN negativos el 16,7% de los tratados con Cimzia desarrollaron valores de AAN positivos, en comparación con el 12,0% de los pacientes en el grupo placebo. De los pacientes que al inicio eran anticuerpos anti-dsDNA negativos el 2,2% de los tratados con Cimzia desarrollaron valores de anticuerpos anti-dsDNA positivos, en comparación con el 1,0% de los pacientes en el grupo placebo. Tanto en los ensayos clínicos de seguimiento abiertos como en los controlados con placebo en artritis reumatoide se notificaron con poca frecuencia casos de síndromes de tipo lupus. Raramente se han notificado otras enfermedades mediadas por el sistema inmunitario; no se conoce la relación causal con Cimzia. No se conoce el impacto del tratamiento a largo plazo con Cimzia sobre el desarrollo de enfermedades autoinmunes. **Reacciones en el lugar de la inyección** En los ensayos clínicos en artritis reumatoide controlados con placebo el 5,8% de los pacientes tratados con Cimzia desarrollaron reacciones en el lugar de la inyección como eritema, picor, hematoma, dolor e hinchazón, en comparación con el 4,8% de los pacientes que recibieron placebo. En el 1,5% de los pacientes tratados con Cimzia se observó dolor en el lugar de la inyección, sin que en ningún caso condujera a retirada. Aumento de la creatinina fosfoquinasa La frecuencia del aumento de la creatinina fosfoquinasa (CPK) fue generalmente mayor en pacientes con axSpA en comparación con la población con AR. La frecuencia se incrementó tanto en los pacientes tratados con placebo (2,8% vs 0,4% en las poblaciones de axSpA y AR, respectivamente) como en los pacientes tratados con Cimzia (4,7% vs 0,8% en las poblaciones con axSpA y AR, respectivamente). Los aumentos de CPK en el estudio de axSpA fueron en la mayoría de leves a moderados, breves en su naturaleza y con un significado clínico no conocido y sin casos que llevaron al abandono. **Notificación de sospechas de reacciones adversas** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificar.es>.

4.9 Sobredosis Durante los ensayos clínicos no se observó toxicidad limitante de la dosis. Se administraron dosis múltiples de hasta 800 mg por vía subcutánea y de 20 mg/kg por vía intravenosa. En caso de sobredosis se recomienda realizar un seguimiento exhaustivo de los pacientes con el fin de detectar cualquier reacción o efecto adverso e iniciar inmediatamente el tratamiento sintomático apropiado. **6. DATOS FARMACÉUTICOS** **6.1 Lista de excipientes** Acetato de sodio Cloruro de sodio Agua para preparaciones inyectables **6.2 Incompatibilidades** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.3 Período de validez** 18 meses. **6.4 Precauciones especiales de conservación** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz. **6.5 Naturaleza y contenido del envase** Jeringa precargada de 1 ml (vidrio tipo I) con un tapón de émbolo (bromobutilo) que contiene 200 mg de certolizumab pegol. Ninguno de los componentes de la jeringa contiene látex. Envases con 2 jeringas y 2 toallitas con alcohol, y envases múltiples que contienen 6 jeringas precargadas (3 envases de 2) y 6 toallitas con alcohol (3 envases de 2). **Envase con 2 jeringas precargas con protector de la aguja y 2 toallitas con alcohol** (para uso solo por profesionales sanitarios). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones** Este medicamento es para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. En el prospecto se dan instrucciones detalladas para la preparación y administración de la jeringa precargada de Cimzia. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** UCB Pharma SA Allée de la Recherche 60 B-1070 Bruselas Bélgica **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** EU/1/09/544/001 EU/1/09/544/002 EU/1/09/544/003 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** Fecha de la primera autorización: 1 de Octubre de 2009 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** Noviembre de 2013 La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu> **PRESENTACIÓN Y PRECIO** Cimzia 200 mg solución inyectable, 2 jeringas precargadas y 2 toallitas con alcohol. PVL: 948,00 €; PVP: 1003,91 €; PVP iva: 1044,07 € **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN** Con receta médica. Diagnóstico Hospitalario. Medicamento sujeto a reservas singulares en el ámbito del Sistema Nacional de Salud, para su dispensación en los Servicios de Farmacia de los Hospitales a los pacientes no hospitalizados, sin necesidad de visado. **Las indicaciones en Espondiloartritis Axial y Artritis Psoriásica están pendientes de la decisión de financiación por parte de las Autoridades Sanitarias Españolas.**

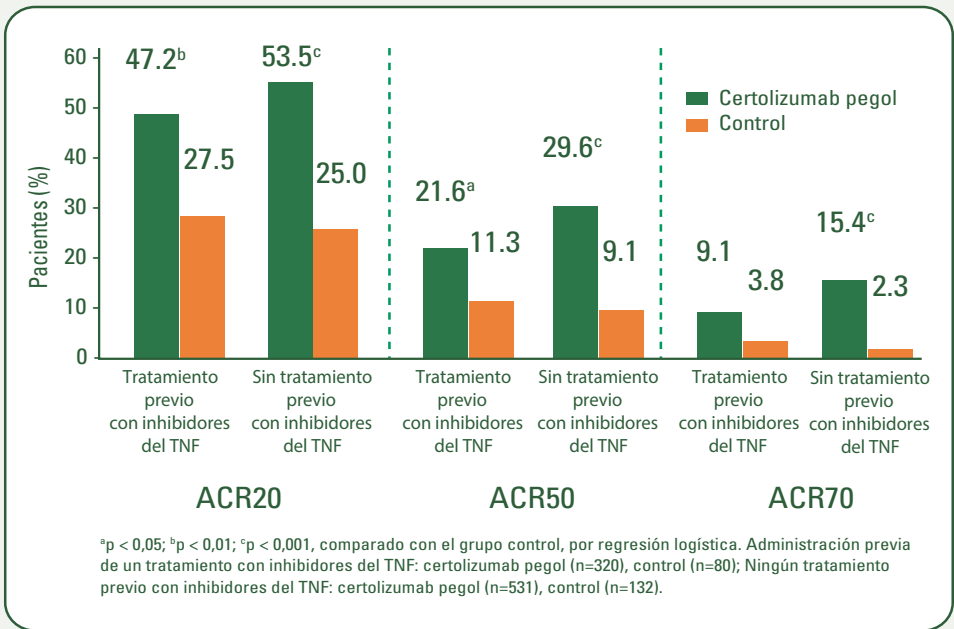


cimzia[®]
(certolizumab pegol)

Respuesta rápida.

Decisión rápida.¹⁻³

▶▶ Cimzia[®] demostró eficacia clínica significativa en la semana 12 de tratamiento, independientemente de que el paciente hubiera recibido un antiTNF previo.⁴



Inspired by patients.
Driven by science.

XXXXXXXXXX

Referencias: 1. Keystone EC, Curtis JR, Fleischmann RM, Furst DE, Khanna D, Smolen JS, Mease PJ, Schiff MH, Coteur G, Davies O, Combe B. Rapid improvement in the signs and symptoms of rheumatoid arthritis following certolizumab pegol treatment predicts better longterm outcomes: Post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *J Rheumatol.* 2011;38(6): 990-996. 2. Aletaha D, Funovits J, Keystone EC, Smolen JS. Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2007;56(10): 3226-3235. 3. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, Combe B, Cutolo M, de Wit M, Dougados M, Emery P, Gibofsky A, Jesus Gomez-Reino J, Haraoui M, Kalden J, Keystone EC, Kvien TK, Mc Innes L, Martin-Mola E, Montecucco C, Schoels M, van der Heijde D, T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an International task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):631-637. 4. Weinblatt ME, Fleischmann R, Huizinga TW, Emery P, Pope J, Massarotti EM, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol in a broad population of patients with active rheumatoid arthritis: results from the REALISTIC phase IIIb study. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(12):2204-14