

Efectividad y seguridad de adalimumab y etanercept en artritis reumatoide en un hospital de tercer nivel

L. Bernal Rivera, M. D. Guerrero Aznar, A. Monzón Moreno, M. Beltrán García, B. Hernández Cruz¹,
M. A. Colmenero²

*Servicios de Farmacia y ¹Reumatología. ²Subdirección Adjunta Dirección Gerencia.
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla*

Resumen

Objetivo: Valorar la efectividad de adalimumab y etanercept a los 6 y 12 meses de tratamiento mediante DAS28, criterios EULAR (*European League Against Rheumatism*) y ACR (*American College of Rheumatology*) y analizar la seguridad.

Método: Estudio observacional, prospectivo, durante 12 meses, de una cohorte de pacientes diagnosticados de artritis reumatoide, que iniciaron tratamiento con adalimumab o etanercept en el servicio de reumatología entre enero de 2003 y diciembre de 2004. Se determinaron criterios DAS28, EULAR y ACR a los 6 y 12 meses. Se analizó por intención de tratar y se cuantificaron las reacciones adversas.

Resultados: Se incluyeron 99 pacientes, 50 con adalimumab y 49 con etanercept, de ellos el 30 y 20% en monoterapia. No hubo diferencia de efectividad según DAS28 entre ambos fármacos en los periodos estudiados. La respuesta EULAR para adalimumab a los 6 y 12 meses fue: buena 28 y 38%, moderada 40 y 36%, y ninguna 10 y 4% y para etanercept: buena 29 y 43%, moderada 31 y 24% y ninguna 18 y 10%. Para adalimumab a los 6 y 12 meses: ACR20: 64 y 62%; ACR50: 44 y 46%; ACR70: 22 y 26% y para etanercept a los 6 y 12 meses: ACR20: 61 y 65%; ACR50: 41 y 45%; ACR70: 16 y 24%. Cesaron tratamiento en cada grupo 11 pacientes.

Conclusiones: Adalimumab y etanercept presentan similar efectividad en nuestra población. Los criterios de utilización pueden condicionar los resultados, por ello es interesante conocer la experiencia de otros hospitales.

Palabras clave: Terapias biológicas. Artritis reumatoide. Adalimumab. Etanercept. Eficacia. Seguridad.

Bernal Rivera L, Guerrero Aznar MD, Monzón Moreno A, Beltrán García M, Hernández Cruz B, Colmenero MA. Efectividad y seguridad de adalimumab y etanercept en artritis reumatoide en un hospital de tercer nivel. Farm Hosp 2006; 30: 223-229.

Recibido: 12-12-2005
Aceptado: 21-06-2006

Correspondencia: María Dolores Guerrero Aznar. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen Macarena. Avda. Doctor Fedriani, 3. 41071 Sevilla. e-mail: md.guerrero.sspa@juntadeandalucia.es

Summary

Objective: To assess the effectiveness of adalimumab and etanercept at 6 and 12 months after therapy onset using DAS28, EULAR (*European League Against Rheumatism*), and ACR (*American College of Rheumatology*) criteria, and to analyze safety.

Method: A prospective, 12-month, observational study of a patient cohort diagnosed with rheumatoid arthritis who were started on adalimumab or etanercept at the Rheumatology Department between January 2003 and December 2004. DAS28, EULAR, and ACR criteria were examined at 6 and 12 months. An intention-to-treat analysis was performed, and adverse reactions were quantitized.

Results: Ninety-nine patients were included – 50 on adalimumab and 49 on etanercept. Of these, 30 and 20%, respectively, received monotherapy. No differences in effectiveness were seen between both drugs during the studied periods of time according to DAS28. EULAR response to adalimumab at 6 and 12 months was: good 28 and 38%; moderate 40 and 36%; nil 10 and 4%; regarding etanercept at 6 and 12 months: good 29 and 43%; moderate 31 and 24%; nil 18 and 10%. As regards adalimumab at 6 and 12 months: ACR20: 64 and 62%; ACR50: 44 and 46%; ACR70: 22 and 26%; as regards etanercept at 6 and 12 months: ACR20: 61 and 65%; ACR50: 41 and 45%; ACR70: 16 and 24%. Eleven patients discontinued therapy in each group.

Conclusions: Adalimumab and etanercept had a similar effectiveness in our population. Criteria of use may condition results, and thus awareness of other hospitals experience is encouraged.

Key words: Biologic therapies. Rheumatoid arthritis. Adalimumab. Etanercept. Efficacy. Safety.

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es un proceso inflamatorio crónico de curso lento que origina dolor, rigidez y tumefacción en las articulaciones, pudiendo llegar con el tiempo a producir deformaciones articulares así como diversas manifestaciones extraarticulares, incapacidad funcional y disminución de la calidad de vida, lo que conlleva un alto coste individual y social^{1,2}.

La etiología es desconocida. Existe una predisposición genética a padecer la enfermedad. Se ha comprobado que el 66 % de los pacientes con artritis reumatoide presenta halotipo HLA-DR4³.

La prevalencia de la enfermedad en la población española es del 0,5%, con un intervalo de confianza del 95% (0,2 a 0,8%) y una incidencia de 15 casos nuevos por cada 10.000 habitantes/año⁴.

El tratamiento debe dirigirse a disminuir al máximo la actividad inflamatoria, aliviar el dolor, mantener el mejor grado funcional y de calidad de vida, así como evitar la progresión de la lesión estructural articular y sus consecuencias⁵.

Hasta ahora se habían utilizado antiinflamatorios no esteroideos (AINE), glucocorticoides y fármacos anti-reumáticos modificadores de la enfermedad (FAME). Debido a sus limitaciones en cuanto a toxicidad a largo plazo y pobres resultados de eficacia, las terapias biológicas han supuesto un planteamiento diferente y revolucionario en el tratamiento de la AR.

Estas terapias van dirigidas hacia nuevas dianas, como el factor de necrosis tumoral (TNF α) y la interleukina-1 (IL-1), ambas citoquinas son mediadoras de la inflamación crónica producida en la artritis. Su mecanismo de acción se basa en el bloqueo de dichas citoquinas pro-inflamatorias⁶.

Existen dos revisiones en la Biblioteca Cochrane, una sobre adalimumab⁷ y otra sobre etanercept⁸, en que se evalúa la eficacia y seguridad.

En la *revisión de adalimumab* se seleccionan todos los ensayos controlados que comparan adalimumab solo o en combinación con FAME, con respecto a placebo o a otros FAME. Se incluyeron seis estudios⁹⁻¹⁴ y se realizaron dos comparaciones: la primera de adalimumab frente a placebo, ambos en combinación con metotrexato o FAME y la segunda de adalimumab frente a placebo, ambos en monoterapia.

En la primera comparación, a las 24 semanas de tratamiento, para alcanzar un ACR 20, 50 y 70, el número necesario a tratar (NNT) (IC95%) fue: 3,6 (1,9 a 5,4); 3,0 (2,0 a 6,0) y 7,0 (5,0 a 13,0) y a las 52 semanas: 2,9; 3,1 y 5,3.

En la segunda, en monoterapia, el NNT (IC95%) a las 24 ó 26 semanas para alcanzar un ACR 20, 50 y 70, fue: 5,0 (3,0 a 9,0); 7,0 (4,0 a 20,0) y 9,0 (3,0 a 38,0). En cuanto a reacciones adversas, en la mayoría de los estudios no se observaron diferencias de seguridad entre los pacientes tratados con adalimumab y los del grupo control.

En la *revisión de etanercept* se seleccionan todos los ensayos controlados^{15,16}, de seis meses de duración como mínimo, que comparaban alguna de las tres posibles combinaciones: etanercept con metotrexato frente a metotrexato solo; etanercept frente a metotrexato, y etanercept frente a placebo. El NNT para alcanzar un ACR 20, 50 y 70 a los seis meses de tratamiento en dos de los tres ensayos en los que se alcanzó significación fue: 2, 3 y 7.

Teniendo en cuenta los datos anteriores, el alto coste de estos fármacos que en PVL puede superar los 12.000 euros por año y el gran aumento de pacientes con estos tratamientos, consideramos necesario realizar el seguimiento de los mismos para constatar su verdadera efectividad, comprobar su adecuación según la evidencia disponible y obtener los resultados más eficientes.

El objetivo principal de nuestro estudio es valorar la efectividad de adalimumab y etanercept a los 6 y 12 meses de tratamiento mediante DAS28, criterios EULAR (*European League Against Rheumatism*) y ACR (*American College of Rheumatology*) y analizar la seguridad.

MÉTODO

Se realizó un estudio observacional, prospectivo, durante 12 meses, de una cohorte de todos los pacientes diagnosticados de artritis reumatoide que iniciaron tratamiento con adalimumab o etanercept en el Área Hospitalaria Virgen Macarena (AHVM) entre enero de 2003 y diciembre de 2004. La recogida de datos se llevó a cabo en un impreso específico, que incluyó parámetros epidemiológicos, clínicos y terapéuticos del paciente.

Se recogieron los datos al inicio del tratamiento y tras un periodo de 6 y 12 meses, a partir de los informes protocolizados de prescripción de terapias biológicas y la historia clínica. Las variables demográficas y clínicas basales se recogen en las tablas I, II y III.

Tabla I. Datos demográficos iniciales de los pacientes estudiados

	Adalimumab (n = 50)	Etanercept (n = 49)	Total (n = 99)
Mujeres, n (%)	29 (58)	31 (63)	60 (61)
FR positivo, n (%)	31 (62)	27 (55)	58 (59)
Tratamiento concomitante con metotrexato, n (%)	21 (42)	32 (65)	53 (53)
Tratamiento concomitante con otro FAME $\neq$ MTX n (%)	14 (28)	7 (14)	21 (21)
Tratamiento en monoterapia, n (%)	15 (30)	10 (20)	25 (25)
Tratamiento concomitante con corticoides, n (%)	26 (52)	21 (43)	47 (47)
Edad Media $\pm$ DE	51,5 $\pm$ 3,7	45,3 $\pm$ 5,3	48,2 $\pm$ 3,2
Años evolución			
Media $\pm$ DE	12,4 $\pm$ 1,9	9,9 $\pm$ 2,0	11,2 $\pm$ 1,4
FAMEs previos usados			
Media $\pm$ DE	3,1 $\pm$ 0,4	3,2 $\pm$ 0,26	3,2 $\pm$ 0,25

Los criterios de inclusión del servicio de reumatología que sirven de base para la prescripción son los del consenso para el empleo de terapias biológicas de la Sociedad Española de Reumatología³. Los pacientes deben estar diagnosticados de artritis reumatoide según los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología y haber sido tratados previamente al menos con dos FAME sin respuesta adecuada y sin ningún otro tipo de terapia biológica.

Tabla II. Variables clínicas de la población estudiada al inicio y a los 6 y 12 meses de tratamiento

	<i>Adalimumab</i> (n = 50)	<i>Etanercept</i> (n = 49)	<i>Total</i> (n = 99)	<i>p *</i>
NAI inicio Media ± DE	18,3 ± 1,8	12 ± 2,2	15,2 ± 1,5	s
NAI 6 meses	2,9 ± 1,1	3,1 ± 1,2	3,1 ± 0,8	ns
NAI 12 meses	2,3 ± 0,9	2,1 ± 1,2	2,2 ± 0,7	ns
NAD inicio Media ± DE	17,2 ± 2,1	12 ± 2,6	14,6 ± 1,7	s
NAD 6 meses	2,9 ± 1,06	4,6 ± 2,05	3,7 ± 1,1	ns
NAD 12 meses	1,8 ± 0,6	2,7 ± 1,7	2,2 ± 0,8	ns
EVA dolor inicio Media ± DE	58,1 ± 6,8	68,2 ± 7,0	63,2 ± 4,9	s
EVA dolor 6 meses	22,1 ± 5,6	41,9 ± 8,3	31,9 ± 5,4	s
EVA dolor 12 meses	27,1 ± 7,6	37,7 ± 8,4	32,2 ± 5,7	ns
EVA salud inicio Media ± DE	59,2 ± 6,0	62,1 ± 6,1	60,7 ± 4,3	ns
EVA salud 6 meses	21,9 ± 5,7	39,1 ± 8,07	30,4 ± 5,2	s
EVA salud 12 meses	25,6 ± 6,5	38,2 ± 7,4	31,6 ± 5,1	s
VSG inicio Media ± DE	47,1 ± 7,7	59,2 ± 10,1	53,5 ± 6,4	ns
VSG 6 meses	30,7 ± 6,4	34,2 ± 8,7	32,5 ± 5,3	ns
VSG 12 meses	25,9 ± 5,5	30,8 ± 9,4	28,3 ± 5,3	ns
PCR inicio Media ± DE	29,3 ± 10,0	34,7 ± 10,9	32 ± 7,4	ns
PCR 6 meses	10,7 ± 4,5	9,98 ± 4,1	10,3 ± 3,08	ns
PCR 12 meses	11,6 ± 5,4	7,1 ± 3,3	9,5 ± 3,2	ns

NAI, NAD: n.º articulaciones tumefactas y dolorosas: basados en 28 articulaciones²¹⁻²³; EVA: escala visual analógica de dolor y de salud global²¹⁻²³; VSG: velocidad de sedimentación globular²⁴; PCR: proteína C reactiva²⁴.

*significación bilateral, no se han asumido varianzas iguales: s: significación estadística; ns: no significación estadística.

Tabla III. DAS28 de la población estudiada al inicio y a los 6 y 12 meses de tratamiento

	<i>Adalimumab</i> (n = 50)	<i>Etanercept</i> (n = 49)	<i>Total</i> (n = 99)	<i>p *</i>
DAS 28 global inicio Media ± DE	6,7 ± 0,3	6,3 ± 0,4	6,5 ± 0,3	ns
Con metotrexato	6,7 ± 0,5	6,2 ± 0,4	6,4 ± 0,4	
Sin metotrexato	6,5 ± 0,7	5,7 ± 0,9	6,3 ± 0,6	
DAS 28 global 6 meses Media ± DE	3,7 ± 0,4	4,0 ± 0,5	3,8 ± 0,4	ns
Con metotrexato	3,6 ± 0,8	3,9 ± 1,6	3,7 ± 0,8	
Sin metotrexato	4,1 ± 0,5	4,0 ± 0,6	4,0 ± 0,4	
DAS 28 global 12 meses Media ± DE	3,4 ± 0,4	3,5 ± 0,4	3,4 ± 0,4	ns
Con metotrexato	3,5 ± 1,0	3,3 ± 1,7	3,4 ± 0,8	
Sin metotrexato	3,6 ± 0,5	3,6 ± 0,5	3,6 ± 0,4	

*significación bilateral, no se han asumido varianzas iguales: s: significación estadística; ns: no significación estadística.

Se incluyeron en nuestro estudio todos los pacientes con artritis reumatoide activa que habían sido tratados anteriormente al menos con dos FAME sin respuesta adecuada y que comienzan tratamiento por primera vez con adalimumab o etanercept en el servicio de reumatología del AHVM entre enero de 2003 y diciembre de 2004. Quedan excluidos de este estudio todos aquellos pacientes que habían recibido anteriormente tratamiento con algún tipo de terapia biológica.

Se define ineficacia al tratamiento con terapia biológica cuando el paciente no presenta respuesta terapéutica en las primeras 16 semanas y abandono cuando no logra completar el periodo de seguimiento.

Los fármacos objeto de estudio fueron:

—Adalimumab (Humira®): anticuerpo monoclonal completamente humanizado antagonista del TNFα, a dosis de 40 mg subcutáneo cada dos semanas¹⁷.

—Etanercept (Enbrel®): proteína humana recombinante, compuesta por el receptor p75 del factor de necrosis

tumoral y la porción Fc de la IgG1 humana. Es un inhibidor competitivo de la unión del TNF a sus receptores de superficie celular, a dosis de 25 mg, subcutáneo dos veces por semana¹⁸.

Ambos fármacos pueden emplearse solos o en combinación con otros antirreumáticos de acción lenta.

Criterios de respuesta al tratamiento

Para evaluar la respuesta al tratamiento se utilizó el *Disease Activity Score* basado en 28 articulaciones (DAS28), los criterios de respuesta de la EULAR y los criterios de respuesta ACR.

—DAS28 es un índice global de actividad de la enfermedad que incluye cuatro parámetros: número de articulaciones dolorosas sobre un global de 28 (TEN28); número de articulaciones tumefactas (SW28); velocidad de sedimentación globular (VSG); y valoración global de

la enfermedad por el paciente (GH). Para su cálculo se utiliza la fórmula: $DAS28 = 0,56 \sqrt{TEN28} + 0,28 \sqrt{SW28} + 0,70 \ln(VSG) + 0,014 (GH)$. El DAS28 se puntúa de 0 a 11, donde 0 significa ausencia de actividad y 11 máxima actividad.

—**Criterios EULAR:** en 1996, la EULAR propuso un índice de mejoría de la enfermedad clasificándola en tres situaciones: ninguna, moderada y buena^{19,20}. Este índice compuesto tiene la ventaja de ser reproducible en la práctica clínica habitual y se obtiene de medir la diferencia entre el valor del DAS28 al inicio y al final del tratamiento, y el valor absoluto de la puntuación final del DAS28.

El cálculo de los criterios EULAR se basa en el DAS28 y tiene en cuenta el grado de mejoría así como la situación actual del paciente (Tabla IV).

Tabla IV. Criterios de mejoría de la EULAR basados en el DAS

Valor final de DAS28	Cambio de DAS28 respecto al valor basal		
	> 1,2	> 0,6 ≤ 1,2	≤ 0,6
DAS28 ≤ 3,2	Buena	Moderada	Ninguna
DAS28 > 3,2 y ≤ 5,1	Moderada	Moderada	Ninguna
DAS28 > 5,1	Moderada	Ninguna	Ninguna

—**Criterios de respuesta ACR:** fueron desarrollados por el *American College of Rheumatology* para evaluar la mejoría en ensayos clínicos controlados de pacientes con artritis reumatoide y designan el porcentaje de mejoría alcanzada en el número de articulaciones inflamadas (de 66 posibles), dolorosas (de 68 posibles)²¹⁻²³ y en al menos tres de los cinco criterios siguientes:

—EVA (escala visual analógica) de actividad evaluada por el paciente (0 = sin actividad, 100 = actividad máxima).

—EVA de actividad evaluada por el médico (0 = sin actividad, 100 = actividad máxima), EVA de dolor (0 = ausencia de dolor, 100 = dolor máximo).

—Alguno de los reactantes de fase aguda: VSG en mm/h o PCR (proteína C reactiva) en mg/l²⁴.

—Alguna medida de función física, casi siempre el cuestionario de incapacidad HAQ (*Health Assessment*

Questionnaire) (0 = sin limitaciones en la función física, 3 = limitación máxima).

Una mejoría igual o superior al 20% en dichas variables indica ACR 20, una del 50% indica ACR 50 y una del 70% indica ACR 70.

Se realizó un análisis descriptivo para todas las variables en el periodo basal y tras 6 y 12 meses de tratamiento (Tablas II y III).

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS® versión 10.0 para Windows. El análisis descriptivo de las variables se realizó según su carácter, las variables cuantitativas se expresan como media aritmética e intervalo de confianza al 95% y las variables cualitativas como frecuencia y porcentaje. Los datos fueron analizados por intención de tratar, incluyendo a todos los pacientes iniciales del estudio que recibieron al menos una dosis de adalimumab o etanercept.

Las reacciones adversas durante el periodo de seguimiento fueron identificadas por el reumatólogo, todas ellas en los primeros 6 meses de tratamiento, notificadas al servicio de farmacia y posteriormente al Centro Andaluz de Farmacovigilancia tras imputar la relación de causalidad según el algoritmo de Naranjo²⁵. Las reacciones adversas más graves (Tabla V) obligaron a la suspensión del tratamiento con el fármaco.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 99 pacientes con AR, 50 se trataron con adalimumab y 49 con etanercept, en su mayoría eran mujeres, en la quinta década de la vida, con factor reumatoide positivo (FR+), de larga evolución ($11,2 \pm 1,4$ años de media), que habían recibido al menos 3 FAME previos, la mayoría con metotrexato y la mitad en tratamiento con corticoides (Tabla I). En las tablas II y III se muestran las variables clínicas de la población al inicio del tratamiento y su evolución a los 6 y 12 meses. Inicialmente, los pacientes presentaban una elevada actividad de la enfermedad, tanto por los recuentos articulares, evaluaciones realizadas por los pacientes, por el médico, los reactantes de fase aguda y el índice compuesto DAS28. En el estudio comparativo entre los parámetros clínicos de

Tabla V. Reacciones adversas más graves identificadas durante el periodo de seguimiento 2003-2004

Adalimumab		Etanercept	
Efecto adverso	n° (%)	Efecto adverso	n° (%)
– Urticaria con broncoespasmos	2 (4)	– Dermatitis numular	1 (2,04)
– Gastroenteritis infecciosa y deshidratación	1 (2)	– Prurito generalizado	1 (2,04)
– Lupus like	2 (4)	– Fallo cardíaco con broncoespasmos	1 (2,04)
– Vasculitis leucocitoclástica generalizada	1 (2)	– Infecciones respiratorias	1 (2,04)
– Artritis séptica en codo	1 (2)	– Insuficiencia cardíaca	1 (2,04)
– Alteraciones cutáneas inespecíficas	1 (2)	– Fiebre, taquicardia, disnea, edema de miembros inferiores	2 (4,08)
		– Neumonía	1 (2,04)
		– Varicela	1 (2,04)

los pacientes antes de recibir el tratamiento y a los 6 meses, se obtienen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en todos los parámetros clínicos evaluados, al igual que ocurre cuando se comparan las variables a los 12 meses. Se encontró que no hay diferencia estadísticamente significativa entre adalimumab y etanercept en la mayoría de las variables analizadas al inicio, excepto en el número de articulaciones tumefactas, dolorosas y escalas visuales analógicas donde $p < 0,05$. Cuando comparamos los resultados a los 6 y 12 meses encontramos diferencia significativa en las escalas visuales analógicas de dolor y salud, en el resto de los parámetros no hay diferencias con significado estadístico. No encontramos diferencia en DAS28 al inicio ni en los periodos de comparación. En la tabla VI se presenta la respuesta al tratamiento según los criterios de la EULAR basados en el DAS28 a los 6 y 12 meses y en la tabla VII se incluye la respuesta al tratamiento y el porcentaje de pacientes que alcanzó ACR 20, ACR 50 y 70 a los 6 y 12 meses analizados por intención de tratar.

Tabla VI. Criterios de respuesta EULAR según DAS28 a los 6 y 12 meses de tratamiento

	Buena respuesta	Moderada respuesta	Ninguna respuesta
Adalimumab 6 meses	14 (28%)	20 (40%)	5 (10%)
Adalimumab 12 meses	18 (38 %)	19 (36%)	2 (4%)
Etanercept 6 meses	14 (28,5%)	15 (30,6%)	9 (18,3%)
Etanercept 12 meses	21 (42,8%)	12 (24,4%)	5 (10,2%)

En el periodo de seguimiento, hubo 11 abandonos en el grupo de adalimumab y 11 en el de etanercept. Los principales motivos fueron: reacciones adversas (8 con adalimumab y 9 con etanercept), ineficacia del tratamiento (3 con adalimumab y 1 con etanercept) con posterior cambio de terapia biológica o desconocidos en 1 caso con etanercept.

En la tabla V se describen las reacciones adversas más graves ocurridas durante el periodo de seguimiento que obligaron la suspensión del tratamiento.

DISCUSIÓN

Este estudio permite extraer conclusiones en cuanto a la efectividad de adalimumab y etanercept en nuestro hospital. Para el seguimiento de la efectividad encontramos limitaciones metodológicas: aunque hemos incluido a todos los pacientes sin tratamiento previo con terapia biológica, la muestra es pequeña, la asignación a cada grupo no ha podido ser aleatoria pues se trata de un seguimiento, ni hemos utilizado una población control.

La mayor parte de los pacientes en tratamiento con adalimumab procedían del ensayo clínico REACT²⁶ (92,3%) (estudio en fase IV, abierto, con selección aleatoria, multicéntrico, para valorar la seguridad y eficacia del adalimumab añadido al tratamiento antirreumático habitual en pacientes con AR activa), con periodo de inclusión entre enero de 2003 y enero de 2004, y seguimiento de 3 a 6 meses como mínimo, que finalizó en abril de 2004. A pesar de lo anterior, las características de inclusión son similares a las utilizadas en nuestro hospital para etanercept, por lo que se pueden tratar los datos de la misma forma en ambos grupos.

El comportamiento clínico en cuanto a la forma de diagnóstico, tratamiento y seguimiento ha sido el mismo en pacientes sometidos o no a ensayo clínico. El periodo de seguimiento en este estudio fue de 12 meses, mucho mayor que en el ensayo REACT. Los pacientes estudiados en tratamiento con etanercept no estaban incluidos en ningún ensayo.

El número de pacientes en monoterapia fue mayor en el grupo de etanercept así como el porcentaje en tratamiento concomitante con metotrexato. Ha sido más

Tabla VII. Criterios de respuesta ACR 20, 50 y 70 a los 6 y 12 meses de tratamiento

	ACR 20	ACR 50	ACR 70
<i>Adalimumab 6 meses (39)</i>	64,0%	44,0%	22,0%
Adalimumab con metotrexato (19)	76,1%	57,1%	23,8%
Adalimumab más FAME (11)	64,2%	42,8%	28,5%
Adalimumab sin metotrexato (9)	40,0%	26,6%	13,3%
<i>Adalimumab 12 meses (39)</i>	62,0%	46,0%	26,0%
Adalimumab con metotrexato (19)	71,4%	57,1%	28,5%
Adalimumab más FAME (11)	57,1%	57,1%	33,3%
Adalimumab sin metotrexato (9)	40,0%	20,0%	13,3%
<i>Etanercept 6 meses (38)</i>	61,2%	40,8%	16,3%
Etanercept con metotrexato (28)	68,7%	43,7%	15,6%
Etanercept más FAME (5)	42,8%	28,5%	14,2%
Etanercept sin metotrexato (5)	50,0%	40,0%	20,0%
<i>Etanercept 12 meses (38)</i>	65,3%	44,8%	24,4%
Etanercept con metotrexato (28)	71,8%	46,8%	25,0%
Etanercept más FAME (5)	57,1%	42,8%	28,5%
Etanercept sin metotrexato (5)	60,0%	40,0%	20,0%

empleada la asociación de adalimumab con otros FAME diferentes a MTX, ya que en el ensayo del que procedían se permitía como tratamiento concomitante cualquier FAME.

En el análisis del grupo de tratamiento de adalimumab en terapia combinada con metotrexato, la respuesta encontrada según criterios ACR 20, 50 y 70, a los 6 meses de tratamiento, parece ser similar a la obtenida en la bibliografía 63,2-66,6%; 39,1-53,9%, y 20,7-23,8%⁹⁻¹⁰, un ACR 20 algo superior. Sin embargo, a los doce meses de tratamiento, obtenemos resultados aparentemente superiores a los de la bibliografía (58,9%; 41,5%, y 23,1%)⁹.

En el grupo de tratamiento de adalimumab en monoterapia, los resultados obtenidos son similares a los de la bibliografía (46; 22,1; y 12,4%)¹¹. No hemos encontrado ensayos a los 12 meses con estas características para poder comparar este resultado.

En etanercept en terapia combinada con metotrexato sucede igual¹⁶. A los 12 meses no encontramos datos comparables, y en monoterapia, los resultados a los 6 y 12 meses son muy similares a la bibliografía (59; 40; y 15%)¹⁵.

Siempre obtenemos mejor respuesta en la asociación de terapias biológicas con metotrexato, esto desaconsejaría su uso en monoterapia, tal como se expresa en la bibliografía, salvo en situaciones especiales.

Los resultados obtenidos coinciden con los mejores resultados de los ensayos clínicos publicados. Se deben considerar teniendo en cuenta que son consecuencia de la atención en la práctica clínica habitual y obedecen al seguimiento de los pacientes en una consulta monográfica de terapia biológica por dos reumatólogos con experiencia, en estrecho seguimiento y vigilancia.

La no obtención de diferencia significativa en DAS28 inicial ni en los periodos de seguimiento en ambos grupos (adalimumab y etanercept) evidencian la no diferencia de efectividad medida mediante este criterio de ambos tratamientos en nuestro hospital. Tras el tratamiento con adalimumab y etanercept (en el total de pacientes, con y sin metotrexato), según los criterios EULAR, los resultados también son similares. Hemos de tener en cuenta que el porcentaje de pacientes en monoterapia en el grupo de etanercept, superior en un 10% al de adalimumab, podría favorecer los resultados de este último. El porcentaje de no respondedores en los grupos de adalimumab y etanercept según criterios EULAR fue 10 vs. 18% a los 6 meses y 4 vs. 10% a los 12 meses. De igual forma, obtenemos que no logra alcanzar ACR 20 un porcentaje similar a los 6 y 12 meses (36 vs. 38,98% y 38 vs. 34,75%).

Es muy importante la selección de la herramienta para medir los resultados, actualmente no hay un método uniforme para ello, se utilizan DAS28, criterios EULAR y ACR. El inconveniente de los criterios de respuesta ACR es que es difícil hacer el cálculo en la consulta médica por su complejidad. Alcanzar un ACR 20 representa poco para el paciente y el médico, en cambio el ACR 50 ya se considera mejoría objetiva y el ACR 70 representa para

ambos un estado casi perfecto de remisión o ausencia de enfermedad. Debido a su dificultad de cálculo, los criterios de mejoría ACR sólo se emplean en ensayos clínicos. Los criterios EULAR son reproducibles y se recomienda su empleo en la práctica. Parece ser que los criterios EULAR de buena respuesta son similares a la respuesta ACR 70 y los de respuesta moderada a la respuesta ACR 50, aunque no existen estudios que demuestren esto. Es importante decidir en base a estos parámetros cuándo se debe realizar el cambio a otro tratamiento en pacientes no respondedores y por ello, conocer la equivalencia real entre criterios EULAR y ACR.

Según la actualización del consenso de la SER³ y dado el alto coste del fármaco anti-TNF, es razonable considerar la suspensión o cambio de tratamiento si no se ha alcanzado el objetivo terapéutico DAS28 < 3,2 tras 4-6 meses de tratamiento y después de haber agotado todas las posibilidades de mejoría, tales como incremento de FAME o empleo de corticoides.

Los eventos adversos más frecuentes encontrados en la bibliografía de ensayos clínicos son: reacción en el lugar de inyección, infecciones del tracto superior, cefaleas y náuseas. Son similares a las ocurridas durante nuestro estudio (Tabla V).

No existe hasta la fecha ningún análisis comparativo directo entre los anti-TNF comercializados.

En este estudio se analiza la evidencia que apoya las ventajas de estos fármacos y se aportan datos basales y de efectividad, que pueden ser útiles en la toma de decisiones en nuestro entorno. Se observan mejorías significativas ($p < 0,05$) en todos los parámetros clínicos evaluados a los 6 y 12 meses, similares para ambos fármacos, lo cual confirma, en las condiciones habituales, que estos nuevos tratamientos son una alternativa terapéutica para pacientes cuyas vías convencionales de farmacoterapia se habían agotado.

No hemos encontrado análisis de efectividad para comparar nuestros datos, sólo estudios de utilización^{27,28}, de ahí el interés de fomentar la investigación en este sentido.

Sería enriquecedor disponer de estudios multicéntricos, pero resultaría difícil obtener resultados válidos en términos de respuesta que permitan la comparación con los estudios publicados. La metodología es complicada, ya que es importante la monitorización de los pacientes y una información que no siempre estará disponible para el cálculo de las variables de desenlace.

En cuanto a directrices de utilización de estos medicamentos, además del consenso de la SER, en el Servicio Andaluz de Salud (SAS) se ha constituido una comisión central²⁹ con comités locales dependientes, para la racionalización de la política de terapias biológicas en Reumatología.

En conclusión, etanercept y adalimumab presentan similar efectividad en nuestra población. Es necesaria la prescripción adecuada de anti-TNF y el seguimiento de los pacientes en la práctica clínica con medidas de desenlace específicas, para diferenciar a corto plazo (4-6

meses) a pacientes que responden y por tanto se benefician del tratamiento de aquellos no respondedores según criterios de respuesta de la EULAR o ACR.

También sería útil evaluar mediante un estudio clínico con diseño apropiado, qué indicador debe utilizarse en la

clínica, ya que las diferencias que encontramos en el presente trabajo entre quienes no tuvieron ninguna respuesta según criterios de la EULAR y la respuesta ACR 20 son muy grandes y los resultados obtenidos podrían ser el patrón perfecto para el cambio de tratamiento.

Bibliografía

- Martín Alcaide E, Cantero Blanco S, Sánchez García FJ, Gómez Castillo JJ. Nuevas perspectivas en el tratamiento de la artritis reumatoide. *Farm Hosp* 2003; 6: 360-70.
- Benito Ruiz P, Pross Simón A. ¿Por qué el tratamiento precoz en la artritis reumatoide? *Medifam* 2001; 11: 335-41.
- Comité de Expertos de la Sociedad Española de Reumatología. Miembros del Panel. II Actualización del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la terapia biológica en la artritis reumatoide (2004). [citado 31-01-2006]. Disponible en: <http://www.ser.es>.
- Figuroa Pedrosa M. Estrategia terapéutica actual en la artritis reumatoide. *Seminarios Fund Esp de Reumatol* 2000; 1: 217-24.
- Manual de Enfermedades Reumáticas de la Sociedad Española de Reumatología: 2ª edición; 1996. p. 163-244 y 295-330.
- Louis SG, Park B, Yoon H. Biological response modifiers in the management of rheumatoid arthritis. *Am J Health-Syst Pharm* 2003; 60: 346-55.
- Navarro-Sarabia F, Ariza-Ariza R, Hernández-Cruz B, Villanueva I. Adalimumab para el tratamiento de la artritis reumatoide (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2005, número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005, Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Blumenauer B, Judd M, Cranney A, Burls A, Coyle D, Hochberg M, et al. Etanercept para el tratamiento de la artritis reumatoide (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2005, número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005, Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with Adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52 weeks trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1400-11.
- Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 35-45.
- Van de Putte LB, Atkins C, Malaise M, Sany J, Russell AS, Van Riel PL, et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 508-16.
- Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol* 2003; 30: 2563-71.
- Rau R, Simianer S, Van Riel PL, Van de Putte LB, Kruger K, Schatenkirchner M, et al. Rapid alleviation of signs and symptoms of rheumatoid arthritis with intravenous or subcutaneous administration of adalimumab in combination with methotrexate. *Scand J Rheumatol* 2004; 33: 145-53.
- Van de Putte LB, Rau R, Breedveld FC, Kalden JR, Malaise MG, Van Riel PL, et al. Efficacy and safety of the fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody adalimumab (D2E7) in DMARD refractory patients with rheumatoid arthritis: a 12 week, phase II study. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1168-77.
- Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: FC fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999; 340: 253-9.
- Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130: 478-86.
- Ficha técnica Adalimumab. Madrid (consulta: marzo 2004). Disponible en <http://www.agemed.es/>.
- Ficha técnica Etanercept. Madrid (consulta: marzo 2004). Disponible en <http://www.agemed.es/>.
- Balsa A, Villaverde V, Martín-Mola E. Índices de actividad y mejoría en la artritis reumatoide. *Rev Esp Reum* 2002; 1 (Supl. 1): 4-8.
- Van Gestel AM, Prevoo MLL, Van't Hof MA, Van Rijswijk MH, Van de Putte LBA, Van Riel PLCM. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 34-40.
- Freire González M, Graña Gil J, Galdo Fernández F, Atanes Sandoval A, Blanco García FJ, Fernández Sueiro L, et al. Artritis Reumatoide. *Guías Clínicas* 2004; 4: 39.
- American College of Rheumatology. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 328-46.
- Guipcar. Guía de práctica clínica para el manejo de la Artritis Reumatoide en España. Sociedad Española de Reumatología. Madrid 2001.
- Prevoo MLL, Van't Hof MA, Kuper HH, Van Leeuwen MA, Van de Putte LB, Van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 44-8.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandar P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-45.
- Burmester GR, Monteagudo I, Malaise M, Canas da Silva J, Webber DG, Kupper H. Efficacy and safety of adalimumab in european clinical practice: the REACT trial. The European League Against Rheumatism Abstracts 2 view. Viena 2005.
- Romero Crespo I, Antón Torres R, Borrás Blasco J, Navarro Ruiz A. Atención farmacéutica a pacientes con artritis reumatoide y psoriasis en tratamiento con etanercept. *Farm Hosp* 2005; 29: 171-6.
- Arenere Mendoza M, Navarro Aznárez H, Rabanaque Hernández MJ, Manero Ruiz FJ. Efectividad y seguridad del tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa en pacientes con artritis reumatoide. *Med Clin (Barc)* 2005; 125: 35-6.
- Resolución 2/05 (25-1) del SAS que establece la creación de la "Comisión Asesora Central para el Uso Racional de los Medicamentos utilizados en enfermedades reumáticas inflamatorias en el ámbito del Servicio Andaluz de Salud".