

UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE FARMACIA



**PATRON DE SUPERVIVENCIA DE LOS
ANTAGONISTAS DEL FACTOR DE
NECROSIS TUMORAL EN ARTRITIS
REUMATOIDE**

Virginia Martínez Santana

Granada

2015

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autora: Virginia María Martínez Santana
ISBN: 978-84-9125-375-4
URI: <http://hdl.handle.net/10481/41301>

El director del trabajo autoriza con su firma la presentación de la presente Tesis
Doctoral para su defensa y mantenimiento

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Calleja Hernández', with a long horizontal stroke extending to the right.

Dr. D. Miguel Ángel Calleja Hernández

Servicio de Farmacia

Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada

Y para que conste donde proceda, se firma este certificado en Granada, a 20 de Abril
de 2015.

El doctorando Virginia Martínez Santana y el director de la tesis Miguel Ángel Calleja Hernández, garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección del director de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Granada, 20 de Abril del 2015

Director de la Tesis

Doctorando

Fdo.: Dr. D. Miguel Ángel Calleja Hernández

Fdo.: Dña. Virginia Martínez Santana

Handwritten signature of Miguel Ángel Calleja Hernández in blue ink, featuring a large, stylized initial 'M' and 'C'.Handwritten signature of Virginia Martínez Santana in blue ink, with the name written in a cursive style and underlined.

Agradecimientos

Desde que inicié el periodo de formación FIR, me planteé la necesidad de seguir creciendo como persona y como profesional. Sabía que no iba a ser una tarea fácil y que iba a tener que vencer muchos obstáculos para alcanzar mis sueños. Han pasado seis años y hoy más que nunca siento la necesidad de dar las gracias a todas aquellas personas que lo hicieron posible.

A mis padres, no sé si encontraré las palabras adecuadas para expresar todo lo que siento, porque siempre me han apoyado en cada decisión y cada paso que he dado en mi vida, sacrificando parte de la suya si era necesario.

A mi abuela, porque su lucha por la vida me ha enseñado a ser más fuerte. Aunque ya no esté con nosotros, se que desde el cielo estará orgullosa de mi.

A Miguel Ángel y a Ana Moreno. Gracias, gracias, gracias...por haber confiado en mí y no abandonarme nunca. Ambos me acogieron desde el principio sin esperar nada a cambio y me demostraron que todo en esta vida se consigue con trabajo y perseverancia.

A Teresa por ofrecer apoyo incondicional a sus residentes para realizar su tesis doctoral en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Al Dr. Sarmiento y a M^a Fe, por ayudarme a integrar mi proyecto en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid y a darle la forma final.

Y por último, pero para mí el más importante, a Jaime. He pensado mucho tiempo en qué frase dedicarte en estos agradecimientos. Lo primero, perdóname por todo el tiempo que dediqué a realizar esta tesis; tú siempre estabas cerca aunque yo no te hiciera caso. Gracias por tu ayuda cariñosa e incondicional. Gracias por apoyarme, preocuparte y aconsejarme siempre. Tú me animaste a seguir cuando ni yo misma confiaba en mí. Si soy la profesional que soy, es gracias a ti. Espero que te sientas orgulloso de lo que hemos logrado juntos, pero el camino no termina aquí... solo es el comienzo.

Lo que sabemos es una gota de agua; lo que ignoramos es el océano

Isaac Newton

ÍNDICE

Abreviaturas	9
Índice de tablas	11
Índice de gráficas	12
Índice de figuras.....	13
Protocolo de uso de agentes biológicos en artritis reumatoide	14
1. INTRODUCCIÓN	19
1.1 Definición e historia de la Artritis Reumatoide.....	19
1.2 Fisiopatología de la Artritis Reumatoide.....	21
1.3 Epidemiología de la Artritis Reumatoide: incidencia, prevalencia y mortalidad en España y el mundo.....	23
1.4 Presentación Clínica de la Reumatoide.	26
1.5 Evolución clínica y pronóstico	29
1.6 Diagnóstico	31
1.7 Tratamiento Farmacológico de la Artritis Reumatoide	32
Antiinflamatorios no esteroideos	33
Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad	36
Corticoides.....	39
Agentes biológicos.....	39
Otros.....	41
Fármacos en investigación	42
2. JUSTIFICACIÓN	44
3. OBJETIVOS	46
4. MATERIAL Y MÉTODOS	47
4.1 Diseño metodológico.....	47
4.2 Ámbito y duración del estudio	47
4.3 Selección de pacientes	47
4.4 Tamaño muestral	47
4.5 Variables del estudio.....	48

4.6 Metodología del estudio	50
4.7 Análisis de los datos	53
4.8 Revisión bibliográfica	67
5. RESULTADOS.....	55
6. DISCUSIÓN.....	70
7. CONCLUSIONES.....	79
8. BIBLIOGRAFÍA	82

Abreviaturas

ACR: American College of Rheumatology

AINE: Antiinflamatorio no esteroideo.

Anti-CCP: Anticitrulina

AP : Artritis Precoz

AR : Artritis reumatoide

CCP: Péptido cíclico de citrulina

CFyT: Comisión de Farmacia y Terapéutica

COX: Ciclooxigenasa

DHEP: Dehidroepiandrosterona

EULAR: Liga europea frente a la artritis reumatoide

FAME: Fármaco antirreumático modificador de la enfermedad

HCUV: Hospital Clínico Universitario de Valladolid

IC: Intervalo de confianza

IL: Interleukina

LMP: Leucoencefalopatía multifocal progresiva

MTX: Metotrexato

NO: Óxido nítrico

PCR: Proteína C reactiva

PG: Prostaglandina

SER: Sociedad Española de Reumatología.

SLZ: Sulfasalazina

TNF: Factor de necrosis tumoral

UAP: Unidad de artritis precoz

VSG: Velocidad de sedimentación globular

Índice de tablas

Tabla 1. Descriptivo de los pacientes incluidos en el estudio y los tratamientos recibidos	70
Tabla 2. Características de los pacientes tratados con anti-TNF en primera línea	71
Tabla 3. Características de los pacientes tratados con anti-TNF en segunda línea	72
Tabla 4. Características de los pacientes tratados con anti-TNF en tercera línea	72
Tabla 5. Distribución de pacientes de acuerdo al anti-TNF cambiado y motivos de cambio.....	75
Tabla 6. Modelo de regresión multivariante	87

Índice de gráficas

Gráfica 1. Criterios nuevos y convencionales de clasificación para la artritis reumatoide	37
Gráfica 2. Distribución por sexo de las edades en el momento de la inclusión de los pacientes con artritis reumatoide a estudio.....	71
Gráfica 3. Cambios acontecidos en los tratamientos de los pacientes incluidos en el estudio	74
Gráfica 4. Supervivencia de infliximab, etanercept y adalimumab en AR	78
Gráfica 5. Supervivencia de infliximab, etanercept y adalimumab en paciente <i>naïve</i>	80
Gráfica 6. Supervivencia de infliximab, etanercept y adalimumab en paciente no <i>naïve</i>	81
Gráfica 7. Supervivencia de infliximab, etanercept y adalimumab en mujeres.	83
Gráfica 8. Supervivencia de infliximab, etanercept y adalimumab en hombres.....	83
Gráfica 9. Supervivencia de infliximab, etanercept y adalimumab en pacientes menores de 60 años.....	85
Gráfica 10. Supervivencia de infliximab, etanercept y adalimumab en pacientes de edad igual o mayor de 60 años.	86

Índice de figuras

Figura 1. Articulaciones más afectadas en artritis reumatoide	28
Figura 2. Deformidad característica de la mano en AR.....	31
Figura 3. Antiinflamatorios no esteroideos	39
Figura 4. Analgésicos y antipiréticos	40
Figura 5. Inhibidores selectivos de la COX-2	41
Figura 6. Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.....	45
Figura 7. Agentes biológicos comercializados para el tratamiento de la AR	47
Figura 8. Otros fármacos con utilidad en AR.....	53
Figura 9. Fármacos en investigación para la AR.....	54

PROTOCOLO DE USO DE AGENTES BIOLÓGICOS EN ARTRITIS REUMATOIDE



PROTOCOLO DE USO DE AGENTES BIOLÓGICOS EN REUMATOLOGÍA
ARTRITIS REUMATOIDE ACTIVA MODERADA GRAVE
Servicio de Reumatología y Servicio de Farmacia



DATOS DEL PACIENTE		
Nº historia: _____ F. Nacimiento _____ Peso _____ Kg. Tel _____		
Apellidos: _____ Nombre: _____		
PATOLOGÍA AR	TRATAMIENTO	DURACIÓN: Criterios respuesta GUIPCAR 2007
<ul style="list-style-type: none"> ○ AR sin respuesta a FAME (incluyendo MTX) ○ ○ AR severa*, activa y progresiva de menos de 1 año de evolución (con MTX) 	<input type="checkbox"/> Etanercept 50 mg/sem, SC con MTX o sin MTX <input type="checkbox"/> Adalimumab 40 mg cada 2 sem, SC con MTX o sin MTX <input type="checkbox"/> Infliximab 3 mg/kg en Inf IV 2h, 0, 2 y 6 sem, luego cada 8-6 sem, con MTX u otro FAME	Valorar continuación a las 12 semanas Valorar continuación a las 12 semanas Valorar continuación a los 6 meses
<ul style="list-style-type: none"> ○ Falta de respuesta o intolerancia al 1º Anti-TNF ○ Falta de respuesta al 1º anti-TNF con FR (+) y anti-CCP (+) 	<input type="checkbox"/> Adalimumab 40 mg cada 2 sem, SC con MTX o sin MTX <input type="checkbox"/> Infliximab 3 mg/kg en Inf IV 2h, 0, 2 y 6 sem, luego cada 8-6 sem con MTX u otro FAME <input type="checkbox"/> Etanercept 50 mg/sem con MTX o sin MTX, SC <input type="checkbox"/> Tocilizumab 8 mg/kg cada 4 sem con MTX, IV <hr/> <input type="checkbox"/> Rituximab 1.000 mg, día 1 y 15 (dos dosis), en InfIV de 50 mg/h a 400 mg/h, con MTX	Valorar continuación a las 12 semanas Valorar continuación a los 6 meses Valorar continuación a las 12 semanas ----- Valorar continuación a los 6 meses Valorar respuesta a las 12 semanas
<ul style="list-style-type: none"> ○ Falta de respuesta o tolerancia a 2 anti-TNF 	<input type="checkbox"/> Rituximab 1.000 mg, día 1 y 15 (dos dosis), en InfIV de 50 mg/h a 400 mg/h, con MTX <input type="checkbox"/> Tocilizumab 8 mg/kg cada 4 sem con MTX, IV	Valorar respuesta a las 12 semanas Valorar continuación a los 6 meses
<ul style="list-style-type: none"> ○ Falta de respuesta o intolerancia a 2 anti-TNF y Rituximab. 	<input type="checkbox"/> Abatacept 10 mg/kg en InfIV 30 min; 0, 2 y 4 sem, luego cada 4 sem, con o sin MTX Dosis: < 60 Kg: 500 mg 60 – 100 Kg: 750 mg > 100 kg: 1.000 mg	Valorar continuación a los 6 meses de tratamiento
En pacientes con IC leve (clases I/II) (Valorar beneficio/riesgo)	<input type="checkbox"/> Etanercept <input type="checkbox"/> Adalimumab <input type="checkbox"/> Infliximab	Contraindicados en IC NYHA clases III/IV

FR (Factor reumatoide), anti-CCP (anticuerpos antipéptido citrulinado cíclico), FAME (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad), MTX (metotrexato), IC (Insuficiencia cardiaca), HC (Historia Clínica), *AR severa: FR (+) o anti-CCP (+) o erosiones en la Rx de manos + 12 articulaciones dolorosas + 10 articulaciones inflamadas + VSG > 28 mm o PCR > 2 mg/dl.

Archivar en la HC del paciente y enviar copia a Farmacia

- 1 - Versión 2.0: Julio 2011



**PROTOCOLO DE USO DE AGENTES BIOLÓGICOS EN REUMATOLOGÍA
ARTRITIS REUMATOIDE ACTIVA MODERADA GRAVE**
Servicio de Reumatología y Servicio de Farmacia



PRECAUCIONES ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO

PRUEBA DE TUBERCULINA (PPD) POSITIVA CON BOOSTER **SI** **NO**

PLACA DE TORAX COMPATIBLE CON TUBERCULOSIS **SI** **NO**

INSUFICIENCIA CARDIACA GRADO III/IV **SI** **NO**

SEROLOGÍA VHB (+) Y VHC (+) **SI** **NO**

SEPSIS O INFECCIONES, NEOPLASIAS O ENF. DESMIELINIZANTE **SI** **NO**

RECOMENDACIONES

Vacuna frente a la gripe (no virus atenuados) y neumococo (antes del inicio del tratamiento con biológicos)

EMBARAZO Y LACTANCIA (valorar beneficio/riesgo con todos los medicamentos)

Mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo adecuado para prevenir el embarazo y continuar su uso durante al menos 5 meses tras tratamiento con adalimumab, 6 meses tras tratamiento con infliximab, 12 meses tras rituximab, 14 semanas tras abatacept y 6 meses tras tocilizumab.

PARAMETROS DE ACTIVIDAD

AR:

DAS28:.....

Daño radiológico:

Manos SI () NO ()

Pies: SI () NO ()

Tórax Si () NO ()

VSG.....

PCR.....

TRATAMIENTO PREVIO CON AGENTES BIOLÓGICOS Y RAZÓN PARA LA SUSPENSIÓN

Nombre, dosis y frecuencia	Duración	Fallo		Efectos adversos, contraindicaciones	CAMBIAR A
		Tipo I*	Tipo II**		

*: No se alcanza el 20% de mejoría en AR. **: Se alcanza el 20% de mejoría en AR en las primeras 12 semanas pero posteriormente disminuye.

Dr.

Fecha : **Firma:**



**PROTOCOLO DE USO DE AGENTES BIOLÓGICOS EN REUMATOLOGÍA
ARTRITIS REUMATOIDE ACTIVA MODERADA GRAVE**
Servicio de Reumatología y Servicio de Farmacia



PRECAUCIONES ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO

PRUEBA DE TUBERCULINA (PPD) POSITIVA CON BOOSTER **SI** **NO**

PLACA DE TORAX COMPATIBLE CON TUBERCULOSIS **SI** **NO**

INSUFICIENCIA CARDIACA GRADO III/IV **SI** **NO**

SEROLOGÍA VHB (+) Y VHC (+) **SI** **NO**

SEPSIS O INFECCIONES, NEOPLASIAS O ENF. DESMIELINIZANTE **SI** **NO**

RECOMENDACIONES

Vacuna frente a la gripe (no virus atenuados) y neumococo (antes del inicio del tratamiento con biológicos)

EMBARAZO Y LACTANCIA (valorar beneficio/riesgo con todos los medicamentos)

Mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo adecuado para prevenir el embarazo y continuar su uso durante al menos 5 meses tras tratamiento con adalimumab, 6 meses tras tratamiento con infliximab, 12 meses tras rituximab, 14 semanas tras abatacept y 6 meses tras tocilizumab.

PARAMETROS DE ACTIVIDAD

AR:
DAS28:.....

Daño radiológico:
Manos SI () NO ()
Pies: SI () NO ()
Tórax Si () NO ()

VSG.....
PCR.....

TRATAMIENTO PREVIO CON AGENTES BIOLÓGICOS Y RAZÓN PARA LA SUSPENSIÓN

Nombre, dosis y frecuencia	Duración	Fallo		Efectos adversos, contraindicaciones	CAMBIAR A
		Tipo I*	Tipo II**		

*: No se alcanza el 20% de mejoría en AR. **: Se alcanza el 20% de mejoría en AR en las primeras 12 semanas pero posteriormente disminuye.

Dr.

Fecha :

Firma:



PROTOCOLO DE USO DE AGENTES BIOLÓGICOS EN REUMATOLOGÍA
ARTRITIS REUMATOIDE ACTIVA MODERADA GRAVE
 Servicio de Reumatología y Servicio de Farmacia



VALORACIÓN DE LA RESPUESTA

Objetivo terapéutico: 1º) Remisión completa (difícil de alcanzar en la mayoría de los pacientes). 2º) Mínima actividad inflamatoria posible (preservar la calidad de vida).

Criterios de respuesta: el DAS (*Disease Activity Score*) definido por la *European League Against Rheumatism (EULAR)* como una variable de eficacia. Los valores del DAS varían entre 0 y 10. La medida empleada corresponde al DAS 28 (acrónimo de valorar un mínimo de 28 articulaciones). Se considera nº de articulaciones doloridas, nº articulaciones inflamadas, valoración del paciente en una escala de 0 (perfecto) a 100 (fatal), la VSG (mm/h) y PCR (mg/dL)

Respuesta EULAR

- **Remisión** si el DAS 28 < 2,4 (DAS < 1,6 - equivale al ACR70-)
- **Buena** si el DAS 28 < 3,6 (**objetivo terapéutico**) y disminución en el DAS 28 \geq 1,2
- **Moderada** si el DAS 28 < 5,5 y hay una mejora de 0,6 a 1,2.

DAS28 actual	Disminución en el DAS28		
	>1,2	1,2 - 0,6	<0,6
<3,2	Satisfactoria	Insatisfactoria	
3,2 - 5,1			
>5,1			

- **En inicio o cambio de tratamiento:** monitorizar DAS 28 c/3 – 4 meses
- **Si respuesta instaurada:** monitorizar DAS 28 c/6 meses

CONTROLES CLÍNICOS: capacidad funcional física: HAQ (al menos 1 vez al año). Daño radiológico: manos, pies, tórax, al menos anual, los 3 primeros años.

CIRCUITO DE PROCESO:

○ PARA INICIO Y CAMBIO DE TRATAMIENTO

- ✓ **Documento:** cumplimentado y firmado, remitir por correo ordinario al Servicio de Farmacia del HCUV ó e-mail: farmacia.hcuv@saludcastillayleon.es
- ✓ **Receta uso hospitalario:** para etanercept y adalimumab el paciente debe acudir al Servicio de Farmacia con la receta de uso hospitalario.
- ✓ **Paciente:** citar a través de citaciones a la consulta de Atención Farmacéutica (FAHX01).
 Prestaciones:
 - IT-MBE: inicio de tratamiento con medicamentos biológicos
 - CT-MBE: cambio de tratamiento con medicamentos biológicos

Autores: Dr. F García Velasco, Dra. C. Hidalgo Calleja, Dra. C. González-Montagut Gómez, Dr. J.L. Arranz Velasco (Servicio de Reumatología). Dña. M.T. Sánchez Sánchez (Servicio de Farmacia). **Revisores:** D. Antonio de Frutos Soto Dña. E. Abad Lecha (Servicio de Farmacia). Dr. I. Cusacovich (Servicio de Medicina Interna y miembro de la CFyT).



PROTOCOLO DE USO DE AGENTES BIOLÓGICOS EN REUMATOLOGÍA
ARTRITIS REUMATOIDE ACTIVA MODERADA GRAVE
 Servicio de Reumatología y Servicio de Farmacia

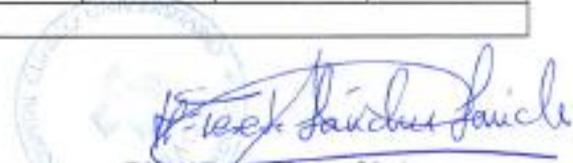
**BIBLIOGRAFÍA:**

- Enbrel® (Etanercept). Ficha técnica disponible en:
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Enbrel/emea-Combined-h262es.pdf>
 [Acceso:10/06/2010].
- Humira® (adalimumab 40 mg). Ficha técnica disponible en:
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Humira/emea-Combined-h481es.pdf>
 [Acceso:10/06/2010].
- Remicade® (Infliximab 100 mg) vial 20 ml. Ficha Técnica. Disponible en:
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Remicade/emea-Combined-h240es.pdf>.
 [Acceso:10/06/2010].
- Mabthera® (Rituximab. Ficha técnica disponible en:
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Mabthera/emea-Combined-h165es.pdf> (Acceso:
 24/06/2010).
- Orencia® (Abatacept). Ficha técnica disponible en:
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Orencia/emea-Combined-h701es.pdf>
 [Acceso:24/06/2010].
- Ficha Técnica de Roactemra® (Tozilizumab). Disponible en:
<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/RoActemra/emea-combined-h955es.pdf>.
- Sociedad Española de Reumatología. GUIPCAR. Guía de práctica clínica para el manejo de la Artritis Reumatoide 2007. Disponible en :
http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/Proyectos/GUIPCAR_2007/GUIPCAR2007-Completa.pdf.
 [Acceso: 10/06/2010].
- NICE Technology appraisal guidance 130 .Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA130guidance.pdf> [acceso: 10/06/2010].
- Hyrich KL, Lunt M, Watson KD et al. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor α agent to a second anti-tumor necrosis factor α agent in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheumatism 2007; 56 (1): 13-20
- Saag KG, Teng GG, Patkar NM et al. American College of Rheumatology 2008. Recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatic arthritis. Arthritis Rheumatism 2008;59:762-84.
- Tornero Molina J et al. Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2010; 6 (1):23-36

COSTE ANUAL ARTRITIS REUMATOIDE DE LA TERAPIA CON BIOLÓGICOS						
	Etanercept	Infliximab	Adalimumab	Rituximab	Abatacept	Tozilizumab
PRESENTACION	Jer 50 mg	Vial 100 mg	Pluma 40 mg	Vial 500 mg	Vial 250 MG	Vial 80-200 mg
PVC (PVL-7,8%+4NIVA)/unidad	229 €	514 €	495 €	1.200 €	322 €	137-336 €
POSOLOGIA (ciclos anuales)	50 mg c/sem SC (52 dosis)	3 mg/kg* sem 0,2, 6 y c/8-8 sem IV (9-11 dosis)	40 mg c/2 sem SC (26 dosis)	1000 mg x 2 dosis IV (1- 2 ciclo)	10 mg/kg* sem 0,2,4 y c/4 sem IV (15 dosis)	8 mg/kg* c/4 sem IV (13 dosis)
COSTE ANUAL	11.856 €	9.252- 11.308 €	12.870 €	4.800- 9.600 €	14.490 €	12.298 €

* 70 kg


 Fdo.: Florencio García Velasco
 (Jefe de Servicio de Reumatología)


 Fdo.: M. Teresa Sánchez Sánchez
 (Jefe de Servicio de Farmacia Hospitalaria)

1.INTRODUCCIÓN

1.1 Definición e historia de la Artritis Reumatoide

La artritis reumatoide (AR)(2) es una enfermedad autoinmune, crónica y sistémica de causa desconocida, caracterizada por provocar inflamación de las articulaciones y destruirlas de forma progresiva con distintos grados de dolor, deformidad e incapacidad funcional. En ocasiones, su comportamiento es extraarticular, pudiendo causar daños en cartílagos, huesos, tendones y ligamentos de las articulaciones y/o afectar a diversos órganos y sistemas, como ojos, pulmones, corazón, piel o vasos.

Algunos pacientes pueden presentar únicamente un proceso oligoarticular de breve duración y con lesiones articulares mínimas, mientras que otros padecen una poliartritis progresiva e imparable que evoluciona hacia la aparición de deformidades articulares importantes. Es una enfermedad con una baja frecuencia de curación espontánea, aunque en la mayoría de los casos con un tratamiento adecuado se consigue un buen control de la enfermedad.

Se ha sugerido que la AR es una manifestación de la respuesta de un hospedador con predisposición genética a un agente infeccioso(3). El hecho de que el tratamiento frente a bacterias anaerobias haya resultado exitoso implica a dichas bacterias en la patogénesis de la AR. La hipótesis de que las infecciones orales juegan cierto papel en el desarrollo de esta patología puede ser apoyada por la detección de ADN de bacterias anaerobias y elevados títulos de anticuerpos frente a dichas bacterias tanto en el suero como en el líquido sinovial de pacientes con AR en fases tempranas y avanzadas(4).

El proceso por el que el agente infeccioso podría desencadenar la artritis inflamatoria crónica es también desconocido. Se sabe que hay alteraciones del sistema inmunológico o de defensa del organismo. La inflamación que se produce en las articulaciones es la consecuencia de la invasión de la membrana sinovial por células inmunitarias que dañan la articulación(4).

En relación a la influencia del clima sobre el dolor en pacientes con AR, en una revisión sistemática(5) no se encontró relación consistente entre la climatología y el desencadenamiento o mantenimiento de la AR. Sin embargo, es cierto que algunos cambios climáticos, y en particular cuando el tiempo va a empeorar, hacen que cualquier articulación dañada por ésta o por otra enfermedad sea más dolorosa.

La AR es una patología que ha sido considerada tanto por pacientes como por clínicos como enfermedad genética(6). Tras algunos estudios familiares iniciales, que indicaron cierta predisposición genética, aunque de forma incierta, se obtuvo una mayor evidencia al demostrar la concordancia en gemelos monocigóticos(7). Se descubrió que se trataba de un carácter heredable al 60%.

La asociación de la AR con el antígeno HLA es conocida desde hace más de 25 años. Hoy en día se piensa que la AR está relacionada con una secuencia conservada de aminoácidos presente en determinados alelos del HLA-DRB1, conocidos como epítomos compartidos de AR. Sin embargo, estos epítomos se relacionan más con la cronicidad y la severidad que con la susceptibilidad. Otros genes potenciales de susceptibilidad de padecer AR incluyen la interleukina-1 (IL-1), la aromatasa, la hormona liberadora de corticotropina y una región del cromosoma x. Factores hormonales y

reproductivos también influyen en la susceptibilidad y severidad de la AR(8).

La teoría que explica el desencadenamiento de la AR a partir de un agente infeccioso cobra fuerza por la similitud de los epítomos compartidos de AR con las secuencias procariotas del virus de Epstein-Barr y de *Eschericia coli*(9).

Los factores de riesgo genéticos no explican en su totalidad la incidencia de la AR, lo que sugiere la participación de factores ambientales en su etiología. Por ejemplo, se ha identificado claramente el tabaquismo como un riesgo de AR en determinadas personas que expresan el alelo de susceptibilidad HLA-DRB1(10),(11).

1.2 Fisiopatología de la Artritis Reumatoide

La AR es considerada como un síndrome clínico que atraviesa diferentes etapas. Estas etapas diferentes implican varias cascadas inflamatorias que desembocan hacia un sendero final común en el cual persiste la inflamación sinovial y el daño asociado al cartílago articular y al hueso subyacente(1).

Una de las claves de la cascada inflamatoria es la sobreproducción y sobreexpresión del Factor de Necrosis Tumoral (TNF). Esta sobreproducción tiene diferentes causas, incluyendo interacciones entre linfocitos T y B, fibroblastos y macrófagos. Estos procesos conllevan la sobreproducción de citocinas como la interleukina 6 (IL-6), que también produce inflamación y destrucción articular. La producción de otras citocinas, como la interleukina 1 (IL-1) difiere de la de IL-6 en que es menos específica de la AR, pudiendo estar implicada citocinas en otras patologías como la artritis idiopática juvenil.

Al igual que ocurre con otras enfermedades autoinmunes, la AR se desarrolla en un trasfondo genético complejo. La presencia de autoanticuerpos representa la principal característica serológica de los pacientes con AR, y los distinguen de otros afectados de artritis no erosivas como la artritis reactiva, espondilitis anquilosante u osteoartritis.

Desde que Eric Waaler descubriera el factor reumatoide (FR), un autoanticuerpo dirigido frente a la inmunoglobulina G, se han descrito numerosos procesos de autorreactividad en pacientes con AR. Los autoanticuerpos pueden estar dirigidos frente a componentes del cartílago, proteínas de estrés, enzimas, proteínas nucleares, y, más importante, frente a proteínas citrulinadas (CCP) como la fibrina y la vicentina.

Los anticuerpos anticitrulina (anti-CCP) se encuentran casi exclusivamente en pacientes con AR, por lo que es el marcador serológico más específico de la enfermedad. Entre otros anticuerpos, el FR y el anticuerpo anti-RA33 muestran selectividad por la AR, mientras que la mayoría de los demás autoanticuerpos son AR-no específicos y por ello no pueden ser utilizados con fines diagnósticos. Sin embargo, pueden contribuir en la fisiopatología de la AR formando complejos inmunológicos en las articulaciones(12).

En uniones sinoviales normales, la membrana sinovial interna está formada por los sinoviocitos: macrófagos y fibroblastos. Los dos tipos de células de la membrana sinovial producen y absorben el líquido sinovial, tienen capacidad de producir citocinas, producen ácido hialurónico y también tienen capacidad de fagocitosis. El líquido sinovial se encarga de nutrir y lubricar las superficies articulares. En el caso de uniones sinoviales inflamadas, como ocurre en la AR, la manifestación articular se categoriza

en: signos reversibles, síntomas relacionados con sinovitis inflamatoria aséptica y daño estructural irreversible causado por la sinovitis.

Tras el debut de la enfermedad, la membrana sinovial se vuelve hiperplástica, comprimiendo los fibroblastos y macrófagos sinoviales. Esto da lugar a la activación de linfocitos y monocitos, produciendo citokinas proinflamatorias. La IL-1 y el TNF estimulan los sinoviocitos y osteoclastos dando lugar a una destrucción irreversible del hueso y cartílago(13).

1.3 Epidemiología de la Artritis Reumatoide: incidencia, prevalencia y mortalidad en España y el mundo

El reporte anual de la incidencia de la AR varía entre 20 y 50 casos por 100.000 habitantes en el norte de América y países del norte de Europa. Unos pocos estudios llevados a cabo en países del sur de Europa sugieren una aparición relativamente inferior de la enfermedad(14).

La medida de la incidencia de la enfermedad normalmente implica registros de la misma, lo cual requiere la implicación de los profesionales que trabajan en el área. La mayoría de los registros de AR han sido definidos en áreas altamente desarrolladas o anidados conforme a cohortes epidemiológicas con límites bien establecidos.

España cuenta con un escenario apropiado para la realización de estudios epidemiológicos en el campo de la reumatología. Fue inicialmente promovido por la Sociedad Española de Reumatología (SER) y desarrollado por el estudio EPISER(15), un estudio sanitario de carácter nacional realizado entre 1999 y 2000, así como por otros estudios llevados a cabo en el resto del mundo, cuyos resultados han sido ampliamente publicados.

Según datos de la SER(16), la AR afecta al 0,5 % de la población española, lo cual supone que en España puede haber, al menos, 200.000 personas que la sufren. Es la menor prevalencia entre los países europeos de los que se dispone este dato, y próxima al de otros países del sur de Europa.

Las mujeres se afectan con una frecuencia casi tres veces más alta que los varones(17). La prevalencia aumenta con la edad y las diferencias entre los sexos disminuyen en el grupo de población de edad avanzada. Su inicio es más frecuente durante el cuarto y quinto decenio de la vida, de forma que el 80% de todos los pacientes contrae la enfermedad entre los 35 y los 50 años de edad. La incidencia de AR en las mujeres de 60 a 64 años de edad es más de seis veces mayor que en las de 18 a 29 años.

En Noviembre de 2004, SER promovió un proyecto destinado al establecimiento de unidades de artritis precoz (UAP) en los centros sanitario españoles para asegurar la detección precoz y una intervención clínica apropiada en pacientes con artritis precoz (AP): el proyecto SERAP (Evaluación de un modelo de gestión de la artritis). El primer paso del SERAP fue determinar la carga de trabajo de la UAP; esto es, estimar la incidencia de AP y AR en España. El conocimiento de la incidencia de la enfermedad en España es crucial para determinar el tamaño adecuado de la UAP. Asimismo, esto proporciona importante información epidemiológica, que actualmente es deficiente y que puede ayudar a comprender mejor la distribución mundial de la enfermedad.

La incidencia anual estimada de AP por el proyecto SERAP fue de 24,5 casos por cada 100.000 habitantes. Tras 6 meses de seguimiento a los pacientes, un 37,1% fue diagnosticado de AR de acuerdo con los criterios del American College of Rheumatology (ACR) de 1987, de los cuales un 69,3% eran mujeres. Por tanto, la incidencia anual de AR en la población

española fue de 8,3 casos por cada 100.000 adultos por encima de los 16 años de edad. En mujeres, la incidencia fue de 11,3 casos por cada 100.000 habitantes. La incidencia de AR aumentó con la edad en ambos sexos.

El 51,7% de los pacientes eran FR positivo. La presentación de la AR fue principalmente poliarticular (74%). Fue oligoarticular en un 23,1% de los pacientes y polimiálgico en un 2,8%. Ningún paciente clasificado como AR en los 6 meses de seguimiento presentó ningún tipo de manifestación extra-articular relacionada con la AR. Hubo diferencias según género en la presentación de la AR: los hombres eran mayores en cuanto a la edad y presentaban con más frecuencia enfermedad poliarticular. La prevalencia de fumadores no mostró diferencia entre los dos géneros y el pertenecer a un nivel socioeconómico bajo no se asoció con AR.

A nivel de efectos adversos y mortalidad, también se ha desarrollado un proyecto para el estudio y registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas: BIOBADASER.

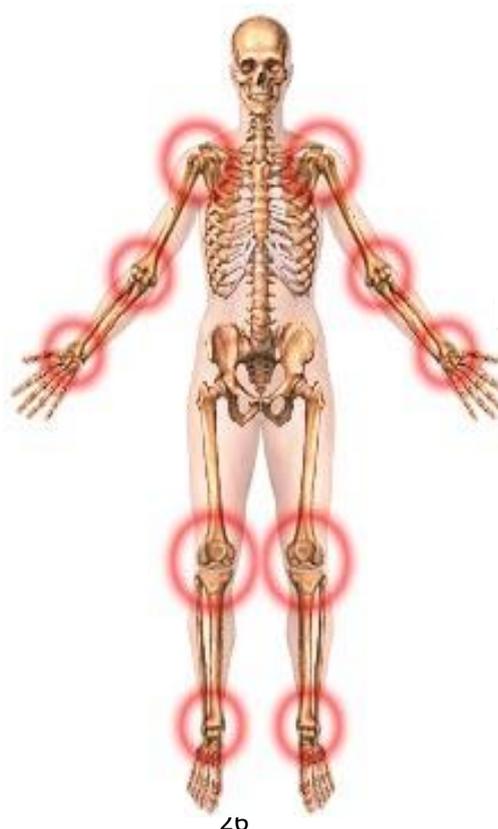
Este registro recoge información sobre todos los acontecimientos adversos relevantes que presenten los pacientes que inicien tratamiento con terapias biológicas. Su objetivo es conocer bien la seguridad de estos medicamentos a largo plazo.

El registro es posible gracias a la colaboración entre los reumatólogos españoles, la Unidad de Investigación de la Fundación Española de Reumatología (FER), la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMyPS) y la Sociedad Española de Reumatología (SER).

1.4 Presentación Clínica de la Reumatoide

Característicamente, la AR es una poliartritis crónica. Aproximadamente en las dos terceras partes de los pacientes comienza de forma gradual con fatiga, anorexia, debilidad generalizada y síntomas musculoesqueléticos vagos, hasta que se hace evidente la sinovitis. Este periodo prodrómico puede persistir durante semanas o meses y no permite establecer el diagnóstico. Los síntomas específicos por lo común aparecen de manera gradual con una afección poliarticular, en especial de manos, muñecas, rodillas y pies, y por lo general en forma simétrica. En aproximadamente 10% de los pacientes el inicio es más agudo y conlleva la aparición rápida de una poliartritis que se suele acompañar de síntomas generales como fiebre, linfadenopatía y esplenomegalia. En una tercera parte de los pacientes los síntomas pueden estar limitados al principio a una o varias articulaciones. Aunque el modelo de afección articular puede permanecer asimétrico en algunos pacientes, es mucho más frecuente el modelo de afección simétrica.

Figura 1. Articulaciones más afectadas en artritis reumatoide



Al principio, el dolor, la tumefacción y la sensibilidad pueden no situarse específicamente en las articulaciones. La manifestación más frecuente de la AR establecida es el dolor en las articulaciones afectadas, que se agrava con el movimiento. Este dolor tiene un modelo correspondiente a la afección articular, aunque no siempre guarda relación con el grado de inflamación aparente. Es frecuente la rigidez generalizada, que suele ser mayor tras los periodos de inactividad. La rigidez matutina, que dura más de 1 h, es una característica casi invariable de la artritis inflamatoria. Sin embargo, datos recientes sugieren que la presencia de rigidez matutina no distingue con seguridad la artritis inflamatoria crónica de la artritis no inflamatoria, ya que también suele aparecer en esta última.

La mayoría de los pacientes presenta síntomas generales como debilidad, fatiga, anorexia y pérdida de peso. Aunque en ocasiones la fiebre alcanza los 40°C, es rara la elevación de la temperatura por encima de los 38°C, y en estos casos se debe descartar la presencia de un proceso intercurrente, como una infección.

Desde el punto de vista clínico, la inflamación sinovial es causa de edema, hipersensibilidad y limitación de los movimientos. Al principio, el dolor y la inflamación reducen la función física y una característica frecuente de la AR agresiva es la incapacidad que origina. Por lo general, en la exploración física resulta evidente el calor sobre la articulación, en particular cuando se examinan articulaciones de gran tamaño como la rodilla; no obstante, es raro que aparezca eritema. El dolor se origina predominantemente en la cápsula articular, que está muy inervada por fibras dolorosas y es muy sensible a la distensión o al estiramiento. La tumefacción articular se debe a la acumulación de líquido sinovial, a la hipertrofia de la membrana sinovial y al engrosamiento de la cápsula articular.

Al principio, la movilidad está limitada por el dolor. La articulación inflamada suele permanecer en flexión para alcanzar el grado máximo de volumen articular y reducir al mínimo la distensión de la cápsula. Luego, la fibrosis y la anquilosis ósea, o bien las contracturas de partes blandas, originan deformidades de carácter fijo.

Cuando la inflamación es persistente aparecen diferentes deformidades características. Estas deformidades se pueden atribuir a diversas alteraciones, como laxitud de las estructuras de apoyo de las partes blandas, destrucción o debilitamiento de ligamentos, tendones y cápsula articular, destrucción del cartílago, desequilibrio muscular y desequilibrio de las fuerzas físicas en relación con el uso de las articulaciones afectadas.

Las deformidades características de la mano son:

- 1) Desviación radial a nivel de la muñeca, con desviación cubital de los dedos, a menudo con subluxación palmar de las falanges proximales (deformidad “en Z”).
- 2) Hiperextensión de las articulaciones interfalángicas proximales con flexión compensadora de las articulaciones interfalángicas distales (deformidad en cuello de cisne).
- 3) Deformidad por flexión de las articulaciones interfalángicas proximales y, por extensión, de las interfalángicas distales (deformidad “en botón”).
- 4) Hiperextensión de la primera articulación metacarpofalángica, con la consiguiente pérdida de movilidad del pulgar y de su capacidad de prensión.

Las deformidades típicas se pueden observar en los pies, como eversión de la mitad posterior del pie (articulación subtalar), subluxación plantar de las cabezas de los metatarsianos, ensanchamiento de la mitad anterior del pie, deformidad en valgo del dedo gordo y desviación lateral con subluxación dorsal de los dedos de los pies. En las etapas siguientes, la

incapacidad es casi siempre producida por daño estructural de las articulaciones(18).

Figura 2. Deformidad característica de la mano en AR.



1.5 Evolución clínica y pronóstico

La evolución de la AR es muy variable y difícil de predecir en un paciente individual. El enfoque terapéutico actual consistente en la intervención intensiva incipiente, que ha mitigado la evolución clínica de esta enfermedad.

Diversos factores tienen correlación con una mayor posibilidad de anomalías articulares o invalidez; incluyen inflamación en más de 20 articulaciones, elevación notable en la tasa de eritrosedimentación, datos radiográficos de erosiones óseas, presencia de nódulos reumatoides, títulos elevados de FR en el suero o anticuerpos anti-CCP, invalidez funcional, inflamación persistente, inicio de la enfermedad a edad avanzada, trastornos concomitantes, estado socioeconómico o nivel de educación bajos, o la presencia de HLA-DR β 1*0401 o -DR β *0404. La presentación de una o más de estas manifestaciones implica una enfermedad más agresiva

que conlleva una mayor posibilidad de anormalidades articulares e invalidez progresivas.

Los pacientes que carecen de estos factores presentan cuadros más indolentes que evolucionan más lentamente hacia las alteraciones articulares y la incapacidad. El patrón de inicio del proceso no parece tener valor predictivo con respecto a la aparición de la incapacidad. Alrededor de 15% de los pacientes con AR presenta un proceso inflamatorio de corta duración que remite sin causar incapacidad importante. Estos pacientes no suelen presentar las características mencionadas y que se vinculan con los cuadros más agresivos.

Existen varias características en los pacientes con AR que parecen tener importancia pronóstica. Las remisiones en la actividad de la enfermedad son más probables durante el primer año. Las mujeres de raza blanca suelen presentar una sinovitis más persistente con evolución hacia la erosión, en comparación con los varones. Las personas que presentan títulos altos de FR, de anticuerpos anti-CCP, de PCR y de haptoglobina también tienen un pronóstico peor, al igual que aquellos con nódulos subcutáneos o signos radiológicos de erosiones en el momento de la valoración inicial. La actividad mantenida de la enfermedad durante más de un año implica una mala evolución y la elevación persistente de los reactivos de fase aguda parece relacionarse fuertemente con el avance radiológico.

La mediana de esperanza de vida de personas con AR se acorta de tres a siete años. Del incremento de 2.5 tantos en la tasa de mortalidad, la AR en sí es una manifestación contribuyente en 15 a 30% de los casos. El aumento en la tasa de mortalidad al parecer está limitado a pacientes con artropatía más grave y puede atribuirse en gran parte a la infección y a la

hemorragia gastrointestinal así como a un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares.

También se ha demostrado recientemente que las enfermedades cardiovasculares contribuyen al aumento de la mortalidad en los pacientes con AR, lo que al parecer disminuye con un tratamiento antiinflamatorio eficaz. El tratamiento farmacológico también puede desempeñar alguna función en el aumento de la tasa de mortalidad que presentan estos pacientes(19).

1.6 Diagnóstico

Como ya se ha mencionado anteriormente, en la AR los pacientes presentan autoanticuerpos como el FR y anticuerpos anti-CCP, que preceden las manifestaciones clínicas muchos años antes (entre 6 y 9 años aproximadamente). La autoinmunidad y la inflamación sistémica y articular desemboca en una destrucción progresiva. Aunque los cambios estructurales, que pueden ser visualizados con radiología convencional o mediante otras técnicas, son patognomónicos de la AR, rara vez aparecen en los inicios de la enfermedad.

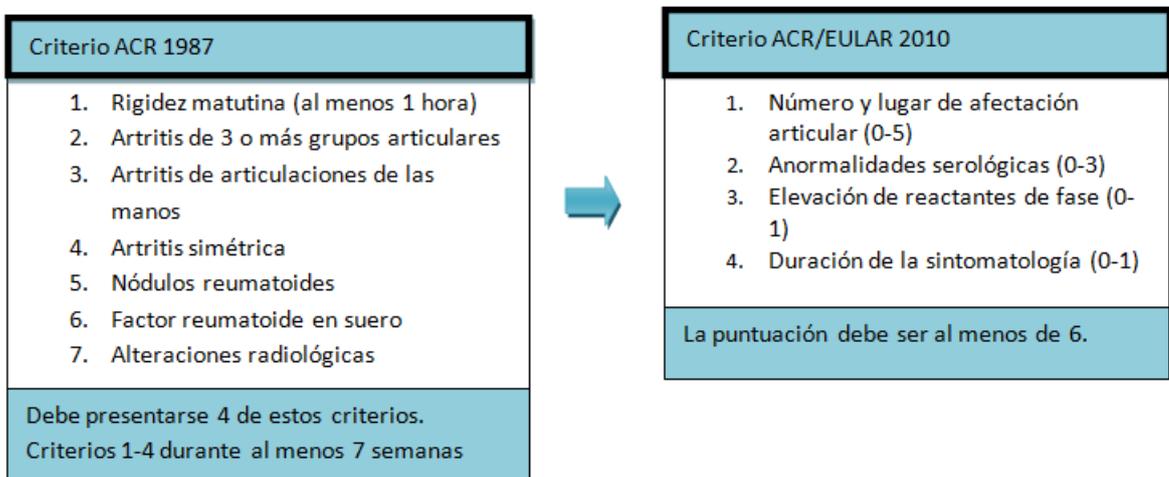
En la última década, el óptimo uso de los FAMEs, y de los agentes biológicos, ha aumentado el éxito en el manejo de la AR. Además, se ha demostrado que la intervención terapéutica temprana mejora los resultados clínicos y reduce la acumulación del daño articular y la discapacidad.

La forma estándar y aceptada de definir la AR es mediante el uso de los criterios de clasificación. La clasificación internacional extendida para la definición de la AR es la del Colegio Americano de Reumatología (ACR) de 1987. Este criterio está bien aceptado al proporcionar un punto de

referencia para la definición de la enfermedad, pero tiene una limitación significativa en cuanto a que deriva del intento de diferenciar a los pacientes con AR de los pacientes con cualquier otro tipo de diagnóstico reumatológico. Por lo tanto no es útil en alcanzar el objetivo de identificar pacientes que se beneficiarían de la intervención efectiva temprana. Con las terapias modernas, el objetivo es prevenir a los pacientes de alcanzar la cronicidad, estado de enfermedad erosiva ilustrado en los criterios de 1987 de AR.

Se formó entonces un grupo de trabajo de la ACR y la Liga Europea frente a la Artritis Reumatoide (EULAR) para el desarrollo de una nueva clasificación de la AR. Mientras los criterios de clasificación fueron potencialmente desarrollados como ayuda al diagnóstico, el enfoque de este emprendimiento no era desarrollar criterios de diagnóstico o proporcionar recomendación para el cuidado primario. El principal cargo era establecer criterios de clasificación de la AR para facilitar el estudio de pacientes en etapas tempranas de la enfermedad. Fue en este marco en el que el grupo de trabajo desarrolló los criterios de clasificación ACR/EULAR de 2010 para AR(1).

Gráfica 1. Criterios nuevos y convencionales de clasificación para la artritis reumatoide (1),(13).



1.7 Tratamiento Farmacológico de la Artritis Reumatoide(1)

El tratamiento farmacológico de la AR está destinado a prevenir o minimizar la progresión de la enfermedad(1).

Antiinflamatorios no esteroideos

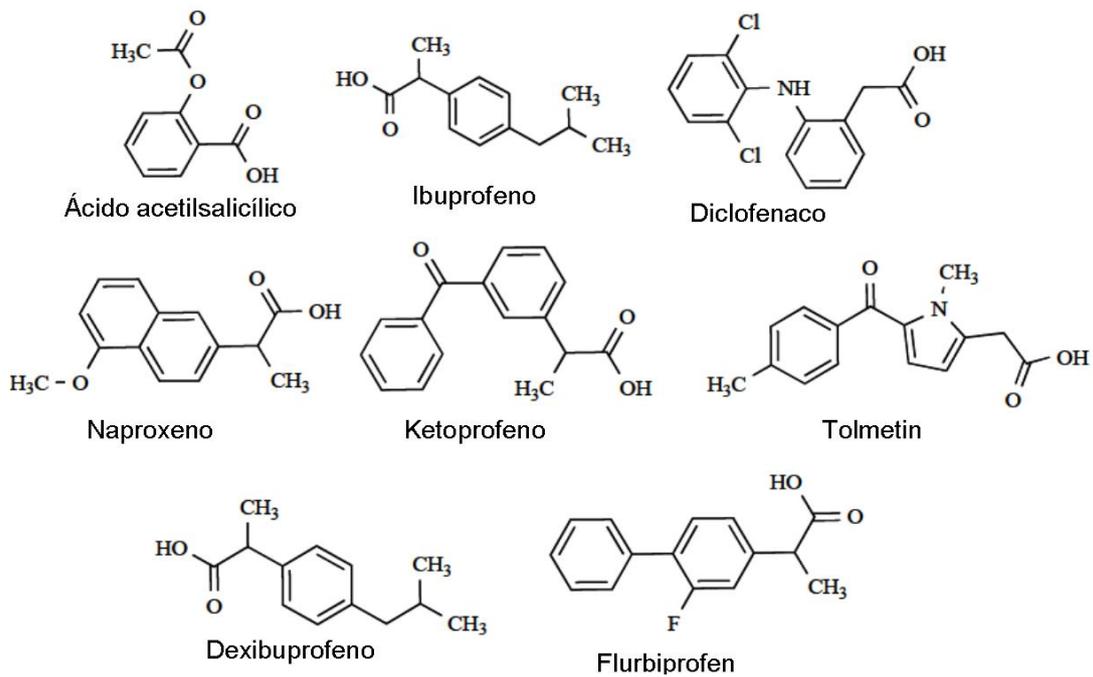
El dolor figura en la AR como primer síntoma. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) bloquean la acción de las prostaglandinas (PG) por inhibición irreversible de la ciclooxigenasa (COX).

Se recomienda la administración de los AINEs con la cena, ya que los síntomas de la AR empeoran durante la noche, alcanzando su mayor severidad a la hora de levantarse. Asimismo, se deben tomar con comida, ya que así se disminuye el malestar gástrico que pudieran generar, aunque esto también ralentiza el alivio del dolor.

Los efectos secundarios que presentan son úlceras y hemorragias digestivas. Hay alto riesgo de hemorragia en personas mayores con historial de úlceras o sangrado gastrointestinal, pacientes con problemas cardíacos, con problemas de abuso de alcohol, o en tratamiento con ciertos fármacos como anticoagulantes, corticoides o bifosfonatos.

Otro inconveniente del uso de los AINEs en la AR es el aumento de la presión arterial, principalmente con piroxicam, naproxeno e indometacina. También se han observado mareos, tinnitus, cefalea, rash cutáneo, depresión o confusión. Se han notificado problemas renales en personas que toman AINEs, y se resuelven al suspenderlos. Pacientes diabéticos en tratamiento con hipoglucemiantes pueden requerir ajuste de dosis para evitar interacciones entre fármacos.

Figura 3. Antiinflamatorios no esteroideos



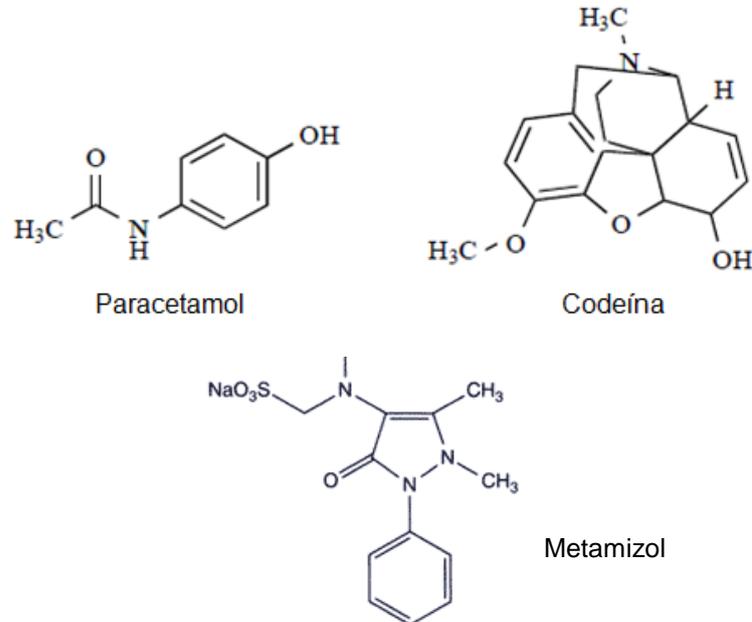
➤ Analgésicos y antipiréticos

Los analgésicos simples suelen ser empleados para tratar el dolor musculoesquelético, mientras que un analgésico antiinflamatorio puede ser más efectivo para el evento doloroso. El paracetamol y el salicilato son inhibidores débiles de la COX-1 y la COX-2 de forma aislada, pero potentes inhibidores de la síntesis de prostaglandinas si los niveles de ácido araquidónico son bajos. Los efectos de ambos fármacos están franqueados por altas concentraciones de hidroperóxidos.

Cuando las concentraciones del ácido araquidónico son bajas, la COX-2 es la principal isoenzima involucrada en la síntesis de prostaglandinas estando presente en las células tanto la COX-1 como la COX-2. Paracetamol y salicilato inhiben selectivamente la síntesis de prostaglandinas a través de la COX-2, dado que por este camino un flujo más bajo produce menores niveles de hidroperóxido, PG-G2, que el camino que implica la COX-1.

Por lo tanto, paracetamol, salicilatos y posiblemente pirazolonas como el metamizol, representan una clase distinta de analgésicos no esteroideos. Por otro lado, el mecanismo de la codeína como analgésico en estos pacientes aún no ha sido establecido.

Figura 4. Analgésicos y antipiréticos

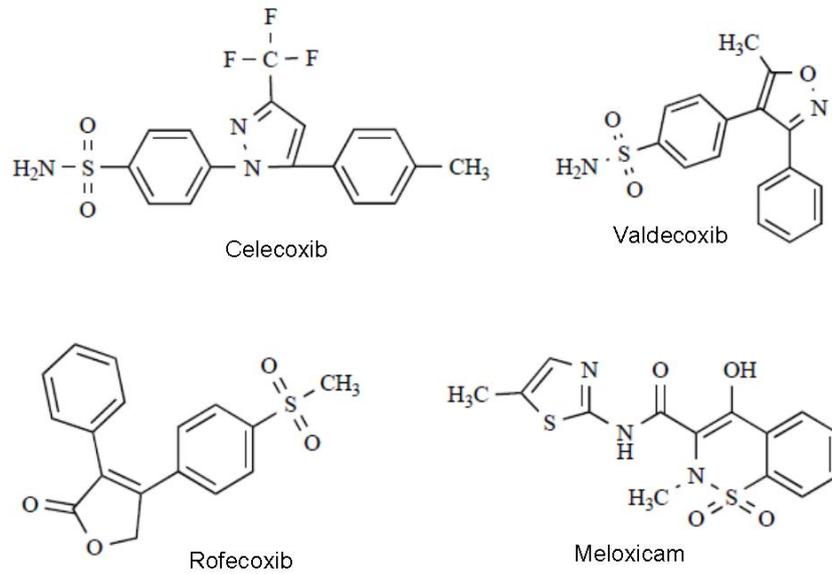


Inhibidores selectivos de la COX-2 (Coxibs)

Los inhibidores de la enzima COX-2 se conocen como coxibs. Se han notificado efectos adversos graves cardiovasculares y hepatotóxicos. Es por esto por lo que está contraindicado en pacientes en tratamiento con anticoagulantes, litio o MTX.

Sin embargo, los inhibidores selectivos de la COX-2, en comparación con los AINEs, presentan menos efectos adversos gastrointestinales.

Figura 5. Inhibidores selectivos de la COX-2



Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) constituyen la segunda línea de tratamiento. Ralentizan la progresión de la enfermedad. El grupo incluye MTX, hidroxicloroquina, leflunomida y ciclosporina. Desafortunadamente, pierden efectividad con el tiempo. Combinar FAMEs entre sí o con fármacos de otras categorías ofrece mejores resultados como tratamiento de la AR (20). Las recomendaciones actualizadas del 2012 de la ACR y del 2013 de la EULAR definen hasta una triple terapia con FAMEs(21)(22). Pueden producir efectos adversos gástricos e intestinales, y a largo plazo riesgo de reacciones poco frecuentes pero graves.

➤ MTX

Es el FAME más utilizado. A sus dosis más bajas es efectivo para manejar la AR. Se piensa que la inhibición de la dihidrofolato reductasa no es el mecanismo principal de acción de este fármaco; no así la inhibición de enzimas involucradas en el metabolismo de las purinas, produciendo acumulación de adenosina, inhibición de la activación de las células T y la supresión de la expresión de adhesión intercelular por las células T.

Tiene un mecanismo de acción más rápido que otros FAMEs, el récord en uso a largo plazo y reducción en las tasas de mortalidad por enfermedad cardíaca en un 70%, comparado con otros FAMEs. Su uso junto a ciclosporina y corticoides puede ser efectivo y permitir dosis más bajas de MTX, y por tanto disminuir efectos secundarios. La combinación de MTX y leflunomida es efectiva en comparación con MTX solo, mientras que las combinaciones con agentes más nuevos, modificadores del TNF y el antagonista de la IL-1 anakinra han dado buenos resultados.

Los pacientes en tratamiento con MTX pueden sufrir náuseas o vómitos, rash cutáneo, pérdida pelo, cefalea y dolor muscular. La población en tratamiento con MTX presenta riesgo de sufrir lesión hepática. Existe la posibilidad de sufrir osteoporosis a altas dosis. Se produce un aumento del riesgo de infecciones, principalmente herpes zoster y neumonía. Enfermedades pulmonares pueden presentarse hasta en un 5% de los pacientes tratados con MTX. Asimismo, aumenta el riesgo de defectos congénitos cuando es administrado a mujeres embarazadas. En algunas ocasiones se produce una remisión de la enfermedad cuando se interrumpe el tratamiento.

➤ Leflunomida

Bloquea los anticuerpos autoinmunes reduciendo la inflamación. Inhibe las metaloproteinasas implicadas en la destrucción del cartílago. Ha sido el primer tratamiento oral autorizado para frenar la progresión de la AR ya tras 6 meses de tratamiento.

Estudios comparativos con MTX comunican una mayor calidad de vida con leflunomida, incluyendo mayor energía, mayor vitalidad y menor número de efectos adversos. Náuseas, diarrea, pérdida de pelo y rash

cutáneo son los síntomas más frecuentes, aunque en algunas ocasiones también infecciones serias y lesiones hepáticas.

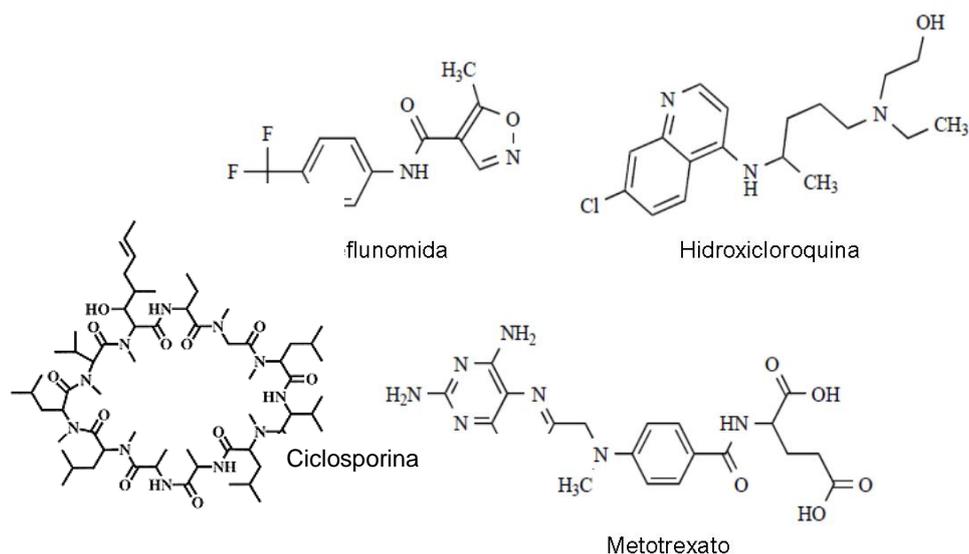
➤ Hidroxicloroquina

Originalmente se usó para la prevención de la malaria. Actualmente también se usa para artritis moderada progresiva. Reduce la transformación de linfocitos T y la quimiotaxis. Existen teorías que indican que este fármaco modifica el pH lisosomal tras la presentación antigénica, ayudando a frenar la inflamación. Alivia el dolor y mejora la movilidad con uno de los perfiles menos tóxicos de los FAMEs, pero no parece frenar la progresión de la enfermedad. Los pacientes presentan problemas gastrointestinales, leves cefaleas, problemas oculares y un empeoramiento de la psoriasis.

➤ Ciclosporina

En realidad se trata de un inmunosupresor que comenzó como tratamiento de tercera línea. Su efectividad y seguridad han sido probados tanto cuando se usa en combinación con MTX como cuando se usa como agente único para la AR. Se han observado efectos adversos como crecimiento del cabello y problemas de encías, así como un recrudescimiento en las articulaciones.

Figura 6. Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad



➤ Inmunosupresores

Se usan para el tratamiento de la AR severa como fármacos de tercera línea. Incluyen la azatioprina, ciclofosfamida y clorambucilo. Pueden producir trastornos gastrointestinales, rash cutáneo, dolores bucales y anemia. Todos son potencialmente tóxicos y no deberían ser usados a menos que el resto de fármacos no hayan resultado efectivos.

Corticoides

Controlan el dolor y la inflamación. Los corticoides orales, como la prednisona y prednisolona se usan habitualmente en combinación con FAMEs, aumentando significativamente los beneficios de los mismos. Las inyecciones en las articulaciones pueden resultar seguras y efectivas en el tratamiento de la AR.

Con el tratamiento con corticoides surgen efectos adversos como osteoporosis, cataratas, glaucoma, diabetes, retención de líquidos, susceptibilidad a las infecciones, aumento de peso, hipertensión, fragilidad capilar, acné, exceso de crecimiento del pelo, agotamiento muscular, irregularidades menstruales, irritabilidad, insomnio y raramente psicosis(1),(13).

Agentes biológicos

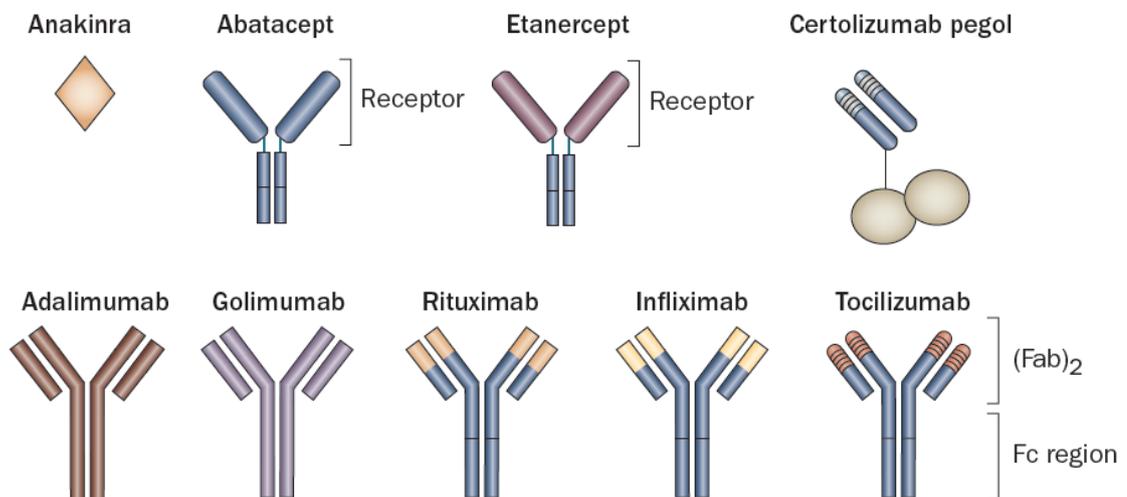
Dentro de este grupo están los inhibidores del TNF. Son modificadores de la respuesta biológica y han supuesto un gran avance en el tratamiento de la AR. Son producidos mediante ingeniería genética para interferir en la acción de diversos componentes del TNF y tienen un papel muy importante en el control de las enfermedades autoinmunes.

Actualmente hay 5 inhibidores del TNF aprobados para el tratamiento de la AR: infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab y

certolizumab pegol, aunque en el momento de inicio del estudio solo infliximab, etanercept y adalimumab habían sido aprobados por la Comisión de Farmacia y Terapéutica (CFyT) del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV). Durante el año de estudio, golimumab y certolizumab pegol fueron evaluados por la CFyT del HCUV, siendo finalmente rechazada su inclusión.

Estos fármacos tienen varias diferencias: etanercept es una proteína obtenida de la fusión de dos de los receptores del TNF, mientras que el resto son anticuerpos monoclonales (Mabs), con ligeras diferencias estructurales entre sí. Otros agentes biológicos aprobados para tratar la AR con mecanismos de acción diferentes son: anakinra, rituximab, abatacept y tocilizumab.

Figura 7. Agentes biológicos comercializados para el tratamiento de la AR(23)



Los principales efectos adversos con estos fármacos son la reactivación de tuberculosis, reacciones en el punto de inyección, anemia aplásica, confusión, entumecimiento, enfermedad desmielinizante y riesgo aumentado de infecciones severas.

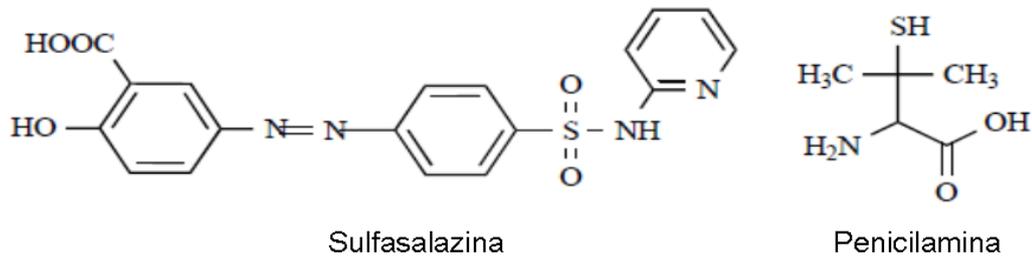
Otros

La sulfasalazina (SLZ) fue desarrollada en torno a 1930 para tratar la AR, pero cayó en desventaja al surgir el tratamiento con oro. Es beneficiosa tanto para la AR adulta como para la juvenil. Causa alteraciones gástricas e intestinales, rash cutáneo, fotosensibilidad y en raras ocasiones problemas pulmonares. Los pacientes con obstrucciones urinarias o intestinales o alérgicos a sulfamidas o salicilatos no deben tomar SLZ.

El oro es un FAME antiguo empleado para tratar la AR. Más que suprimir los factores inmunes que causan inflamación, estimula factores protectores específicos. Auranofina, la forma oral, tiene menos efectos secundarios pero es menos efectiva que la forma inyectada y, la forma inyectada conocida como crisoterapia usa tanto tiomalato de oro y sodio (miocrisina) como aurotioglucosa. Aunque el oro inyectado solía ser el fármaco de elección de segunda línea, normalmente se usa para casos leves de progresión lenta. Los efectos secundarios dependen de la vía de administración. Principalmente rash cutáneo, dolor bucal, irritación gástrica y diarrea. Mujeres embarazadas o pacientes con problemas de salud relevantes a nivel cardíaco, renal, hepático, dermatológicos y sanguíneos deben ser tratados con precaución.

La penicilamina puede tardar un año en reducir los efectos de la AR y actualmente está en desuso. Produce trastornos gastrointestinales, sabor metálico, o incluso pérdida de sabor, fiebre, problemas hepáticos, renales o pulmonares.

Figura 8. Otros fármacos con utilidad en AR

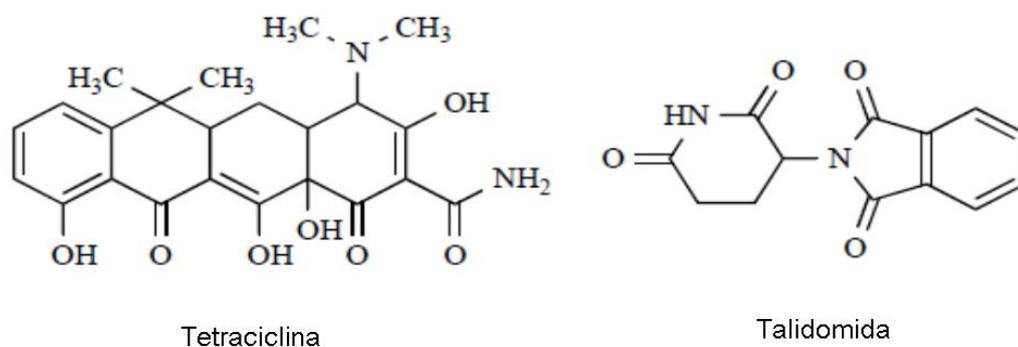


Fármacos en investigación

Las tetraciclinas son interesantes porque tienen efecto antiinflamatorio y porque algunos casos de AR pueden ser iniciados por una infección. Minociclina, una de las tetraciclinas en estudio, ha alcanzado resultados variados.

La talidomida inhibe el TNF, además de otros mediadores. También reduce la formación de vasos sanguíneos que permiten la progresión de la enfermedad. Este fármaco fue notorio en el pasado por su teratogenicidad, y hoy en día está siendo investigado para su uso en muchas enfermedades, incluida la AR. Los efectos adversos, sin embargo, pueden superar cualquier beneficio.

Figura 9. Fármacos en investigación para la AR



La terapia oral con colágeno está basada en la teoría de que tras el consumo de sustancias extrañas por vía oral el cuerpo desarrolla tolerancia con el tiempo, por lo que no desarrolla ningún tipo de ataque contra dicha sustancia.

Los compuestos derivados de estatinas son muy considerados. Los fármacos encargados de disminuir los niveles de colesterol pueden reducir la inflamación responsable del daño en la AR. Las estatinas, aunque se usan para el control de los lípidos, tienen acción antiinflamatoria e inmunomoduladora, que es útil para el manejo de los pacientes con AR.

Investigaciones en tratamiento hormonal están usando la dehidroepiandrosterona (DHEA), una hormona masculina con efectos antiinflamatorios. Aunque los estrógenos están asociados a un aumento de los factores inmunológicos, algunas enfermedades autoinmunes como la AR mejoran durante el embarazo, cuando los niveles de estriol están altos. Los investigadores están probando el estriol en enfermedades autoinmunes.

Los AINEs liberadores de óxido nítrico (NO) son agentes que también están siendo estudiados. Éstos pueden prevenir problemas gastrointestinales y proporcionar beneficios similares a los inhibidores de la COX-2. Licofelone es un fármaco que inhibe la enzima COX y la lipooxigenasa. Estudios iniciales indicaban que podía ser efectivo y más seguro que los AINEs y los inhibidores de la COX-2. Los opioides kappa son potentes aliviando el dolor, pero no se usan frecuentemente en AR. Sin embargo, hay algunos agentes específicos, como la asimadolina, que trabajan en el sistema nervioso periférico. Algunas evidencias sugieren que son potentes agentes antiinflamatorios

2. JUSTIFICACIÓN

Aunque no se encuentra entre las enfermedades reumáticas de mayor prevalencia, la AR es de las más incapacitantes, puesto que se da sobre todo en población activa.

El tratamiento de la AR es complejo y los pacientes que la padecen deben recibir un gran número de medicamentos para controlar su enfermedad y sus comorbilidades.

Durante los últimos años han surgido nuevos medicamentos, denominados agentes biológicos, que han revolucionado el tratamiento y el seguimiento de la AR. Los anticuerpos anti-TNF se utilizan como tratamiento de primera línea en aquellos pacientes que no responden a los FAMEs clásicos(24). Sin embargo, hasta el 50% de las personas tratadas no responden a dichos fármacos o experimentan acontecimientos adversos que obligan a su retirada: en tales casos la estrategia óptima de tratamiento sigue siendo controvertida, aunque se considera una buena opción probar con un segundo anticuerpo anti-TNF (1),(21), (25),(26).

El protocolo consensuado entre el Servicio de Reumatología y el Servicio de Farmacia, y aprobado por la CFyT del HCUV, no establece prioridad entre infliximab, etanercept y adalimumab. La elección, por tanto, depende de otros factores, como la preferencia del paciente o la experiencia de uso del médico prescriptor.

En la actualidad no hay un nivel de evidencia científica alto que apoye el uso de un anti-TNF frente a otro. La supervivencia de la terapia con anti-TNFs podría ser considerada como un parámetro indirecto de

éxito terapéutico, y aportar nuevos datos que ayuden al clínico en el posicionamiento terapéutico.

3.OBJETIVOS

Objetivos primarios

1. Evaluar la supervivencia del tratamiento con inhibidores del TNF prescrito a los pacientes con artritis reumatoide de forma general y por subgrupos.
2. Definir los factores predictores de supervivencia de la terapia con inhibidores del TNF en pacientes con artritis reumatoide.

Objetivos secundarios

1. Analizar los pacientes incluidos en el estudio y los tratamientos administrados.
2. Analizar los cambios de tratamiento en pacientes con artritis reumatoide tratados con inhibidores del TNF, así como sus causas.
3. Analizar los problemas asociados a la terapia con inhibidores del TNF que no ocasionan cambios de tratamiento.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Diseño metodológico

Estudio observacional, descriptivo, longitudinal, retrospectivo sobre los anti-TNFs utilizados en la AR.

4.2 Ámbito y duración del estudio

El estudio tuvo lugar en el Servicio de Farmacia del HCUV con una duración de 12 meses, entre enero de 2011 y enero de 2012. Durante este tiempo se realizó seguimiento retrospectivo de todos los pacientes, alcanzando un máximo de 12 años de seguimiento.

4.3 Selección de pacientes

Se seleccionaron aquellos pacientes diagnosticados de AR conforme a los criterios de la ACR(2), que acudieron al Servicio de Farmacia o al Hospital de Día del HCUV y recibieron al menos una dosis de agente biológico durante el período de estudio (enero 2011 - enero 2012).

Criterios de exclusión: los pacientes cuyos registros eran incorrectos fueron excluidos del estudio. En total cinco pacientes, por constar erróneamente diagnóstico de AR; tres con artritis idiopática juvenil y dos con espondilitis anquilosante. Los pacientes fallecidos durante el período de estudio también fueron excluidos, siempre que la causa del fallecimiento fuera ajena al tratamiento motivo de estudio.

4.4 Tamaño muestral

Todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. El período de estudio permite incorporar un número adecuado de pacientes y

tratamientos, acorde al de otros estudios, como por ejemplo Strehblow *et al* (27), Hansen *et al* (28), Laas *et al* (29), Ramiro *et al* (30), Markatseli *et al* (31), Arenere *et al* (32) o Levälampi *et al* (33).

Aunque la metodología presenta ligeras diferencias en cada uno de estos estudios, el objetivo es muy similar: analizar los cambios de anti-TNF, la eficacia de los anti-TNFs o la supervivencia de los mismos como variable subrogada de eficacia, con similar número de pacientes y tratamientos.

El tiempo de análisis y seguimiento a pacientes con AR en tratamiento con biológicos fue suficiente para obtener una muestra representativa, al igual que en otros estudios, como Arenere *et al*(32), Ogale *et al*(34) y Caporali *et al*(35). En el caso de Buch *et al*(36) y Levälampi *et al*(33) el seguimiento se realizó durante un periodo inferior de tiempo, 12 semanas y 6 meses, respectivamente.

4.5 Variables del estudio

1. Variables características de los pacientes: edad al inicio de tratamiento y al inicio del estudio, diagnóstico, sexo y factor reumatoide

El diagnóstico es una variable independiente cualitativa nominal policotómica. El sexo es una variable independiente cualitativa nominal dicotómica: hombre y mujer. La edad es una variable independiente cuantitativa continua trabajada como discreta, cuya unidad de medida es el año. El factor reumatoide es una variable independiente cualitativa nominal dicotómica: positivo y negativo.

2. Variables relacionadas con el tratamiento: nombres de los anti-TNFs que estaban siendo usados o que habían sido usados para tratar a cada

paciente, línea de tratamiento y número total de anti-TNFs por paciente, tiempo hasta el cambio de tratamiento, supervivencia media del fármaco, probabilidad de no ser cambiado a un período determinado, motivos de cambio y problemas relacionados con los fármacos que no ocasionaron cambios de tratamiento. Por último, factores predictores de supervivencia de la terapia anti-TNF.

El nombre del anti-TNF que estaba siendo usado, o de los anti-TNFs que habían sido usados para tratar a cada paciente es una variable independiente cualitativa nominal policotómica. La línea de tratamiento de cada uno de los anti-TNFs empleados es también una variable dependiente, cualitativa, ordinal. El número de anti-TNFs por paciente es una variable independiente cuantitativa discreta que dio lugar a otra variable independiente cualitativa dicotómica: *naïve* o no *naïve*.

El tiempo hasta el cambio de tratamiento es una variable dependiente cuantitativa continua trabajada como discreta, cuya unidad de medida es el día. Esta variable fue empleada para el cálculo de otras variables estadísticas, como son la supervivencia media del fármaco y la probabilidad de no ser cambiado a un período determinado. Estas últimas son variables dependientes cuantitativas continuas, la primera medida en días y la segunda como porcentaje.

Tanto los motivos de cambio como los problemas relacionados con los fármacos que no ocasionaron cambios de tratamiento son variables dependientes cualitativas nominales policotómicas. Los factores predictores de supervivencia de la terapia anti-TNF constituyen el mismo tipo de variable.

4.6 Metodología del estudio

Una vez definidos los objetivos del estudio y los criterios de inclusión y exclusión, se realizó la selección de pacientes utilizando las fuentes de las que se dispone desde el Servicio de Farmacia.

Se seleccionaron aquellos pacientes diagnosticados de AR conforme a los criterios de la ACR(2), que acudieron al Servicio de Farmacia o al Hospital de Día y recibieron al menos una dosis de agente biológico durante el período de estudio (enero 2011 - enero 2012), de acuerdo a los registros farmacéuticos.

El diagnóstico de AR de cada paciente fue verificado con los registros médicos. Los pacientes cuyos registros eran incorrectos fueron excluidos del estudio. En total cinco pacientes, por constar erróneamente diagnóstico de AR; tres con artritis idiopática juvenil y dos con espondilitis anquilosante. Los pacientes fallecidos durante el período de estudio también fueron excluidos, siempre que la causa del fallecimiento fuera ajena al tratamiento analizado aquí. Tres pacientes fallecieron durante el período de estudio pero solo dos fueron excluidos, dado que la tercera paciente falleció por complicaciones derivadas de una pancitopenia posiblemente asociada al tratamiento con etanercept(37).

También se generaron dos listas de pacientes externos y ambulantes con AR usando el programa Farmatools® v. 2.4. Los datos de estas dos listas fueron comparados con los datos recogidos de las fichas de los pacientes, filtrando así posibles errores. El siguiente paso consistió en averiguar la fecha de nacimiento de los pacientes para calcular su edad, al inicio del tratamiento y al inicio del estudio. El sexo también se incluyó en la tabla de datos. Las variables edad y sexo fueron obtenidas de los datos censales del hospital.

Se registraron tanto los nombres de los agentes biológicos que estaban siendo usados en el momento de la inclusión como de los que habían sido usados anteriormente para tratar a cada paciente, conociendo de esta manera el número de anti-TNFs empleados por paciente. Se consultaron diversas fuentes para averiguar qué agente biológico le había sido prescrito a los pacientes y durante cuánto tiempo: historia farmacoterapéutica digital en los módulos de pacientes externos y ambulantes del programa Farmatools®, la historia farmacoterapéutica en papel custodiada en el Servicio de Farmacia y la historia clínica electrónica en el programa Gestión de historias de pacientes v. 3.95.

La fecha de inicio de todos los tratamientos y la fecha de la última dosis también fueron registradas. Si la fecha de fin de tratamiento no estaba disponible, se empleaba como tal la fecha de última dispensación. Esta información fue utilizada para calcular la línea de tratamiento y el tiempo hasta el cambio de tratamiento en días.

El tiempo hasta el cambio de tratamiento fue empleado para calcular otros valores estadísticos: la supervivencia de cada fármaco y la probabilidad de no ser cambiado a un período determinado de forma general y por subgrupos.

Los motivos de cambio de tratamiento y los problemas relacionados con los fármacos que no ocasionaron cambios de tratamiento fueron localizados en la historia farmacoterapéutica de cada paciente en papel guardada en el Servicio de Farmacia y en la historia clínica electrónica del programa Gestión de historias de pacientes. En seis ocasiones el dato del motivo de cambio no estaba registrado y se asumió ineficacia, tras verificar que el paciente presentaba un empeoramiento de la enfermedad, revisando los informes médicos y los datos de laboratorio; tres de infliximab, dos de adalimumab y una de etanercept.

En los informes, las causas de cambio de tratamiento y los problemas relacionados con los fármacos que no ocasionaron cambios de tratamiento fueron definidos de maneras muy diversas. Para poder estudiarlos, se han unificado, empleando los términos preferentes del *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MeDdra), tal y como se indica a continuación:

- Enfermedad de la sangre y la médula ósea, unifica alteración sanguínea, eosinofilia y pancitopenia.
- Erupción cutánea, unifica reacción alérgica de la piel y reacción cutánea.
- Hepatotoxicidad, unifica hipertransaminemia y toxicidad hepática.
- Ineficacia, unifica falta de eficacia, falta de respuesta, pérdida de eficacia.
- Infección, unifica infección respiratoria, infección del tracto urinario, infección.
- Intolerancia a los medicamentos, unifica náuseas, vómitos e intolerancia (síntomas inespecíficos).
- Reacción relacionada con la infusión, unifica hipotensión y reacción infusional.
- Otros: imposibilidad de vía para administración.

Cada dos semanas se actualizaba la base de datos por medio del listado de nuevas prescripciones del programa AR de los módulos Gestión de Pacientes Externos y Gestión de Pacientes Ambulantes de Farmatools®. Gracias a este listado se conocen no solamente los nuevos pacientes a incluir en el estudio, sino también los cambios de tratamiento de pacientes ya incluidos. Posteriormente se buscaba en la historia farmacoterapéutica en papel y en el programa Gestión de historias de

pacientes las causas de cambio, en caso de que procediera, y los problemas que no ocasionaron cambios, así como la fecha fin de tratamiento.

4.7 Análisis de los datos

Las variables cuantitativas se presentan con la media y la desviación típica y las cualitativas según su distribución de frecuencias.

Mediante el test Chi-cuadrado de Pearson, se ha analizado la asociación de las variables cualitativas. En el caso de que el número de celdas con valores esperados menores de 5 sea mayor de un 20%, se ha utilizado el test exacto de Fisher o el test Razón de verosimilitud para variables con más de dos categorías.

Las comparaciones de los valores cuantitativos se han realizado mediante la prueba T de Student o el ANOVA de un factor para muestras independientes según el caso.

En el análisis de supervivencia se ha utilizado el método de Kaplan-Meier, las comparaciones entre las supervivencias medias han sido realizadas con el test de log-rank en aquellos casos en los cuales las curvas de supervivencias son proporcionales, en los que no, se ha utilizado el test de Tarone-Ware. La probabilidad de no tener cambio de tratamiento a un determinado periodo, se ha calculado a partir de las tablas de mortalidad considerando como intervalo un año.

Con los factores de estudio, además de los análisis de supervivencia anteriores, se ha realizado un modelo de regresión de Cox multivariante ajustando los resultados por edad, sexo y fármaco.

Los datos han sido analizados con el programa estadístico SPSS versión 20.0 para Windows. Aquellos valores de $p < 0,05$ serán considerados estadísticamente significativo.

4.8 Revisión bibliográfica

La revisión bibliográfica ha sido realizada a través de la página de internet PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>), un servicio de acceso libre a la Base de datos Medline proporcionado por la *National Library of Medicine* (NLM), utilizando el programa Mozilla Firefox v. 19.0. Para la búsqueda inicial se han empleado términos libres y vocabulario controlado (MeSH) Rheumatoid Arthritis, Biological Agent y Tumor Necrosis Factor-alpha.

Los términos de búsqueda han sido relacionados mediante operadores lógicos e implementado mediante truncadores, limitándose a los años 1977-2012, todos los idiomas, investigación en humanos y artículos con abstract. De los artículos recuperados han sido seleccionados los que aportaban la información más válida e importante según criterio personal.

Han sido utilizados libros de texto, monografías y manuales actualizados de interés relevante. Una parte de la bibliografía ha sido obtenida a través de los estudios o revisiones procedentes de las fuentes anteriores.

5. RESULTADOS

Pacientes y tratamientos administrados

Durante el periodo de estudio de un año se incluyeron 91 pacientes que habían recibido un total de 126 tratamientos, con un promedio de edad de $58 \pm 12,3$ años en el momento de la inclusión. Las edades estaban comprendidas entre 29 y 85 años. El 72,5 % de los pacientes eran mujeres (relación 2,6:1), siendo las medias de edad de $54,6 \pm 2,2$ y $58,8 \pm 1,5$ años en hombres y mujeres, respectivamente. El 79,1% de los pacientes tratados con agentes biológicos presentaba FR positivo.

Del total de tratamientos administrados: 53 fueron infliximab (42,1%), 51 etanercept (40,5%) y 22 adalimumab (17,5%), en primera, segunda o tercera línea.

Otros agentes biológicos, como rituximab, abatacept y tocilizumab, también fueron empleados, aunque solo en tres pacientes, tras fracaso con la terapia anti-TNF, siguiendo el protocolo consensuado por el Servicio de Reumatología y el Servicio de Farmacia del HCUV.

Tabla 1. Descriptivo de los pacientes incluidos en el estudio y los tratamientos recibidos.

Características	Infliximab (n = 53)	Etanercept (n = 51)	Adalimumab (n = 22)	Total de pacientes (n=91)	Total de tratamientos (n= 126)
Hombres/mujeres (% hombres)	13/40 (24,5)	14/37 (27,4)	8/14 (36,4)	25/66 (27,5)	NA*
Edad al inicio del tratamiento (DE), años	54,1 (11,1)	52,0 (12,8)	53.8 (13,5)	NA*	NA*
Factor Reumatoide +, n (%)	44 (83)	40 (78,4)	19 (86,4)	72 (79,1)	NA*
1ª línea, n (%)	52 (57,1)	29 (31,8)	10 (11,0)	NA*	91 (72,2)
2ª línea, n (%)	0 (0)	18 (66,7)	9 (33,3)	NA*	27 (21,5)
3ª línea, n (%)	1 (12,5)	4 (50,0)	3 (37,5)	NA*	8(6,3)
Cambio de tratamiento, n (%)	23 (43,4)	7 (13,7)	3 (27,3)	NA*	33 (26,2)
Efecto adverso	15 (28,3)	3 (5,9)	2 (9,1)	NA*	20 (15,9)
Ineficacia	8 (15,1)	4 (7,8)	4 (18,2)	NA*	16 (12,7)

*NA: no aplicable

La distribución por sexo según intervalo de edad (gráfica 2), muestra como hay un porcentaje mayor de mujeres en todas sus edades, resaltando el intervalo de 60 a 79 años.

Gráfica 2. Distribución por sexo de las edades en el momento de la inclusión de los pacientes con artritis reumatoide a estudio

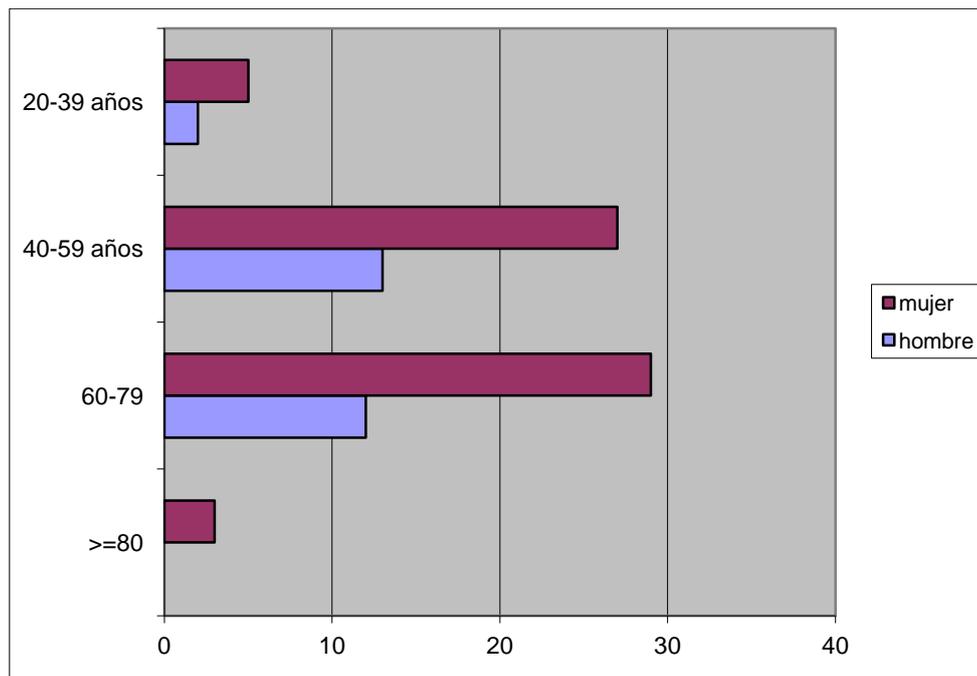


Tabla 2. Características de los pacientes tratados con anti-TNF en primera línea

Características	Infliximab (n = 52)	Etanercept, (n = 29)	Adalimumab, (n = 10)	Total (n= 91)	p
Hombres/mujeres (% hombres)	13/39 (25)	9/20 (31)	3/7 (30)	25/66 (27,5)	0,829
Edad al inicio del tratamiento (DE), años	54, 2 (11,3)	52.0 (14,3)	59 (14,4)	53,9(12,6)	0,498
Factor Reumatoide +, n (%)	43 (82,7)	20 (69)	9 (90)	72 (79,1)	0,231
Cambio de tratamiento, n (%)	22 (42,3)	3 (10,3)	2 (20)	27 (29,7)	0,008
Efecto adverso	13 (25)	2 (7)	0 (0)	15 (16,5)	0,071
Ineficacia	9 (17,3)	1 (3,4)	2 (20)	12 (13,2)	0,114

Tabla 3. Características de los pacientes tratados con anti-TNF en segunda línea

Características	Infliximab (n = 0)	Etanercept, (n = 18)	Adalimumab, (n = 9)	Total (n= 27)	p
Hombres/mujeres (% hombres)	NA*	2/16 (11,1)	4/5 (44,4)	6/21 (22,2)	0,136
Edad al inicio del tratamiento, años	NA*	53,1 (11,5)	55 (12,2)	53,8 (11,6)	0,695
Factor Reumatoide +, n (%)	NA*	16 (89)	7(77,8)	23 (85,2)	0,582
Cambio de tratamiento, n (%)	NA*	4(22,2)	4 (44,4)	8 (88,9)	0,375
Efecto adverso	NA*	1 (5,6)	1(11,1)	2 (22,2)	1,000
Ineficacia	NA*	3 (16,7)	3 (16,7)	6 (66,7)	0,367

*NA: no aplicable

Tabla 4. Características de los pacientes tratados con anti-TNF en tercera línea

Características	Infliximab (n = 1)	Etanercept, (n = 4)	Adalimumab, (n = 3)	Total (n= 8)	p
Hombres/mujeres (% hombres)	0/1 (0)	3/1 (75)	1/2 (33,3)	4/4 (50)	0,250
Edad al inicio del tratamiento, años	NA*	47,2 (4)	43 (7,8)	46,1 (5,7)	0,388
Factor Reumatoide +, n (%)	NA*	4 (100)	3 (100)	7 (87,5)	NA*
Cambio de tratamiento, n (%)	NA*	1 (25)	1 (33,3)	2 (25)	1,000
Efecto adverso	NA*	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA*
Ineficacia	NA*	1 (25)	1 (33,3)	2 (25)	1,000

*NA: no aplicable

Tal y como se muestra en las tablas 2, 3 y 4, las características basales de los pacientes de los tres grupos de tratamiento fueron homogéneos en todas las líneas. Sin embargo, la tasa de cambio de tratamiento en primera línea presentó diferencias significativas, siendo mayor en pacientes tratados con infliximab ($p = 0,008$).

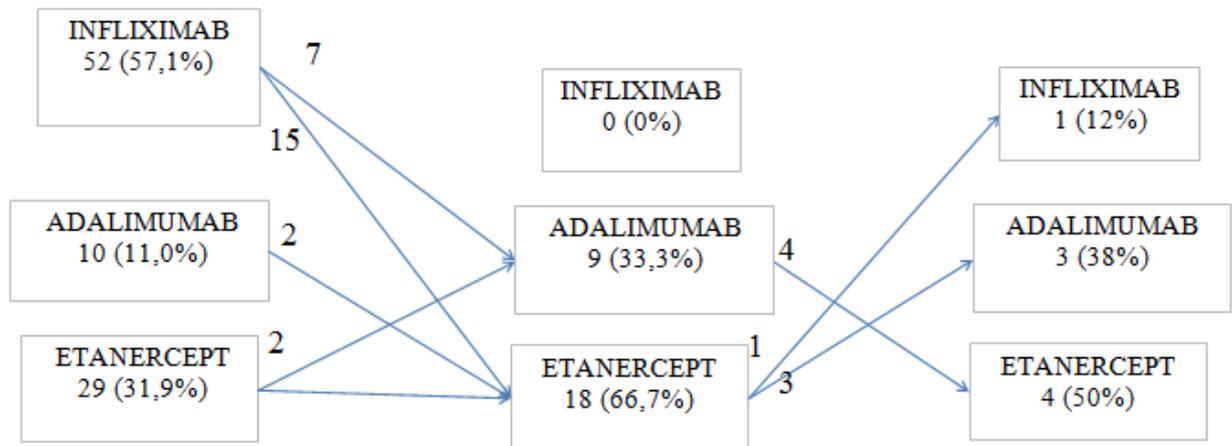
La edad media de los pacientes al inicio del tratamiento en tercera línea fue inferior que en primera o segunda línea. Asimismo, la proporción de pacientes con FR positivo aumentó a medida que se avanzaba en la línea de tratamiento.

La proporción de cambio de tratamiento en pacientes *naïve* es inferior a la proporción en pacientes tratados con un segundo fármaco. En pacientes *naïve*, el cambio de tratamiento por efecto adverso es superior al cambio de tratamiento por ineficacia. Cuando los pacientes ya han recibido un anti-TNF previamente (segunda y tercera línea de tratamiento), la tasa cambio por ineficacia es la que predomina.

Cambios de tratamiento

65 pacientes (71,43%) continuaron con el tratamiento biológico de inicio, sin haber requerido cambio a otro diferente. El resto de los pacientes tuvo que cambiar de tratamiento por diversas causas. La gráfica 3 muestra de forma esquemática los cambios que sufrieron los tratamientos de los pacientes incluidos en el estudio.

Gráfica 3. Cambios acontecidos en los tratamientos de los pacientes incluidos en el estudio



A continuación se recoge la proporción de pacientes que tuvo que cambiar de tratamiento según anti-TNF, así como las causas de dichos cambios (tabla 5).

Tabla 5. Distribución de pacientes de acuerdo al anti-TNF cambiado y motivos de cambio

ANTI-TNF	INFLIXIMAB	ETANERCEPT	ADALIMUMAB	TODOS
	21 (40,3%)	11 (22%)	7 (36,8%)	39 (42,9%)
MOTIVOS				
Enfermedad de la sangre y la médula ósea, n (%)	0	3 (27,3)	0	3 (7,7)
Erupción cutánea, n (%)	3 (14,3)	2 (18,2)	0	5 (12,8)
Hepatotoxicidad, n (%)	0	1 (9)	1 (14,3)	2 (5,1)
Ineficacia, n (%)	8 (38,0)	4 (36,4)	6 (86)	18 (46,1)
Infección, n (%)	1 (4,8)	1 (9,0)	0	2 (5,1)
Intolerancia a los medicamentos, n (%)	5 (23,8)	0	0	5 (12,8)
Reacción relacionada con la infusión, n (%)	3 (14,3)	NA*	NA*	3 (7,7)
Otros, n (%)	1 (4,8)	0	0	1 (2,5)

*NA: no aplicable

No se encontraron diferencias estadísticas en las causas de cambio de tratamiento de los anti-TNFs en ninguna línea de tratamiento.

Dentro de los efectos adversos, destaca la intolerancia como segunda causa de cambio de infliximab, así como lo es la enfermedad de la sangre y la médula ósea para etanercept.

Problemas que no ocasionaron cambios de tratamiento

Al analizar los problemas asociados a los anti-TNFs que no ocasionaron cambio de tratamiento, se encontraron diferencias en la primera línea de tratamiento ($p=0,048$), pero no en segunda o tercera línea ($p=0,635$ y $p=1,000$, respectivamente).

El anti-TNF usado en primera línea que más problemas ocasionó sin requerir retirada de tratamiento fue etanercept, seguido de infliximab. El principal problema fue la infección.

Supervivencia de la terapia anti-TNF

Se elaboraron curvas de Kaplan-Meier para analizar el tiempo hasta el cambio de tratamiento de infliximab, etanercept y adalimumab de forma general y por subgrupos; en función de si se trataba de pacientes *naïve* o si los pacientes habían recibido previamente tratamiento con anti-TNFs, del sexo y de la edad.

A. Análisis general

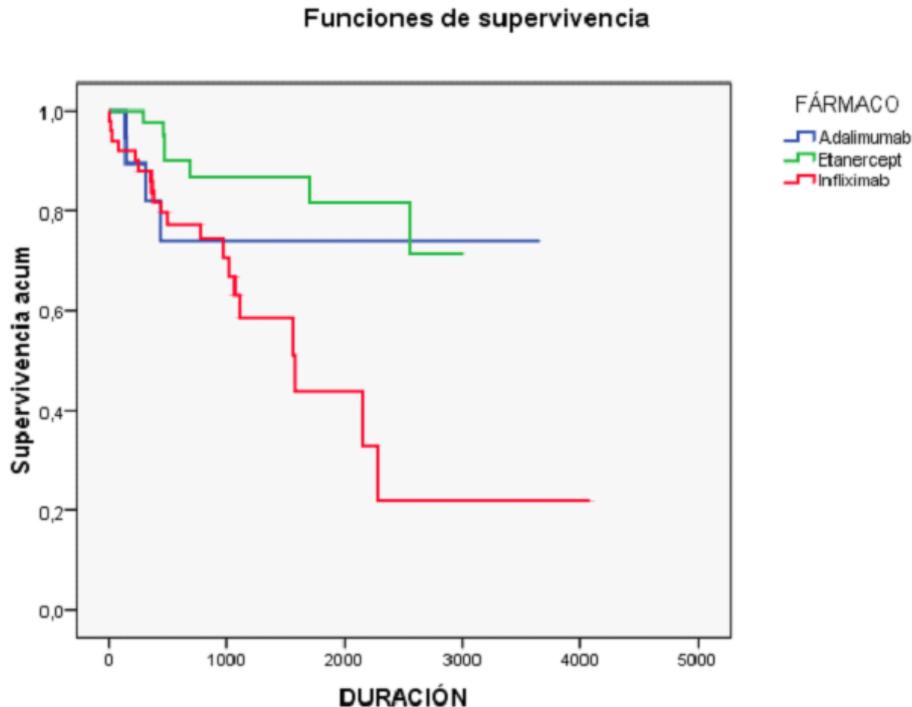
Se encontraron diferencias estadísticas en las curvas de supervivencia de los tres anti-TNFs de forma general ($p = 0,015$).

La media del tiempo hasta el cambio de tratamiento de infliximab fue de $1.853,52 \pm 306,88$ días.

La media del tiempo hasta el cambio de tratamiento de etanercept fue de $2.561,082 \pm 152,307$ días, mientras que la de adalimumab fue de $2.769,074 \pm 389,452$ días. La supervivencia de etanercept y adalimumab se comportó de forma similar, con curvas inicialmente paralelas que finalmente se cruzan hasta alcanzar el límite superior de supervivencia a los 2.859,6 y 3.532,4 días, respectivamente. La media global del tiempo hasta el cambio de tratamiento de los anti-TNFs fue de $2.713,058 \pm 202,126$. El alto porcentaje de datos censurados en las curvas de etanercept y adalimumab (86,3% y 80%, respectivamente) impidieron el cálculo y comparación de las medianas de supervivencia.

Gráfica 4. Supervivencia de infliximab, etanercept y adalimumab en AR

$p=0,015$



B. Análisis por subgrupos

Tratamiento anti-TNF previo

Se encontraron diferencias estadísticas en las curvas de supervivencia de los tres fármacos tanto en pacientes *naïve* ($p = 0,001$) como en pacientes que ya habían sido tratados previamente con otro anti-TNF ($p = 0,000$).

En pacientes *naïve*, la media del tiempo hasta el cambio de tratamiento de etanercept fue superior que la de infliximab ($2.735,677 \pm 152,534$ días vs. $1.890,816 \pm 310,873$ días). No es posible establecer comparación con adalimumab porque el 100% de los datos fueron censurados.

En pacientes que ya habían recibido tratamiento con otro anti-TNF la mayor media del tiempo hasta el cambio de tratamiento fue la de etanercept ($1.987,023 \pm 188,054$ días), en comparación con adalimumab ($1.327 \pm 333,219$ días). No es posible establecer comparación con infliximab porque solamente hubo un dato, censurado.

La probabilidad de cambio de etanercept a otro anti-TNF fue muy baja. Las tablas de mortalidad revelaron que la probabilidad acumulada de que el tratamiento con etanercept se mantuviera en pacientes *naïve* fue desde el 82% al 100%. En pacientes que ya habían recibido otro anti-TNF previamente, como era de esperar, esta probabilidad fue inferior, pero igualmente alta, entre el 78% y el 95%.

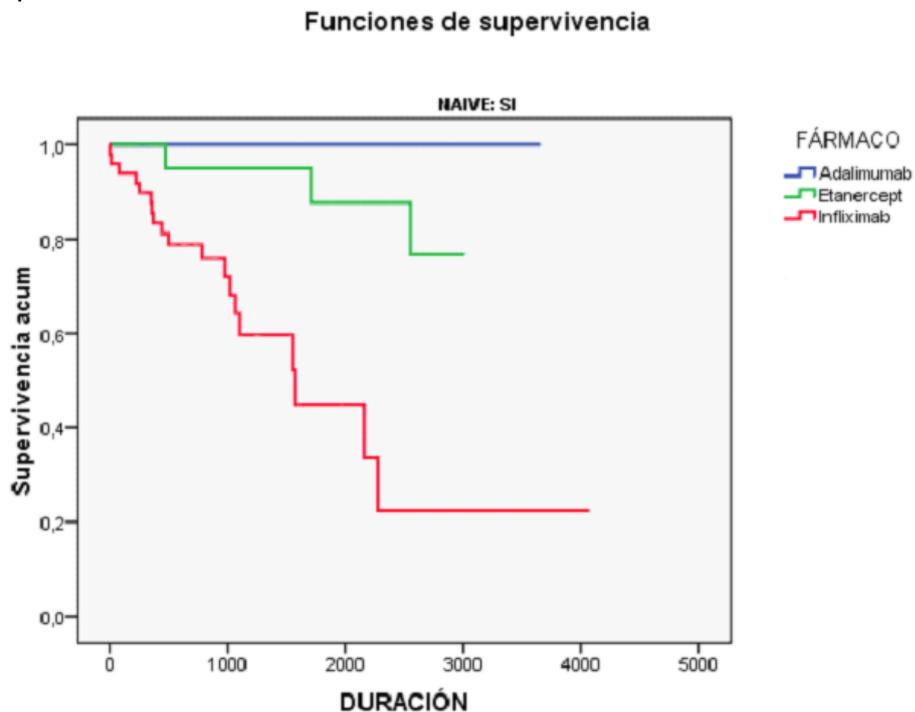
Los datos censurados de adalimumab en pacientes *naïve* no permitieron estimar la probabilidad de que el tratamiento se mantuviera. En pacientes que habían recibido tratamiento previo con anti-TNF, la probabilidad de que el tratamiento con adalimumab se mantuviera

descendió al 57% al año y se mantuvo invariable hasta los 6 años, con la censura del dato.

Teniendo en cuenta que el análisis sobre infliximab solamente puede hacerse sobre pacientes *naïve*, la probabilidad de que se mantuviera el tratamiento descendió con el tiempo hasta alcanzar el 67% a los 6 años. A partir de entonces, la probabilidad de que no se produjeran cambios de tratamiento se mantuvo en el 100%.

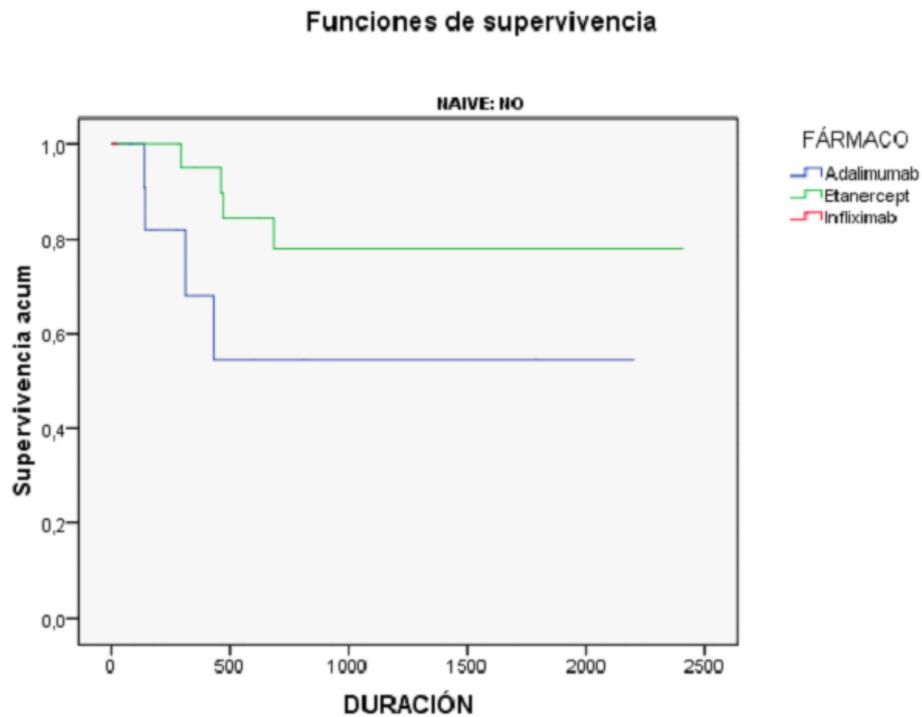
Gráfica 5. Supervivencia de infliximab, etanercept y adalimumab en paciente *naïve*

$p = 0,001$



Gráfica 6. Supervivencia de infliximab, etanercept y adalimumab en paciente no *naïve*

$p = 0,000$



Sexo

Al analizar la supervivencia de los anti-TNFs en AR por subgrupos de sexo se encontraron diferencias estadísticas ($p = 0,036$ en hombres y $p = 0,015$ en mujeres).

En mujeres, la mayor media del tiempo hasta el cambio de tratamiento fue para adalimumab ($3.191,571 \pm 921,327$ días), seguido de etanercept ($2.659,778 \pm 470,175$ días) e infliximab ($1.743,950 \pm 282,907$ días).

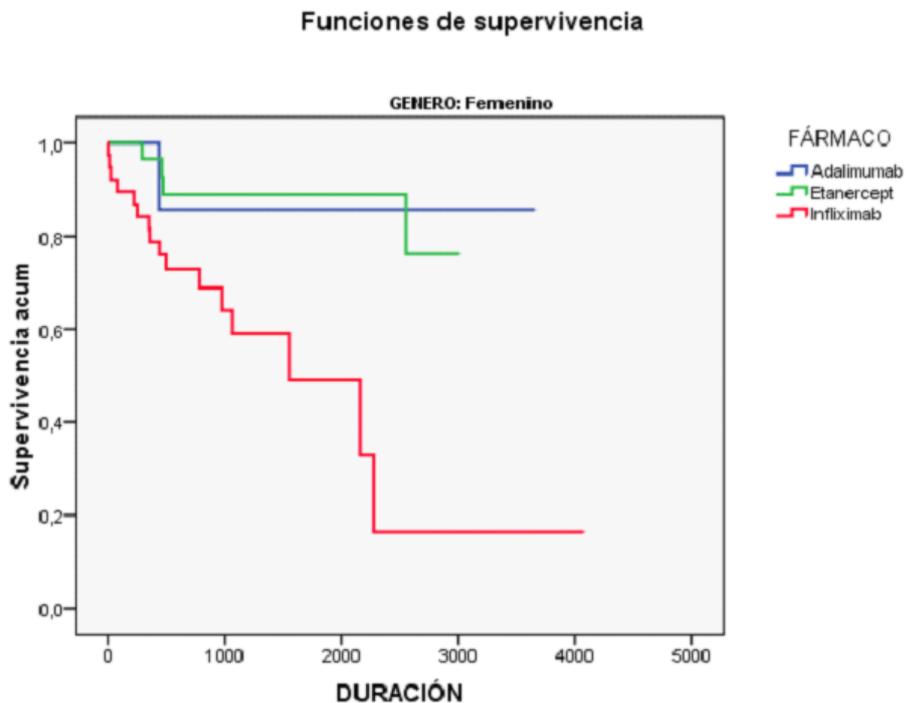
En hombres, sin embargo, la mayor media del tiempo hasta el cambio de tratamiento fue para etanercept ($2.224,926 \pm 214,699$ días), seguido de infliximab ($1.545,687 \pm 328,521$ días). Al contrario de lo que ocurrió en las mujeres, adalimumab tuvo la menor media del tiempo hasta el cambio de tratamiento ($958,625 \pm 226,758$ días).

La probabilidad acumulada de que se mantuviera el tratamiento con infliximab fue descendiendo con el tiempo tanto en hombres como en mujeres, alcanzando un valor del 28% a los 4 años en hombres y del 18% a los 6 años en mujeres.

La probabilidad en mujeres de que no hubiera cambio de tratamiento a los 7 años con adalimumab fue superior a la de etanercept (85% vs 71%). Sin embargo, hasta llegar a ese momento, las probabilidades fueron muy similares (85% vs 88%). En hombres ocurrió al contrario; la probabilidad de que no hubiera cambio de tratamiento con adalimumab se mantuvo en el 57% mientras que con etanercept fue descendiendo hasta el 77% a los 4 años.

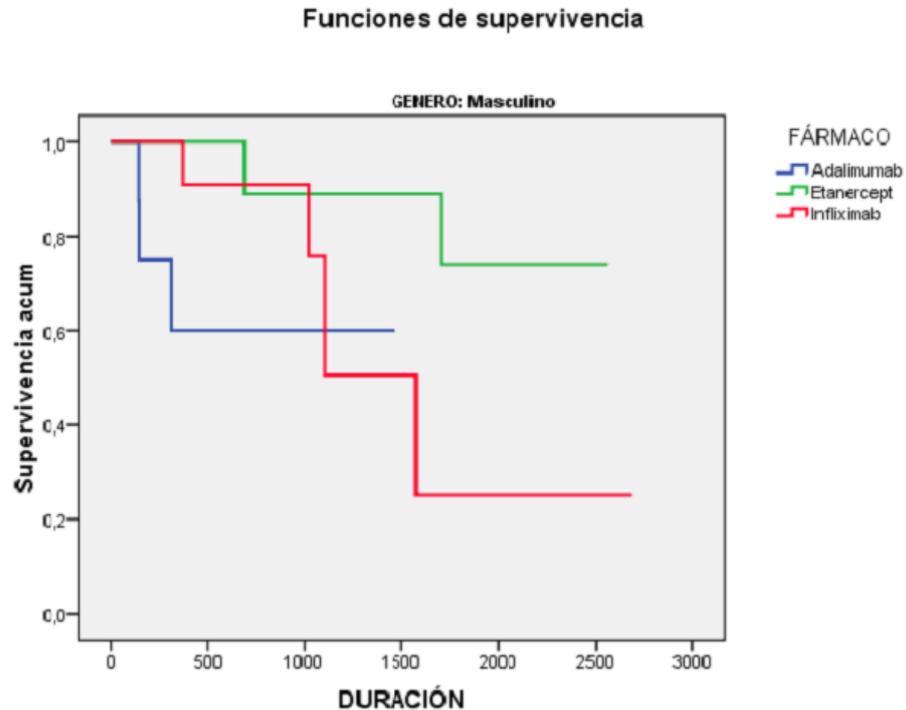
Gráfica 7. Supervivencia de infliximab, etanercept y adalimumab en mujeres

$p = 0,015$



Gráfica 8. Supervivencia de infliximab, etanercept y adalimumab en hombres

p = 0,036



Edad

La población fue dividida en dos grupos: menores de 60 años y con edad mayor o igual a 60 años. Se encontraron diferencias estadísticas en ambos grupos (p = 0,017 en <60 años y p = 0,031 \geq 60 años).

En pacientes jóvenes (< 60 años), el anti-TNF que más tiempo perduró hasta el cambio fue etanercept, con una media de $2.421,833 \pm 206,470$ días, seguido de adalimumab, con una media de $1.394,938 \pm 393,461$ días y de infliximab, con una media de $1.213,096 \pm 170,453$ días.

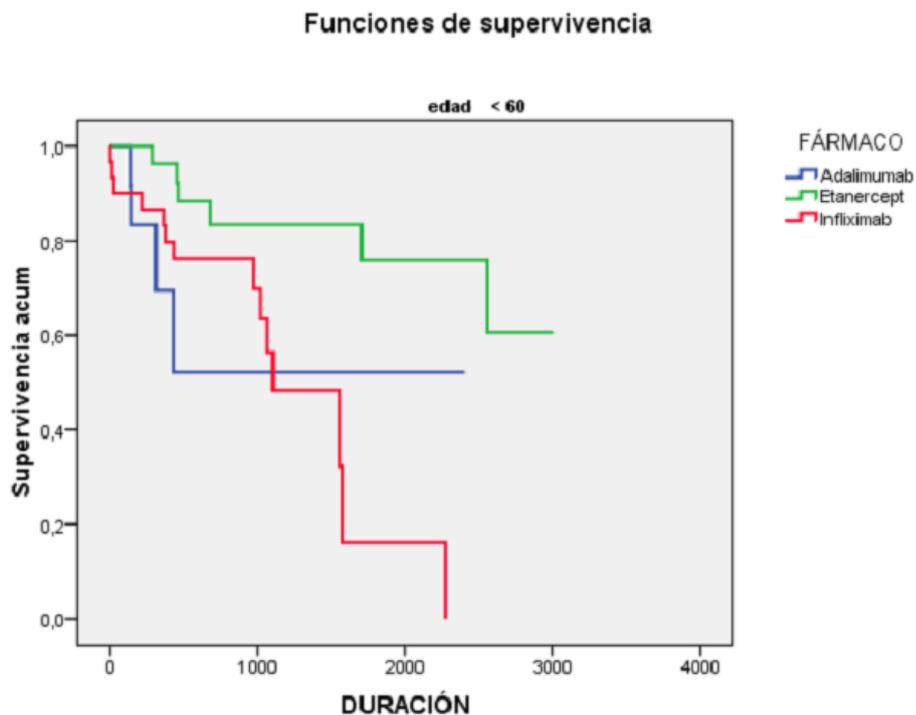
En pacientes con edad igual o mayor de 60 años, la media del tiempo hasta el cambio de tratamiento con infliximab fue $2.559 \pm 572,3983$ días. Los pacientes que recibieron tratamiento con etanercept o adalimumab no cambiaron a otro anti-TNF (censura del 100% de los datos).

En pacientes jóvenes el anti-TNF con mayor probabilidad de no ser cambiado a otro anti-TNF el primer año de tratamiento fue etanercept (97%), seguido de infliximab (86%) y adalimumab (68%). A los 6 años, la probabilidad de que el tratamiento con infliximab se mantuviera fue del 0%, mientras que a los 7 años la de etanercept se aproximó a la de adalimumab (55% vs 49%).

Cuando la edad de los pacientes era igual o mayor de 60 años, la probabilidad de que el tratamiento con un anti-TNF no sufriera cambio a otro anti-TNF se mantuvo en el 100% tanto con etanercept como con adalimumab, pero no con infliximab. De hecho, a los 5 años de tratamiento con infliximab, la probabilidad de que se mantuviera el tratamiento fue del 50%.

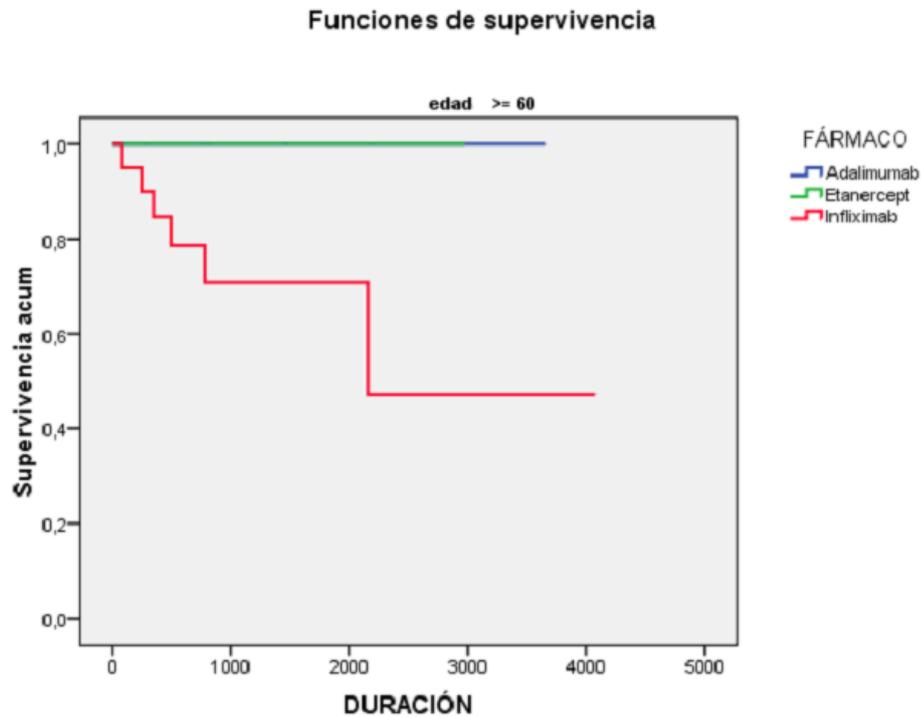
Gráfica 9. Supervivencia de infliximab, etanercept y adalimumab en pacientes menores de 60 años.

$$p = 0,017$$



Gráfica 10. Supervivencia de infliximab, etanercept y adalimumab en pacientes de edad igual o mayor de 60 años.

$p = 0,031$



Factores predictores de supervivencia

El modelo de regresión multivariante reveló que los factores predictores de supervivencia de la terapia anti-TNF en AR son: FR negativo, edad mayor o igual a 60 años y no haber recibido tratamiento previo con anti-TNFs. El riesgo de cambio con adalimumab y con etanercept es inferior a infliximab, siendo este último estadísticamente significativo. El sexo no demostró tener influencia sobre la supervivencia de los anti-TNFs en AR.

Tabla 6. Modelo de regresión multivariante, Hazard Ratio

	p	HR	95,0% IC para HR	
			Inferior	Superior
Infliximab (Ref.)	,001			
Adalimumab	,116	,270	,053	1,380
Etanercept	,000	,070	,016	,301
FACTOR REUMATOIDE (Positivo vs. Negativo)	,033	5,229	1,143	23,926
Edad (<60 vs. >= 60)	,002	4,864	1,780	13,292
Sexo(Mujeres vs. Hombres)	,663	1,195	,536	2,666
NAIVE (NO vs. SI)	,037	4,664	1,094	19,888

6. DISCUSIÓN

El protocolo de uso de agentes biológicos en AR activa de moderada a grave, consensuado entre el Servicio de Reumatología y el Servicio de Farmacia, y aprobado por la CFyT del HCUV, posiciona los diferentes tipos de agentes biológicos para su uso en función de las líneas de tratamiento y de las características de la enfermedad. Al igual que otras guías o protocolos, no establece prioridad entre infliximab, etanercept y adalimumab como agente biológico de primera y segunda línea.

La elección de los primeros biológicos, por tanto, depende de factores como la preferencia de los pacientes o la experiencia del clínico prescriptor, entre otros. Como se aprecia en el análisis de los pacientes incluidos en el estudio, en el HCUV más de la mitad de los pacientes con AR inician la terapia biológica con infliximab. Los resultados obtenidos dan lugar a un replanteamiento de la estrategia terapéutica en la población de estudio.

Los datos de supervivencia pueden ser considerados como parámetros indirectos de éxito terapéutico. Se apoyan en la homogeneidad de las características basales de los pacientes de cada uno de los grupos, lo que hace que no exista influencia sobre las diferencias encontradas entre los anti-TNFs. Por ello, los resultados de este estudio hacen posible que protocolos como el del HCUV puedan definir con más detalle el uso de biológicos en la primera y segunda línea de tratamiento, al revelar no sólo qué anti-TNF presenta mayor supervivencia, sino también los factores pronósticos de supervivencia.

Se trata de disponer de información suficiente para elegir el anti-TNF más apropiado para cada paciente en función de sus características desde

el inicio de la terapia biológica; no de definir la estrategia óptima cuando un anti-TNF ha fracasado, que es lo que con mayor frecuencia se encuentra en la literatura(38),(39).

Este estudio ha demostrado que existen diferencias estadísticas en las curvas de supervivencia de infliximab, etanercept y adalimumab en AR, así como por subgrupos de sexo, edad y de tratamiento previo o no con otro anti-TNF. Infliximab ha resultado ser el anti-TNF con menor supervivencia, mientras que adalimumab y etanercept presentan comportamientos similares, con ligeras diferencias en función del subgrupo que se estudie, como se discutirá a continuación.

A pesar de tener toda especificidad sobre el TNF, estos agentes han demostrado tener diferente actividad en AR(40), por lo que tiene sentido asumir que si diferencias en la capacidad de neutralización del TNF dan lugar a diferencias en la eficacia clínica de los fármacos, también lo harán en su supervivencia.

Estudios previos también han analizado la supervivencia de los anti-TNFs en pacientes con AR, aunque con resultados variables. En un estudio observacional suizo(41), se realizó seguimiento desde 1997 hasta 2006 (n = 2.364), siendo la supervivencia significativamente menor en pacientes tratados con infliximab, frente a etanercept o adalimumab.

Igualmente, Markatseli *et al*(31) demostraron que tanto infliximab, como etanercept, como adalimumab son eficaces en el tratamiento de la AR con un perfil de seguridad aceptable, aunque con un patrón de supervivencia diferente. Los tres anti-TNFs tuvieron una alta tasa de supervivencia durante el primer año de tratamiento, pero posteriormente

infliximab sufrió un descenso importante, alcanzando el 33% a los 7 años, mientras que etanercept y adalimumab se mantuvieron aproximadamente en el 60 y el 50%, respectivamente.

El registro británico de agentes biológicos(25) sugiere también una mayor tasa de discontinuación con infliximab, cuando es utilizado en primera línea, coincidiendo con los resultados de este estudio. Brocq *et al*(42) evaluaron la supervivencia de los anti-TNFs tanto en AR como en psoriasis y espondilitis anquilosante. Los resultados en AR coinciden con los de los estudios anteriores: infliximab presenta menor tasa de supervivencia que adalimumab y etanercept.

Hetland *et al*(43) compararon las tasas de supervivencia de los tres anti-TNFs. A partir de los resultados de su estudio concluyeron que infliximab es el anti-TNF con menor supervivencia y etanercept el que mayor. Los resultados obtenidos del estudio de Iannone *et al*(44) sobre el registro italiano de AR también mostraron a etanercept como el anti-TNF con mayor supervivencia, pero en este caso el que menor supervivencia presentó fue adalimumab, aunque muy próximo a infliximab. En el estudio de Scirè *et al*(45) infliximab también resultó ser el anti-TNF con menor supervivencia, aunque en este caso solo se analizaron los tratamientos en primera línea.

Un estudio no encontró diferencias en la supervivencia de los 3 anti-TNFs(46). Sin embargo, el hecho de que los datos tengan doce años de antigüedad puede haber influido en los resultados, puesto que tal y como afirmaron Gomez-Reino *et al* (47) y Yazici *et al*(48), el patrón de discontinuación de los anti-TNFs no permanece invariable con el tiempo.

Gniadecki *et al*(49) concluyeron que en pacientes *naïve* la mayor supervivencia corresponde a infliximab, aunque en pacientes con psoriasis, no con AR. En pacientes que ya habían sido tratados previamente con otro anti-TNF no consiguieron demostrar diferencias estadísticas. El valor de supervivencia de anti-TNFs en psoriasis en pacientes *naïve* no coincide con el de AR, al ser en este estudio etanercept el que presenta mayor tiempo hasta el cambio, lo que sugiere la influencia del tipo de patología sobre la respuesta a los anti-TNFs. Convendría evaluar la supervivencia de los anti-TNFs en función de la patología.

Las diferencias encontradas en el presente estudio en relación a la supervivencia entre pacientes *naïve* y no *naïve* se ajustan a la lógica, puesto que al haber recibido tratamiento previo con otro anti-TNF el sistema inmunológico puede haber desarrollado mecanismos de resistencia y es por ello por lo que el no ser *naïve* es factor predictor de cambio de tratamiento.

Por otro lado, datos como los publicados por Finckh *et al*(50) sugieren que infliximab es el anti-TNF con mayor riesgo de resistencia adquirida, probablemente por su antigüedad en el mercado y por su naturaleza quimérica. Otro estudio encontró que los pacientes con AR grave que desarrollaron anticuerpos frente a infliximab también son propensos a desarrollar anticuerpos contra adalimumab, lo cual apoya los resultados de este estudio, en el que etanercept es el anti-TNF con mayor supervivencia en pacientes no *naïve*(51).

En un estudio que compara el patrón de cambio de anti-TNF en AR antes y después de 2007, se concluyó que a partir de 2007 los cambios se realizaron sobre pacientes mayores(30). Sin embargo, esto no implica que la edad avanzada no pueda ser factor predictor de supervivencia, puesto que la edad media de los pacientes que cambiaron de tratamiento después

de 2007 fue $56,2 \pm 12,9$ años; edad que no está comprendida en el rango edad definido por los investigadores de este estudio como predictor de supervivencia.

La población se dividió en 2 grupos usando como corte la mediana de edad: 60 años. Desai *et al*(52) tomaron como corte la misma edad, aunque en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. La bibliografía confirma que aunque la mayor incidencia de la AR se da entre los 30-50 años, aproximadamente un 20-30% de los pacientes se diagnostican a partir de los 60 años(53),(54). Además, la mediana de la edad de las muestras poblacionales está en torno a los 60 años, de maneras que estableciendo esta edad como criterio de corte se consiguen dos grupos homogéneos.

Por ellos, se han diferenciados dos tipos de AR: la que aparece antes de los 60 años y la que aparece después(55). La AR diagnosticada a partir de esta edad debuta de una forma aguda, pero se desarrolla de forma benigna(56),(57),(58), lo cual concuerda con que la edad igual o superior a 60 años sea factor predictor de supervivencia.

Busquets *et al*(59) estudiaron la influencia de la edad sobre las causas de discontinuación de anti-TNFs, empleando para ello el registro español de biológicos BIOBADASER. Tanto en AR como en espondilitis anquilosante la edad avanzada fue factor predictor de discontinuación de tratamiento por efectos adversos. Marchesoni *et al*(60) llegaron a la misma conclusión en pacientes con AR. El grupo de menor edad presentó mayor tasa de discontinuación de tratamiento por ineficacia.

Según los resultados obtenidos de este estudio, la tasa de discontinuación de tratamiento por ineficacia es superiora a la tasa por

efectos adversos en los grupos de pacientes no naïve. Se observa que aunque la proporción de pacientes con edad avanzada sea elevada la edad disminuye con la línea de tratamiento, por lo que es lógico pensar que los pacientes más jóvenes presentan una variante más resistente de la enfermedad.

Chevillote-Maillard *et al*(61) estudiaron la tasa de supervivencia de infliximab en pacientes ancianos (con edad de al menos 70 años), encontrando que no había diferencia con la población joven, aunque no de forma estadísticamente significativa.

El sexo fue el único factor que no resultó tener influencia sobre la supervivencia de los anti-TNFs en AR, así como tampoco ha demostrado en estudios previos tener influencia sobre el inicio de terapia biológica (62) ni sobre la respuesta al tratamiento con anti-TNFs(63).

Markenson *et al*(64) demostraron que el sexo femenino es un factor predictor de discontinuación de infliximab, aunque solamente al ser utilizado como primer agente biológico. En artritis idiopática juvenil el riesgo de discontinuación del tratamiento con anti-TNFs en primera línea en mujeres es casi el triple que en hombres(65).

Aunque el sexo no haya demostrado tener influencia sobre la supervivencia de los anti-TNFs, el comportamiento de estos fármacos es diferente en hombre y en mujeres. Esto hace pensar que puede existir una implicación de los cromosomas sexuales en la respuesta a los fármacos.

La principal causa de cambio de anti-TNF en AR según Strehblow *et al*(27), Gómez-Reino *et al*(47), Moots *et al*(66) y Descalzo *et al*(67) es la

ineficacia. En este estudio la ineficacia fue la causa más frecuente, pero no alcanzó significancia estadística.

Al estudiar las causas de cambio de tratamiento, se consideró ineficacia cuando no se disponía de dicho dato, siempre y cuando el paciente presentara empeoramiento de la enfermedad. Virkki *et al*(68) también clasifica como ineficacia el motivo de cambio no registrado si el paciente presentaba progresión enfermedad, aunque el objetivo de este estudio era diferente; se trataba de medir respuesta tras cambio en función del motivo de cambio.

Esta asunción queda justificada tanto por el empeoramiento clínico del paciente como por resultados de estudios recientes(27),(47),(66),(67), que defienden que la principal causa de cambio de agentes biológicos en el momento actual es la ineficacia. Además, aún incluyendo estos casos de motivo de cambio no registrado, la proporción de cambios de tratamiento por ineficacia en este estudio no difiere de la de los anteriores estudios.

La principal limitación del presente estudio es el pequeño tamaño muestral junto con las limitaciones propias del análisis de Kaplan-Meier: la ausencia de cambio de tratamiento por censura de los datos. Algunas diferencias entre grupos no alcanzaron significancia estadística y solamente permanecieron como tendencia.

En la mayoría de los estudios, se analizan los pacientes desde el momento que inician un tratamiento hasta que cambian a otro. Véase Levälampi *et al*(33) o Caporali *et al*(35), entre otros. En el caso de Moots *et al*(66) se realiza un análisis retrospectivo hasta 18 meses. Este estudio solamente incluye pacientes que hubieran recibido al menos una dosis

durante el 2012 y se analizó retrospectivamente todo el tratamiento biológico recibido, sin establecer ningún límite.

Por un lado, esto permite analizar la terapia biológica de cada paciente en su totalidad, pero supone un sesgo de selección, al excluir pacientes que fueron tratados antes del 2012 y que no recibieron ninguna dosis durante el 2012. Sin embargo, no es habitual que a un paciente se le suspenda el tratamiento con agentes biológicos; en cualquier lugar el motivo más frecuente por el que un paciente previamente tratado con agentes biológicos no reciba ninguna dosis durante un año es la muerte. De ahí que los pacientes fallecidos fueran excluidos del estudio, a menos que el fallecimiento estuviera relacionado con el tratamiento analizado, evitando así perder información relativa a las causas del fin de tratamiento.

Se realizó el máximo esfuerzo para incluir el mayor número de pacientes posible y los investigadores están seguros de que son una buena representación del total de la población.

Actualmente el manejo de la terapia biológica se realiza de forma empírica(69), a la espera de que en el futuro se realice según niveles de fármaco y de anticuerpos frente al fármaco(70). Dado que la situación económica actual hace inviable la monitorización rutinaria, la investigación en este campo se vuelve imprescindible, para establecer estrategias alternativas en la elección del tratamiento biológico óptimo en estos pacientes.

Este trabajo de investigación plantea una nueva hipótesis: la relación entre los datos de supervivencia de la terapia frente al TNF y los niveles de anticuerpos frente a los fármacos. ¿El pobre perfil de supervivencia de infliximab se debe al desarrollo de anticuerpos frente al mismo? ¿Hay

correlación entre el mecanismo de acción, la estructura del fármaco, la supervivencia y el desarrollo de anticuerpos frente a agentes anti-TNF?

Hay mucho por hacer en las patologías autoinmunes, para que sea posible ejercer la medicina basada en la evidencia científica. Los investigadores están convencidos de que este tipo de análisis proporciona al prescriptor una visión objetiva de la práctica clínica, sobre la que en ocasiones hay una percepción desviada de la realidad. Sólo cuando la realidad se expresa en número estas percepciones erróneas pueden ser corregidas.

7. CONCLUSIONES

Según los resultados y la discusión de los resultados obtenidos, junto con la bibliografía consultada, en la presente Memoria se han deducido las conclusiones que se enumeran a continuación:

1. De los resultados obtenidos en el análisis de Kaplan-Meier se establece que los perfiles de supervivencia de infliximab, etanercept y adalimumab en pacientes con AR son diferentes. Infliximab fue el anti-TNF que menos tiempo perdura hasta el cambio, mientras que etanercept y adalimumab presentaron un comportamiento similar, con un valor de supervivencia superior a infliximab.

2. El análisis por subgrupos ha permitido detallar la conclusión general desarrollada en el punto anterior. El estudio de la supervivencia en función de si los pacientes habían recibido o no tratamiento previo con al menos otro anti-TNF revela que los perfiles de supervivencia de infliximab, etanercept y adalimumab son estadísticamente diferentes en ambos grupos. Etanercept fue el fármaco con mayor duración hasta el cambio tanto en pacientes *naïve* como no *naïve*, aunque concensura de los datos de adalimumab en pacientes *naïve* y de infliximab en pacientes no *naïve*. Las tablas de mortalidad muestran una probabilidad muy alta de que el tratamiento con etanercept se mantenga.

3. El análisis multivariante demostró que el no haber recibido tratamiento previo con al menos otro anti-TNF es factor protector frente a la discontinuación de tratamiento.

4. El perfil de supervivencia de infliximab, etanercept y adalimumab es estadísticamente diferente tanto en el subgrupo de hombres como en el de mujeres. En mujeres, el fármaco que más tiempo perduró hasta el cambio es adalimumab, mientras que en hombres fue etanercept. Infliximab fue el fármaco con la menor supervivencia en mujeres, mientras que en hombres fue adalimumab.

5. El análisis multivariante no demostró que exista relación entre el sexo y la tasa de discontinuación del tratamiento anti-TNF en AR.

6. El perfil de supervivencia de infliximab, etanercept y adalimumab es estadísticamente diferente en el subgrupo de pacientes jóvenes como en el de pacientes con edad mayor o igual a 60 años. En pacientes jóvenes el anti-TNF con mayor probabilidad de no ser cambiado a otro al inicio de tratamiento fue etanercept. En pacientes de edad igual o mayor de 60 años, la probabilidad de supervivencia de etanercept o adalimumab fue del 100%; con infliximab sí hubo probabilidad de cambio.

7. En el modelo de regresión multivariante, tener una edad igual o superior a 60 años resultó ser factor predictor de supervivencia de la terapia anti-TNF en AR.

8. El riesgo de cambio con etanercept es inferior a infliximab. No se encontraron diferencias estadísticas con adalimumab.

9. El manejo con terapia biológica de pacientes con AR en el HCUV debe ser replanteado. El control de la AR a largo plazo no solamente es deseable desde un punto de vista clínico, sino también como estrategia farmacoeconómica. Iniciar la terapia biológica de forma empírica

incrementa el coste global de la enfermedad. Por lo tanto, merece la pena realizar esfuerzos para individualizar el tratamiento de los pacientes con el fin de optimizarlo.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 25 de septiembre de 2010;376(9746):1094-108.
2. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. septiembre de 2010;62(9):2569-81.
3. Cooles FAH, Isaacs JD. Pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. mayo de 2011;23(3):233-40.
4. Detert J, Pischon N, Burmester GR, Buttgereit F. The association between rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(5):218.
5. Smedslund G, Hagen KB. Does rain really cause pain? A systematic review of the associations between weather factors and severity of pain in people with rheumatoid arthritis. *Eur J Pain*. enero de 2011;15(1):5-10.
6. Iebba F, Di Sora F, Tarasi A, Leti W, Montella F. [Rheumatoid arthritis: a typical multifactorial genetic disease: review of the literature]. *Recenti Prog Med*. abril de 2011;102(4):175-82.
7. Bax M, van Heemst J, Huizinga TWJ, Toes REM. Genetics of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Immunogenetics*. agosto de 2011;63(8):459-66.
8. Kurkó J, Besenyi T, Laki J, Glant TT, Mikecz K, Szekanecz Z. Genetics of Rheumatoid Arthritis - A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 5 de enero de 2013;
9. Ollier WE, Harrison B, Symmons D. What is the natural history of rheumatoid arthritis? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. marzo de 2001;15(1):27-48.
10. Källberg H, Ding B, Padyukov L, Bengtsson C, Rönnelid J, Klareskog L, et al. Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Ann Rheum Dis*. marzo de 2011;70(3):508-11.
11. Too CL, Yahya A, Murad S, Dhaliwal JS, Larsson PT, Muhamad NA, et al. Smoking interacts with HLA-DRB1 shared epitope in the development of anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis: results from the Malaysian Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis (MyEIRA). *Arthritis Res Ther*. 2012;14(2):R89.
12. Hoffmann M, Hayer S, Steiner G. Immunopathogenesis of rheumatoid

- arthritis; induction of arthritogenic autoimmune responses by proinflammatory stimuli. *Ann N Y Acad Sci.* septiembre de 2009;1173:391-400.
13. Rewatkar PV, Kokil GR, Verma A, Thareja S. Rheumatoid arthritis: a new challenge in coming era. *Mini Rev Med Chem.* febrero de 2010;10(2):98-107.
 14. Carbonell J, Cobo T, Balsa A, Descalzo MA, Carmona L. The incidence of rheumatoid arthritis in Spain: results from a nationwide primary care registry. *Rheumatology (Oxford).* julio de 2008;47(7):1088-92.
 15. Carmona L, Villaverde V, Hernández-García C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology (Oxford).* enero de 2002;41(1):88-95.
 5. SER.pdf [Internet]. [citado 2011 Sep 19];Available from: <http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/Folletos/02.pdf>
 17. Sokka T, Toloza S, Cutolo M, Kautiainen H, Makinen H, Gogus F, et al. Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(1):R7.
 18. Harrison Medicina | MANIFESTACIONES CLÍNICAS [Internet]. [citado 22 de septiembre de 2011]. Recuperado a partir de: <http://harrison.publicaciones.saludcastillayleon.es/content.aspx?aID=3742844>
 19. Harrison Medicina | EVOLUCIÓN CLÍNICA Y PRONÓSTICO [Internet]. [citado 22 de septiembre de 2011]. Recuperado a partir de: <http://www.harrisonmedicina.com/content.aspx?aID=3742875>
 20. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 15 de junio de 2008;59(6):762-84.
 21. 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 (Hoboken).* mayo de 2012;64(5):625-39.
 22. Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Takase K, Leon-Garcia M, Emery P, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* marzo de 2014;73(3):516-28.
 23. Van Vollenhoven RF. Unresolved issues in biologic therapy for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* abril de 2011;7(4):205-15.

24. González-Gay MA, Agudo M. [Anti-TNF alpha agents in patients with rheumatoid arthritis refractory to conventional therapies]. *Med Clin (Barc)*. 22 de mayo de 2010;134(15):684-5.
25. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DPM, Silman AJ. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum*. enero de 2007;56(1):13-20.
26. Rheumatoid Arthritis: National Clinical Guideline for Management and Treatment in Adults [Internet]. London: Royal College of Physicians (UK); 2009 [citado 11 de julio de 2012]. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21413195>
27. Strehblow C, Haberhauer G, Fasching P. Comparison of different biologic agents in patients with rheumatoid arthritis after failure of the first biologic therapy. *Wien Med Wochenschr*. mayo de 2010;160(9-10):225-9.
28. Hansen KE, Hildebrand JP, Genovese MC, Cush JJ, Patel S, Cooley DA, et al. The efficacy of switching from etanercept to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. junio de 2004;31(6):1098-102.
29. Laas K, Peltomaa R, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M. Clinical impact of switching from infliximab to etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. julio de 2008;27(7):927-32.
30. Ramiro S, Roque R, Vinagre F, Cordeiro A, Tavares V, Van Tubergen A, et al. Biologicals and switch in rheumatoid arthritis throughout time - are we being more aggressive? *Acta Reumatol Port*. septiembre de 2011;36(3):234-42.
31. Markatseli TE, Alamanos Y, Saougou I, Voulgari PV, Drosos AA. Survival of TNF-alpha antagonists in rheumatoid arthritis: a long-term study. *Clin Exp Rheumatol*. febrero de 2012;30(1):31-8.
32. Arenere Mendoza M, Manero Ruiz FJ, Carrera Lasfuentes P, Navarro Aznárez H, Pecondón Español A, Rabanaque Hernández MJ. [Tumour necrosis factor alpha antagonists in established rheumatoid arthritis: effectiveness comparative study]. *Med Clin (Barc)*. 22 de mayo de 2010;134(15):665-70.
33. Levälampi T, Korpela M, Vuolteenaho K, Moilanen E. Infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthropathies in clinical practice: adverse events and other reasons for discontinuation of treatment. *Scand J Rheumatol*. febrero de 2008;37(1):6-12.
34. Ogale S, Hitraya E, Henk HJ. Patterns of biologic agent utilization among patients with rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011;12:204.
35. Caporali R, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Gorla R, Filippini M, Marchesoni A,

- et al. Switching TNF-alpha antagonists in rheumatoid arthritis: the experience of the LORHEN registry. *Autoimmun Rev.* abril de 2010;9(6):465-9.
36. Buch MH, Bingham SJ, Bejarano V, Bryer D, White J, Reece R, et al. Therapy of patients with rheumatoid arthritis: outcome of infliximab failures switched to etanercept. *Arthritis Rheum.* 15 de abril de 2007;57(3):448-53.
 37. Martínez Santana V, Izquierdo Navarro M, Calleja Hernández MÁ, Sánchez Sánchez T, Sainz Gil M. Severe pancytopenia following etanercept administration in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* agosto de 2012;15(4):e78-9.
 38. Buch MH. Sequential use of biologic therapy in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* mayo de 2010;22(3):321-9.
 39. Villeneuve E, Haraoui B. To switch or to change class-the biologic dilemma in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* mayo de 2010;6(5):301-5.
 40. Rigby WFC. Drug insight: different mechanisms of action of tumor necrosis factor antagonists-passive-aggressive behavior? *Nat Clin Pract Rheumatol.* abril de 2007;3(4):227-33.
 41. Du Pan SM, Dehler S, Ciurea A, Ziswiler H-R, Gabay C, Finckh A. Comparison of drug retention rates and causes of drug discontinuation between anti-tumor necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 15 de mayo de 2009;61(5):560-8.
 42. Brocq O, Roux CH, Albert C, Breuil V, Aknouche N, Ruitord S, et al. TNFalpha antagonist continuation rates in 442 patients with inflammatory joint disease. *Joint Bone Spine.* marzo de 2007;74(2):148-54.
 43. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, Dreyer L, Hansen A, Hansen IT, et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum.* enero de 2010;62(1):22-32.
 44. Iannone F, Gremese E, Atzeni F, Biasi D, Botsios C, Cipriani P, et al. Longterm retention of tumor necrosis factor- α inhibitor therapy in a large italian cohort of patients with rheumatoid arthritis from the GISEA registry: an appraisal of predictors. *J Rheumatol.* junio de 2012;39(6):1179-84.
 45. Scirè CA, Caporali R, Sarzi-Puttini P, Frediani B, Di Franco M, Tincani A, et al. Drug survival of the first course of anti-TNF agents in patients with rheumatoid arthritis and seronegative spondyloarthritis: analysis from the MonitorNet database. *Clin Exp Rheumatol.* diciembre de 2013;31(6):857-63.
 46. Flendrie M, Creemers MCW, Welsing PMJ, den Broeder AA, van Riel PLCM. Survival during treatment with tumour necrosis factor blocking

- agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* noviembre de 2003;62 Suppl 2:ii30-3.
47. Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Lozano C, Campos-Fernández C, Montoro M, Descalzo MÁ, Carmona L. Change in the discontinuation pattern of tumour necrosis factor antagonists in rheumatoid arthritis over 10 years: data from the Spanish registry BIOBADASER 2.0. *Annals of the Rheumatic Diseases.* marzo de 2012;71(3):382-5.
 48. Yazici Y, Moniz Reed D, Klem C, Rosenblatt L, Wu G, Kremer JM. Greater remission rates in patients with early versus long-standing disease in biologic-naive rheumatoid arthritis patients treated with abatacept: a post hoc analysis of randomized clinical trial data. *Clin Exp Rheumatol.* junio de 2011;29(3):494-9.
 49. Gniadecki R, Kragballe K, Dam TN, Skov L. Comparison of drug survival rates for adalimumab, etanercept and infliximab in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol.* mayo de 2011;164(5):1091-6.
 50. Finckh A, Simard JF, Gabay C, Guerne P-A. Evidence for differential acquired drug resistance to anti-tumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* junio de 2006;65(6):746-52.
 51. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Stapel S, Lems WF, Aarden L, et al. Anti-infliximab and anti-adalimumab antibodies in relation to response to adalimumab in infliximab switchers and anti-tumour necrosis factor naive patients: a cohort study. *Ann Rheum Dis.* mayo de 2010;69(5):817-21.
 52. Desai A, Zator ZA, de Silva P, Nguyen DD, Korzenik J, Yajnik V, et al. Older Age Is Associated with Higher Rate of Discontinuation of Anti-TNF Therapy in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* febrero de 2013;19(2):309-15.
 53. Fleischmann R, Iqbal I. Risk: benefit profile of etanercept in elderly patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis. *Drugs Aging.* 2007;24(3):239-54.
 54. Migliore A, Bizzi E, Laganà B, Altomonte L, Zaccari G, Granata M, et al. The safety of anti-TNF agents in the elderly. *Int J Immunopathol Pharmacol.* junio de 2009;22(2):415-26.
 55. Tutuncu Z, Kavanaugh A. Rheumatic disease in the elderly: rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* febrero de 2007;33(1):57-70.
 56. Van Schaardenburg D. Rheumatoid arthritis in the elderly. Prevalence and optimal management. *Drugs Aging.* julio de 1995;7(1):30-7.
 57. Villa-Blanco JI, Calvo-Alén J. Elderly onset rheumatoid arthritis: differential diagnosis and choice of first-line and subsequent therapy. *Drugs Aging.* 2009;26(9):739-50.

58. Olivieri I, Palazzi C, Peruz G, Padula A. Management issues with elderly-onset rheumatoid arthritis: an update. *Drugs Aging*. 2005;22(10):809-22.
59. Busquets N, Tomero E, Descalzo MÁ, Ponce A, Ortiz-Santamaría V, Surís X, et al. Age at treatment predicts reason for discontinuation of TNF antagonists: data from the BIOBADASER 2.0 registry. *Rheumatology (Oxford)*. noviembre de 2011;50(11):1999-2004.
60. Marchesoni A, Zaccara E, Gorla R, Bazzani C, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, et al. TNF-alpha antagonist survival rate in a cohort of rheumatoid arthritis patients observed under conditions of standard clinical practice. *Ann N Y Acad Sci*. septiembre de 2009;1173:837-46.
61. Chevillotte-Maillard H, Ornetti P, Mistrih R, Sidot C, Dupuis J, Dellas J-A, et al. Survival and safety of treatment with infliximab in the elderly population. *Rheumatology (Oxford)*. mayo de 2005;44(5):695-6.
62. DeWitt EM, Lin L, Glick HA, Anstrom KJ, Schulman KA, Reed SD. Pattern and predictors of the initiation of biologic agents for the treatment of rheumatoid arthritis in the United States: an analysis using a large observational data bank. *Clin Ther*. agosto de 2009;31(8):1871-80; discussion 1858.
63. Kristensen LE, Kapetanovic MC, Gülfe A, Söderlin M, Saxne T, Geborek P. Predictors of response to anti-TNF therapy according to ACR and EULAR criteria in patients with established RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Rheumatology (Oxford)*. abril de 2008;47(4):495-9.
64. Markenson JA, Gibofsky A, Palmer WR, Keystone EC, Schiff MH, Feng J, et al. Persistence with anti-tumor necrosis factor therapies in patients with rheumatoid arthritis: observations from the RADIUS registry. *J Rheumatol*. julio de 2011;38(7):1273-81.
65. Tynjälä P, Vähäsalo P, Honkanen V, Lahdenne P. Drug survival of the first and second course of anti-tumour necrosis factor agents in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. abril de 2009;68(4):552-7.
66. Moots RJ, Haraoui B, Matucci-Cerinic M, van Riel PLCM, Kekow J, Schaevebeke T, et al. Differences in biologic dose-escalation, non-biologic and steroid intensification among three anti-TNF agents: evidence from clinical practice. *Clin Exp Rheumatol*. febrero de 2011;29(1):26-34.
67. Descalzo MÁ, Carmona L. [Biobadaser 2.0: analysis and trends in 2009]. *Reumatol Clin*. octubre de 2010;6(5):240-3.
68. Virkki LM, Valleala H, Takakubo Y, Vuotila J, Relas H, Komulainen R, et al. Outcomes of switching anti-TNF drugs in rheumatoid arthritis--a study based on observational data from the Finnish Register of Biological Treatment (ROB-FIN). *Clin Rheumatol*. noviembre de 2011;30(11):1447-54.

69. Miheller P, Kiss LS, Lorinczy K, Lakatos PL. Anti-TNF trough levels and detection of antibodies to anti-TNF in inflammatory bowel disease: are they ready for everyday clinical use? *Expert Opin Biol Ther.* febrero de 2012;12(2):179-92.
70. Lorinczy K, Miheller P, Kiss SL, Lakatos PL. [Epidemiology, predictors and clinical aspects of loss of response to biological therapy]. *Orv Hetil.* 5 de febrero de 2012;153(5):163-73.