

**TESIS DOCTORAL**  
**FACULTAD DE FARMACIA**



**IMPACTO ECONÓMICO DE LA UTILIZACIÓN DE LOS  
ANTAGONISTAS DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL EN  
ARTROPATÍAS INFLAMATORIAS**

Esther Ramírez Herráiz

Granada, 2015

Editorial: Unviersidad de Granada. Tesis Doctorales  
Autora: Esther Ramírez Herráiz  
ISBN: 978-84-9125-113-2  
URI: <http://hdl.handle.net/10481/40212>

# **IMPACTO ECONÓMICO DE LA UTILIZACIÓN DE LOS ANTAGONISTAS DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL EN ARTROPATÍAS INFLAMATORIAS**

Memoria que presenta Esther Ramírez Herráiz

Para aspirar al Grado de Doctor en Farmacia

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada bajo la dirección de:

Dra. Dña. María José Faus Dáder

Dra. Dña. Ana Herranz Alonso

Esther Ramírez Herráiz

Aspirante al Grado de Doctor

**Dra. Dña. Ana Herranz Alonso**, F.E.A de Servicio de Farmacia Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

**Dra. Dña. M<sup>a</sup> José Faus Dáder**, responsable del Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica CTS-131. Universidad de Granada.

## **CERTIFICAN**

Que el trabajo titulado **IMPACTO ECONÓMICO DE LA UTILIZACIÓN DE LOS ANTAGONISTAS DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL EN ARTROPATÍAS INFLAMATORIAS**, ha sido realizado por la Licenciada en Farmacia y F.E.A **Dña. Esther Ramírez Herráiz** bajo nuestra dirección, para la obtención del Grado de Doctor, y considerando que se haya concluido y reúne los requisitos oportunos, autorizamos su presentación para que pueda ser juzgado por el tribunal correspondiente.

Y para que así conste, se expide en Granada a    de    de 2015.



## **AGRADECIMIENTOS**

A mis directoras de tesis: a M<sup>a</sup> José por su accesibilidad y a Ana por su dedicación y por la pasión que pone en todo lo que hace y por su actitud positiva que me ha ayudado a continuar en momentos en los que veía todo difícil e imposible. He aprendido mucho con vuestras aportaciones.

A Txaro, jefa de servicio de reumatología, por estar siempre dispuesta a colaborar con nosotros en todos los trabajos y retos que nos proponemos en el día a día. Gracias por ser tan cercana y por tu dedicación.

A mis compañeros del servicio de farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón: Vicente, Nico, M<sup>a</sup> José, Ana y María. Sin vuestra colaboración este trabajo no tendría sentido.

A mi jefe, Alberto, por creer desde el primer momento en mí, por hacerme crecer como persona y como profesional, facilitándome en todo momento cualquier cosa que he necesitado. Sin tu ayuda no hubiese tenido la oportunidad de realizar este proyecto y todo lo que de él ha surgido.

Al resto de mis compañeros del servicio, especialmente a Estefanía, mi compañera en el arduo trabajo de campo de la recogida de información y revisión de historias clínicas.

A mis suegros Pablo y Mariló y a la tía “Cucú” por estar siempre dispuestos a echarme una mano cuando los necesito.

A mis tías Lola, Gloria y Ángela, por querernos incondicionalmente. Gracias por estar siempre ahí para todo. No me imagino la vida sin vosotras. Os quiero mucho.

A mi tía Esther que desgraciadamente ya no está con nosotros. Desde ahí arriba sé que te sientes orgullosa de mí y que te hubiese encantado acompañarme en mi lectura de tesis.

A mis hermanos Ana, Jose y Edu, os quiero mucho y estoy muy orgullosa de vosotros. Gracias por apoyarme y darme ánimos en mis momentos de agobio. Me siento muy afortunada de teneros a mi lado.

A mis padres Jose M<sup>a</sup> y Pilar, gracias a vosotros soy la persona que soy. Gracias por educarme en el cariño e inculcarme los valores de la constancia, humildad, perseverancia, trabajo y respeto a los demás. Gracias por apoyarme en todas las decisiones que he tomado a lo largo de la vida. Todo lo que soy y he conseguido en la vida os lo debo a vosotros y es un éxito vuestro. Os quiero mucho.

A Pablo, mi marido y compañero en esta aventura que es la vida. Juntos hemos compartido y vivido buenos y malos momentos que han hecho crecer y fortalecer cada día nuestro amor. Gracias por apoyarme en todo lo que me propongo, por animarme y ayudarme a levantar cuando caigo. Me considero muy afortunada de tenerte a mi lado.

A mis hijos Pablo y Pilar, no pensé que dos personitas tan pequeñas pudieran hacerme sentir tan grande. Con una sonrisa vuestra se me olvida cualquier preocupación. Sois el motor que me impulsa día a día a seguir cuando creo que ya no puedo más. Habéis cambiado nuestra vida, sois lo mejor que nos ha pasado y la alegría de la casa.

A todos y cada uno de vosotros....¡¡¡GRACIAS!!!

**“Si vas a emprender el viaje hacia Ítaca,  
pide que tu camino sea largo,  
rico en experiencias, en conocimiento.”**

## ÍNDICE

<b>I. RESUMEN .....</b>	<b>11</b>
<b>II. ABREVIATURAS .....</b>	<b>15</b>
<b>III. INDICE DE TABLAS.....</b>	<b>17</b>
<b>IV. INDICE DE FIGURAS.....</b>	<b>18</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>19</b>
1.1. GENERALIDADES DE LA ARTRITIS REUMATOIDE.....	21
1.2. RECOMENDACIONES EN EL MANEJO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE .....	26
1.3. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN ARTRITIS REUMATOIDE ...	27
1.4. TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE.....	28
1.4.1 Tratamiento de la AR temprana y de moderado grado de actividad.....	29
1.4.2. Tratamiento de la AR persistente o de larga evolución.....	31
1.5. EFICACIA DE LOS anti-TNF EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE ...	32
1.6. GENERALIDADES DE ESPONDILITIS ANQUILOSANTE .....	34
1.7. RECOMENDACIONES EN EL MANEJO DE LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE .....	39
1.8. EVALUACIÓN DE LA RESPESTA AL TRATAMIENTO EN ESPONDILITIS ANQUILOSANTE .....	39
1.9. TRATAMIENTO DE LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE .....	40
1.10. EFICACIA DE LOS anti-TNF EN EL TRATAMIENTO DE LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE .....	49
1.11. OPTIMIZACIÓN DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS.....	50
1.12. GESTIÓN DE RIESGO DEL TRATAMIENTO CON TERAPIAS BIOLÓGICAS EN ARTROPATÍAS.....	51
1.13. IMPACTO ECONÓMICO DE LA UTILIZACIÓN DE LOS Anti-TNF.....	53
1.14. EL SERVICIO DE FARMACIA Y LAS ARTROPATÍAS INFLAMATORIAS.....	56
<b>2. JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>65</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>69</b>
<b>4. METODOLOGÍA .....</b>	<b>73</b>
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO .....	75
4.2. ÁMBITO DE ESTUDIO.....	75
4.2.1. Ambito espacial .....	75
4.2.2. Ambito temporal .....	75
4.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO .....	76
4.3.1 Población diana.....	76
4.3.2. Selección de los pacientes .....	76
4.3.3. Tamaño muestral.....	76
4.3.4. Criterios de inclusión .....	76
4.3.5. Criterios de exclusión .....	77

4.4. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES .....	77
4.5. OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN Y DEFINICIÓN DEL PROCEDIMIENTO.....	82
4.6. ANÁLISIS DE LOS DATOS.....	85
4.7. CUESTIONES ÉTICAS .....	86
<b>5. RESULTADOS DE AR.....</b>	<b>87</b>
5.1. CARACTERÍSTICAS SOCIO DEMOGRÁFICAS .....	89
5.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD.....	89
5.3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS Y DE EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO ...	90
5.4. ANÁLISIS DE DOSIS, COSTES ANUALES, COSTE-EFECTIVIDAD Y COSTE SEGÚN CONTROL CLÍNICO.....	91
<b>6. RESULTADOS DE EA.....</b>	<b>95</b>
6.1. CARACTERÍSTICAS SOCIO DEMOGRÁFICAS .....	95
6.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD.....	95
6.3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS Y DE EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO ...	96
6.4. ANÁLISIS DE DOSIS, COSTES ANUALES, COSTE-EFECTIVIDAD Y COSTE SEGÚN CONTROL CLÍNICO.....	97
6.5. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA O PERSISTENCIA DE LOS TRATAMIENTOS.....	100
<b>7. DISCUSIÓN .....</b>	<b>103</b>
7.1. PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO DE LOS PACIENTES Y FAMES UTILIZADOS.....	105
7.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD.....	106
7.3. PERFIL DE UTILIZACIÓN DE LOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS.....	106
7.4. OPTIMIZACIÓN DE LA DOSIS DE LOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS .....	108
7.5. SUPERVIVENCIA DE LOS TRATAMIENTOS DE ESPONDILITIS ANQUILOSANTE.....	110
7.6. ANÁLISIS ECONÓMICO.....	111
7.7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	113
<b>8. CONCLUSIONES.....</b>	<b>115</b>
<b>9. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>119</b>
<b>10. ANEXOS .....</b>	<b>146</b>
10.1. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS.....	148
10.2. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE EN TRATAMIENTO CON BIOLÓGICOS EN ARTROPATÍAS.....	162
10.3. CÁLCULO E INTERPRETACIÓN DEL DAS28 EN AR.....	163
10.4. VERSIÓN ESPAÑOLA DE LA ESCALA BASFI .....	164
10.5. VERSIÓN ESPAÑOLA DE LA ESCALA BASDAI.....	165
10.6. PUNTOS CLAVE DEL DOCUMENTO CONSENSO SER-SEFH.....	166
<b>11. PUBLICACIONES PRESENTADAS EN BASE A ESTE TRABAJO.....</b>	<b>168</b>



## I. RESUMEN

**TÍTULO:** “Impacto económico de la utilización de los antagonistas del factor de necrosis tumoral en artropatías inflamatorias”

**INTRODUCCIÓN:** Las artropatías inflamatorias crónicas son un grupo de patologías caracterizadas por una alteración en la función del sistema inmunológico, una inflamación crónica y daño tisular. Ocasionan una morbilidad muy importante y gran carga económica. La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica, autoinmune, progresiva y destructiva caracterizada por la inflamación de la membrana sinovial de las articulaciones. La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad inflamatoria crónica que origina sacroileítis, seguida por la inflamación de las articulaciones vertebrales en ascenso a lo largo de la columna vertebral (espondilitis).

El conocimiento del uso real en la práctica clínica de los recursos relacionados con la terapéutica actual, especialmente de los fármacos biológicos modificadores de la enfermedad, se considera fundamental para la evaluación del coste real de estas enfermedades en nuestro entorno geográfico y prioritario para posteriores decisiones sobre la evaluación de las opciones terapéuticas.

**OBJETIVO:** Evaluar el coste anual en condiciones de práctica clínica habitual, el coste efectividad y el coste según control clínico del tratamiento con adalimumab (ADA), etanercept (ETN) e infliximab (IFX) en pacientes con AR (mejoría media DAS28) y EA (mejoría media BASDAI).

Como objetivos secundarios:

- Determinar las posibles variaciones en la dosis de los fármacos en el periodo de estudio, según la actividad clínica de los pacientes con AR y EA y su repercusión económica.
- Determinar la persistencia de los anti TNF en el tratamiento de EA a lo largo del estudio.

**MÉTODO:** Estudio observacional, retrospectivo, multicéntrico en pacientes con AR y EA en tratamiento con ADA, ETN o IFX entre octubre 2006 - 2010.

Los pacientes debían cumplir un tiempo de tratamiento de al menos 6 meses. Variables analizadas: demográficas, proteína C reactiva (PCR), actividad medida por DAS28-VSG (AR) y BASFI y BASDAI (EA), tratamientos previos y concomitantes con fármacos modificadores de la enfermedad.

Se consideró como objetivo terapéutico un DAS28<3,2 para AR y un BASDAI<4 para EA. El coste por paciente respondedor se calculó según el porcentaje de pacientes que alcanzaron el objetivo terapéutico.

## RESULTADOS:

### AR:

Se incluyeron 198 pacientes (80% mujeres), constituyendo un total de 215 casos: ETN (N=81), ADA (N=73), IFX (N=61).

Un 46,91% de los pacientes tratados con ETN presentaban una pauta media desescalada, un 32,88% de los de ADA y un 8,2% de los de IFX.

Tabla 1. Dosis, costes asociados y coste-efectividad

	ETN	ADA	IFX*
% dosis estudio†	81,0%	93,0%	135,7%
Coste paciente-año según dosis utilizada ‡	9.594,7 €	11.962,6 €	10.094,5 €
% DAS28<3,2	65,4%	67,1%	62,3%
Coste-efectividad	14.663,7 €	17.821,8 €	16.204,4 €

\* incluye costes indirectos

†:p<0,05 entre todos los grupos

‡:p<0,05 ADA vs ETN, ADA vs IFX

### EA:

Se incluyeron 119 pacientes (82,5% hombres), constituyendo un total de 137 casos.

Un 28,57% de los pacientes tratados con ADA presentaban una pauta media desescalada, un 41,67% de los de ETN y un 31,15% de los de IFX.

Tabla 2. Dosis, costes asociados y coste-efectividad

	ADA	ETN	IFX
% pacientes alcanzan BASDAI<4	60,0%	60,5%	58,3%
Dosis media del estudio	92,8%	88,8%*	102,0%
Coste/paciente/año práctica clínica real	11.934 €* <sup>†</sup>	10.516 €* <sup>†</sup>	14.235 €
Coste-efectividad	19.889,5 €	17.392,5 €	24.403,3 €

\* : p<0.05 vs IFX

### **CONCLUSIONES:**

- La utilización de los anti TNF en la práctica clínica real, muestra diferencias significativas entre las dosis reales de tratamiento utilizadas y las recomendadas en FT en los pacientes con AR y EA, repercutiendo en los costes asociados y en su eficiencia.
- La utilización de pautas desescaladas y de incrementos de dosis son los responsables de este cambio.
- El análisis farmacoeconómico sugiere que ETN se asocia con el menor coste por respondedor según la práctica clínica recogida en este estudio.



## II. ABREVIATURAS

ABA:	Abatacept
ACR:	American College of Rheumatology
ADA:	Adalimumab
Anti-CCP:	Anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado
Anti TNF:	Antagonistas del factor de necrosis tumoral
AR:	Artritis reumatoide
APso:	Artritis psoriásica
ASAS:	Assessments in Ankylosing Spondylitis International Society
AVAC:	Años de vida ajustados por calidad de vida
BASDAI:	Assessments in Ankylosing Spondylitis International Society
BASFI:	Bath Ankylosing Functional Index
CDAI:	Índice clínico de actividad de la enfermedad
COX-2:	Ciclooxigenasa 2
CZP:	Certolizumab pegilado
DAS28:	Disease Activity Score en 28 articulaciones
EA:	Espondilitis anquilosante
ETN:	Etanercept
EULAR:	European League Against Rheumatism
EVA:	Escala Visual Analógica
FAME:	Fármacos modificadores de la enfermedad
FT:	Ficha técnica
FR:	Factor reumatoide
GLM:	Golimumab
HLA B27:	Antígeno leucocitario humano B27
IFX:	Infliximab
IL:	Interleucina
MTX:	Metotrexato
LEF:	Leflunomida
NAD:	Número de articulaciones dolorosas
NAT:	Número de articulaciones tumefactas
PCR:	Proteína C reactiva
PNT:	Procedimiento normalizado de trabajo
RTX:	Rituximab
SDAI:	Índice de actividad de la enfermedad simplificado

SERMAS: Servicio Madrileño de Salud

SFT: Seguimiento Farmacoterapéutico

SSZ: Sulfasalazina

TB: Terapia biológica

TCZ: Tocilizumab

UMA: Unidad de Medicina Ambulatoria

UPEX: Unidad de Dispensación a Pacientes Externos

UTB: Unidad de Terapias Biológicas

VAS: Visual Analogue Scale

VSG: Velocidad de sedimentación globular

### III. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Criterios de clasificación de AR.....	30
Tabla 2: Principios activos biológicos utilizados en el tratamiento de la AR y EA.....	56
Tabla 3: Diferencias entre las evaluaciones económicas completas .....	62
Tabla 4: Características sociodemográficas en AR.....	89
Tabla 5: Características clínicas y de actividad de la enfermedad en AR.....	89
Tabla 6: Características farmacológicas en AR .....	90
Tabla 7: Causas de finalización del tratamiento en AR .....	91
Tabla 8: Patrón de dosis utilizada en AR .....	91
Tabla 9: Costes anuales según dosis estándar y reales en AR.....	92
Tabla 10: Efectividad y coste-efectividad en AR .....	93
Tabla 11: Análisis de costes según control clínico de los anti TNF en AR.....	94
Tabla 12: Características sociodemográficas en EA .....	95
Tabla 13: Características clínicas y de actividad de la enfermedad I en EA.....	95
Tabla 14: Características clínicas y de actividad de la enfermedad II en EA.....	96
Tabla 15: Características farmacológicas en EA.....	96
Tabla 16: Causas de finalización del tratamiento en EA.....	97
Tabla 17: Patrón de dosis utilizada en EA.....	98
Tabla 18: Costes anuales según dosis estándar y reales en EA.....	98
Tabla 19: Efectividad y coste-efectividad en EA.....	99
Tabla 20: Análisis de costes según control clínico de los anti TNF en EA.....	100
Tabla 21: Análisis de la supervivencia de los tres tratamientos en EA .....	101

#### IV. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Diagrama del circuito de prescripción/preparación/dispensación de biológicos...	24
Figura 2: Diagrama de flujo del protocolo de biológicos en AR y EA.....	25
Figura 3: Página web de acceso a la base de datos interna del hospital (Hygea).....	82
Figura 4: Programa de dispensación de pacientes externos (Dominion®).....	82
Figura 5: Programa de gestión económica (Dominion®).....	84
Figura 6: Costes anuales de los tres grupos de anti-TNF en AR.....	93
Figura 7: Costes anuales de los tres grupos de anti-TNF en EA.....	99
Figura 8: Análisis de la supervivencia a dosis iguales o inferiores a ficha técnica en EA .	101

## **1. INTRODUCCIÓN**



## 1. INTRODUCCIÓN

Se define como enfermedad inflamatoria crónica aquella afección que compromete las funciones del sistema inmunológico y musculoesquelético (articulaciones, huesos, músculos, tendones y ligamentos) y que no es consecuencia directa de traumatismos.

Estas enfermedades se caracterizan por presentar:

- Dolor e inflamación articular como síntomas más comunes.
- Producir una alta morbilidad y discapacidad.
- Disminuir la calidad de vida del paciente.
- Producir un alto coste social, institucional e individual.

Afectan a dos millones de españoles, ocasionando una morbilidad muy importante y una gran carga económica. Dentro de las enfermedades reumatológicas, las más frecuentes son la artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica (APso) y espondilitis anquilosante (EA). Aunque cada una de ellas se manifiesta de una manera particular y afecta a órganos distintos, todas ellas comparten mecanismos moleculares comunes(1).

### 1.1. GENERALIDADES DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

La **artritis reumatoide (AR)** es una enfermedad inflamatoria crónica que cursa con dolor, inflamación y destrucción de las articulaciones, así como enfermedad sistémica. Su etiología es desconocida, pero se considera como una enfermedad autoinmune. Puede causar discapacidad severa y mortalidad temprana.

A pesar de que la AR puede afectar cualquier articulación, las pequeñas articulaciones de las manos y los pies tienden a verse afectadas de manera más frecuente. En ocasiones la inflamación también puede afectar los órganos, por ejemplo los ojos o los pulmones.

Por lo general, la rigidez que se observa en la AR activa se agrava con mayor frecuencia durante la mañana. Puede durar de una a dos horas (o incluso todo el día). La presencia de rigidez durante un período prolongado en la mañana es un indicio de que usted puede tener AR, ya que pocas de las demás enfermedades artríticas se comportan de esta manera(11).

## **Epidemiología**

En España, la prevalencia de AR es de 0,5% (IC 95%: 0,25-0,85)(12) aunque aumenta con la edad y se estima que la proporción de mujeres respecto a hombres es de 4:1(13). Datos de registro en España muestran una incidencia anual para AR de 8,3 casos / 100000 (IC 95%: 7,5-9,2)(14).

## **Etiopatogenia**

La AR es una enfermedad autoinmune. Esto significa que ciertas células del sistema inmunológico no funcionan correctamente y comienzan a atacar los tejidos sanos: las articulaciones en la AR. Se desconoce la causa de la AR. Sin embargo, las nuevas investigaciones nos dan una mejor idea de lo que hace que el sistema inmunológico ataque al cuerpo y genere la inflamación. En la AR, el foco de la inflamación se encuentra en la membrana sinovial, el tejido que recubre la articulación. Las células del sistema inmunológico liberan sustancias químicas que causan inflamación. Dichas sustancias químicas pueden dañar el cartílago (el tejido que sirve de amortiguación entre las articulaciones) y los huesos.

Existen otros factores que probablemente también intervienen en la etiopatogenia de la AR. Por ejemplo, los genes que afectan el sistema inmunológico pueden hacer que algunas personas sean más propensas a sufrir AR.

## **Criterios de clasificación**

Los nuevos criterios de AR sólo se aplicarán a una determinada población diana que debe tener las siguientes características(15):

- Presentar al menos una articulación inflamada que no se pueda explicar por el padecimiento de otra enfermedad.
- Tener una puntuación igual o superior a 6 en el sistema de puntuación de la tabla inferior (tabla 1) y que considera la distribución de la afectación articular, serología del factor reumatoide (FR) y/o anticuerpo anti péptido cíclico citrulinado (anti-CCP), aumento de los reactantes de fase aguda y la duración igual o superior a 6 semanas.

Estos criterios también permiten realizar el diagnóstico en aquellos pacientes que presenten una AR evolucionada siempre que:

- Tengan erosiones típicas de AR

Un paciente será clasificado de AR si la suma total de puntuación es igual o superior a 6.

**Tabla 1: Criterios de clasificación de AR**

<b>AFECTACIÓN ARTICULAR</b>	
1 articulación afectada	0
2-10 articulaciones grandes afectadas	1
1-3 articulaciones pequeñas afectadas	2
4-10 articulaciones pequeñas afectadas	3
>10 articulaciones pequeñas afectadas	5
<b>SEROLOGÍA</b>	
FR y anti-CCP negativos	0
FR y/o anti-CCP positivos bajos (<3 valor normal)	2
FR y anti-CCP positivos alto (>3 valor normal)	3
<b>REACTANTES DE FASE AGUDA</b>	
VSG y PCR normales	0
VSG y/o PCR elevadas	1
<b>DURACIÓN</b>	
< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1

FR: factor reumatoide anti-CCP: anticuerpos anti péptido citrulinado

PCR: proteína C reactiva VSG: velocidad sedimentación globular

La principal ventaja de estos criterios es que permiten clasificar como AR de pacientes menos evolucionados, y con ello, probablemente, un inicio precoz del tratamiento y el aprovechamiento de la ventana terapéutica. Esta clasificación permite la homogeneización de estudios epidemiológicos como de respuesta al tratamiento en pacientes con AR de corta evolución, independientemente del lugar donde se realicen.

### **Datos de laboratorio**

La AR no puede diagnosticarse con una única prueba, sino que es necesaria una cuidadosa evaluación clínica, complementada con una serie de pruebas, ya sean análisis

de laboratorio o no. Nunca se debe olvidar que el diagnóstico de la AR es eminentemente clínico.

Las pruebas que se utilizan sólo son una herramienta para diagnosticar la AR y diferenciarla de otras formas de artritis y de otras enfermedades con síntomas similares, así como para valorar su gravedad. Sirven para controlar la enfermedad y la respuesta al tratamiento, así como para evaluar las complicaciones (si las hubiere) y detectar posibles efectos secundarios de la medicación(16).

- Velocidad de sedimentación globular (VSG) Es una prueba que mide la presencia de inflamación en el organismo, así como la actividad de la enfermedad. Puede ser de ayuda en el diagnóstico y el control de la AR (por ejemplo, la VSG puede estar elevada en la AR, pero no en la artrosis). Pero es muy inespecífica, es decir, puede estar alta en muchas otras circunstancias diferentes e incluso un 5-8 % de los individuos sanos tiene una VSG elevada.
- Proteína C reactiva (PCR): También mide la cantidad de inflamación presente. Los niveles de PCR responden más rápidamente a los cambios en la inflamación que la VSG. Sin embargo, para realizar el análisis de la VSG sólo se necesita una hora de tiempo, mientras que medir la PCR se precisa un día entero.
- Factor Reumatoide (FR): Es un autoanticuerpo cuya única presencia constituye uno de los siete criterios diagnósticos confirmativos del diagnóstico de AR. No se conoce con certeza la función del FR, aunque sí se sabe que no actúa directamente lesionando las articulaciones, sino que favorece las reacciones inflamatorias en el organismo, y éstas son las responsables de la destrucción tisular de causa autoinmune. La prueba del FR es sensible, aunque no específica. No está presente en todos los pacientes: sólo un 80% de pacientes con AR presenta concentraciones elevadas de FR en sangre. Según si el paciente tiene el FR positivo o no, hablaremos de AR seropositiva o AR seronegativa. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que el FR puede estar elevado en otros trastornos, e incluso en individuos sanos. El FR puede ser negativo al inicio de la enfermedad, y luego volverse positivo en los meses siguientes. Cuando la enfermedad está muy activa, con muchos síntomas, los niveles de factor reumatoide suelen ser altos, mientras que si la enfermedad es asintomática (en remisión), pueden llegar a desaparecer. Se pueden encontrar niveles bajos de FR en otras enfermedades inflamatorias y en

infecciones. Asimismo, el 5-10% de las personas sanas tienen FR positivo, incluso un porcentaje más alto si se trata de mayores de 65 años. Por eso su presencia siempre debe valorarse en base a la clínica de cada paciente.

- Anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado (anti-CCP): con alta sensibilidad y especificidad para la AR. La principal utilidad de esta prueba es que permite diagnosticar la AR en las primeras fases de la enfermedad y en aquellos pacientes que presentan un FR negativo. Los anticuerpos anti-CCP tienen una sensibilidad para el diagnóstico de la AR superior al del FR, y mayor especificidad (95%). Su aparición puede preceder en años a la enfermedad y se relaciona con su pronóstico evolutivo. Además, sólo aparecen en el 1-3% de las personas sanas. De acuerdo con el American College of Rheumatology, los anticuerpos CCP pueden detectarse en el 50-60% de los pacientes con AR reciente (de 3 a 6 meses después del inicio de los síntomas). El CCP también puede solicitarse para ayudar a valorar el desarrollo probable de la AR en pacientes con artritis no diferenciada (aquellas artritis cuyos síntomas sugieren AR, pero no cumplen los criterios diagnósticos).

### **Manifestaciones clínicas**

La principal manifestación clínica en AR temprana es el dolor y la inflamación de las articulaciones afectadas. La característica deformidad en las articulaciones es una manifestación tardía de la enfermedad.

**En las manos** se presenta entumecimiento, hormigueo con inflamación en las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales(17).

Frecuentemente se afecta **el codo**, con pérdida de la extensión, tanto en enfermedad temprana como tardía. Además es el sitio más común para la formación de nódulos subcutáneos.

**La espalda** tiende a afectarse en mayor medida en la enfermedad tardía, presentando en un 55% de los pacientes afectación de la articulación glenohumeral(18), causando dolor nocturno.

La afectación de los **pies** es común en la enfermedad temprana, con un patrón parecido al de las manos.

**Las rodillas** experimentan cambios en AR, **la fosa poplítea** se examina para evidenciar quiste (quiste de Baker) que puede desencadenar trombosis venosa profunda o tromboflebitis aguda.

**La afectación de la columna vertebral** causa dolor en el cuello pudiendo dar lugar a una subluxación cervical. Cerca del 30% de los pacientes con AR presentan afectación de la articulación cricoaritenoides causando ronquera y estridor inspiratorio.

Las posibles metas terapéuticas en AR incluyen el control del dolor y la inflamación de las articulaciones, minimizar el daño de las articulaciones y de la discapacidad, mantener o mejorar la función física y la calidad de vida del paciente, así como tratar las manifestaciones extra articulares si están presentes. Debido a que no existe curación, el objetivo terapéutico es conseguir una actividad baja de la enfermedad o la remisión clínica(19).

## 1.2. RECOMENDACIONES EN EL MANEJO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

Las recomendaciones para el manejo de pacientes con AR han sido desarrolladas por organizaciones tales como American College of Rheumatology (ACR) y European League Against Rheumatism (EULAR)(20)(21).

En las recomendaciones de 2008 del ACR se definen tres estadios de la enfermedad según la duración de los síntomas en pacientes con AR activa que no han sido tratados con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME)(20):

- Enfermedad temprana: menos de 6 meses.
- Enfermedad intermedia: de 6 a 24 meses.
- Enfermedad de larga evolución: más de 24 meses.

La estrategia “treat to target” propone que el manejo del paciente con AR debe tener una meta clara y de común acuerdo entre el paciente y el reumatólogo. La meta a la que se debe aspirar es la remisión o un bajo grado de actividad clínica. Para ello debe medirse en cada visita el grado de actividad de la enfermedad con índices compuestos que incluyan recuentos articulares y el clínico debe actuar en consecuencia si la meta no se ha alcanzado. Sugiere la periodicidad de las visitas (cada mes en casos con mucha actividad clínica y cada 3 meses una vez que se alcanza la meta)(22)(23).

### 1.3. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN ARTRITIS REUMATOIDE

La evaluación de la actividad de la enfermedad se basa en los siguientes factores:

- Estado funcional y valoración del médico y del propio paciente.
- Evaluación de las manifestaciones extraarticulares de forma conjunta.
- Marcadores de laboratorio.
- Estudio radiológico.

Estos factores se utilizan para valorar inicialmente la actividad de la enfermedad y monitorizar la respuesta al tratamiento. Otros índices que se utilizan en la práctica clínica habitual para tales fines son:

- El Disease Activity Score medido en 28 articulaciones (DAS28).
- El índice de actividad de la enfermedad simplificado (SDAI).
- El índice clínico de actividad de la enfermedad (CDAI).

Según los valores de DAS28, se define la actividad de la enfermedad:

- DAS28 <2,6: en remisión.
- DAS28: 2,6-3,1: bajo grado de actividad.
- DAS28:3,2-5: moderado grado de actividad.
- DAS28 ≥ 5,1: alto grado de actividad.

Se identifican principalmente cuatro factores de riesgo de mal pronóstico de la enfermedad(24):

- Limitación funcional
- Enfermedad extraarticular
- Factor reumatoide positivo o presencia de anticuerpos anti péptido citrulinado cíclico (CCP)
- Erosiones óseas documentadas radiológicamente.

Los criterios de respuesta al tratamiento se aplicarán a cada paciente individualmente por lo que debemos tener en consideración el cambio en la actividad de la enfermedad y su grado de actividad actual.

Los criterios de respuesta al tratamiento aplicados a pacientes individuales deben tener en cuenta el cambio en la actividad de la enfermedad y su grado de actividad actual. El clínico

debe evaluar la respuesta al tratamiento clasificándola como satisfactoria (remisión completa de la enfermedad o suficiente aunque no sea completa) o no satisfactoria (ausencia completa o casi completa de mejoría)(16).

### **Criterios de respuesta del ACR**

- Mejoría igual o superior al 20% en el recuento de articulaciones dolorosas y en el recuento de articulaciones tumefactas.
- Mejoría igual o superior al 20% en al menos 3 de los siguientes parámetros: VSG o

PCR, valoración global de la actividad de la enfermedad por el médico, valoración global de la actividad de la enfermedad por el paciente, valoración del paciente del grado de dolor, discapacidad física.

Estos criterios vienen denominándose ACR20, reflejando la necesidad de mejoría del 20% en cada uno de los parámetros, valor considerado como punto de corte clínicamente relevante.

Algunos autores han propuesto elevar este requisito al 50% (ACR50) ó 70% (ACR70).

### **Criterios de respuesta de EULAR**

Los criterios de respuesta de EULAR tienen en cuenta tanto el grado de mejoría como la situación actual del paciente y han mostrado una validez comparable a los criterios de respuesta del ACR en los ensayos clínicos de pacientes con AR.

## **1.4. TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE**

El tratamiento de la AR debe dirigirse a controlar la actividad inflamatoria, evitar la progresión de la lesión estructural articular y prevenir la invalidez de los pacientes. Aunque los antiinflamatorios no esteroideos proporcionan un alivio sintomático, su eficacia es sólo marginal, de manera que el tratamiento de esta enfermedad se basa en la utilización de los FAME. Éstos, son los únicos agentes que en estudios controlados han mostrado capacidad para actuar contra las diferentes manifestaciones de la AR. Existen dos grandes grupos de fármacos que reúnen estas características: los FAME tradicionales y las denominadas terapias biológicas. Los primeros son un grupo de pequeñas moléculas de síntesis química, cuyo mecanismo de acción en ocasiones está mal definido o no actúan contra una diana terapéutica específica implicada en el proceso patogénico de la respuesta

inmunitaria. Según el estudio de Blanco y colaboradores(25), la pauta más frecuente de inicio es MTX en monoterapia, seguido de leflunomida e hidroxicloroquina.

La guía del Colegio Americano de Reumatología (ACR) 2012(24) recomienda el uso de terapia combinada con FAME, incluyendo la triple terapia en pacientes con AR inicial, con actividad moderada o severa de la enfermedad y factores de mal pronóstico asociados. La terapia combinada también debe considerarse en pacientes con respuesta inadecuada a la monoterapia. El beneficio de la triple terapia, en concreto de metotrexao, salazopirina e hidroxicloroquina está ampliamente demostrado(26). También se debe considerar que la proporción de pacientes con ajustes de la medicación por efectos adversos fue significativamente mayor en los que tomaban triple terapia frente a monoterapia.

Las terapias biológicas son, según la Agencia Europea del Medicamento (EMA), los productos utilizados en el tratamiento de enfermedades, elaborados a partir de células cultivadas de bancos celulares, con la excepción de metabolitos microbianos como, por ejemplo, antibióticos, aminoácidos, hidratos de carbono y otras sustancias de bajo peso molecular. Estas terapias han sido diseñadas de manera que actúan específicamente contra una diana terapéutica considerada importante en el proceso patogénico de la enfermedad(27).

Uno de los mayores avances que se han producido en los últimos años en la AR es la modificación de la estrategia terapéutica. Los dos elementos clave de este cambio son la utilización precoz de FAME y establecer un objetivo terapéutico concreto, como alcanzar la remisión o grados de actividad baja(28). Se ha demostrado que esto tiene tanta importancia como el fármaco o los fármacos que utilicemos para conseguirlo(29).

Sin embargo, hay que tener en cuenta que incluso los nuevos agentes biológicos no logran la respuesta necesaria en más de un 40-50% de los pacientes, y es frecuente que dejen de ser eficaces con el tiempo(30). De ahí que resulte esencial disponer de todos ellos dentro del arsenal terapéutico para esta enfermedad.

#### **1.4.1. Tratamiento de la AR temprana y de moderado grado de actividad**

Aunque todos los FAME han demostrado en mayor o menor grado su eficacia en estudios controlados, el documento consenso de la Sociedad Española de Reumatología(27) considera como FAME más relevantes, atendiendo a su rapidez de acción, eficacia clínica,

influencia en la evolución de las lesiones radiográficas y tolerabilidad, el metotrexato (MTX) y la leflunomida (LEF)(16).

El tratamiento incluye el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y FAME no biológicos como agente único o en combinación con hidroxicloroquina, sulfasalazina, metotrexato y leflunomida, entre otros:

1. AINE: las dosis diarias efectivas incluyen 3200 mg de ibuprofeno, 1000 mg de naproxeno o 200 mg de celecoxib, divididos en varias dosis diarias o una única dosis diaria de 20 mg de piroxicam.
2. Fármacos antimaláricos: Apropriados en pacientes con escasas articulaciones inflamadas o dolorosas. Normalmente se utiliza hidroxicloroquina a una dosis máxima de 6,5 mg/kg/día.
3. Sulfasalazina: a dosis de 1000 mg dos o tres veces al día en pacientes con signos y síntomas de sinovitis activa(24). Su uso como agente único debe limitarse a pacientes sin factores de riesgo de mal pronóstico o los que no son candidatos a utilizar metotrexato.
4. Metotrexato: suele ser el FAME de elección excepto en enfermedad hepática o en mujeres embarazadas o que quieren quedarse embarazadas(31)(32). Se suele iniciar tratamiento con una dosis entre 7,5 a 15 mg semanales, normalmente vía oral. La titulación se lleva a cabo incrementando 2,5 mg después de cuatro semanas. La dosis máxima es de 25 mg semanales. Si la dosis máxima por vía oral no se tolera debido a los síntomas gastrointestinales o es inefectiva, se puede administrar por vía subcutánea como una alternativa previa al cambio por otro FAME o la adición de un anti TNF (factor de necrosis tumoral). La utilización de ácido fólico o folínico administrado cada 8 a 12 horas después de la administración de metotrexato puede reducir el riesgo de efectos adversos hematológicos y gastrointestinales(33).
5. Leflunomida: es efectiva tanto en presencia como en ausencia de factores de riesgo de mal pronóstico(24).
6. Glucocorticoides (GC): son efectivos administrados tanto de forma oral como intraarticular junto con AINE o FAME en el tratamiento a largo plazo así como en los brotes agudos(34). La adición de dosis bajas de GC al FAME convencional, idealmente MTX, en la AR de menos de 2 años de evolución ha demostrado sólidamente reducir la

progresión radiológica, mejorar los síntomas y signos de la enfermedad, mejorar el pronóstico funcional de los pacientes y reducir la necesidad de usar terapia biológica para mantener a los pacientes con un adecuado control clínico de la enfermedad. Los pacientes con enfermedad más grave y con más comorbilidades tienen una mayor probabilidad de recibir tratamiento con GC que los pacientes con AR bien controlada(35).

En pacientes que no responden adecuadamente al tratamiento inicial con FAME, el tratamiento con inhibidores del TNF se considera como una alternativa.

El tratamiento con anti TNF se asocia con un aumento de riesgo de padecer infecciones, incluida la reactivación del virus de la tuberculosis latente(36). Por ello, antes de iniciar tratamiento con estos agentes se recomienda realizar pruebas de detección de tuberculosis como el test de Mantoux. En el caso de ser positivo, antes de comenzar el tratamiento con anti TNF se debe indicar el tratamiento tuberculostático.

#### **1.4.2. Tratamiento de la AR persistente o de larga evolución**

Es importante determinar si los síntomas articulares son debidos a una artritis inflamatoria activa o son resultado de daño estructural que no responde a AINE o FAME no biológicos o biológicos.

El TNF es una citoquina proinflamatoria que juega un papel importante en la inflamación de la articulación y los anti TNF inhiben sus acciones. Actualmente existen nueve fármacos biológicos con indicación aprobada para el tratamiento de la AR(37):

- Cinco contra el factor de necrosis tumoral (anti-TNF): la proteína de fusión con el receptor soluble etanercept (ETN)(38) y cuatro anticuerpos monoclonales, infliximab (IFX)(39), adalimumab (ADA)(40), certolizumab pegilado (CZP)(41) y golimumab (GLM)(42).
- Un inhibidor de la interleucina (IL)1: anakinra(43) (menor potencia que el resto).
- Un anticuerpo monoclonal contra linfocitos B: rituximab (RTX)(44).
- Una proteína de fusión moduladora de la activación de células T: abatacept (ABA)(45).
- Un anticuerpo monoclonal contra el receptor de la IL-6: tocilizumab (TCZ)(46).

No todos los pacientes con respuesta inadecuada a metotrexato requieren iniciar terapia biológica. En estos casos, se sugieren las siguientes opciones:

- Uso de triple terapia con metotrexato, sulfasalazina e hidroxicloroquina. Si no se observa respuesta en tres meses se continuaría tratamiento con metotrexato asociado a un anti TNF.
- En pacientes con una moderada-alta actividad de la enfermedad se añade un anti TNF junto con metotrexato(24).
- Terapia con leflunomida y metotrexato o leflunomida en lugar de metotrexato.

### **1.5. EFICACIA DE LOS anti-TNF EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE**

En estudios controlados de pacientes con AR y respuesta insuficiente al tratamiento convencional con FAME, principalmente MTX, los tres anti-TNF, especialmente cuando se combinan con MTX, son superiores a ese fármaco usado en monoterapia, tanto desde el punto de vista de la actividad clínica como de la progresión radiológica(47)(48)(49). Además, estudios controlados en pacientes con AR de inicio han demostrado que el tratamiento precoz con cualquier anti-TNF, especialmente si se combina con MTX, es capaz de inducir remisión en una proporción considerable de pacientes, así como de evitar el desarrollo de lesiones radiográficas o detener su progresión, en mayor medida que el tratamiento con MTX solo(50)(51).

El estudio de Escudero-Vilaplana y colaboradores sugiere que el tratamiento precoz con anti TNF puede conseguir un alto porcentaje de pacientes en remisión, siendo ETN el anti TNF más susceptible de desintensificar(52).

Una respuesta inadecuada a un anti TNF no predice resistencia a otros agentes de clase, aunque el porcentaje de interrupciones del tratamiento aumenta con los cambios sucesivos.

Varios estudios observacionales, series de casos y ensayos clínicos demuestran el beneficio del cambio de un agente biológico a otro(53)(54)(55)(56)(57).

En pacientes que interrumpen el tratamiento con un segundo anti TNF, un estudio observacional ha sugerido que el motivo de interrupción coincide con el motivo de suspensión del primer anti TNF (ineficacia o toxicidad)(56).

La probabilidad de respuesta disminuye con el segundo cambio de anti TNF, por lo que se sugiere un cambio de clase después del fallo de dos de estos agentes, aunque no existen ensayos clínicos randomizados que evalúen esta hipótesis. En estos casos existen comparaciones indirectas de la utilización de abatacept, rituximab, tocilizumab, certolizumab pegol y golimumab, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en la respuesta al tratamiento, por lo que la elección entre ellos se realizará teniendo en cuenta las preferencias de administración del paciente(58).

RTX se ha demostrado eficaz tanto en pacientes con fracaso a FAME como en pacientes con respuesta insuficiente a los anti TNF(59). Se ha demostrado que, en pacientes con AR de inicio, RTX en combinación con MTX es superior a MTX en monoterapia(60).

ABA ha mostrado que en los pacientes con respuesta insuficiente a MTX, la combinación con éste es superior desde el punto de vista clínico y radiológico al MTX en monoterapia(61).

TCZ ha demostrado ser eficaz en pacientes con fracaso a FAME(62)(63), así como en los que no habían respondido adecuadamente a los anti TNF(64) y MTX(65). TCZ es el único agente biológico del que se ha demostrado superioridad frente a MTX en monoterapia(65). La superioridad de este fármaco se ha demostrado tanto en las manifestaciones clínicas de la enfermedad como en su capacidad para retardar el daño radiológico(66).

Los anti TNF son efectivos para el manejo terapéutico de la AR aunque no existen datos que apoyen la hipótesis de que uno sea más efectivo que otro(67), por lo que la elección de uno u otro se basa en una serie de factores como la seguridad, dosificación, preferencias del paciente en cuanto a la vía de administración y preferencias del clínico según su experiencia con cada fármaco y obviamente, en el coste.

En pacientes en los que fallan los tratamientos anteriores, se está evaluando a nivel de ensayo clínico el trasplante de células hematopoyéticas.

No se recomienda la combinación de agentes biológicos debido al riesgo elevado de efectos adversos como infecciones graves, no ocurriendo en el caso de combinación de FAME no biológico con FAME biológico.

## 1.6. GENERALIDADES DE LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

La **espondilitis anquilosante (EA)** es una enfermedad inflamatoria crónica perteneciente al grupo de las llamadas espondilopatías o espondiloartropatías seronegativas porque el resultado del análisis de sangre del factor reumatoide (FR) es negativo, a diferencia de la artritis reumatoide que es positivo.

Las espondiloartropatías incluyen: la artritis reactiva, la artritis psoriásica y la inflamación intestinal, incluida la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Afecta principalmente a la columna vertebral, a los ligamentos, causando una inflamación denominada entesitis de la musculatura esquelética, en especial en la zonas cervical, lumbar, y la articulación iliosacral o sacroílica, pero puede afectar también otras articulaciones del cuerpo como la cadera, rodillas, hombros y el talón de Aquiles.

Durante el desarrollo de la enfermedad pueden aparecer también inflamaciones oculares en el iris (iritis), en la úvea (uveítis), causando migraña y fotofobia. También pueden afectarse otros órganos como los riñones y pulmones. La EA es la espondiloartropatía más común; según un reciente estudio realizado en España, de 1379 pacientes con espondiloartropatías, 842 tenían un diagnóstico de EA(68).

Por otro lado, la EA, paradigma de las espondiloartropatías, es una enfermedad reumática inflamatoria crónica caracterizada por síntomas predominantemente axiales (raquialgia/lumbalgia inflamatoria) como resultado de la sacroileítis, espondilitis o espondilodiscitis(69) y la formación de sindesmofitos que conducen a la anquilosis. Frecuentemente, presenta también artritis periférica, generalmente de miembros inferiores, entesitis y manifestaciones extraarticulares, como la uveítis anterior aguda, la psoriasis o la EII. La sacroileítis radiográfica (radiografía simple) define su diagnóstico de acuerdo con los criterios de Nueva York modificados(70).

### **Epidemiología.**

Las espondiloartropatías en conjunto tienen un impacto sociosanitario importante. Su prevalencia no es baja, en torno al 1,9% de la población general, con diferencias según la raza, prevalencia del HLA B27 y el ámbito geográfico estudiados(71)(72). En pacientes HLA B27 positivo, aumenta a un 5-6%(73)(71)(74)(75).

La incidencia anual estimada en España, calculada en el estudio ESPIDEP, es de 62,5 casos por 100.000 habitantes(76). Según el Estudio Nacional de Validación de Espondiloartropatías, representan el 13% de los pacientes en los servicios de reumatología españoles.

Un número considerable de pacientes con espondiloartropatías desarrollan una enfermedad discapacitante, con deterioro de su capacidad funcional y calidad de vida(77), incluso desde el inicio de la enfermedad(78), dando lugar a la pérdida de la capacidad productiva(77)(78)(79). Así, la EA produce una pérdida de trabajo anual medio de 62 días por paciente y lleva al 20% de los pacientes a cambiar de profesión y a otro 20% a la invalidez permanente(76).

Antiguamente, la literatura científica sugería que la EA era una enfermedad predominantemente de varones. El ratio actual hombre/mujer es aproximadamente de 2:1 a 3:1. Probablemente no existe una clara diferencia entre sexos, en las manifestaciones clínicas y radiológicas de la EA, aunque las mujeres con EA tienen más compromiso cervical y en las articulaciones periféricas que los hombres(80).

La relación entre la actividad de EA y el embarazo se ha evaluó mediante un cuestionario cumplimentado por pacientes de Estados Unidos, Canadá y diez ciudades europeas(81). No se recogieron efectos adversos durante el embarazo ni en el neonato. Un 60% de las pacientes experimentaron un brote después del parto, especialmente en articulaciones periféricas.

### **Etiopatogenia:**

La EA es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología desconocida en la que la interrelación entre factores ambientales sobre un sujeto genéticamente predispuesto favorece el desarrollo de la enfermedad.

- a. Factores genéticos: alrededor del 90% de todos los pacientes caucásicos con EA presentan el HLA-B27. En la población general, sólo 1-7% de las personas HLA-B27 + desarrollan la enfermedad. Por tanto, puede decirse que la predisposición genética a padecer la enfermedad es debida a la presencia de HLA-B27(70). Se ha documentado que los factores genéticos contribuyen en un 97% de riesgo, mientras que los factores ambientales lo hacen en un 3%. El HLA-B27 contribuye dentro de ese 97% en un 16% de riesgo de padecerla(70).

- b. Factores ambientales: las implicaciones de los factores medioambientales en el desarrollo de EA son indiscutibles por la conocida relación entre las espondiloartropatías y las infecciones intestinales y genitourinarias, siendo el microorganismo más implicado *Klebsiella pneumoniae*, aunque existen estudios discordantes sobre este germen(70).

### **Datos de laboratorio:**

No existe o es muy baja la correlación entre los parámetros de actividad clínica y los reactantes de fase aguda. La velocidad de sedimentación globular (VSG) o la proteína C reactiva (PCR) no suelen elevarse como en la AR salvo en presencia de artropatía periférica o formas agresivas. El factor reumatoide y los anticuerpos antinucleares son siempre negativos y el complemento no se ve modificado.

Puede existir hipergammaglobulinemia moderada a expensas de la IgG y de la IgA. La determinación del HLA-B27 es una prueba que carece de valor diagnóstico por sí mismo aunque es útil(70).

### **Manifestaciones clínicas:**

Casi todos los pacientes con EA refieren dolor de espalda. Es sin duda el primer síntoma en aproximadamente el 75% de los pacientes que refieren un dolor de carácter inflamatorio que presenta al menos cuatro de los siguientes requisitos(82): edad de comienzo menor de 40 años, comienzo insidioso, mejora con el ejercicio, no mejora con el descanso y dolor por la noche que no mejora al levantarse.

La presencia de **dolor glúteo** es indicativa de afectación sacroilíaca y suele comenzar con dolor asimétrico o discontinuo en su comienzo, progresando a contínuo y bilateral.

El **dolor de cadera** está presente en el 25 a 35 % de los pacientes con EA y se asocia con alto grado de discapacidad y peor pronóstico. La afectación de la cadera es más severa en pacientes con comienzo temprano de EA, afectación axial y entesitis, con lo que estos pacientes son más propensos a necesitar un reemplazamiento de cadera(83).

Es común la **afectación de la articulación temporomandibular** que puede afectar a la mitad de los pacientes según muestra un estudio realizado en 65 pacientes con EA(84).

La **entesitis** o inflamación de la entesis (región donde los tendones y ligamentos se unen al hueso) es un signo de la EA y otras espondiloartropatías. Suele mejorar con AINE en las primeras 24 a 48 horas, lo que ayuda a distinguir el dolor y debilidad de la entesitis frente al de la fibromialgia que responde peor a los AINE(85).

La **dactilitis** (dedos en salchicha) caracterizada por inflamación difusa de las uñas o los dedos.

La **uveítis unilateral** es la complicación extraarticular más común de la EA, ocurriendo en el 25-40% de los pacientes(86)(87). Aproximadamente un 50% de los pacientes con uveítis anterior unilateral aguda tienen espondiloartritis. Se presenta como un dolor agudo unilateral, fotofobia y visión borrosa(88).

En más de la mitad de los pacientes con EA con enfermedad activa aparece osteopenia, predisponiendo a la fractura vertebral (Odds Ratio= 3,26)(89)(90).

El síndrome de cola de caballo es una complicación rara descrita en pacientes con larga evolución de la enfermedad que tienen una marcada anquilosis de la columna. El tratamiento habitual es sintomático y debe evitarse la cirugía(91).

EA se asocia con un elevado riesgo de **enfermedad cardiovascular** (enfermedad vascular periférica, fallo cardíaco congestivo, etc...) aunque estos pacientes no necesitan controles especiales para la presencia de enfermedad cardiovascular(92). Aparece en pacientes con edad evolucionada de forma que sólo el 3,5% de pacientes la presentan a los 15 años y hasta el 10% a los 30 años de enfermedad.

Algunos pacientes con EA tienen **limitación en la expansión torácica** y un 1,3-1,5% sufren **fibrosis pulmonar** apical asintomática y asociada con una larga evolución de la enfermedad(93).

Existen dos tipos de **enfermedad renal asociada** a EA: **nefropatía por IgA** y **amiloidosis** secundaria. El desarrollo de nefropatía por IgA es poco común y se debe sospechar en pacientes con proteinuria y hematuria. La amiloidosis secundaria ocurre en pacientes con inflamación durante largos periodos de tiempo. Los pacientes presentan síndrome nefrótico y pueden progresar a enfermedad renal terminal(94)(95).

Las **ulceraciones en la mucosa del colon y del íleo** se pueden detectar por endoscopia en el 50-60% de pacientes con EA. Una minoría de ellos progresan a enfermedad inflamatoria intestinal(96).

Se han comunicado casos de asociación esporádica de EA y síndrome antifosfolípido(70), así como con el síndrome de Sjögren(97).

### **Criterios de Nueva York modificados:**

El diagnóstico de la EA es clínico y radiológico y si se aplican los criterios diagnósticos actualmente vigentes, Criterios de Nueva York modificados(98)(70), se exige siempre la existencia de alteraciones radiológicas en grado superior o igual a dos (sacroileítis bilateral) para establecer un diagnóstico. Estos criterios son más útiles como instrumentos de trabajo que como una ayuda práctica al diagnóstico clínico.

Tienen una sensibilidad del 83% y una especificidad del 98% y son los siguientes:

1. Criterios clínicos
  - a. Dolor lumbar y rigidez > 3 meses de duración que mejora con el ejercicio y no cede con el reposo.
  - b. Limitación de movimientos de la columna lumbar en los planos frontal y sagital.
  - c. Limitación de la expansión torácica con respecto a los valores normales corregidos para edad y sexo (<2,5 cm).
2. Criterio radiológico
  - a. Sacroilitis bilateral de al menos grado 2 o unilateral grado 3-4

El uso de estos criterios para diagnosticar EA en estadios precoces está muy limitado, no tanto porque la limitación de la movilidad lumbar y la disminución de la expansión torácica suelen ser fenómenos tardíos, sino fundamentalmente por la sacroilitis radiológica, que aunque se ha visto que está presente en muchos casos en estadios precoces (lo que la haría ser clave para el diagnóstico precoz), puede tardar mucho tiempo en objetivarse en la radiografía simple, que es un criterio de obligado cumplimiento para el diagnóstico.

De hecho, se estima que entre el 50 y el 70% de los pacientes que desarrollan EA, la sacroilitis radiológica tarda en objetivarse entre 5 y 10 años, y en el 15 y el 25% de los mismos aún más tiempo.

No se recomiendan los criterios del European Spondylarthropathy Study Group (ESSG) ni los de Amor para la clasificación de las espondiloartropatías.

### **1.7. RECOMENDACIONES EN EL MANEJO DE LA EA**

El objetivo principal en el manejo de los pacientes con EA según ASAS (Assessments in Ankylosing Spondylitis International Society) y EULAR (European League against Rheumatism)(99) es alargar la calidad de vida mediante:

1. Eliminar o reducir al mínimo los síntomas tales como dolor, rigidez y fatiga.
2. Conseguir el mejor estado funcional posible para el paciente.
3. Prevenir complicaciones, especialmente en la columna vertebral.
4. Minimizar las manifestaciones extraespinales y extraarticulares (uveítis, insuficiencia valvular aórtica...).

### **1.8. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN EA**

La historia clínica se utiliza para evaluar la actividad de la enfermedad, la discapacidad funcional y la calidad de vida mediante los siguientes índices:

- El índice BASDAI (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) consiste en seis preguntas sobre la sintomatología experimentada la semana anterior a contestar el cuestionario. Una puntuación de al menos 4 (de un máximo de 10) indica actividad severa de la enfermedad.
- El índice BASFI (Bath Ankylosing Functional Index) incluye 10 preguntas acerca de actividades de la vida diaria como la dificultad que experimenta el paciente en subir escalones, levantarse de una silla, coger un objeto de una estantería, etc. BASFI y BASDAI utilizan unas escalas graduadas de dolor EVA (Escala Visual Analógica) y VAS (Visual Analogue Scale) en las cuales el paciente indica su respuesta a las preguntas de forma gráfica sobre una escala graduada. Este método permite diferenciar mejor la respuesta del paciente que varias respuestas agrupadas en dos o tres categorías.

La actividad de la enfermedad normalmente varía individualmente en cada paciente, con sintomatología que normalmente persiste décadas. Aproximadamente un 1% de los

pacientes alcanza una fase denominada “fase de agotamiento” de la actividad de la enfermedad, alcanzando la remisión de la misma(100).

Se considerará que un paciente con EA y afectación axial responde a anti-TNF si tras 3-4 meses de tratamiento se consigue la remisión de la enfermedad o se produce una disminución relativa del BASDAI del 50% (o una disminución absoluta de 2 puntos respecto a los valores previos) y una disminución relativa del 50% (o absoluta de 2 puntos respecto a los valores previos) en al menos uno de los siguientes: valoración global del paciente, dolor axial nocturno (si ambos previos al tratamiento eran > 4) o disminución de VSG y/o PCR (si previamente estaban elevadas).

Si hay respuesta, se continuará el tratamiento de forma indefinida realizando cada 3-4 meses las evaluaciones indicadas. Si a los 3-4 meses no hay respuesta o el paciente deja de responder en posteriores evaluaciones, se puede cambiar a otro anti-TNF. En el caso de IFX se valorará la posibilidad de indicar las infusiones cada 6 semanas o incrementar la dosis. Si con el 2º anti-TNF $\alpha$  se alcanza la respuesta previamente comenzada, se continuará con el fármaco y se evaluará cada 3-4 meses.

En relación a la mortalidad, en los pacientes que ingresan en el hospital con EA, la mortalidad es 1,5 veces más alta que en el resto de la población(101). Al contrario que en otras enfermedades reumáticas crónicas como AR, síndrome de Sjögren, el riesgo de desarrollar linfoma no parece estar aumentado en estos pacientes(102).

Existe referenciada en la bibliografía una asociación entre marcadores de la inflamación (elevados), edad, BASFI, entesitis, HLA-B27 y buena respuesta clínica(103), medida como mejoría en el valor de BASDAI(104), pudiendo así identificar aquellos pacientes que responden mejor al tratamiento anti TNF(105).

## 1.9. TRATAMIENTO DE LA EA

El tratamiento de las espondiloartropatías debe ajustarse a distintos parámetros e incluye tratamiento **farmacológico** como los AINE, GC, FAME y las terapias biológicas, pero también **no farmacológicos**, como el reposo, los programas de ejercicios físicos, la fisioterapia, la cirugía y una adecuada formación e información de los pacientes(106).

El objetivo del tratamiento de la EA es la remisión de la enfermedad o, en su defecto, reducir al mínimo la actividad inflamatoria para alcanzar una mejoría significativa de los

síntomas y signos (inflamación articular, dolor, rigidez axial y periférica, etc.), preservar la capacidad funcional, mantener una buena calidad de vida y controlar el daño estructural.

### **Tratamiento no farmacológico**

Los ejercicios realizados en casa son efectivos, pero se obtiene un beneficio mayor si se realizan bajo un programa supervisado por un fisioterapeuta(107). Estos ejercicios incluyen entrenamiento postural, actividades de recreo, ejercicios de amplitud de movimiento y estiramientos y quizá la hidroterapia. Adicionalmente se pueden utilizar medidas para aliviar el dolor como la aplicación de calor local.

Los pacientes que reciben tratamiento farmacológico, también se pueden beneficiar de terapia educativa y ejercicios. Un ensayo clínico con 62 pacientes estables clínicamente con tratamiento anti-TNF mostraron beneficio estadísticamente significativo en el BASDAI, después de seis meses de combinación de ejercicios intensivos de rehabilitación y programa educativo comparado con el grupo control(108).

### **Tratamiento farmacológico**

La terapia farmacológica incluye los AINE, analgésicos, sulfasalazina y agentes anti-TNF. Los corticoesteroides sistémicos tienen un papel limitada, pero las inyecciones intraarticulares pueden ser útiles en algunos pacientes.

1. AINE: un 70-80% de pacientes con AS refieren un alivio sustancial de sus síntomas al utilizar un AINE(109). A menos que esté contraindicado, los AINE deberían ser la primera línea de tratamiento en los pacientes sintomáticos. No obstante, la respuesta a AINE varía entre pacientes y se estima que hasta un cuarto de ellos pueden no responder. De hecho, la falta de respuesta en los primeros dos años se considera un factor de mal pronóstico. Antes de considerar un AINE como ineficaz para el tratamiento de la EA, este ha de ser pautado a dosis plenas o máximas toleradas, y en casos graves incluso a dosis supra-máximas.

Se pueden encontrar diferencias de eficacia dependiendo de la localización de la enfermedad, el AINE utilizado y la adecuación del AINE a las fases del dolor. Los AINE más utilizados son la indometacina, diclofenaco e inhibidores de la COX-2 entre otros(110).

2. Analgésicos: los analgésicos como el paracetamol o los opiáceos pueden ofrecerse a pacientes con EA que no consiguen controlar el dolor con los AINE, o si estos últimos

están contraindicados o son mal tolerados. La eficacia del paracetamol y de otros analgésicos no ha sido lo suficientemente probada hasta el momento en pacientes con EA. Por otro lado, es bien conocida su eficacia en el tratamiento del dolor en otros trastornos musculoesqueléticos y su buen perfil de seguridad, por lo que se puede extrapolar al ámbito de las EA la experiencia en otros campos.

3. Glucocorticoides (GC): El empleo de los GC en EA es bastante limitado en la actualidad. Se utilizan como opción complementaria a los AINE, sobre todo en formas con afectación periférica (articular o entesítica). Además, pueden ofrecer una opción de tratamiento para aquellos pacientes con intolerancia o que sean refractarios a los AINE. En la práctica clínica diaria, los GC orales parecen menos eficaces en EA que en otras enfermedades como la AR. Sin embargo, no hay evidencia científica concluyente al respecto.

Administrados de forma local en sacroiliacas (tanto intra como periarticularmente) e incluso en articulaciones facetarias, los glucocorticoides han demostrado persistencia de la respuesta de al menos dos meses, e incluso su eficacia puede durar más, por lo que en casos seleccionados pueden ser utilizados(111).

Las recomendaciones propuestas en el citado documento en cuanto al uso y monitorización de los GC sistémicos son las siguientes:

- Los eventos adversos de los GC deben ser considerados y discutidos con el paciente previamente al inicio de los mismos.
- Se debe dar información sobre el manejo de los GC.
- Si los GC se van a utilizar durante largos periodos se puede generar una "tarjeta de GC" en la que conste fecha y dosis de inicio, disminución de dosis y regímenes de mantenimiento.
- La dosis inicial, la de bajada y las dosis a largo plazo dependen de la enfermedad reumática subyacente, la actividad de la enfermedad, factores de riesgo y la respuesta individual.
- El momento de administración puede ser importante en relación tanto con los ritmos circadianos de la enfermedad como con los de la secreción endógena de GC.

- Si se decide iniciar tratamiento con GC, las comorbilidades y factores de riesgo para el desarrollo de eventos adversos deben ser evaluados y tratados si procede, incluyendo la hipertensión arterial, diabetes mellitus, ulcus péptico, fractura reciente, cataratas, glaucoma, infecciones crónicas, dislipemia y medicaciones concomitantes tipo AINE.
  - Para tratamientos prolongados se debe mantener la mínima dosis eficaz y la reducción de dosis se debe intentar si hay remisión o bajo grado de actividad. Se debe reevaluar la indicación de GC de forma regular.
  - Durante el tratamiento se debe monitorizar: índice de masa corporal, tensión arterial, edema periférico, insuficiencia cardiaca, perfil lipídico, glucemia y/o glucosuria, presión ocular dependiendo del riesgo individual, dosis y duración del GC.
  - Si se inicia prednisona a dosis  $\geq 7,5$  mg diarios durante más de 3 meses, se deben prescribir suplementos de calcio y vitamina D.
  - Los bifosfonatos para reducir el riesgo de osteoporosis inducida por GC se deben pautar en función del riesgo incluyendo la densidad mineral ósea.
  - Los pacientes en tratamiento concomitante con AINE deben tener pautada protección gástrica (inhibidor de la bomba de protones o misoprostol), o alternativamente se puede cambiar a un inhibidor de la COX-2
  - Los pacientes en tratamiento con GC durante más de un mes que vayan a ser sometidos a una cirugía necesitan un tratamiento esteroideo sustitutivo adecuado en el periodo perioperativo.
  - Los GC en el embarazo no tienen un riesgo adicional para la madre y el feto.
  - El crecimiento en los niños en tratamiento con GC debe ser evaluado regularmente y se debe valorar el uso de la hormona de crecimiento en caso de deficiencias en el mismo.
4. Fármacos modificadores de la enfermedad (FAME): muchos pacientes con EA presentan una enfermedad leve y responden adecuadamente a los AINE. Sin embargo,

otros pacientes presentan signos de mal pronóstico o refractariedad a los AINE. En este grupo, puede ser preciso instaurar tratamiento con FAME.

La **sulfasalazina (SSZ)** es uno de los FAME que más se ha estudiado en las espondiloartropatías. En general, la SSZ (a dosis de 2-3 gr/día) produce una mejoría en parámetros clínicos, de laboratorio y de capacidad funcional, sobre todo en pacientes con artritis periférica y menor duración de la enfermedad, sin que exista evidencia clara en los síntomas axiales(112). Por otro lado, en relación con las formas precoces, se ha publicado un gran ensayo clínico multicéntrico placebo-control(113), en pacientes con enfermedad de corta evolución (EA precoz), en el que se observa que, aunque en un primer análisis no se encontraron diferencias significativas entre grupos a los 6 meses, cuando se analizaron subgrupos en función de la presencia o ausencia de artritis periférica al inicio del estudio, los pacientes con lumbalgia inflamatoria sin artritis periférica tratados con SSZ habían mejorado significativamente en BASDAI, en comparación con aquellos tratados con placebo. Estos estudios vuelven a aportar evidencia sobre el posible beneficio de la SZZ en las formas axiales precoces de la EA. En cuanto a la seguridad y monitorización de la SSZ, señalar que es un fármaco seguro en general. La mayoría de los eventos adversos se presentan en los primeros meses de tratamiento y su incidencia desciende con la utilización continuada, revirtiendo tras su suspensión(114). Los más frecuentes (cefalea, vértigo y trastornos gastrointestinales) generalmente son leves y no requieren suspensión del fármaco. Se han notificado casos muy aislados de trastornos graves como el Síndrome de Dress(115).

El **metotrexato (MTX)** es un FAME muy usado y eficaz en la AR. Dentro de las espondiloartropatías es muy utilizado en el tratamiento de la artritis psoriásica, pero menos en la EA y otras espondiloartropatías.

En la EA existe una revisión sistemática, que incluye 3 ensayos clínicos randomizados(116), en la que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en 116 pacientes a favor del MTX (7,5-10 mg/semana) en:

- la función física, dolor, movilidad espinal, dolor e inflamación articular, entesitis, progresión radiológica, valoración global del paciente y del médico.
- al compararlo con el placebo o el naproxeno.

Sólo un estudio(116) mostró eficacia (RR: 3,18, IC 95%: 1,03-9,79) en un índice compuesto de mejoría en al menos 5 de las áreas siguientes (gravedad de la rigidez matutina, estado general, BASDAI, BASFI, calidad de vida, valoración global del médico y paciente).

En relación con la seguridad y monitorización del MTX, señalar que es un FAME muy conocido en el ámbito de la reumatología. La mayoría de los eventos adversos del MTX, a las dosis comúnmente utilizadas como los trastornos gastrointestinales, mucocutáneos o neurológicos, no son graves, al igual que las infecciones asociadas al mismo. Los más relevantes son la toxicidad pulmonar, hepática y hematológica(117)(118). Algunos de estos efectos (estomatitis, náuseas, mielosupresión) son dosis-dependientes y pueden prevenirse mediante tratamiento con folatos. Sin embargo, los folatos no previenen la toxicidad pulmonar ni hepática.

La **Leflunomida (LEF)** es otro FAME de reconocida eficacia y extenso uso en la AR. Sin embargo, son escasos los ensayos clínicos realizados en las espondiloartropatías. En general, no está claro su posible papel en la EA, pero sí se ha mostrado eficaz en la artritis psoriásica.

En la EA sólo hay publicado un ensayo clínico randomizado placebo-control(119), en el que leflunomida a dosis de 20 mg/día no mostró diferencias estadísticamente significativas en el dolor, BASDAI, BASFI, o PCR, sí en la VSG.

Finalmente, en cuanto a la seguridad y monitorización de leflunomida, los eventos adversos más frecuentes son los gastrointestinales (diarrea, náuseas y dolor abdominal) y los del aparato respiratorio (infección de vías aéreas superiores y bronquitis). Sin embargo, en general estos son leves, no son dosis dependientes, y no obligan a la suspensión del tratamiento. Se han descrito elevaciones transitorias de transaminasas en pequeños porcentajes de pacientes tratados con leflunomida, que en su mayoría son elevaciones que no superan en dos veces el valor máximo normal y que tienden a remitir con el tratamiento prolongado. No son frecuentes los casos de eventos adversos graves(120).

La **Ciclosporina A** en el ámbito de las espondiloartropatías no es uno de los fármacos más utilizados; además, se dispone actualmente de escasa evidencia, sobre todo en algunas enfermedades.

En la EA sólo existe un caso publicado(121) en el que un paciente fue tratado para su poliartritis con terapia combinada, ciclosporina y azatioprina con éxito.

Por otro lado, en relación a su seguridad y monitorización, los eventos adversos más frecuentes (junto con la hipertensión arterial y la nefrotoxicidad), son los gastrointestinales, hipertricosis, hipertrofia gingival, parestesias y temblor. Suelen ser dosis-dependientes y reversibles al disminuir la dosis del fármaco(122). Los más relevantes, graves y que suelen limitar su uso (además de ser frecuentes) son la hipertensión arterial y la toxicidad renal (insuficiencia renal aguda, crónica disfunción tubular. Ambas suelen ser reversibles con la disminución de la dosis o interrupción del tratamiento(123). La enfermedad renal crónica con cambios estructurales irreversibles es rara, y se suele presentar con niveles séricos de ciclosporina A elevados y factores de riesgo asociados: uso concomitante de fármacos nefrotóxicos, nefropatía previa, edad avanzada, diabetes mellitus e hipertensión arterial.

Respecto al resto de FAME, se recomienda valorar individualmente el uso de azatioprina, sales de oro, ciclofosfamida y D-penicilamida siempre que no exista posibilidad de otros tratamientos o exista fracaso al resto de terapias disponibles y el paciente con espondiloartropatías esté clínicamente activo y se considere que el potencial beneficio puede superar a los posibles eventos adversos.

5. Antagonistas del factor de necrosis tumoral (anti TNF). Actualmente disponemos de cuatro anti TNF aprobados en España para la EA: adalimumab, etanercept, infliximab y golimumab y certolizumab.

### **Pacientes sin tratamiento previo**

Debemos recordar primero que el objetivo principal del tratamiento de la EA es la remisión de la enfermedad y, en su defecto, reducir al mínimo la actividad inflamatoria para mejorar los síntomas y signos de las EA, evitar el daño estructural y la discapacidad funcional, preservando una buena calidad de vida. Por lo tanto, la persistencia de actividad indica la necesidad de tomar una decisión terapéutica.

Con esto presente, una vez alcanzado/aproximado el diagnóstico, los AINE son el tratamiento de elección de los pacientes con formas axiales, en los que deben utilizarse al menos dos AINE con potencia antiinflamatoria demostrada durante un periodo mínimo de

tres meses a la dosis máxima recomendada o tolerada, excepto que exista evidencia de toxicidad o contraindicación de los AINE. Los COXIB son también eficaces, aunque las dudas sobre la seguridad cardiovascular de estos agentes obligan a recomendar precaución en su utilización.

En los pacientes con afectación periférica predominante, pese a la ausencia de ensayos clínicos, además del tratamiento con AINE (al menos dos con potencia antiinflamatoria demostrada durante un periodo mínimo de tres meses a la dosis máxima recomendada o tolerada, excepto que exista evidencia de toxicidad o contraindicación), se recomienda la utilización de un FAME. En el caso de la EA se aconseja utilizar la SSZ a dosis de 2-3 gr/día durante 3-4 meses.

Además, en presencia de entesitis, dactilitis, mono u oligoartritis que no mejoren, deben valorarse las infiltraciones locales con GC.

### **Pacientes con tratamiento previo**

Si se está considerando el tratamiento con antagonistas del TNF, previamente a la indicación de terapia biológica deberá tenerse en cuenta la calidad y tipo del tratamiento que ha recibido el paciente hasta el momento:

- Si el paciente no ha sido tratado correctamente, antes de considerar terapia con antagonistas del TNF se recomienda completar o reiniciar el tratamiento siguiendo las pautas recomendadas.
- Si el paciente ha sido tratado correctamente y persisten criterios de actividad, se recomienda iniciar terapia con un antagonista del TNF, según lo señalado previamente.

En el caso particular de pacientes que cumplan criterios de respuesta con un FAME concreto, éste se haya suspendido y la enfermedad se haya reactivado, se recomienda un nuevo ciclo de tratamiento con el FAME al que respondió previamente antes de considerar la terapia con antagonistas del TNF.

Respecto a la indicación del anti TNF, las recomendaciones ASAS(124)(99) establecen su uso en paciente con diagnóstico de EA según criterios de Nueva York o que cumplan

criterios ASAS para EA axial en los que haya fallado el tratamiento estándar y que presenten enfermedad activa durante más de 4 semanas, definiéndose enfermedad activa como una puntuación en el BASDAI  $\geq 4$  y la opinión de un experto, basada en las características clínicas del paciente, elevación de reactantes de fase aguda, demostración de progresión radiológica rápida por radiografía. Se considera que ha fallado el tratamiento estándar en aquellos pacientes que se mantengan activos a pesar de un ensayo terapéutico con, al menos, 2 AINE durante 4 semanas en total a la máxima dosis recomendada o tolerada, salvo contraindicación. En pacientes con enfermedad predominantemente axial no es obligatorio el uso de FAME previos al inicio de la TB, ya que las evidencias actuales no demuestran su utilidad en pacientes con formas axiales de EA. En pacientes con formas periféricas, se debería haber probado con un FAME, preferiblemente SSZ.

En las EA con afectación axial exclusivamente, se considera que un paciente es refractario a terapia convencional cuando ha fallado la utilización de al menos 2 AINE durante un periodo de 4 semanas cada AINE, a la dosis máxima recomendada o tolerada, excepto toxicidad o contraindicación. Cuando la afectación sea periférica, además del tratamiento con AINE, debe haberse administrado SSZ durante al menos 3 meses, debiendo valorarse en cada caso la posible utilidad individual del tratamiento con otros FAME. En el caso de entesitis, dactilitis, monoartritis u oligoartritis, se debe haber probado además infiltraciones locales con glucocorticoides. En este caso la TB estaría indicada, si la enfermedad permanece activa según criterios de actividad: BASDAI, valoración de la enfermedad por el paciente y valoración global del médico(125).

Tras fallo, efectos adversos o pérdida de respuesta al primer anti TNF, se recomienda un cambio a otro anti TNF, existiendo estudios que confirman que ese switch es útil aunque la efectividad parece ser menor que en aquellos pacientes en los que no se realiza el switch(126)(127)(128)(129).

En la Tabla 2 se indican los principales principios activos biológicos utilizados en la AR y EA.

Tabla 2: Principios activos biológicos utilizados en el tratamiento de la AR y EA

Principio activo	Nombre comercial	Dosis según ficha técnica	Observaciones
Abatacept	Orencia 250 mg	<60 kg: 500 mg iv/30 días 60-100 kg: 750 mg iv/30 días >100 kg: 1000 mg iv/30 días 125 mg sc/7 días	AR
Adalimumab	Humira 40 mg	40mg sc /15días	AR, EA
Anakinra	Kineret 100 mg	100 mg sc /24 horas	AR
Certolizumab pegol	Cimzia 200 mg	Carga: 400 mg sc sem 0, 2 y 4. Mantenimiento: 200 mg sc /15 días	AR
Etanercept	Enbrel 25, 50 mg	50 mg sc /semanal	AR, EA
Golimumab	Simponi 50 mg	50 mg sc /30 días	AR, EA
Infliximab	Remicade 100 mg	AR: 3 mg/kg iv sem 0, 2 y 6. Después cada 8 semanas. EA: 5 mg/kg iv sem 0, 2 y 6. Después cada 8 semanas.	AR, EA
Rituximab	Mabthera 500, 100 mg	1000 mg iv y repetir a los 15 días.	AR
Tocilizumab	Roactemra 200, 80 mg	8 mg/kg iv / 4 semanas (no menos de 480 mg)	AR

### 1.10. EFICACIA DE LOS ANTI TNF EN EL TRATAMIENTO DE LA EA

Respecto a la eficacia de los anti TNF, un meta-análisis publicado en 2007 indica que los tres agentes comercializados hasta esa fecha (adalimumab, etanercept e infliximab) son igual de eficaces en estos pacientes(130). Estos medicamentos no se han comparado directamente uno con otro, pero comparaciones indirectas no han demostrado diferencias estadísticamente significativas. Aproximadamente el 80% de los pacientes responden al tratamiento con uno de estos agentes, consiguiendo mantener la eficacia durante al menos dos años en dos estudios observacionales y cinco años en un tercer estudio(131)(132)(133). Asimismo, los pacientes que no responden a un agente anti TNF pueden responder a otro anti TNF distinto(127).

1. INFLIXIMAB: ensayos clínicos realizados a dosis de 5 mg/kg(134)(135), dosis más alta que la recogida en ficha técnica, demuestran eficacia durante al menos tres años. También se han realizado estudios acortando el intervalo terapéutico de ocho a seis

semanas, por ejemplo, en pacientes no controlados(136). Aunque MTX se ha utilizado en AR en combinación con IFX, no demuestra un beneficio adicional en el tratamiento de la EA(137).

2. ETANERCEPT: su eficacia se ha demostrado en varios estudios abiertos y ensayos clínicos(138)(139). La dosis de 50 mg semanal es igual de eficaz que la de 25 mg dos veces en semana(140).
3. ADALIMUMAB: como muestran los ensayos clínicos, adalimumab es más eficaz que placebo(141).
4. GOLIMUMAB: su eficacia se describe en un ensayo clínico a distintas dosis de golimumab frente a placebo(142).

### 1.11. OPTIMIZACIÓN DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS

La Real Academia Española define *optimizar* como buscar la mejor manera para realizar una actividad. De forma práctica y arbitraria, podemos establecer tres niveles sobre los que podríamos actuar en aras de un uso optimizado del tratamiento anti TNF en nuestros pacientes(125):

1. Optimizando la iniciación del tratamiento, seleccionando de forma adecuada los pacientes candidatos al mismo, valorando la opción de tratamiento más adecuada según la forma clínica y la presencia o no de manifestaciones extraarticulares, e identificando cuando sea posible a respondedores.
2. En el seguimiento, de acuerdo con las recomendaciones disponibles para que los tiempos de seguimiento sean óptimos de forma que no resulten excesivamente cortos para evitar una infravaloración del tratamiento, ni demasiado largos de modo que el paciente prolongue el tratamiento de forma innecesaria.
3. En función de la respuesta, valorar en los pacientes respondedores pautas de reducción o suspensión de la terapia, para evitar posibles efectos adversos a largo plazo y minimizar costes.

Existe publicada literatura que demuestra que el abandono de las terapias biológicas produce en la mayoría de los casos recidiva de la enfermedad(143)(144), aunque algún estudio observacional y recomendaciones en guías de manejo proponen la estrategia de reducir la dosis de los fármacos biológicos hasta la mínima dosis eficaz(145)(21). En la práctica habitual en los dos hospitales del estudio, no se suspende el tratamiento biológico en los pacientes en remisión o baja actividad de la enfermedad aunque sí se realiza el desescalado de dichos tratamientos, manteniendo a los pacientes con buen control clínico(146). La optimización de la dosis de los fármacos biológicos en pacientes en remisión es una estrategia empleada en la práctica reumatológica. Existen estudios publicados y recomendaciones en guías de manejo de las artropatías(147)(148)(21)(149) que sugieren que pueden existir pacientes en remisión sostenida que pueden obtener el mismo beneficio con una dosis menor. Esta práctica de reducción de dosis se está implementando de forma empírica en los últimos años, en parte también para conseguir una reducción de costes y favorecer la sostenibilidad del Sistema Sanitario.

Recientemente se ha presentado un Documento de Consenso entre la Sociedad Española de Reumatología (SER) y la de Farmacia Hospitalaria (SEFH)(150) (ver anexo, punto 10.5), sobre la unificación de criterios en la optimización de dosis con fármacos biológicos. Los objetivos de este documento se basan en minimizar la variabilidad interprofesional, promoviendo la dosis mínima efectiva para cada paciente, limitando así la aparición de efectos adversos y promoviendo un ahorro económico. La SER, en su consenso sobre el uso de terapias biológicas en AR(27) explica que en pacientes en remisión, se puede mantener el agente biológico, tratar de disminuir la dosis, prolongar el intervalo de administración o incluso suspender el agente biológico. En el caso de la EA, el consenso postula que en pacientes concretos, con mínima actividad clínica se podría plantear dicha reducción(106).

### **1.12. GESTIÓN DE RIESGO DEL TRATAMIENTO CON TERAPIAS BIOLÓGICAS EN PACIENTES CON ARTROPATÍAS**

La gestión del riesgo representa el conjunto de actividades e intervenciones de farmacovigilancia diseñadas para identificar, caracterizar y prevenir o minimizar los riesgos de los medicamentos y evaluar la efectividad de dichas intervenciones.

Todo paciente que vaya a iniciar tratamiento con terapia biológica debe ser sometido a una evaluación previa para estimar y prevenir los posibles riesgos y debe ser monitorizado de

forma estrecha(151). Se recomienda la administración de la vacuna neumocócica y vacuna antigripal en pacientes que vayan a ser tratados con TB. Por otro lado, se contraindica el uso de vacunas con microorganismos vivos atenuados. En general, aunque no se dispone de suficiente evidencia se debería desaconsejar la utilización de TB durante el embarazo y la lactancia.

Respecto a la cirugía mayor programada, se recomienda interrumpir la TB y si no hay contraindicaciones o complicaciones, reinstaurarla a los 10-14 días.

Finalmente destacar que la TB puede favorecer en pacientes provenientes de zonas endémicas, la activación y/o diseminación de ciertas infecciones poco corrientes en nuestro medio como por ejemplo *Strongyloides stercoralis*.

### **Perfil de seguridad de las terapias biológicas**

Durante el tratamiento con TB se debe prestar especial atención al desarrollo de infecciones (suspender temporalmente la TB hasta que se resuelva la infección) ya que son los acontecimientos adversos más frecuentes. Al iniciar TB y durante el seguimiento se recomienda preguntar por la posibilidad de contacto con pacientes con tuberculosis.

Se debe prestar especial atención a la detección de neoplasias malignas así como tener especial precaución con los anti TNF y RTX en pacientes con insuficiencia cardíaca ya que puede agravarse la misma. Se deberá suspender el tratamiento con anti TNF y TCZ si aparece un cuadro compatible con un proceso desmielinizante o neuritis óptica.

En el caso de activación o aparición de hepatitis B o C o VIH se debe asociar un tratamiento antiviral a la terapia biológica(151).

El perfil de seguridad de las terapias biológicas en condiciones de práctica clínica habitual, tras la administración de fármacos por vía intravenosa y durante las 24 h posteriores a la administración del mismo fue evaluado en un estudio con 111 pacientes(152). Se observaron un total de 12 acontecimientos adversos, 9 en el momento de la administración y 3 en las 24 horas posteriores. No se observó ningún acontecimiento adverso grave y sólo uno se calificó de intensidad moderada (urticaria).

Las reacciones agudas (en el momento de la administración) fueron: prurito, edema, urticaria, hipotensión, bradi/taquicardia, cefalea, fiebre o choque anafiláctico extremo entre otras.

BIOBADASER es un registro de acontecimientos adversos, creado en el año 2001, para determinar la seguridad de las terapias biológicas en enfermedades reumáticas. En él se registran datos de los pacientes, de los tratamientos y de los acontecimientos adversos. Sólo se recogen los que son considerados relevantes (suceso desfavorable que, independientemente de la dosis, produzca la muerte, ponga en peligro la vida, precise ingreso hospitalario o prolongue, produzca discapacidad persistente o importante o produzca malformaciones congénitas). Se consideraron reacciones agudas las que se presentaban hasta 24 horas después de la administración y tardías las que se presentaban desde 24 horas hasta 14 días después.

Desde febrero de 2000 hasta enero de 2006 se registraron 6.969 pacientes que habían recibido tratamiento con biológicos (54% con IFX, 31% con ETN, 13% con ADA, 1% con anakinra y 0,2% con RTX). Se registraron un total de 496 reacciones relacionadas con la administración, siendo IFX el de mayor frecuencia de aparición (10,4%), ADA (0,7%) y ETN (0,5%).

Las reacciones relacionadas con la administración tardía son más frecuentes con ADA y ETN que con IFX, aunque sin diferencias estadísticamente significativas.

Los síntomas que con mayor frecuencia se han comunicado son: erupciones, disnea, prurito, dolor torácico, malestar general, mareo, hipotensión y náuseas(153). Sólo se debería matizar que el elevado número de reacciones adversas de IFX respecto a ADA o ETN puede estar aumentado, ya que cuando ocurren, en el caso de las agudas, el médico siempre está presente, circunstancia que no ocurre habitualmente en el caso de etanercept o adalimumab.

### **1.13. IMPACTO ECONÓMICO DE LA UTILIZACIÓN DE LOS ANTI TNF**

La utilización del anti TNF debe discontinuarse si no se cumplen los criterios de respuesta y el tratamiento con otro anti TNF estaría indicado en estas circunstancias(154), además, la mayor parte de los pacientes entrarán en recaída si se suspende el tratamiento después de haber alcanzado la remisión(155) según recogen estas guías.

Sin embargo, los anti TNF tienen estructuras moleculares diferentes lo que les hace poseer diferente capacidad inmunogénica, que se ha asociado con pérdida de eficacia, aumentos de dosis, mayor número de efectos adversos e incremento de costes(37)(156)(157)(158)(159)(160).

Las enfermedades inflamatorias crónicas reumáticas como la AR que afecta a 206.000 personas aproximadamente(161), o la EA con el gran impacto negativo en la calidad de vida que supone(162), ocasionan una morbilidad muy importante y una gran carga económica tanto en costes directos como indirectos(163)(164).

En la actualidad es cada vez mayor la necesidad de realizar estudios de costes de tratamiento de las enfermedades crónicas. Los estudios sobre eficiencia y coste-efectividad de los distintos tratamientos para AR y EA son de interés para los clínicos y los gestores. Tal cual han demostrado diversos estudios, el coste de su utilización en la práctica clínica habitual varía en relación con los costes teóricos. Cualquier cambio en la dosis o en la frecuencia de administración, va a suponer un cambio en el coste. Existen diversos estudios que muestran que existe correlación entre la escalada de dosis y el aumento de coste (165)(166)(167)(168).

Una evaluación económica significa comparar diferentes alternativas tanto en términos de costes como de beneficios. Un error frecuente es considerar que la farmacoeconomía se restringe a considerar costes sin tener en cuenta la eficacia, seguridad o los cambios en la calidad de vida.

Para que exista una evaluación económica completa tienen que cumplirse dos condiciones: que se comparen dos o más alternativas y que se comparen tanto los costes como los efectos sobre la salud (beneficios o resultados). Se distinguen cuatro tipos de evaluaciones económicas completas: análisis de minimización de costes, análisis de coste-efectividad, análisis de coste-utilidad y análisis coste-beneficio, como se describe en la Tabla 3.

**Tabla 3: Diferencias entre las evaluaciones económicas completas.**

Tipo de evaluación económica	Efectos sobre la salud		Efectos sobre los recursos
	Iguales en las alternativas	Unidades clínicas	Unidades
Minimización de costes	Sí	---	Monetarias
Coste-efectividad	No	De efectividad	Monetarias
Coste-utilidad	No	De efectividad corregida por calidad de vida	Monetarias
Coste- beneficio	No	Monetarias	Monetarias

1. Análisis de minimización de costes: se comparan dos o más opciones que tienen el mismo efecto sobre la salud, misma eficacia, efectividad, riesgos, efectos secundarios, etc. Se comparan costes y se elige la alternativa más económica. La situación en la que los efectos sobre la salud son iguales entre las diferentes alternativas es poco frecuente porque en general las alternativas se diferencian en algún efecto sobre la salud o calidad de vida de los pacientes.
2. Análisis de coste-efectividad: se comparan los efectos sobre la salud y sobre los recursos de dos o más opciones. Los efectos de los tratamientos se deben medir en la misma unidad de efectividad para las diferentes alternativas. Permiten conocer el coste y la efectividad incremental de una nueva terapia cuando se compara con las opciones ya existentes en un paciente con la enfermedad evaluada, proporcionando una estimación de la eficiencia de ese nuevo medicamento y/o tecnología sanitaria versus las alternativas disponibles. Este tipo de análisis económico pretende maximizar la eficiencia a la hora de asignar recursos existentes desde una perspectiva social.
3. Análisis de coste-utilidad: es similar al análisis coste-efectividad pero en éste la efectividad se ajusta por la calidad de vida. La unidad que se utiliza con más frecuencia para valorar los efectos sobre la salud en estos estudios son los AVAC o años de vida ajustados por calidad de vida (QALY o quality-adjusted life year).
4. Análisis de coste-beneficio: tanto los efectos sobre la salud como los efectos sobre los recursos se valoran en unidades monetarias.

Los costes asociados a un determinado problema de salud se pueden clasificar en directos, indirectos e intangibles. Los directos (médicos, no médicos) se relacionan con la atención sanitaria, mientras que los indirectos derivan principalmente de la pérdida de productividad y otros gastos no médicos no relacionados con la atención sanitaria pero sí con la enfermedad. Los costes intangibles resultan muy difíciles de medir y se relacionan con aspectos tales como la función física, salud mental y calidad de vida(156).

Desde el punto de vista socioeconómico, los costes anuales derivados de la AR en España se han estimado en 2.250 millones de euros y el coste promedio anual por paciente en los 5.900 €(156)(169). Para la EA, el coste total medio (incluyendo costes directos e indirectos) se sitúa en los 7.920 € por paciente al año y 75.000 € en los casos de mala evolución o enfermedad grave(170).

#### **1.14. EL SERVICIO DE FARMACIA Y LAS ARTROPATÍAS INFLAMATORIAS**

En el año 2012 se crea en el hospital la Unidad de Terapias Biológicas (UTB) con el objetivo de Contribuir al mejor uso de las terapias biológicas en nuestro hospital atendiendo a criterios de: rigor científico, seguridad, eficiencia y coste efectividad. Está formada por un equipo multidisciplinar compuesto por los principales servicios implicados en el uso y gestión de las terapias biológicas en el hospital: Reumatología, Dermatología, Digestivo, Neurología, Farmacia y Documentación, dependiendo de Dirección Médica. Los objetivos de la UTB son:

1. Actualizar los protocolos de uso de biológicos en las diferentes especialidades.
2. Analizar el patrón de uso de biológicos.
3. Conocer el “coste real” de cada fármaco.
4. Optimizar el uso de biológicos desde el punto de vista de coste-efectividad.
5. Definir indicadores de uso de terapias biológicas y objetivos de calidad.
6. Establecer un marco fluido de intercambio de experiencias y proyectos comunes entre diferentes especialistas implicados en el uso de biológicos.

## **Selección**

La elección de un fármaco sobre otro se debe basar en factores como las características de la enfermedad, las comorbilidades y antecedentes personales del paciente, los tratamientos previos recibidos, el perfil socio laboral del paciente (adecuación de la vía intravenosa frente a la subcutánea) y el coste diferencial del medicamento.

En general, se tenderá a utilizar al menos dos FAME en monoterapia o combinados, en aquellos pacientes sin criterios de mal pronóstico (seronegatividad, ausencia de erosiones radiográficas, bajos niveles de proteína C reactiva (PCR)), mientras que en los que tengan estos factores de mal pronóstico se considera adecuado pasar directamente a terapia biológica tras fallo al primer fármaco modificador de la enfermedad (FAME). Salvo contraindicación o intolerancia se tenderá a utilizar los biológicos en combinación con FAME, particularmente metotrexato (MTX).

Se considerará que un paciente tiene una respuesta favorable cuando se logra la remisión de la enfermedad (DAS28 < 2,6) o en su defecto una baja actividad de la enfermedad (DAS28 < 3,2). Se puede considerar respuesta favorable cuando exista una mejoría mayor de 1,2 puntos en el DAS28 aunque la puntuación final en este índice sea superior a 3,2.

Se debe tener en cuenta que el DAS28 es un instrumento que tiene limitaciones, tanto por elementos de subjetividad del paciente y médico, como por la posibilidad de que exista elevación de reactantes de fase no relacionados con la actividad de la enfermedad (aumento de velocidad de sedimentación globular (VSG) por anemia o hipergammaglobulinemia). Se considera que existe respuesta favorable si el paciente tiene una mejoría muy relevante.

Cuando el primer biológico no sea eficaz, bien por ausencia de respuesta (fallo primario), pérdida de respuesta (fallo secundario) o efectos adversos, se pueden considerar las siguientes alternativas: cambio a otro anti TNF, cambio a un fármaco con distinta diana terapéutica, aumento de la dosis del anti TNF. Esto sólo tiene cierta eficacia en el caso de infliximab (IFX) y no se recomienda por razones de coste-efectividad, al existir otros anti TNF disponibles. En paciente con fallo primario de un anti TNF, la probabilidad de respuesta a otro inhibidor de esta citoquina es algo menor, por lo que puede ser más adecuado el cambio de diana terapéutica, mientras que si el fallo es secundario, otro anti TNF como otras dianas, están indicados por igual.

## **Prescripción y validación**

Son candidatos a recibir fármacos biológicos los pacientes en los que tras tratamiento con al menos un FAME relevante presenten cualquiera de las siguientes situaciones:

- DAS28 > 3,2.
- Pacientes con DAS28 < 3,2, pero que presenten progresión significativa de las lesiones radiográficas.
- Pacientes con DAS28 < 3,2, pero con inflamación persistente, no resuelta con FAME y medidas locales, en articulaciones de especial importancia funcional para el paciente.
- BASDAI > 4.
- BASDAI < 4, pero con actividad de la enfermedad y con limitación funcional.

1. Paciente ambulante: el reumatólogo realizará la prescripción electrónica del agente biológico de administración intravenosa según el protocolo de uso de agentes biológicos en artropatías, validado por la UTB del hospital. El paciente es evaluado cada dos meses en el caso de IFX, mensualmente en el caso de abatacept (ABT) y tocilizumab (TCZ), a los tres meses de la 2ª infusión quincenal en el caso de RTX y posteriormente cada 2-4 meses. El farmacéutico validará la prescripción teniendo en cuenta los datos clínicos del paciente e indicación manteniendo el siguiente circuito:

DIAGRAMA DEL CIRCUITO DE PRESCRIPCIÓN / PREPARACIÓN / DISPENSACIÓN DE BIOLÓGICOS

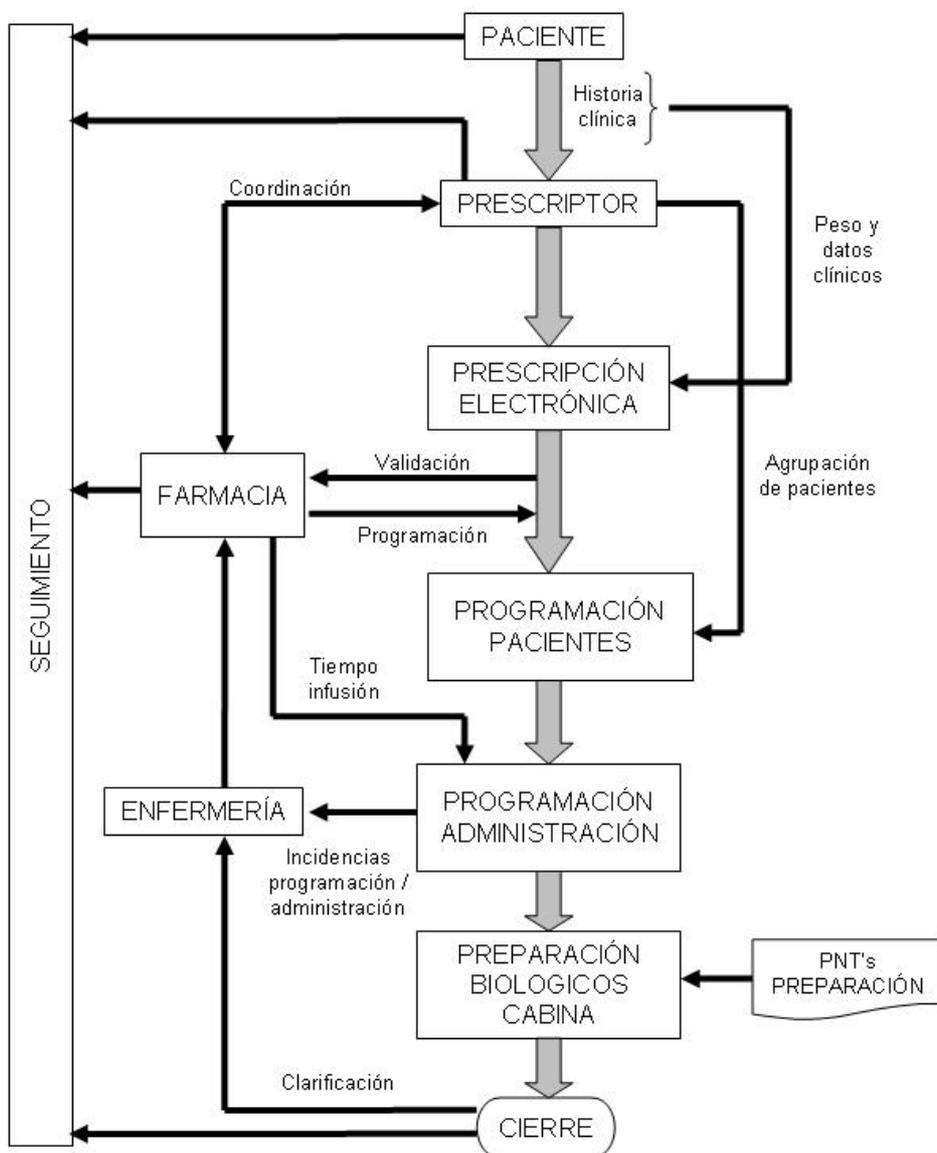
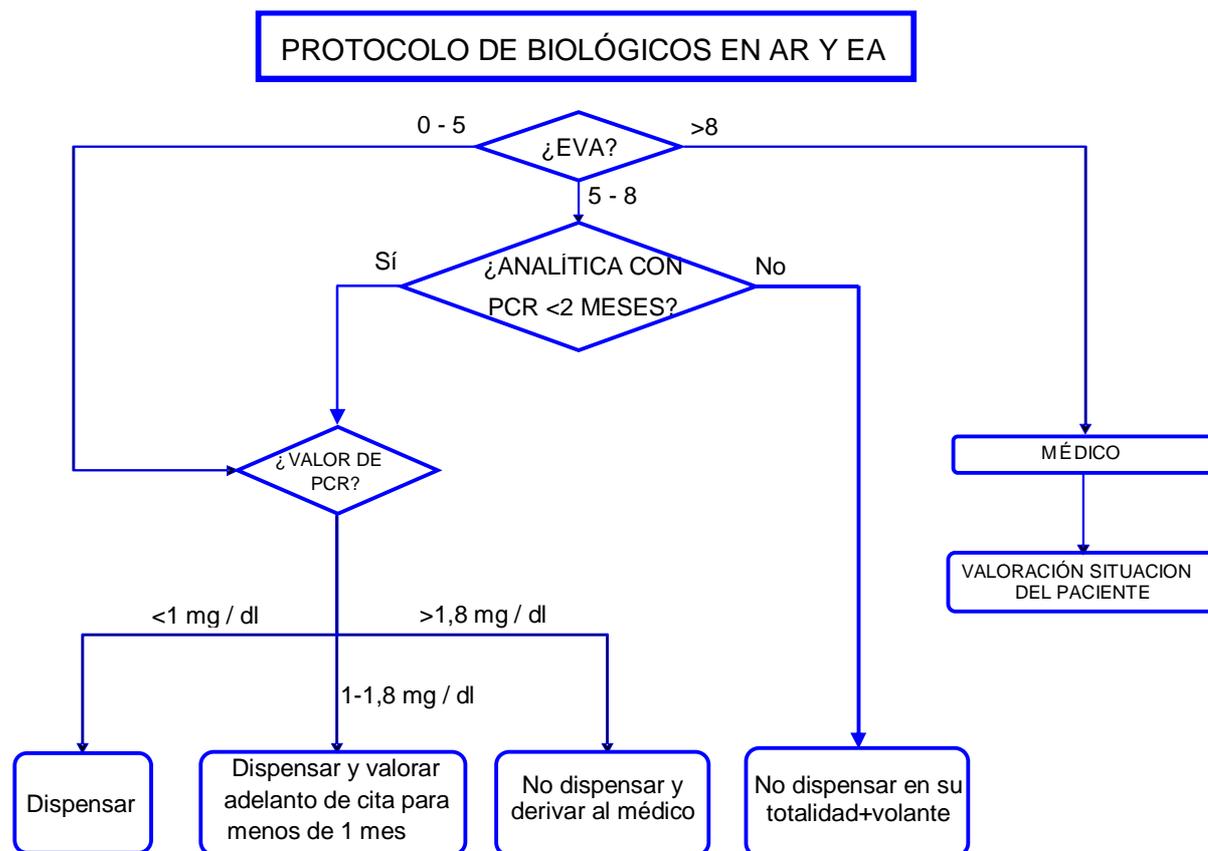


Figura 1: Diagrama del circuito de prescripción/preparación/dispensación de biológicos

2. Paciente externo: el reumatólogo realizará la prescripción electrónica del agente biológico de administración intravenosa según el protocolo de uso de agentes biológicos en artropatías, validado por la UTB del hospital. El paciente es evaluado cada 3-4 meses independientemente del fármaco prescrito. El farmacéutico validará dicha prescripción verificando la indicación y comprobando los datos clínicos, siguiendo el siguiente protocolo:



**Figura 2: Diagrama de flujo del protocolo de biológicos en AR y EA**

**Elaboración**

En los fármacos biológicos de administración intravenosa, el personal de enfermería prepara la medicación según los procedimientos normalizados de trabajo (PNT) de preparación de biológicos en general y de cada biológico en particular.

Se han documentado problemas con la preparación de mezclas en planta entre los que se encuentran: roturas de la técnica aséptica, errores de cálculo y preparación e interrupciones durante la preparación de la mezcla. Estas últimas ocurren con una frecuencia ocho veces superior en la planta que en el servicio de farmacia. Además con la centralización en el servicio de farmacia de la preparación de estos medicamentos, se aprovechan los sobrantes de los viales, con el consiguiente ahorro económico que conlleva(2)(3)(4).

## **Dispensación**

Los fármacos incluidos dentro de la terapia biológica (TB) para el tratamiento de las artropatías están categorizados como medicamentos de “Uso Hospitalario”: golimumab, abatacept intravenoso, adalimumab, infliximab, tocilizumab y rituximab o medicamentos “Diagnóstico Hospitalario sin cupón precinto”: etanercept, abatacept subcutáneo y certolizumab. Son fármacos que por sus características requieren una especial vigilancia, supervisión y control y que presentan un elevado coste. Estos fármacos sólo pueden ser dispensados por los Servicios de Farmacia de los hospitales y bajo la prescripción de un médico especialista del mismo centro (Real Decreto 1345/2007 y Circular 12/91 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios)(5)(6). Son identificados por llevar junto al Código Nacional en el envase la letra “H” y “DHS” respectivamente.

La inclusión de estos fármacos en los programas de dispensación a pacientes externos en los hospitales se debe, no sólo a la estrecha monitorización requerida por parte del clínico, sino también a la necesidad de control por un farmacéutico especialista y a su elevado coste.

Estos fármacos están incluidos en el “Manual de Indicadores de Farmacia” del Sistema Madrileño de Salud (SERMAS), con el objetivo de conocer y controlar el coste por paciente en tratamiento con dichos agentes(7).

## **Unidad de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia**

La Unidad de Pacientes Externos (UPEX) del Servicio de Farmacia de nuestro hospital tiene como objetivo responder a las necesidades farmacoterapéuticas de los pacientes externos en tratamiento con fármacos de dispensación hospitalaria.

Cada año es mayor el número de fármacos dispensados en estos Servicios de Farmacia y nuestros pacientes tienen un perfil cada vez más crónico lo que resalta cada vez más su necesidad e importancia. En el año 2014, el coste de los medicamentos dispensados desde esta Unidad de Pacientes Externos supuso el 57,82% del total del coste de los medicamentos dispensados en nuestro hospital. La UPEX del Servicio de Farmacia del hospital atendió en el año 2014 a un total de 4.332 pacientes, de los cuales 268 padecían AR y 135 EA. Por el contrario, el Servicio de Farmacia elaboró medicación de administración en la Unidad de Medicina Ambulatoria (UMA) para 124 pacientes con AR y 32 pacientes con EA.

### **Figura del farmacéutico como consultor de artropatías**

El farmacéutico de la UPEX y de la UMA adquiere un papel relevante en la optimización de la eficiencia y de la seguridad de estos fármacos mediante la información y seguimiento farmacoterapéutico (SFT) al paciente. Este SFT queda reflejado de manera implícita en la nueva Ley 29/2006 de Garantías y Uso Racional del Medicamento y Productos Sanitarios(8) donde se expone que el trabajo de los farmacéuticos y otros profesionales sanitarios que realizan atención farmacéutica es esencial para el acercamiento de los medicamentos a los pacientes, ofreciendo consejo sanitario, coordinación con los médicos y seguimiento en la farmacoterapia para mejorar la efectividad y seguridad de los medicamentos en los pacientes. A su vez, la Ley 44/2003 de Ordenación de las Profesionales Sanitarias(9) establece que corresponde a los farmacéuticos la producción, conservación y dispensación de los medicamentos así como al proceso farmacoterapéutico y vigilancia de la salud pública.

La atención farmacéutica es un modelo de práctica profesional que permite integrar en el cuidado del paciente las funciones asistenciales específicas del farmacéutico del hospital. El objetivo del farmacéutico es alcanzar resultados terapéuticos positivos en cada paciente, garantizando la calidad, la seguridad y la eficiencia de los tratamientos farmacológicos, en colaboración con el resto de profesionales implicados en el proceso, formando así parte de un equipo multidisciplinar(10).

Las principales funciones que realiza el farmacéutico como consultor de artropatías son:

1. Protocolización de las artropatías junto con el médico, dentro de un equipo multidisciplinar como es la UTB.
2. Validación de la prescripción de la TB para garantizar la correcta indicación y dosificación así como el cumplimiento de los protocolos del hospital.
3. Dispensación segura y eficiente de la medicación.
4. Información al paciente acerca de su tratamiento para así asegurar que se lo administra correctamente y evitar posibles interacciones (consulta de información para pacientes de inicio y de cambio de tratamiento).
5. Establecer un marco fluido de intercambio de experiencias y proyectos comunes entre diferentes especialistas implicados en el uso de biológicos: discusión de datos clínicos y realización de trabajos de forma conjunta (artículos científicos, presentaciones a congresos...).
6. Gestión de los fármacos de TB.

7. Control del gasto farmacéutico, asegurando el cumplimiento de los indicadores farmacoterapéuticos establecidos por la Dirección General de Gestión Económica y Compras de Productos Farmacéuticos y Sanitarios del SERMAS.



## **2. JUSTIFICACIÓN**



## 2. JUSTIFICACIÓN

La base del tratamiento de las artropatías la constituyen los denominados FAME, entre los que destacan por su eficacia y rapidez de acción el MTX, SSZ y LEF. En los últimos años, la demostración de que el tratamiento precoz de las artropatías con FAME ofrece mayores posibilidades de modificar el curso natural de la enfermedad para mejorar su pronóstico ha sido uno de los mayores avances terapéuticos.

Durante la última década han tenido lugar importantes hitos en la farmacoterapia de las artropatías, entre los que cabe destacar:

- Comercialización de los agentes biológicos: inhibidores del TNF, inhibidor de la activación de los linfocitos T, inhibidor de la acción de la IL-6 y el antagonista de la IL-1.
- Cambios en las nuevas guías terapéuticas. Todos los agentes biológicos han demostrado ser eficaces en el tratamiento de artropatías, con eficacia similar y ausencia de comparaciones directas de unos sobre otros lo que originó la necesidad de crear protocolos de utilización de los mismos y revisión de las guías clínicas y creación de documentos de consenso.
- Optimización de la dosis de los mismos debido a su efectividad, por lo que su utilización en la práctica clínica habitual a esas dosis desescaladas se encuentra fuera de ficha técnica.
- Desde el punto de vista de seguridad existen características individuales diferenciales, aunque tampoco se puede afirmar la mayor o menor seguridad de unos frente a otros. Esto ha llevado a la creación de un documento consenso de gestión de riesgo del uso de estas TB.
- Disponibilidad de nuevos métodos diagnósticos y de kits que permiten determinar niveles de estos fármacos para poder optimizar el tratamiento.
- Pérdida de eficacia con el tiempo o fallo secundario como consecuencia de la aparición de anticuerpos.

Todos los hechos mencionados han dado lugar a modificaciones en el manejo de las artropatías a lo largo del tiempo, buscando siempre el mejor cociente beneficio/riesgo para el paciente así como la sostenibilidad del sistema sanitario. Además su utilización en la práctica clínica diaria difiere de la recogida en ficha técnica por lo que es necesario conocer su perfil de utilización en términos de seguridad, efectividad y eficiencia.

### **3. OBJETIVOS**



### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. OBJETIVO PRINCIPAL**

- Evaluar el coste anual estándar y real, coste efectividad y coste según control clínico del tratamiento con adalimumab, etanercept e infliximab en pacientes con AR y EA.

#### **3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir las características sociodemográficas de los pacientes incluidos en el estudio.
- Describir las características clínicas y actividad de la enfermedad de los pacientes incluidos en el estudio.
- Describir el perfil de utilización de los tres fármacos objeto de estudio.
- Determinar las posibles variaciones en la dosis de los fármacos en el periodo de estudio, valorar si durante el periodo de estudio se han requerido incrementos o reducciones de las dosis de tratamiento según la actividad clínica de los pacientes con EA y su repercusión a nivel de costes asociados.
- Determinar la supervivencia o persistencia de los distintos tratamientos en el tratamiento de EA a lo largo del periodo de estudio.



## **4. METODOLOGÍA**



## **4. METODOLOGÍA**

### **4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio observacional, retrospectivo, multicéntrico, de utilización de los anti-TNF y de los recursos en AR y EA. Estudio no intervencionista.

En ningún caso se interferirá en la decisión del investigador sobre el cuidado o tratamiento médico más adecuado para el paciente. Se trata de un estudio no intervencionista, por lo que los pacientes seleccionados para participar en este estudio recibirán tratamiento y/o cuidado médico para su enfermedad de acuerdo al criterio clínico del médico. La asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta estará determinada por la práctica clínica habitual y/o asistencial.

### **4.2. ÁMBITO DE ESTUDIO**

#### **4.2.1. Ámbito espacial**

Servicio de Farmacia y Reumatología del Hospital Universitario de la Princesa y del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

El Hospital Universitario de la Princesa es un hospital mediano de gestión pública de la Comunidad de Madrid (CAM) que cuenta con 500 camas de hospitalización.

El Hospital General Universitario Gregorio Marañón es un hospital grande de gestión pública de la CAM que cuenta con 1.670 camas de hospitalización.

#### **4.2.2. Ámbito temporal:**

El periodo de estudio es de 36 meses de duración con un horizonte temporal de 48 meses y un periodo de recogida de datos de 24 meses diferenciado en dos fases:

- Primera fase: recogida de datos de los pacientes diagnosticados de AR comprendido entre enero-diciembre 2011.
- Segunda fase: recogida de datos de los pacientes diagnosticados de AR comprendido entre enero-diciembre 2012.

### 4.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO

#### 4.3.1. Población diana

Pacientes diagnosticados de AR y EA en los servicios de Reumatología del Hospital Universitario de la Princesa y del Hospital General Universitario Gregorio Marañón en tratamiento con los fármacos anti TNF: ADA, ETN e IFX que cumplan los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión.

#### 4.3.2. Selección de pacientes y método de muestreo

La selección de pacientes se obtuvo a través del registro de dispensación y administración a pacientes externos y ambulantes. Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes obtenidos en el mencionado registro, incluyendo en el estudio únicamente a los pacientes que cumplían los criterios de inclusión.

#### 4.3.3. Justificación del tamaño muestral

Considerando 300 € anuales como una diferencia económicamente relevante y una desviación estándar (S) de  $\pm 500$  € (el doble de la diferencia de costes observada entre infliximab y etanercept en un estudio español de pacientes con AR), con un riesgo  $\alpha=0,05$  para una hipótesis bilateral y con un riesgo  $\beta=0,20$  (potencia=0,80). Serían necesarios 44 pacientes por grupo (ADA, ETN, IFX) e indicación (AR, EA). Como se estudian 3 grupos y dos indicaciones, necesitamos 264 pacientes como mínimo (132 por indicación). Un mismo paciente puede constituir varios episodios si recibió distintos tratamientos de forma secuencial como mínimo durante 6 meses durante el periodo de estudio.

#### 4.3.4. Criterios de inclusión

- Pacientes con una edad de 18 años o más.
- Diagnosticado de Artritis Reumatoide o Espondilitis anquilosante por el Servicio de Reumatología.
- Tratamiento activo con alguno de los siguientes Anti-TNF: Etanercept; Infliximab y Adalimumab durante al menos 6 meses.

- Pacientes con información suficiente para cumplir los objetivos del estudio.

#### **4.3.5. Criterios de exclusión**

- Pacientes con una edad menor de 18 años.
- Pacientes con un diagnóstico distinto a AR o EA o diagnosticados por un Servicio diferente al de Reumatología.
- Pacientes que durante el periodo del estudio hayan recibido alguna otra terapia biológica diferente a los AntiTNFs del estudio.
- Tratamiento activo con alguno de los siguientes Anti-TNF: Etanercept; Infliximab y Adalimumab durante menos de 6 meses.
- Pacientes que tres meses antes o durante el estudio hayan participado en un Ensayo Clínico.

#### **4.4. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES**

- Variables dependientes:
  - Coste anual estándar o teórico: coste total del tratamiento a PVL-IVA 2011 considerando un año como 52 semanas. Calculado como el producto del precio de un vial por la dosis teórica utilizada. Variable cuantitativa continua.
  - Coste anual según condiciones de práctica clínica habitual: coste total del tratamiento a PVL-IVA 2011 considerando un año como 52 semanas. Calculado como el producto del precio de un vial por la dosis real utilizada teniendo en cuenta dispensaciones y devoluciones. Variable cuantitativa continua.
  - Coste efectividad: Coste obtenido teniendo en cuenta solo los pacientes que han alcanzado el objetivo terapéutico. Variable cuantitativa continua.

- Coste según control clínico: Coste obtenido para cada fármaco teniendo en cuenta por un lado los pacientes con control clínico y por otro los pacientes sin control clínico. Variable cuantitativa continua.
- Variables independientes:
  - Variables sociodemográficas
    - Sexo: definido como hombre o mujer. Variable cualitativa nominal dicotómica.
    - Edad: Años transcurridos desde el nacimiento hasta el momento del estudio para cada paciente. Variable cuantitativa continua.
    - Años transcurridos desde el nacimiento hasta el momento del estudio para cada paciente. Variable cuantitativa continua.
    - Peso: definido en kilogramos y recogido en los pacientes en tratamiento con infliximab. Variable cuantitativa continua.
    - Patología de estudio: definida como AR o EA. Variable cualitativa nominal dicotómica.
    - Episodio: definido como cada línea de tratamiento biológico que puede haber llevado cada paciente. Variable cuantitativa discreta.
  - Variables clínicas y actividad de la enfermedad
    - Número de articulaciones inflamadas o tumefactas: Número de articulaciones con inflamación detectadas en la exploración de 28 articulaciones. Variable cuantitativa discreta.
    - Número de articulaciones dolorosas: Número de articulaciones en las que el paciente refiere dolor de un total de 28. Variable cuantitativa discreta.

- Velocidad de sedimentación globular (VSG): definida como la velocidad con la que decantan o caen los glóbulos rojos de la sangre en una hora. Utilizada en el cálculo del valor DAS28 en AR al aumentar su valor en los procesos inflamatorios. Variable cuantitativa continua.
- Proteína C reactiva (PCR): proteína plasmática circulante que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación (proteína de fase aguda). Variable cuantitativa continua.
- HLA B27: antígeno leucocitario humano codificado en el lugar B en el complejo mayor de histocompatibilidad humano, en el cromosoma 6. La positividad de HLA B27 está asociada con un mayor riesgo de presentar enfermedades autoinmunes tales como EA y síndrome de Reiter. Variable cualitativa nominal dicotómica.
- Afectación axial: definida como afectación de la columna vertebral y sacro en EA. Variable cualitativa nominal dicotómica.
- Afectación periférica: definida como afectación de articulaciones o extraarticular en EA. Variable cualitativa nominal dicotómica.
- EVA global del paciente (VGP o valoración global del paciente): Escala visual analógica de valoración del dolor experimentado por el paciente. Variable cuantitativa continua.
- Impresión clínica global: expresada como remisión, bajo, moderado y alto grado de actividad clínica según el valor del DAS 28. Variable cualitativa ordinal policotómica.
- Mejoría del paciente: expresada como si /no y basada en EVA global del paciente, examen clínico, disminución de DAS 28 y BASDAI, impresión clínica global. Variable cualitativa nominal dicotómica.
- Tiempo de sintomatología: tiempo que transcurre (años) entre el inicio de los síntomas hasta la primera visita a la consulta de reumatología. Variable cuantitativa continua.

- Tiempo de diagnóstico: tiempo que transcurre (años) desde que se inicia la sintomatología hasta que se establece un diagnóstico de la patología reumática. Variable cuantitativa continua.
- Tiempo de evolución de la enfermedad: tiempo que transcurre (años) entre el inicio de los síntomas y el tratamiento anti-TNF actual. Variable cuantitativa continua.
- Porcentaje de pacientes precoces: número de pacientes en los que han transcurrido menos de cuatro años desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de la enfermedad, expresado en porcentaje. Variable cuantitativa continua.
- Variables farmacológicas y de efectividad del tratamiento
  - Dosis: expresada como miligramos del fármaco utilizado. Variable cuantitativa continua.
  - Pauta: Frecuencia de administración del fármaco biológico expresada en semanas. Variable cuantitativa continua.
  - Variaciones de dosis o pauta: expresadas como cambios de dosis o de intervalo de administración del fármaco (si / no). Variable cualitativa nominal dicotómica.
  - Número de viales administrados: número de viales que se han dispensado por el servicio de farmacia teniendo en cuenta las devoluciones de medicación. Variable cuantitativa continua.
  - % medio de la dosis utilizada según ficha técnica: dosis real utilizada en la práctica clínica habitual respecto a la dosis teórica descrita en ficha técnica. Variable cuantitativa continua.
  - Tratamiento previo con FAME: pacientes que han recibido tratamiento con sulfasalazina, hidroxicloroquina, leflunomida, sales de oro, etc (si/no). Variable cualitativa nominal dicotómica.

- Tratamiento previo con metotrexato: pacientes que han recibido tratamiento con metotrexato vía oral o subcutánea antes de comenzar tratamiento con un fármaco biológico (si/no). Variable cualitativa nominal dicotómica.
- Dosis media de metotrexato: dosis en miligramos de metotrexato administrada a los pacientes anteriormente al tratamiento con anti TNF. Variable cuantitativa continua.
- Tratamiento anti TNF previo al estudio: definido como tratamiento de anti TNF diferente al utilizado en el momento del estudio (si/no). Variable cualitativa nominal dicotómica.
- Tratamientos concomitantes: definido como la utilización de otros fármacos: FAME, AINE o corticoides junto con el tratamiento biológico (si/no). Variable cualitativa nominal dicotómica.
- Causas de finalización o interrupción del tratamiento: expresadas como ausencia de respuesta (fallo primario), pérdida de respuesta con el tiempo (fallo secundario), intolerancia, efectos adversos y otros. Variable cualitativa nominal policotómica.
- DAS28: índice de actividad de AR calculado teniendo en cuenta NAT, NAD y VSG. Variable cuantitativa continua.
- BASDAI: cuestionario que puede cumplimentarse por el paciente, desarrollado para medir la actividad de la enfermedad en los pacientes con EA. Variable cuantitativa continua.
- BASFI: cuestionario que puede cumplimentarse por el paciente, desarrollado para medir la capacidad funcional de la enfermedad en los pacientes con EA. Variable cuantitativa continua.
- Efectividad: medida como porcentaje de pacientes con DAS28<3,2 para AR y como porcentaje de pacientes con BASDAI<4 para EA. Variable cuantitativa continua.

- Supervivencia: Se considera paciente persistente el que se mantiene a dosis igual o inferior a ficha técnica durante el periodo de estudio.

#### 4.5. OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN Y DEFINICIÓN DEL PROCEDIMIENTO

Toda la información obtenida se recogió en un Cuaderno de recogida de datos (CRD) descrito en el anexo 10.1.

La información recopilada procede de la revisión de historias clínicas de los pacientes, de la historia clínica e informes médicos electrónicos disponibles en una base de datos interna del hospital (Hygeia) (Figura 3) y del registro de dispensaciones del Programa de dispensación a pacientes externos (Dominion®) (Figura 4).



Figura 3. Página web de acceso a la base de datos interna del hospital (Hygeia).

Figura 4 muestra una captura de pantalla del programa de dispensación de pacientes externos (Dominion®). La interfaz incluye una barra de herramientas superior con iconos para 'Agregar(F1)', 'Borrar(F3)', 'Susp./Act.(F4)', 'Protocolo(F5)', 'Alergias(F6)', 'Historial(F7)', 'UI Dispensación(F8)', 'Hoja Dispensación(F9)', 'Datos Clínicos', 'Intervención', 'Intervenciones', 'Orden Médica', 'Agregar Hist.', 'Notas', 'Cuidados' y 'Traza'. El área principal muestra los datos del paciente: Programa: ARTRITIS REUMATOIDE 02, Servicio: REUMATOLOGIA, Prox. Consulta: 30/00/0000, Edad: 60 años, 11 meses y 4 días. Abajo, se encuentra una tabla de prescripciones:

	P.	Via	Unidades	Dosis	U. Medida	D.H	Secuencia Horaria	Calendario	Estado	Tipo de L.
<input checked="" type="checkbox"/>		SC	1	40 MILIGRAMO		24	Cada 15 días	Nuevo	INDICADO	
<input checked="" type="checkbox"/>		SC	1	40 MILIGRAMO		24	Cada 15 días	Suspendido	INDICADO	
<input checked="" type="checkbox"/>		SC	1	40 MILIGRAMO		24	Cada 15 días	Suspendido	INDICADO	
<input checked="" type="checkbox"/>		SC	1	40 MILIGRAMO		24	Cada 21 días	Suspendido	INDICADO	
<input checked="" type="checkbox"/>		SC	1	40 MILIGRAMO		24	Cada 30 días	Suspendido	INDICADO	

Figura 4. Programa de dispensación de pacientes externos (Dominion®).

El tiempo de evolución de la enfermedad se expresó en semanas.

El valor de DAS28 se recogió directamente de la historia clínica o en su defecto se calculó (ver anexo 10.2) a partir del número de articulaciones dolorosas (NAD), número de articulaciones tumefactas o inflamadas (NAT) y velocidad de sedimentación globular (VSG). Los valores de BASFI y BASDAI se calcularon según el cuestionario que el reumatólogo entregó al paciente en la consulta para cumplimentar (anexo 10.3 y 10.4).

Las dosis e intervalos de administración prescritos se obtuvieron del programa de Dispensación a Pacientes Externos de Dominion® así como de la revisión de historias clínicas. Las dosis totales administradas por el Servicio de Farmacia se calcularon mediante la suma de las unidades del medicamento biológico dispensadas al paciente según el registro del histórico de dispensaciones del programa informático mencionado anteriormente. Para el cálculo también se tuvo en cuenta el histórico de devoluciones de medicación del paciente.

Para el cálculo de los costes, se utilizó el PVL-IVA del año 2011 proporcionado por el programa de Gestión económica de Dominion® (Figura 5), incluyendo el descuento del 7,5 % según el RD 8/2010. En el caso de infliximab, no se tuvo en cuenta la dosis de inducción, se incluyó el coste indirecto derivado de la administración en el Hospital de Día (proporcionado por el Servicio de Contabilidad analítica del SERMAS 2010. Se consideró el 0,89% estimado como pérdida al optimizar los viales por su preparación en cabina en el Servicio de Farmacia. Para el cálculo del coste anual, se asumió que 1 año son 52 semanas.

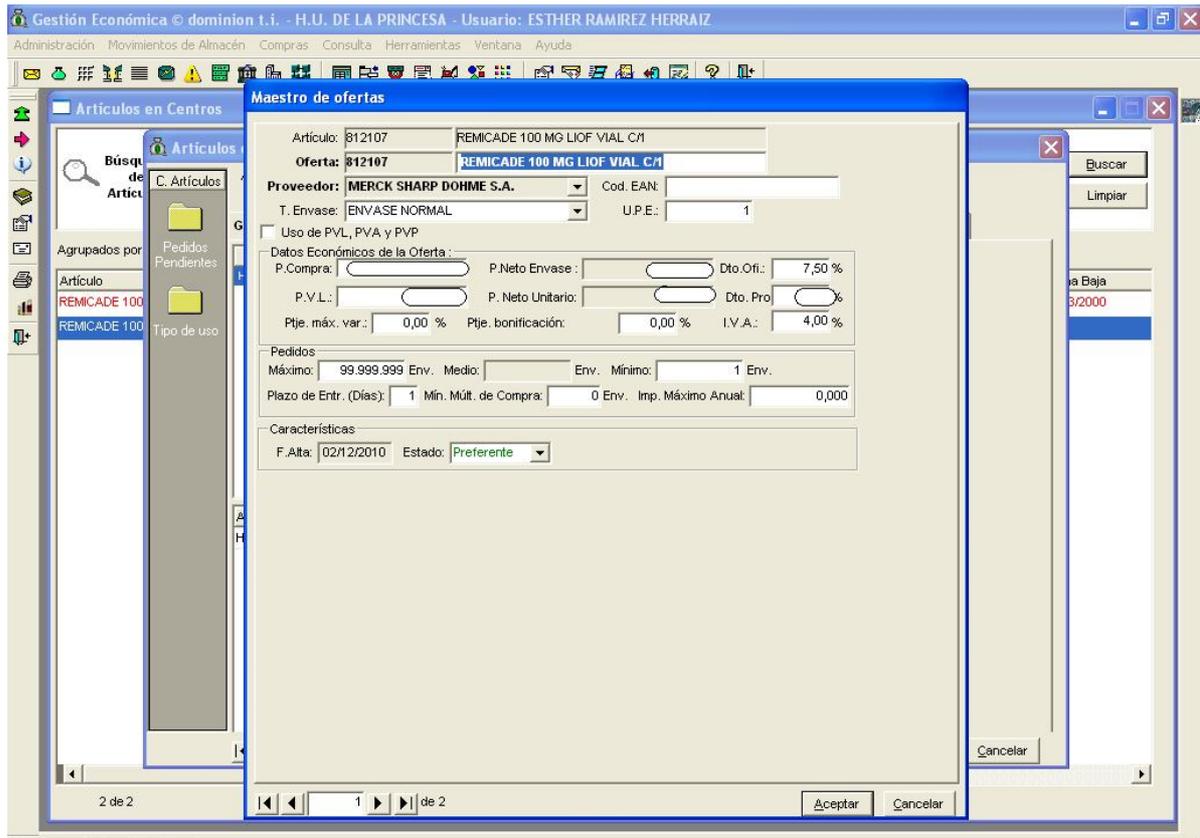


Figura 5. Programa de gestión económica (Dominion®).

Para el cálculo del coste-efectividad (coste paciente respondedor) en AR, se tuvieron en cuenta los episodios de pacientes en los que se había alcanzado el objetivo terapéutico, definido como un DAS28 < 3,2 (pacientes en remisión o con un bajo grado de actividad clínica según la clasificación EULAR). En el caso de EA, se tuvieron en cuenta los pacientes que habían alcanzado un valor en la escala BASDAI < 4.

Se entiende como pauta de tratamiento estándar la recogida en FT, pauta desescalada como una disminución de la dosis o un aumento de intervalo entre administraciones y pauta incrementada como un aumento de dosis o un acortamiento de intervalo entre administraciones.

En el análisis de supervivencia o persistencia supervivencia de los distintos tratamientos anti-TNF en EA (permanencia en una dosis igual o inferior a la recomendada en FT para cada tratamiento), se consideró como pérdida de un paciente la suspensión del tratamiento o el incremento de dosis por encima del 15% respecto de la de FT en algún momento de los cuatro años del estudio. Al ser un estudio de cuatro años, existían pacientes en tratamiento con infliximab que tenían la dosis incrementada antes de comenzar el estudio por lo que no se tuvieron en cuenta para el análisis de supervivencia.

Para la realización de las curvas de supervivencia se utilizaron los registros de prescripción médica (fecha en la que se prescribe el incremento de dosis) recogidos en las historias clínicas. Sin embargo para el análisis de la dosis utilizada se usaron los registros de dispensaciones del Servicio de Farmacia.

Tras la revisión de historias clínicas, se han excluido aquellos pacientes con diagnóstico distinto al de AR: artritis psoriásica, artropatía indiferenciada, etc y distinto al de EA (según criterios de Nueva York de 1988): espondiloartropatías indiferenciadas, síndrome de Sapho.

No se incluyeron aquellos pacientes en los que no se pudo conocer el valor del DAS28, BASFI o BASDAI, PCR ni aquellos en los que por cualquier motivo no se pudiese cumplimentar correctamente el CRD.

#### **4.6. ANÁLISIS DE LOS DATOS**

El CRD se pasó a un fichero Excel que se analizó con el paquete estadístico SPSS versión 18.0.

Los resultados se expresaron como media y desviación estándar para las variables con distribución normal y como mediana y percentiles para las variables con distribución no normal. Se estimó el intervalo de confianza al 95%. Se realizaron un análisis de la varianza: ANOVA y un análisis de Kruskal Wallis para analizar las variables con distribución normal y no normal, respectivamente.

La supervivencia de los distintos tratamientos a lo largo del tiempo se evaluó con un análisis de Kaplan-Meier y la comparación entre ellos se llevó a cabo con el test de Mantel-Cox. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

Para determinar si existen diferencias estadísticamente significativas en coste anual medio en función a la terapia anti-TNF utilizada, eliminando el efecto de otros posibles factores asociados a dicha terapia, se ha realizado un análisis de la covarianza (ANCOVA), cuya variable dependiente ha sido el coste medio anual de la terapia anti-TNF, como variable independiente el brazo de tratamiento y como covariables, todos aquellos posibles factores asociados al brazo de tratamiento, que hayan resultado significativos en el análisis univariante. Con el fin de determinar si existen factores asociados al coste medio anual del tratamiento anti-TNF, se ha realizado un análisis multivariante, cuya variable dependiente

sea el coste medio anual del tratamiento anti TNF, y como variables independientes todos aquellos posibles factores que resulten significativos en el análisis univariante.

#### 4.7. CUESTIONES ÉTICAS

Los investigadores del estudio deben garantizar la confidencialidad de los datos de todos los pacientes incluidos en el estudio y deberán asegurar el cumplimiento de la normativa de la **ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos** de carácter personal y cualquier reglamentación futura que legisle la confidencialidad de los datos.

La información referente a la identidad de los pacientes será considerada confidencial a todos los efectos. La identidad de los pacientes no podrá ser desvelada ni divulgada. Los datos de los pacientes recogidos en la hoja de recogida de datos se documentarán de manera anónima. La base de datos del estudio que genere el estudio será gestionada el investigador del estudio y no contendrá identificación alguna del paciente. Durante el transcurso del estudio, todos los documentos relacionados con el mismo estarán localizados en un área segura del hospital. Al final del estudio el investigador será responsable de conservar la documentación necesaria durante los periodos establecidos por la normativa legal.

## **5 y 6. RESULTADOS**



## 5. RESULTADOS DE AR

Se estudiaron un total de 198 pacientes con AR, constituyendo un total de 215 episodios: 73 en tratamiento con ADA (66 en primera línea, 7 segunda línea), 81 con ETN (71 primera línea, 9 segunda línea, 1 tercera línea), y 61 recibiendo IFX (todos en primera línea).

### 5.1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

En el momento del estudio, la media de edad de los pacientes era de 60,7 (13,1) años y 158 (80,2%) eran mujeres. En IFX, la media del peso fue de 68,0 kg. No se encontraron diferencias en las características demográficas en los tres grupos de tratamiento (Tabla 4).

**Tabla 4: Características sociodemográficas**

	ADA	ETN	IFX	p
<b>Episodios (n)</b>	73	81	61	
<b>Pacientes (n)</b>	66	71	61	
<b>Edad (años)</b>	61,3 ± 13,7	58,1 ± 13,7	62,6 ± 11,8	n.s
<b>Sexo (mujeres)</b>	50 (75,8%)	53 (75,7%)	55 (90,2%)	n.s

n.s: sin diferencias estadísticamente significativas

### 5.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

En la tabla 5 quedan reflejadas las características clínicas en el momento de inicio del estudio, en ella se observa que no se encontraron diferencias en las características clínicas en los tres grupos de tratamiento.

**Tabla 5: Características clínicas y de actividad de la enfermedad**

	ADA	ETN	IFX	p
<b>Episodios (n)</b>	73	81	61	
<b>DAS28 inicial</b>	4,5 ± 1,4	4,4 ± 1,5	4,2 ± 1,7	n.s
<b>Tiempo desde el diagnóstico hasta el primer tratamiento con biológico (años)</b>	7,8 ± 7,0	8,4 ± 8,1	9,1 ± 7,9	n.s
<b>Tiempo de evolución de enfermedad (años)</b>	9,9	10,3	10,9	n.s
<b>% de pacientes precoces</b>	86	72,6	69,4	n.s

n.s: sin diferencias estadísticamente significativas

La media de DAS28 al inicio del estudio era de 4,4 (DE: 1,5), considerada como actividad moderada de la enfermedad, según la clasificación EULAR (European League Against Rheumatism).

Un 76,6% eran pacientes precoces (presentaban menos de 4 años de evolución entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de su enfermedad).

### 5.3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS Y EFETIVIDAD DEL TRATAMIENTO

En la tabla 6 quedan reflejadas las características farmacológicas en el momento de inicio del estudio.

**Tabla 6: Características farmacológicas**

	ADA	ETN	IFX	p
<b>Episodios (n)</b>	73	81	61	
<b>% Pacientes en tratamiento previo con anti TNF</b>	5 (6,9%)	18 (22,2%)	2 (3,3%)	0,001 <sup>α</sup>
<b>ETN</b>	2 (40,0%)	-	1 (50,0%)	
<b>ADA</b>	-	4 (22,2%)	1 (50,0%)	
<b>IFX</b>	3 (60,0%)	14 (77,8%)	-	
<b>% Pacientes en tratamiento previo con MTX</b>	83,6%	80,3%	98,4%	0,005 <sup>β</sup>
<b>% Pacientes en tratamiento concomitante con MTX</b>	64,4%	54,3%	68,9%	n.s
<b>Dosis media de MTX previo</b>	14,9 ± 4,3	14,4 ± 4,2	13,9 ± 4,6	n.s.

α: p<0,05 ETN vs ADA, ETN vs IFX      β: p<0,05 IFX vs ADA, IFX vs ETN      ns: sin diferencias estadísticamente significativas

En el grupo de IFX, más pacientes habían sido tratados con MTX previamente (p=0,005 vs ADA y ETN), y también significativamente más pacientes en el grupo de ETN habían recibido tratamiento previo con otro anti TNF al inicio del estudio (p=0,001 vs ADA and IFX).

170 pacientes (86,3%) habían sido tratados con metotrexato previamente al tratamiento con alguno de los anti-TNF, siendo la dosis media semanal utilizada de 14,4 mg.

La media de pacientes en tratamiento concomitante con MTX fue de 62,5%, sin presentar diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

Respecto a las causas de finalización de tratamiento, solo se pudieron recoger en 25 pacientes siendo las más frecuentes el fallo secundario por pérdida de respuesta con el tiempo y los efectos adversos según se representa en la Tabla 7.

**Tabla 7: Causas de finalización del tratamiento**

	ADA	ETN	IFX
<b>Número pacientes</b>	5	3	17
<b>Fallo primario</b>	1		3
<b>Fallo secundario</b>	2		5
<b>Intolerancia</b>	1		1
<b>Efecto secundario</b>		1	5
<b>Otros</b>	1	2	3

#### 5.4. ANALISIS DE DOSIS, COSTES ANUALES, COSTE-EFECTIVIDAD Y COSTE SEGÚN CONTROL CLÍNICO

Las dosis medias utilizadas, los costes según ficha técnica (FT), así como los costes según la práctica clínica habitual se presentan en la Tabla 8 y 9.

La dosis media de ADA fue de 37,2 mg cada 15 días, 40,5 mg semanales en el caso de ETN y 4,1 mg/kg/8 semanas para IFX. Estas dosis difieren de forma estadísticamente significativa con la dosis recogida en FT ( $p < 0,05$ ). Las dosis de ADA y ETN disminuyeron un 7% y un 19% respectivamente, mientras que la de IFX aumentó un 36%.

**Tabla 8: Patrón de dosis utilizada**

	ADA	ETN	IFX
<b>Dosis incrementada</b>	9,6% (7)	3,7% (3)	75,4% (46)
<b>Dosis FT <math>\pm</math> 15%</b>	57,5% (42)	49,4% (40)	16,4% (10)
<b>Dosis desescalada</b>	32,9% (24)	46,9% (38)	8,2% (5)

**Tabla 9: Costes anuales según dosis estándar y reales en AR**

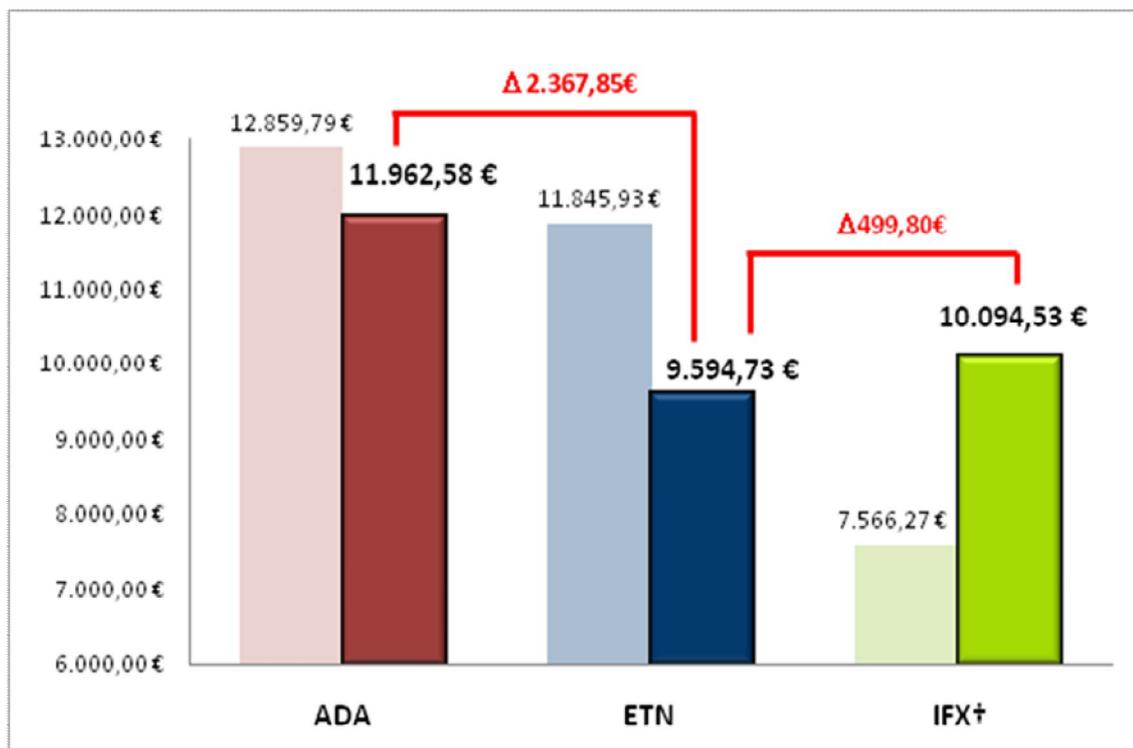
	ADA	ETN	IFX*
<b>Episodios</b>	73	81	61
<b>Dosis según FT en AR</b>	40 mg /15 días	50 mg /7 días	3 mg/kg/8 semanas
<b>Coste-paciente anual con dosis estándar</b>	12.859,8 €	11.845,9 €	7.566,3 €
<b>Dosis reales según estudio<sup>α</sup></b>	93,0% (37,2 mg/15 días)	81,0% (40,5 mg/ 7 días)	135,7% (4,1 mg/kg/8 semanas)
<b>Coste-paciente anual según práctica clínica habitual<sup>β</sup></b>	11.962,6 €	9.594,7€	10.094,5 €
<b>Diferencias coste-paciente anual (dosis teórica vs dosis práctica clínica habitual)<sup>α</sup></b>	-897,2 €	-2.251,2 €	+2.528,3 €

α: p<0,05 en todos los grupos    β: p<0,05 ADA vs ETN, ADA vs IFX

\*: incluidos costes indirectos (110, 93 €/infusión) y 0,89% desperdicio de viales.

ETN y ADA consiguen reducir la dosis (pauta desescalada) respecto a la recogida en FT, mientras que con IFX se aumenta la dosis un 36%.

Las variaciones en el coste real versus coste teórico son significativas en todos los casos (p<0,05). El coste por paciente anual es significativamente inferior con ETN que con ADA, pero no varía significativamente respecto a IFX. (Figura 6).



**Figura 6: Costes anuales de los tres grupos de anti-TNF en AR.**

Las columnas de color claro representan el coste-paciente anual a dosis estándar y las columnas de color oscuro el coste-paciente anual a las dosis utilizadas en el estudio.

p<0,05 ADA vs. ETN, y ADA vs. IFX según costes a dosis reales del estudio.

† incluye costes indirectos (110,93€/ infusión) y 0,89% desperdicio de viales.

La efectividad y el coste-efectividad se representan en la tabla 10.

**Tabla 10: Efectividad y coste-efectividad en AR**

	ADA	ETN	IFX*
Efectividad (DAS28<3,2)	67,1%	65,4%	62,3%
Coste-efectividad	17.821,8 €	14.663,7 €	16.369,6 €

\* incluye costes indirectos (110,93 €/ infusión) y 0,89% desperdicio de viales.

Los tres tratamientos biológicos estudiados son efectivos, sin existir diferencias estadísticamente significativas entre ellos. El tratamiento más coste-efectivo en condiciones de uso habitual en los pacientes de este estudio es etanercept.

El análisis de la dosis y la efectividad por cada grupo de tratamiento se muestra en la tabla 11.

Tabla 11: Análisis de costes según control clínico de los anti TNF en AR

	ADALIMUMAB		ETANERCEPT		INFLIXIMAB	
	Con control clínico (n=49)	Sin control clínico (n=24)	Con control clínico (n=53)	Sin control clínico (n=28)	Con control clínico (n=38)	Sin control clínico (n=23)
% de la dosis estándar	91,7	95,7	77,4	87,8	134,5	137,8
Coste paciente-año	11.794,3€	12.306,1 €	9.168,7 €	10.401,1 €	10.065,0 €	10.290,7 €

Tal y como se aprecia en la tabla 10, los pacientes con control clínico utilizan una dosis inferior que los pacientes sin control clínico y el número de pacientes sin control clínico es menor.

El coste por paciente anual es menor en los pacientes con buen control clínico al ser la dosis inferior a la del otro grupo de pacientes.

## 6. RESULTADOS DE EA

Se estudiaron un total de 119 pacientes con EA, constituyendo un total de 137 episodios: 28 en tratamiento con ADA, 48 con ETN y 61 recibiendo IFX.

### 6.1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

En el momento del estudio, la media de edad de los pacientes era de 42,9 (11,7) años y 112 (82%) eran varones. El peso medio de los pacientes en tratamiento con IFX fue de 78,8 kg. No se encontraron diferencias en las características demográficas en los tres grupos de tratamiento (Tabla 12).

**Tabla 12: Características sociodemográficas**

	ADA	ETN	IFX	p
<b>Episodios (n)</b>	28	48	61	
<b>Pacientes (n)</b>	22	41	56	
<b>Edad (años)</b>	43,3 ± 11,5	42,6 ± 10,7	42,9 ± 12,8	ns
<b>Sexo (varones)</b>	23 (82,1%)	41 (85,4%)	48 (78,7%)	ns

ns: sin diferencias estadísticamente significativas

### 6.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

En la tabla 13 y 14 quedan reflejadas las características clínicas en el momento de inicio del estudio, en ella se observa que no se encontraron diferencias en las características clínicas en los tres grupos de tratamiento.

**Tabla 13: Características clínicas y de actividad de la enfermedad I**

	ADA	ETN	IFX	p
<b>Episodios (n)</b>	28	48	61	
<b>BASDAI inicial</b>	5,16 ± 1,9	5,0 ± 2,7	4,3 ± 2,4	ns
<b>BASDAI final</b>	3,3 ± 2,1	3,5 ± 2,3	3,3 ± 2,4	ns
<b>Tiempo desde el diagnóstico hasta el primer tratamiento con biológico (años)</b>	7,5 ± 7,0	7,3 ± 6,7	8,6 ± 9,4	ns

ns: sin diferencias estadísticamente significativas

La media de BASDAI y BASFI al inicio del estudio era de 4,7 (DE: 2,4) y 4,5 (DE: 2,6) respectivamente, lo que representa pacientes con enfermedad activa y limitados funcionalmente.

**Tabla 14: Características clínicas II**

	ADA	ETN	IFX	p
HLA B27 positivo	83,3%	83,3%	84,7%	ns
Afectación axial	54,2%	64,4%	62,7%	ns
BASFI inicial	5,1 ± 2,2	5,3 ± 2,4	3,7 ± 2,7	0,015 $\alpha$
BASFI final	3,7 ± 2,2	3,7 ± 2,8	4,0 ± 2,7	ns
PCR inicial	2,0 ± 2,2	1,5 ± 1,6	0,8 ± 0,9	0,031 $\beta$
PCR final	0,4 ± 0,3	0,6 ± 0,6	0,9 ± 1,6	ns
Tiempo de evolución de enfermedad (años)	9,9	10,3	10,9	ns
% de pacientes precoces	86,0	72,6	69,4	ns

$\alpha$ : p<0,05 IFX vs ETN, IFX vs ADA     $\beta$ : p<0,05 IFX vs ADA

ns: sin diferencias estadísticamente significativas

### 6.3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS Y EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO

En la tabla 15 quedan reflejadas las características farmacológicas en el momento de inicio del estudio.

**Tabla 15: Características farmacológicas**

	ADA	ETN	IFX	p
Episodios (n)	28	48	61	
% Pacientes en tratamiento previo con anti TNF	12 (42,9%)	8 (16,7%)	5 (8,2%)	$\alpha$
ETN	3 (25,0%)	-	1 (20,0%)	
ADA	-	6 (75,0%)	4 (80,0%)	
IFX	9 (75,0%)	2 (25,0%)	-	
% Pacientes en tratamiento previo con MTX	21 (75,0%)	35 (72,1%)	38 (62,3%)	ns
% Pacientes en tratamiento concomitante con MTX	46,4%	54,2%	42,6%	ns
Dosis media de MTX previo	12,8 ± 4,3	12,9 ± 3,6	12,4 ± 4,9	ns

$\alpha$ : p<0,05 IFX vs ETN, IFX vs ADA

ns: sin diferencias estadísticamente significativas

En el grupo de ADA, más pacientes habían sido tratados con anti TNF previamente ( $p < 0,05$  IFX vs ADA) y también significativamente más pacientes en el grupo de ETN habían recibido tratamiento previo con otro anti TNF al inicio del estudio ( $p < 0,05$  IFX vs ETN).

82 pacientes (68,9%) habían sido tratados con metotrexato previamente al tratamiento con alguno de los anti-TNF, siendo la dosis media semanal utilizada de 12,7 mg.

Respecto a las causas de finalización de tratamiento, solo se pudieron recoger en 26 pacientes siendo las más frecuentes el fallo secundario por pérdida de respuesta con el tiempo y los efectos adversos, no recogiendo ningún caso de abandono por intolerancia, según se representa en la Tabla 16.

**Tabla 16: Causas de finalización del tratamiento**

	ADA	ETN	IFX
<b>Número pacientes</b>	6	9	11
<b>Fallo primario</b>	1	2	1
<b>Fallo secundario</b>	2	5	3
<b>Intolerancia</b>	-	-	-
<b>Efecto secundario</b>	1	1	2
<b>Otros</b>	2	1	5

#### 6.4. ANALISIS DE DOSIS, COSTES ANUALES, COSTE-EFECTIVIDAD Y COSTE SEGÚN CONTROL CLÍNICO

Las dosis medias utilizadas, los costes según ficha técnica (FT), así como los costes según la práctica clínica habitual se presentan en la Tabla 17 y 18.

La dosis media de ADA fue de 37,1 mg cada 15 días, 44,4 mg semanales en el caso de ETN y 5,1 mg/kg/8 semanas para IFX. Estas dosis difieren de forma estadísticamente significativa con la dosis recogida en FT ( $p < 0,05$ ).

En pacientes respondedores o con buen control clínico, las dosis de ADA y ETN disminuyeron un 6% y un 14% respectivamente, mientras que la de IFX aumentó un 1%.

**Tabla 17: Patrón de dosis utilizada**

	ADA	ETN	IFX
<b>Dosis incrementada</b>	10,7% (3)	12,5% (6)	47,5% (29)
<b>Dosis FT ± 15%</b>	60,7% (17)	45,8% (22)	21,3% (13)
<b>Dosis desescalada</b>	28,6% (8)	41,7% (20)	31,2% (19)

**Tabla 18: Costes anuales según dosis estándar y reales en EA**

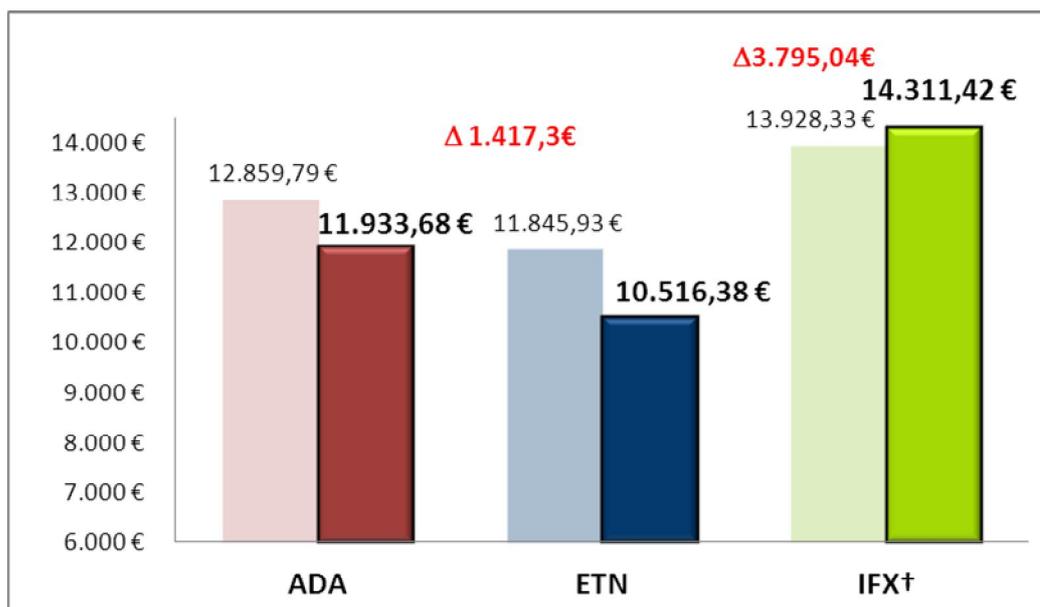
	ADA	ETN	IFX*
<b>Episodios</b>	28	48	61
<b>Dosis según FT en EA</b>	40 mg /15 días	50 mg /7 días	5 mg/kg/8 semanas
<b>Coste-paciente anual con dosis estándar según ficha técnica</b>	12.859,8 €	11.845,98 €	13.928,38 €
<b>Dosis reales según estudio</b>	92,9% (37,1 mg/15 días)	88, 8% <sup>α</sup> (44,4 mg/ 7 días)	102,0% (5,1 mg/kg/8 semanas)
<b>Coste-paciente anual según práctica clínica habitual<sup>β</sup></b>	11.934 €	10.516 €	14.235 €

α: p<0,05 ETN vs IFX    β: p<0,05 ETN, ADA vs IFX

\*: incluidos costes indirectos (110, 93 €/infusión) y 0,89% desperdicio de viales.

ETN y ADA consiguen reducir la dosis (pauta desescalada) respecto a la recogida en FT, mientras que con IFX se aumenta la dosis un 1%.

Las variaciones en el coste real versus coste teórico son significativas en todos los casos (p<0,05). El coste por paciente anual es significativamente inferior con ETN y ADA, respecto a IFX. (Figura 7).



**Figura 7: Costes anuales de los tres grupos de anti-TNF en EA**

Las columnas de color claro representan el coste-paciente anual a dosis estándar y las columnas de color oscuro el coste-paciente anual a las dosis utilizadas en el estudio.

p<0,05 ADA vs. ETN, y ADA vs. IFX según costes a dosis reales del estudio.

† incluye costes indirectos (110,93€/ infusión) y 0,89% desperdicio de viales.

La efectividad y el coste-efectividad se representan en la tabla 19.

**Tabla 19: Efectividad y coste-efectividad en EA**

	ADA	ETN	IFX <sup>†</sup>
<b>Efectividad (BASDAI&lt;4)</b>	60,0%	60,5%	58,3%
<b>Coste-efectividad</b>	19.889,5 €	17.392,5 €	24.403,3 €

<sup>†</sup> incluye costes indirectos (110,93 €/ infusión) y 0,89% desperdicio de viales.

Los tres tratamientos biológicos estudiados son efectivos, sin existir diferencias estadísticamente significativas entre ellos. El tratamiento más coste-efectivo en condiciones de uso habitual en los pacientes de este estudio es etanercept.

El análisis de la dosis y la efectividad por cada grupo de tratamiento se muestra en la tabla 20.

**Tabla 20: Análisis de costes según control clínico de los anti TNF en EA**

	ADALIMUMAB		ETANERCEPT		INFLIXIMAB	
	Con control clínico (n=15)	Sin control clínico (n=10)	Con control clínico (n=26)	Sin control clínico (n=17)	Con control clínico (n=35)	Sin control clínico (n=25)
<b>% de la dosis estándar</b>	94,1	91,7	86,2	92,0	101,0	103,3
<b>Coste paciente-año</b>	12.097,3 €	11.789,6 €	10.212,9 €	10.900,8 €	14.173,9 €	14.486,6 €

Tal y como se aprecia en la tabla 20, los pacientes con control clínico utilizan una dosis inferior que los pacientes sin control clínico, excepto en el caso de ADA y el número de pacientes sin control clínico es menor.

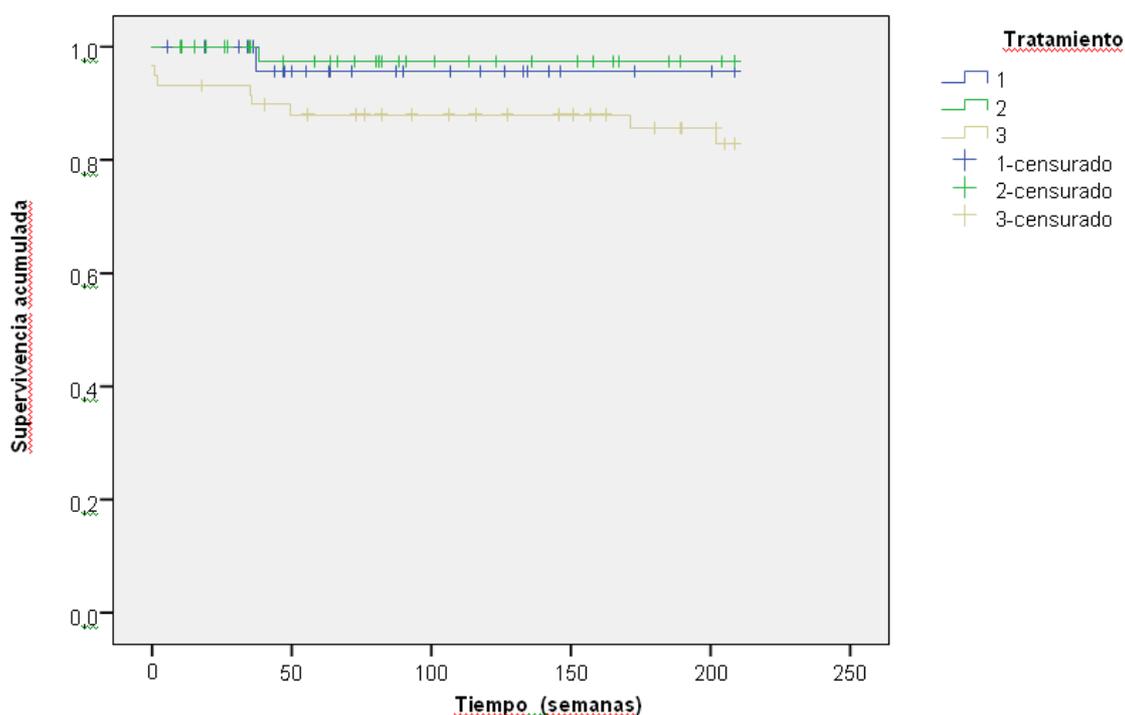
El coste por paciente anual es menor en los pacientes con buen control clínico en los tres grupos de tratamiento biológico.

#### 6.5. ANALISIS DE LA SUPERVIVENCIA DE LOS TRES TRATAMIENTOS EN EA

El análisis de la supervivencia se estimó utilizando la prueba estadística de Kaplan-Meier (Figura 8).

Se consideró como paciente perdido, aquel que ha de incrementar su dosis más de un 15% de la referida en ficha técnica en algún momento de los cuatro años de seguimiento (208 semanas).

2 pacientes en tratamiento con IFX no se tuvieron en cuenta (dosis superior a la descrita en FT previo al estudio) para el análisis de supervivencia, con lo que el análisis tuvo en cuenta 59 casos para IFX.



**Figura 8: Análisis de la supervivencia a dosis iguales o inferiores a ficha técnica.**

En la Tabla 21 se indican los casos considerados y perdidos (FT o menor) durante 4 años de seguimiento para el análisis de supervivencia según al análisis de Kaplan Meier.

**Tabla 21: Análisis de la supervivencia de los tres tratamientos en EA.**

	<b>Casos</b>	<b>Perdidos</b>	<b>% Pérdidas</b>	<b>p</b>
<b>ADA</b>	28	1	3,6	ns
<b>ETN</b>	48	1	2,1	
<b>IFX</b>	59	9	15,3	0,041 vs ETN

ns: sin diferencias estadísticamente significativas

97,9% de pacientes tratados con etanercept se mantienen en la dosis de FT o con una pauta desescalada durante los 4 años del estudio frente a los 84,7 % de IFX, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Hasta un 15,3% de los pacientes tratados con IFX tuvieron que incrementar la dosis por encima de ficha técnica.



## **7. DISCUSIÓN**



## **7. DISCUSIÓN**

Los ensayos clínicos son el estándar de la evidencia clínica pero suelen incluir a un número limitado de pacientes, con rigurosos criterios de selección y con un periodo de seguimiento corto(171). Sin embargo, los estudios observacionales permiten estimar la utilización real de los fármacos utilizados en el tratamiento de al AR y EA en la práctica clínica habitual. En el día a día, los acontecimientos adversos, la falta de respuesta primaria y la ineficacia secundaria son problemas habituales. Incluso con la nueva terapia biológica se alcanza una respuesta satisfactoria en un 40-50% de los pacientes con AR y es recuente que dejen de ser eficaces con el tiempo(30).

Este estudio presenta debilidades y fortalezas relacionadas con su diseño y desarrollo. Entre las debilidades, destaca su diseño retrospectivo, que dio lugar a la pérdida de datos que no se encontraban recogidos en las historias clínicas. Sin embargo, como fortaleza del estudio podemos destacar que los resultados obtenidos fueron los observados en la práctica clínica habitual, por lo que pueden ser aplicables a poblaciones similares a las del estudio. Otra fortaleza del estudio fue la estabilidad de los resultados estadísticos basados principalmente en los límites de los IC95% de los valores promedio obtenidos en el mismo.

En el CRD se recogieron las causas de finalización o interrupción del tratamiento, incluidos los efectos adversos. Estos no se tuvieron en cuenta a la hora de estimar el coste de la enfermedad. Es difícil realizar una comparación de resultados con otros estudios debido a la escasez de trabajos similares.

### **7.1. PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO DE LOS PACIENTES**

Respecto a las características basales en AR, la mayoría de los pacientes eran mujeres (80,20%), con una media de edad de  $61 \pm 13,1$  años. En el grupo de infliximab, la media de edad era superior al resto ( $62,57 \pm 11,79$  años), etanercept ( $58,05 \pm 13,74$  años) y adalimumab ( $61,26 \pm 13,68$ ). Estos datos concuerdan con los publicados en distintos estudios(172).

Para EA, la mayor parte de los pacientes eran varones (82%), con una media de edad de  $42,9 \pm 11,7$ , reflejando el patrón característico presente en EA y reflejado en otros estudios publicados(170).

## 7.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

El valor de DAS28 y BASDAI nos indica que nuestros pacientes presentan una actividad moderada de la enfermedad según DAS28 y son pacientes según BASDAI con enfermedad activa y limitados funcionalmente.

El porcentaje de pacientes precoces es elevado en los tres grupos de tratamiento lo que implica que los pacientes se diagnostican en menos de cuatro años desde que experimentan algún tipo de síntoma relacionado con estas dos artropatías inflamatorias. Según la bibliografía publicada este diagnóstico y consiguiente tratamiento precoz es un predictor de buena evolución de la enfermedad(173)(174).

Asimismo, el tiempo de evolución de la enfermedad expresado en años es mayor debido a que según la práctica clínica habitual, el tratamiento de inicio no debe ser un fármaco biológico(21)(175)(176)(177). Se debe iniciar tratamiento con FAME no biológicos y de ahí que transcurra más tiempo hasta el inicio con terapia anti TNF. En el caso de EA, el tiempo medio de evolución de la enfermedad fue de 10,4 años, inferior al referido en el estudio de Ortega(178), pero superior al obtenido en el de González Álvarez(179).

## 7.3. PERFIL DE UTILIZACIÓN DE LOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS

El tratamiento inicial de la AR y de la EA se basa en la utilización de FAME. La mayoría de los pacientes en ambas patologías habían recibido una terapia con FAME y/o AINE y corticoides. El FAME más utilizado fue MTX, seguido de LEF, coincidiendo con bibliografía que pone de manifiesto su uso por su rapidez de acción, seguridad y eficacia clínica(180)(150).

El porcentaje de pacientes en tratamiento previo con metotrexato fue superior al 80% en el caso de AR y de 69% para EA, siendo la dosis media utilizada en ambas patologías inferior a la dosis máxima de 25 mg recogida en los documentos consenso(106)(27).

El uso actual de FAME tradicionales en combinación con anti TNF no presenta diferencias estadísticamente significativas entre ADA, ETN e IFX , no encontrándose estudios que determinen cuál de los tres es más efectivo en reducir las necesidades de corticoides, AINE y/o FAME.

En la práctica clínica habitual se inicia tratamiento con un fármaco biológico tras el fracaso del tratamiento con al menos dos FAME no biológicos, por lo que los porcentajes obtenidos en los estudios son inferiores a los que cabría esperar según las recomendaciones de utilización de FAMEs previamente a fármacos biológicos.

Se han publicado algunas revisiones sistemáticas y metaanálisis que en sus comparaciones indirectas no encontraron diferencias de eficacia entre los anti TNF estudiados(181)(182). Sin embargo, éstas sí fueron localizadas en el metaanálisis de Schmitz y colaboradores(180).

Respecto al tratamiento previo con anti TNF, tanto en AR como en EA, los pacientes en tratamiento con IFX son los que menos habían recibido tratamiento biológico previo. Esto es lógico debido a que IFX fue el primer anti TNF comercializado para el tratamiento de artropatías. Nuestros datos también concuerdan con los de otros estudios publicados(183).

Nuestro estudio pretende conocer el coste del tratamiento biológico en AR y EA en la práctica clínica habitual, teniendo en cuenta la optimización de estos tratamientos(146).

Los datos del registro español de terapias biológicas (TB), BIOBADASER, en pacientes tratados en condiciones de práctica habitual muestran que los pacientes con EA tienen una tendencia a mejores tasas de respuesta que los pacientes con AR, con una retención al tratamiento del 75% a los 4 años frente al 60% en los pacientes con AR y ocurrencia de menos efectos adversos(184), con una probabilidad un 33% más baja de discontinuación de la terapia(185).

Nuestro estudio proporciona una evidencia razonable de que las tres terapias del estudio son igual de efectivas, siendo similar el número de pacientes que alcanzó el objetivo terapéutico en los tres grupos. Este hecho coincide con publicaciones revisadas como la de Chen y colaboradores o Arenere y colaboradores(186)(67) en el caso de AR y de Braun y colaboradores(133)(134) en el caso de EA.

La principal causa de suspensión del tratamiento en ambas patologías fue el fallo secundario. Entendemos por fallo secundario la pérdida de respuesta con el tiempo(152)(153)(187). Hyrich y colaboradores(188) estudiaron una cohorte de pacientes con AR de forma prospectiva y después de 15 meses de seguimiento, 841 pacientes suspendieron el tratamiento debido a ineficacia y 1.023 por toxicidad.

Especialmente en el caso de IFX, podemos pensar que la causa de pérdida de respuesta con el tiempo es la generación de anticuerpos frente a IFX(19)(189)(190).

Si comparamos esta información con la que aparece descrita en FT, existen diferencias puesto que los principales motivos de suspensión en esta última son las reacciones adversas, fundamentalmente infecciones y reacciones en el lugar de inyección.

#### **7.4. OPTIMIZACIÓN DE LA DOSIS DE FÁRMACOS BIOLÓGICOS**

En el caso de AR, los pacientes en tratamiento con ETN a dosis según ficha técnica son equiparables a los pacientes con dosis desescalada (49,38% vs 46,91%). Para ADA, difieren más estos porcentajes (57,53% vs 32,88%). En el caso de IFX, la mayor parte de los pacientes presentan dosis superiores a las de FT (75,41%). Esta práctica observada con IFX (periodo de estudio 2006-2010), no se corresponde con la práctica clínica habitual actualmente puesto que ante la falta de respuesta de IFX a dosis de ficha técnica, se cambia a otro anti TNF en lugar de escalar la dosis.

Los pacientes de EA en tratamiento con ETN, desescalan dosis en un 41,67%, es decir, prácticamente el mismo número de pacientes permanece en dosis desescalada y en dosis según ficha técnica. En el caso de ADA, un 28,57% de pacientes disminuye dosis y en IFX a diferencia de lo que ocurría en AR, un 31,15% de pacientes utilizan dosis inferiores a las descritas en ficha técnica.

En la práctica clínica diaria de los reumatólogos de nuestro estudio, se produce la optimización de la terapia biológica en mayor medida que en el caso de Sangrador y colaboradores(147).

En nuestro estudio, existe un porcentaje de pacientes con desescalado de dosis y valores de DAS28 y BASDAI elevados, es decir, pacientes clasificados como con mal control clínico. La mayoría de estos pacientes pueden presentar un daño radiológico crónico que puede causar un incremento del DAS28 y BASDAI pero no presentar actividad clínica reciente. Esto es solo una hipótesis que no ha sido confirmada.

La primera descripción en la literatura en reumatología de la disminución de dosis de agentes biológicos data de 2002, aunque recientemente estos autores han argumentado que existe un sobretratamiento en algunos pacientes en los que se podría disminuir la

dosis y obtener el mismo beneficio clínico(191). Se puede por ello destacar la utilidad que puede suponer para el clínico la monitorización de los niveles de fármacos biológicos.

El porcentaje de pacientes del estudio que alcanzaron el objetivo terapéutico en AR, fue similar en los tres grupos de tratamiento (67,1% con ADA, 65,4% con ETN y 62,3% con IFX). Sin embargo, los cambios de dosis comparados con la dosis de ficha técnica fueron diferentes en cada grupo de tratamiento. La dosis necesaria para alcanzar el objetivo terapéutico fue de 97,71% para ADA y 77,40% para ETN, pero un 134,50% para IFX.

Asimismo, el porcentaje de pacientes que alcanzan el objetivo terapéutico en EA, fue similar también en los tres grupos de tratamiento (60% con ADA, 60,5% con ETN y 58,3% con IFX). La dosis necesaria para alcanzar el objetivo terapéutico fue de 92,9% para ADA y 88,8% para ETN, pero un 102,0% para IFX.

En el caso de AR, el estudio PRESERVE demuestra que la mayoría de pacientes que mantienen baja actividad de enfermedad no presentan diferencias entre los que utilizan dosis reducida o dosis según ficha técnica(192). Sin embargo, el porcentaje de pacientes con control clínico sí que se reduce considerablemente al retirar el fármaco biológico.

En cuanto a la EA, está en marcha un estudio nacional de reducción de dosis con antagonistas del TNF (estudio REDES)(193), existiendo estudios donde se demuestra que la optimización de los anti TNF es efectiva para mantener la remisión(194)(125).

En nuestro caso, etanercept presenta un mayor número de pacientes optimizados, tanto en el caso de AR como de EA, mostrando además una pauta de espaciamiento también superior. Esta práctica difiere de la obtenida en el estudio de Sangrador et al, donde es adalimumab el que mayor número de pacientes y pauta de espaciamiento obtiene(147).

Inciarte-Mundo y colaboradores en su estudio de reducción de dosis de terapias biológicas(183) obtienen que prácticamente la mitad de los pacientes del estudio se encuentran con dosis reducida, siendo los biológicos más utilizados a estas dosis: etanercept, adalimumab y tocilizumab.

Infliximab es el fármaco con mayor número de pacientes en dosis incrementadas, coincidiendo con el estudio de Ariza y colaboradores(195) o con el de Ogale y colaboradores(165).

En 4628 pacientes con AR, el incremento o intensificación de dosis fue más frecuente con IFX que con ADA y ETN(163). Como se ha demostrado en otros estudios, diferencias en la

intensificación de la dosis no se relacionan con diferencias en el grado de mejoría clínica(167).

### **7.5. PERSISTENCIA O SUPERVIVENCIA DE LOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS EN EA**

Respecto a la persistencia de los tratamientos biológicos en el tiempo, estudios recientes basados en los registros nacionales de pacientes con AR y EA en terapia biológica han comunicado menores tasas de discontinuación con ETN que con ADA e IFX(196)(197), hecho que concuerda con los resultados obtenidos en nuestro estudio para EA.

La farmacocinética de los tres anti TNF es diferente, en concreto, la semivida de eliminación de ETN es menor y la formación de anticuerpos neutralizantes es poco frecuente(38).

En nuestro estudio en pacientes con EA, el tratamiento con ETN mostró mayor supervivencia que el resto de los anti TNF estudiados, siendo esta diferencia estadísticamente significativa en el caso de ETN vs IFX.

En BIOBADASER se describe mayor supervivencia de los anti TNF en los pacientes con EA en comparación con AR (33% menos de probabilidad de discontinuar el tratamiento), aunque el registro checo solo incluye a los pacientes que recibieron TB por primera vez(185). En este artículo de Carmona y colaboradores, se pone de manifiesto que en los pacientes con EA, el ratio de efectos adversos con IFX fue mayor que con ETN. Esto se puede explicar porque existen más pacientes tratados con IFX y con mayor periodo de seguimiento. Otro estudio de Heiberg y colaboradores también describe mayor supervivencia de los anti TNF en EA y artritis psoriásica comparados con AR(198).

La disminución de la supervivencia con el tiempo puede explicarse por la generación de anticuerpos que parecen asociarse a bajas concentraciones de IFX en suero y parecen relacionarse con una duración corta de la respuesta después de dosis repetidas del mismo. La administración concomitante de MTX parece reducir la formación de estos anticuerpos. En un estudio observacional(199) de 4 años de duración, obtienen una supervivencia para IFX a los 4 años de tratamiento de 77,9%, ligeramente inferior a la obtenida en nuestro estudio (84,7%).

DANBIO (Danish nationwide rheumatological database) registra pacientes tratados con biológicos y otros FAME y en ella se han asociado variables o predictores de respuesta y de persistencia del fármaco en el tiempo. Los pacientes de sexo masculino y PCR>14 mg/l

se asocian con una continuación de tratamiento en el tiempo, mientras que la edad joven, un bajo valor de BASFI y niveles de PCR basales altos aparecen como buenos predictores de respuesta al tratamiento. Se analizaron 842 pacientes con EA y el tratamiento fue bien tolerado. La suspensión del tratamiento es más frecuente por pérdida de eficacia que por la aparición de efectos adversos(105).

## 7.6. ANÁLISIS ECONÓMICO

El conocimiento del impacto económico generado por los diferentes problemas de salud resulta importante debido a que los recursos disponibles son limitados y es necesario diseñar estrategias para el uso eficiente de los mismos.

Desde el punto de vista farmacoeconómico, en la actualidad se emplean frecuentemente los análisis coste-efectividad de los nuevos medicamentos y/o tecnologías sanitarias para poder tomar decisiones sobre su precio, financiación e inclusión en las guías farmacoterapéuticas de los hospitales.

Nuestro estudio demuestra diferencias significativas entre los costes obtenidos según la práctica clínica habitual y los costes teóricos que son los que se suelen tener en cuenta en el momento de elegir la terapia más eficiente. Este estudio muestra que es posible reducir los costes del tratamiento de la AR y EA con un bajo grado de actividad de la enfermedad.

La mayoría de estudios farmacoeconómicos publicados son estudios coste-utilidad, son estudios basados en AVAC o años de vida ajustados por calidad de vida (QALY o quality-adjusted life year) en AR(200) y EA(201)(202)(203)(204). Por otro lado, el estudio de Barra y colaboradores(205) evalúan el coste-efectividad utilizando el cuestionario HAQ (Health Assessment Questionnaire), obteniendo una efectividad similar de los anti TNF para AR y EA. Este estudio por el contrario, es un estudio de coste-efectividad de tres tratamientos biológicos. Para intentar minimizar el error aleatorio y que el muestreo fuera lo más fiable posible no se estudiaron otros tratamientos porque cuando se inició el estudio no existía suficiente tamaño muestral.

### Artritis reumatoide

En un estudio reciente, los costes estimados por paciente y año de tratamiento con fármacos tales como ETN, ADA e IFX ascendían a 12.313 €, 13.367 € y 10.966 € respectivamente(206).

En el estudio PRAXIS(157) se puso de manifiesto los importantes ahorros económicos que podría suponer la utilización de alternativas igual de eficaces pero con unos costes de

adquisición menores, es decir, el uso de ETN en lugar de otros anti TNF como IFX y ADA. En esta línea se han publicado resultados que al igual que los obtenidos en nuestro estudio, apoyan el estudio PRAXIS(146)(186), sin embargo, otros estudios obtienen mejor perfil de coste-efectividad para ADA(207)(208).

El estudio PRAXIS determinó que la utilización de ETN en el tratamiento de la AR supuso ahorros semestrales por paciente de 906,68 €, en nuestro caso, ligeramente superior (1.150 € al semestre aproximadamente).

Las conclusiones arrojadas por los estudios publicados se basan en la efectividad de los tres tratamientos en general(209)(210)(211). Los estudios que comparan los tres tratamientos concluyen que el coste de infliximab es superior a adalimumab y a su vez este superior a etanercept(159)(212)(213), estas conclusiones coinciden con las de nuestro estudio. Sin embargo, el estudio de González Álvarez y colaboradores no observa diferencias en el coste-efectividad entre los tres anti TNF, siendo el coste medio por paciente al año para ADA de 935 € ( $p > 0,05$ ) más al año que si el mismo paciente fuera tratado con ETN (179).

De acuerdo con los resultados de este y otros estudios(157), el tratamiento de la AR con etanercept puede reducir los costes sanitarios hospitalarios, en comparación con infliximab y adalimumab. No obstante, estos resultados deberían confirmarse en un ensayo clínico pragmático aleatorizado, en el que se comparen eficacia, tolerancia y utilización de recursos sanitarios con los tres modificadores biológicos de la enfermedad.

#### *Espondilitis anquilosante*

El estudio de McLeod(130) demuestra efectividad clínica y estadística de los tres anti TNF en base a los valores de ASAS, BASDAI y BASFI. No realizaron comparaciones indirectas por lo que concluyen que las comparaciones son limitadas y no se determinan diferencias de efectividad entre los tres.

A diferencia de la AR, en EA, el coste-efectividad de ETN y ADA era significativamente inferior respecto a IFX, mientras que en AR, ETN obtuvo la significación estadística.

Estudios recientes llevados a cabo en Estados Unidos en pacientes que utilizan anti TNF para AR, artritis psoriásica y EA, obtienen que la terapia anti TNF de menor coste por paciente y año es ETN frente a ADA e IFX, siendo estos últimos un 18% y un 57% más costosos que el primero(167)(213).

En el análisis farmacoeconómico sólo se incluyen costes directos de adquisición y no se incluyen costes indirectos que puedan surgir durante el tratamiento (bajas laborales,

desplazamientos al hospital, pérdidas de productividad, etc.). Según el estudio de Malhan y colaboradores, el coste de la pérdida de productividad es superior al de los costes médicos. Estos costes indirectos suponen un 70% y un 66% del total de los costes en pacientes con AR y EA respectivamente.

En España, al igual que en la mayoría de países, no existe un valor umbral oficial del coste por unidad adicional de efectividad que sea capaz de reflejar la disponibilidad a pagar de la sociedad, por lo que algunos estudios proponen valores para este umbral debiendo situarse entre los 9.000 € - 38.000 € o los 30.000 € - 45.000 €

No obstante los resultados demuestran los valores de efectividad y eficiencia obtenidos en la práctica clínica y reflejan la necesidad de llevar a cabo nuevos estudios(214) que comparen directamente todos los fármacos biológicos comercializados en el tratamiento de la AR y EA en la práctica clínica habitual. No existe suficiente evidencia para determinar qué régimen debería ser usado preferentemente en primera línea de tratamiento(215).

Además de la estrategia de optimización de dosis, podrían adoptarse otras nuevas que permitan compartir los riesgos o incertidumbres entre el financiador y la industria farmacéutica, como los llamados Acuerdos de Riesgo Compartido, destacando los vinculados a resultados en salud (iniciativas poco implantadas en el marco del Sistema Nacional de Salud).

## 7.7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- No se incluyeron el resto de biológicos comercializados por no contar con una muestra suficiente de pacientes para alcanzar la potencia deseada y porque la aprobación de comercialización del cuarto anti-TNF (certolizumab pegilado), fue posterior al inicio del estudio. Se deberían tener en cuenta para estudios posteriores.
- Los datos corresponden a resultados obtenidos en dos hospitales públicos de la Comunidad de Madrid, con lo que los datos podrían ser no significativos.
- El parámetro de efectividad se midió en el caso de AR a través del DAS28. Se podría haber obtenido información adicional a través de herramientas como el cuestionario: "Health Assessment Questionnaire (HAQ)", factor reumatoide (FR) o la determinación de anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado (anti-CCP). En el caso de EA, se utilizó la medida de BASDAI como parámetro de efectividad pero no se registraron cuestionarios como el "Ankylising Spondylitis Quality of Life questionnaire" (ASQOL), índice ASDAS.
- En el cálculo de los costes, se han tenido en cuenta los costes indirectos derivados de la administración de infliximab en Hospital de Día.

- En la recogida de datos no se pudieron registrar las causas de finalización de tratamiento en la mayoría de los casos por no estar descritas en la historia clínica.

## **8. CONCLUSIONES**



## 8. CONCLUSIONES

1. La mayoría de los pacientes utilizaron para el tratamiento de la enfermedad metotrexato anteriormente al uso de un anti-TNF. En las condiciones de uso reales en estos dos hospitales, se observan diferencias significativas entre las dosis de tratamiento utilizadas y las recomendadas en FT en los pacientes. En la práctica clínica habitual, los tres tratamientos son efectivos, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos.
2. Respecto a la utilización de pautas desintensificadas, adalimumumab y etanercept consiguen un buen control clínico de los pacientes con estas pautas, siendo mayor en el caso de etanercept (prácticamente el mismo número de pacientes permanecen en pauta desintensificada y en pauta estándar). En el caso de infliximab existe un elevado número de pacientes con pautas intensificadas y un bajo número de pacientes con pautas desintensificadas y buen control clínico.
3. Las diferencias en la dosificación repercuten directamente en los costes asociados al uso de los diferentes anti-TNF y por tanto en su eficiencia. Medir la misma en la práctica real constituye una herramienta importante para la optimización y el uso racional de estas terapias. ETN permite en mayor medida el desescalado de dosis, constituyendo la opción más coste-efectiva según nuestra práctica clínica.
4. Las características sociodemográficas de los pacientes de estudio indican que son pacientes con una edad media de 60,7 años y que la prevalencia de AR en mujeres es superior al 75%. En cuanto a los tres grupos de tratamiento con anti-TNF para la AR no existían diferencias significativas en cuanto a las características sociodemográficas.
5. El DAS28 medio de los pacientes al inicio del estudio indica una actividad de la enfermedad moderada con una evolución media de aproximadamente 13 años, siendo el 76,64% precoces desde el inicio de la aparición de sus síntomas hasta el diagnóstico de su enfermedad. No existieron diferencias significativas para los tres anti-TNF.
6. Las características sociodemográficas de los pacientes del estudio indican que son pacientes con una edad media de 42,9 años y que la prevalencia de EA en varones es superior al 75%. En cuanto a los tres grupos de tratamiento con anti TNF para la EA, no existen diferencias en las características sociodemográficas.

7. El BASDAI medio inicial indica que los pacientes están limitados funcionalmente y presentan una enfermedad activa. El tiempo medio de evolución de la enfermedad es aproximadamente de 10 años. 76% de pacientes fueron precoces desde el inicio de la aparición de sus síntomas hasta el diagnóstico de su enfermedad. No existieron diferencias significativas entre los tres grupos.
  
8. Más de un 95% de los pacientes en tratamiento con etanercept y adalimumab se mantienen en dosis de FT o desintensificados durante los cuatro años del estudio. Hasta un 15,3% de pacientes en tratamiento con infliximab incrementaron la dosis por encima de FT durante los cuatro años de seguimiento.

## **9. BIBLIOGRAFÍA**



## 9. **BIBLIOGRAFÍA**

1. Galdo Fernandez F. Manual SER de las enfermedades reumáticas. Concepto y clasificación de las enfermedades reumáticas. 2008. p. 3–6.
2. Martínez-Tutor M. Evaluación económica de la centralización de mezclas intravenosas. *Farm Hosp.* 2006;30(6):351–8.
3. Mato G. Uso de medicamentos: una modalidad de ahorro. Unidades de mezclas intravenosas. *Arch.argent.pediatr.* 2002;100(3):258–61.
4. Borrás Almenar C, Pérez Peiró C, Jiménez Torres N V. Unidades de terapia intravenosa. Mezclas intravenosas y nutrición artificial. 1999. p. 34–61.
5. Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. *Boletín Of del Estado.* 2007;7 de novie(267):45652–98.
6. Circular 12/91, de 17 de abril, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Prosereme 5.
7. Manual de indicadores de farmacia 2013. Dirección General de Gestión Económica y de Compras de Productos Farmacéuticos y Sanitarios. Servicio Madrileño de Salud. 2013;Madrid.
8. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. 2006;28122–65.
9. Ley 44/2003, de 21 de noviembre, de ordenación de las profesiones sanitarias. 2014;1–29.
10. Calvo M V, Alós M, Giráldez J, Inaraja MT, Navarro A, Nicolás J. Bases de la atención farmacéutica en Farmacia Hospitalaria. *Farm Hosp.* 2006;30(2):120–3.
11. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2001;358:903–11.
12. Loza E, Jover JA, Rodríguez-Rodríguez L, Carmona L, Group ES. Observed and expected frequency of comorbid chronic diseases in rheumatic patients. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:418–21.

13. 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)*. 2008 Jul;47(7):1088–92.
14. Chen Y, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W, et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. 2006;10(42).
15. Gómez A. Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide. *Reum Clin*. 2011;6(S3):S33–7.
16. Guía de práctica clínica para el manejo de la artritis reumatoide en España. 2011;(Diciembre). Available from: [www.ser.es](http://www.ser.es)
17. Halla JT, Fallahi S, Hardin JG. Small joint involvement: a systematic roentgenographic study in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1986;45:327–30.
18. Lehtinen JT, Kaarela K, Belt EA, Kautiainen HJ, Kauppi MJ, Lehto MU. Relation of glenohumeral and acromioclavicular joint destruction in rheumatoid shoulder . A 15 year follow up study. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:158–60.
19. Agarwal SK. Biologic agents in rheumatoid arthritis: an update for managed care professionals. *J Manag Care Pharm*. 2011;17(9 Suppl B):S14–8.
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*. 2008 Jun 15;59(6):762–84.
21. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun;69(6):964–75.
22. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:631–7.

23. Cardiel MH. Estrategia « treat to target » en la artritis reumatoide : beneficios reales. *Reum Clin* [Internet]. SEGO; 2013;9(2):101–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2012.04.004>
24. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology Recommendations for the Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Biologic Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis care Res*. 2012 May 2;64(5):625–39.
25. Blanco FJ, Ballina J, Carbonell J, Martín-Mola E, Tornero J, Ramírez E, et al. Estudio descriptivo de la utilización de los FAMES en los pacientes con artritis reumatoide o artritis persistente que inician tratamiento farmacológico en España. (Estudio FIRST). *Reumatol Clin*. 2011;7(2):88–93.
26. Möttönen T, Hannonen P, Leirisalo-repo M, Nissilä M, Kautiainen H, Korpela M. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis : a randomised trial. *Lancet*. 1999;353:1568–73.
27. Tornero Molina J, Sanmartí Sala R, Rodríguez Valverde V, Martín Mola E, Marengo de la Fuente JL, González Álvaro I, 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.
28. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis ( the TICORA study ) : a single-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364:263–9.
29. Goekoop-Ruiterman Y, de Vries-Bouwstra J, Allaart CF, Zeben D Van, Kerstens PJSM, Hazes JMW, et al. Clinical and Radiographic Outcomes of Four Different Treatment Strategies in Patients With Early Rheumatoid Arthritis ( the BeSt Study ). A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(11):3381–90.
30. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2007;370:1861–74.
31. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jul;68(7):1105–12.

32. Visser K, Katchamart W, Loza E, Martinez-Lopez, JA, Salliot C, Trudeau J, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jul;68(7):1086–93.
33. Hornung N, Ellingsen T, Stengaard-Pedersen K, Poulsen JH. Folate, homocysteine, and cobalamin status in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate, and the effect of low dose folic acid supplement. *J Rheumatol*. 2004;31 (12):2374–81.
34. Jain R, Lipsky PE. Treatment of rheumatoid arthritis. *Med clin North Am*. 1997;81:57.
35. García-Magallón B, Silva-Fernández L, Andreu-Sánchez L. Actualización del uso de los glucocorticoides en la artritis reumatoide. *Reum Clin*. 2014;9(5):297–302.
36. Winthrop KL, Siegel JN, Jereb J, Taylor Z, Iademarco MF. Tuberculosis associated with therapy against tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum*. 2005 Oct;52(10):2968–74.
37. Tornero J, Sanmartí R, Rodríguez V, Martín E, Marengo JL, González I, et al. Update of the Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the management of biologic therapies in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin*. 2012;6(1):23–36.
38. Enbrel. Ficha técnica. [Último acceso noviembre 2014] [Internet]. Available from: [www.agemed.es](http://www.agemed.es)
39. Remicade. Ficha técnica. [Último acceso noviembre 2014] [Internet]. Available from: [www.agemed.es](http://www.agemed.es)
40. Humira. Ficha técnica. [Último acceso noviembre 2014] [Internet]. Available from: [www.agemed.es](http://www.agemed.es)
41. Cimzia. Ficha técnica. [Último acceso noviembre 2014] [Internet]. Available from: [www.agemed.es](http://www.agemed.es)
42. Simponi. Ficha técnica. [Último acceso noviembre 2014] [Internet]. Available from: [www.agemed.es](http://www.agemed.es)

43. Kineret. Ficha técnica. [Último acceso noviembre 2014] [Internet]. Available from: [www.agemed.es](http://www.agemed.es)
44. Mabthera. Ficha técnica. [Último acceso noviembre 2014] [Internet]. Available from: [www.agemed.es](http://www.agemed.es)
45. Orencia. Ficha técnica. [Último acceso noviembre 2014] [Internet]. Available from: [www.agemed.es](http://www.agemed.es)
46. Roactemra. Ficha técnica. [Último acceso noviembre 2014] [Internet]. Available from: [www.agemed.es](http://www.agemed.es)
47. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48(1):35–45.
48. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med.* 1999;340(4):253–9.
49. Lipsky PE, Van der Heijde DMFM, St. Clair E, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2000;343(22):1594–602.
50. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tresser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2000;343(22):1586–93.
51. St. Clair E, Van Der Heijde MFM, Smolen JS, Maini RN, Clair EWS, Bathon JM, et al. Combination of Infliximab and Methotrexate Therapy for Early Rheumatoid Arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50(11):3432–43.
52. Escudero-Vilaplana V, Ramírez-Herraiz E, Trovato-López N, Alañón-Plaza E, Bellini M, Herranz-Alonso A, et al. Influence on Effectiveness of Early Treatment with Anti-TNF Therapy in Rheumatoid Arthritis. *J Pharm Pharm Sci.* 2012;15(2):355–60.

53. Van Vollenhoven RF. Switching between anti-tumour necrosis factors: trying to get a handle on a complex issue. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jul;66(7):849–51.
54. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewé R, Matteson ER, Wollenhaupt J, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet*. 2009 Jul 18;374(9685):210–21.
55. Furst DE, Gaylis N, Bray V, Olech E, Yocum D, Ritter J, et al. Open-label, pilot protocol of patients with rheumatoid arthritis who switch to infliximab after an incomplete response to etanercept: the opposite study. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jul;66(7):893–9.
56. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons D, Silman A. 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*. 2007 Jan;56(1):13–20.
57. Karlsson JA, Kristensen LE, Kapetanovic MC, Gülfe A, Saxne T, Geborek P. Treatment response to a second or third TNF-inhibitor in RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Apr;47(4):507–13.
58. Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jan;68(1):25–32.
59. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, et al. The Efficacy and Safety of Rituximab in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Despite Methotrexate Treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54(5):1390–400.
60. Tak PP, Rigby WF, Peterfy CG, Vollenhoven RF Van, Stohl W, Hessey E, et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:39–46.

61. Genovese MC, Becker J-C, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et al. Abatacept for Rheumatoid Arthritis Refractory to Tumor Necrosis Factor alpha inhibition. *N Engl J Med*. 2005;353:1114–23.
62. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis ( OPTION study ): a double-blind , placebo-controlled , randomised trial. *Lancet*. 2008;371:987–97.
63. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, Silva NA, Alecock E, et al. Interleukin-6 Receptor Inhibition With Tocilizumab Reduces Disease Activity in Rheumatoid Arthritis With Inadequate Response to Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: The Tocilizumab in Combination With Traditional Disease-Modifying Antirheumatic Drug The. *Arthritis Rheum*. 2008;58(10):2968–80.
64. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, Vollenhoven R Van, Sanchez A, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals : results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1516–23.
65. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Siri DA, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis : the AMBITION study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:88–96.
66. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J, et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate ( SATORI ): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition. *Mod Rheumatol*. 2009;19:12–9.
67. Arenere M, Manero FJ, Carrera P, Navarro H, Pecondón A, Rabanaque MJ. Estudio comparativo de efectividad de los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa en la artritis reumatoide establecida. *Med Clin (Barc)*. 2010 May 22;134(15):665–70.
68. Collantes E, Zarco P, Muñoz E, Juanola X, Mulero J, Fernández-Sueiro JL, et al. Disease pattern of spondyloarthropathies in Spain: description of the first national

- registry (REGISPONSER) extended report. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Aug;46(8):1309–15.
69. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007;369:1379–90.
70. Collantes Estévez E, Escudero Contreras A, Pérez Guijo VC. Espondiloartritis anquilosante. Etiopatogenia, diagnóstico, diagnóstico diferencial, tratamiento actual y perspectivas futuras. *Reumatología*. 2001;106–36.
71. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum*. 1998 Jan;41(1):58–67.
72. Cruyssen B Vander, Ribbens C, Boonen A, Mielants H, Vlam K De, Lenaerts J, et al. The epidemiology of ankylosing spondylitis and the commencement of anti-TNF therapy in daily rheumatology practice. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1072–7.
73. Khan MA. HLA-B27 and its subtypes in world populations. *Curr Opin Rheumatol*. 1995;7 (4):263–9.
74. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum*. 2008 Jan;58(1):15–25.
75. Reveille JD, Hirsch R, Dillon CF, Carroll MD, Weisman MH. The prevalence of HLA-B27 in the US: data from the US National Health and Nutrition Examination Survey, 2009. *Arthritis Rheum*. 2012 May;64(5):1407–11.
76. Guillemin F, Briançon S, Pourel J, Gaucher A. Long-term disability and prolonged sick leaves as outcome measurements in ankylosing spondylitis: possible predictive factors. *Arthritis Rheum*. 1990;33(7):1001–6.
77. Braun J, Pincus T. Mortality , course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20:S16–22.
78. Rojas-Vargas M, Munoz Gomariz E, Escudero A, Font P, Zarco P, Mun E, et al. First signs and symptoms of spondyloarthritis - data from an inception cohort with a disease course of two years or less ( REGISPONSER-. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(February):404–9.

79. Ariza-Ariza R, Hernández-Cruz B, Collantes E, Batlle E, Fernández-Sueiro JL, Gratacós J, et al. Work Disability in Patients with Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol*. 2009;36(11):2512–6.
80. Lee W, Reveille JD, Weisman MH. Women With Ankylosing Spondylitis : A Review. *Arthritis Rheum*. 2008;59(3):449–54.
81. Østensen M, Fuhrer L, Mathieu R, Seitz M, Villiger P. A prospective study of pregnant patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis using validated clinical instruments. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1212–8.
82. Sieper J, Heijde D Van Der, Landewe R, Brandt J, Dijkmans B, Dougados M, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain : a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society ( ASAS ). *Ann Rheum Dis*. 2009;68:784–8.
83. Van der Cruyssen B, Muñoz-Gomariz E, Font P, Mulero J, Vlam K De, Boonen A, et al. Hip involvement in ankylosing spondylitis : epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:73–81.
84. Ramos-Remus C, Major P, Gomez-Vargas A, Petrikowski G, Hernandez-Chavez A, Gonzalez-Marin E, et al. Temporomandibular joint osseous morphology in a consecutive sample of ankylosing spondylitis patients. *Ann Rheum Dis*. 1997;56:103–7.
85. Godfrin B, Zabraniecki L, Lamboley V, Bertrand-Latour F, Sans N, Fournié B. Spondyloarthropathy with enthesal pain . A prospective study in 33 patients. *Jt Bone Spine*. 2004;71:557–62.
86. Maksymowych WP, Chou C-T, Russell AS. Matching prevalence of peripheral arthritis and acute anterior uveitis in individuals with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1995;54:128–30.
87. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies : a systematic literature review. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:955–9.
88. Guly CM, Forrester J V. Investigation and management of uveitis. *Br Med J*. 2010;341:821–6.

89. Gratacós J, Collado A, Pons F, Osaba M, Sanmartí R, Roqué M, et al. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: a followup study. *Arthritis Rheum.* 1999;42(11):2319–24.
90. Vosse D, Landewe R, Heijde D Van Der, Linden S Van Der, Staa T Van, Geusens P. Ankylosing spondylitis and the risk of fracture: results from a large primary care-based nested case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1839–42.
91. Mundwiler M, Siddique K, Dym J, Perri B, Weisman MH. Complications of the spine in ankylosing spondylitis with a focus on deformity correction. *Neurosurgery Focus.* 2008;24:1–9.
92. Mathieu S, Gossec L, Dougados M, Soubrier M. Cardiovascular Profile in Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis care Res.* 2011;63(4):557–63.
93. Feltelius N, Hedenstrom H, Hillerdal G, Hallgren R. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1986;45:736–40.
94. Lai KARN, Li PKT, Hawkins B, Lai FM. IgA nephropathy associated with ankylosing spondylitis: occurrence in women as well as in men. *Ann Rheum Dis.* 1989;48:435–7.
95. Montenegro V, Monteiro R. Elevation of serum IgA in spondyloarthropathies and IgA nephropathy and its pathogenic role. *Curr Med Res Opin.* 1999;11:265–72.
96. Leirisalo-Repo M, Turunen U, Stenman S, Helenius P, Seppälä K. High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1994;37:23–31.
97. Shiboski S, Shiboski C, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. American College of Rheumatology Classification Criteria for Sjögren's Syndrome: A Data-Driven, Expert Consensus Approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Cohort. *Arthritis care Res.* 2012;64(4):475–87.
98. Goei H, Steven M, Van der Linden S, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a comparison of the Rome, New York and modified New York criteria in patients with a positive clinical history screening test for ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol.* 1985;24:242–9.

99. Braun J, Van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70(6):896–904.
100. Kennedy L, Edmunds L, Calin A. The natural history of ankylosing spondylitis. Does it burn out? *J Rheumatol*. 1993;20:688–92.
101. Lehtinen K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1993 Mar;52(3):174–6.
102. Askling J, Klareskog L, Blomqvist P, Forged M, Feltelius N. Risk for malignant lymphoma in ankylosing spondylitis: a nationwide Swedish case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2006 Sep;65(9):1184–7.
103. Vastesaeger N, van der Heijde D, Inman RD, Wang Y, Deodhar A, Hsu B, et al. Predicting the outcome of ankylosing spondylitis therapy. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70(6):973–81.
104. Lord P a C, Farragher TM, Lunt M, Watson KD, Symmons DPM, Hyrich KL. Predictors of response to anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Mar;49(3):563–70.
105. Grintborg B, Ostergaard M, Krogh NS, Dreyer L, Kristensen HL, Hetland ML. Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2010 Nov;69(11):2002–8.
106. Juanola Roura X, Zarco Montejó P, Sanz Sanz J, Muñoz Fernández S, Mulero Mendoza J, Linares Ferrando LF, et al. Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la espondilitis anquilosante y otras espondiloartritis, excepto la artritis psoriásica. *Reumatol Clin*. 2011;7(2):113–23.
107. Passalent LA. Physiotherapy for ankylosing spondylitis: evidence and application. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(2):142–7.

108. Spadaro A, De Luca T, Massimiani MP, Ceccarelli F, Ricciari V, Valesini G. Occupational therapy in ankylosing spondylitis: Short-term prospective study in patients treated with anti-TNF-alpha drugs. *Jt Bone Spine*. 2008;75:29–33.
109. Song IH, Poddubnyy D, Rudwaleit M, Sieper J. Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum*. 2008 Apr;58(4):929–38.
110. Sidiropoulos PI, Hatemi G, Song I-H, Avouac J, Collantes E, Hamuryudan V, et al. Evidence-based recommendations for the management of ankylosing spondylitis: systematic literature search of the 3E Initiative in Rheumatology involving a broad panel of experts and practising rheumatologists. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Mar;47(3):355–61.
111. Liliang P, Lu K, Weng H, Liang C, Tsai Y-D, Chen H-J. The Therapeutic Efficacy of Sacroiliac Joint Blocks With Triamcinolone Acetonide in the Treatment of Sacroiliac Joint Dysfunction Without Spondyloarthropathy. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009;34(9):896–900.
112. Chen J, Liu C. Is sulfasalazine effective in ankylosing spondylitis? A systematic review of randomized controlled trials. *J Rheumatol*. 2006;33:722–31.
113. Braun J, Zochling J, Baraliakos X, Alten R, Burmester G, Grasedyck K, et al. Efficacy of sulfasalazine in patients with inflammatory back pain due to undifferentiated spondyloarthritis and early ankylosing spondylitis: a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1147–53.
114. Braun J, Horst-Bruinsma IE Van Der, Huang F, Burgos-Vargas R, Vlahos B, Koenig AS, et al. Clinical Efficacy and Safety of Etanercept Versus Sulfasalazine in Patients With Ankylosing Spondylitis. A randomized, Double-Blind Trial. *Arthritis Rheum*. 2011;63(6):1543–51.
115. Michel F, Navellou J, Ferraud D, Toussirot E, Wendling D. DRESS syndrome in a patient on sulfasalazine for rheumatoid arthritis. *Jt Bone Spine*. 2005;72:82–5.
116. González López L, García González A, Vázquez del Mercado M, Muñoz Valle J, Gámez Nava J. Efficacy of Methotrexate in Ankylosing Spondylitis: A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Trial. *J Rheumatol*. 2004;31:1568–74.

117. Imokawa S, Colby T V, Leslie KO, Helmers RA. Methotrexate pneumonitis : review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J*. 2000;15:373–81.
118. Yazici Y, Sokka T, Kautiainen H, Swearingen C, Kulman I, Pincus T. Long term safety of methotrexate in routine clinical care: discontinuation is unusual and rarely the result of laboratory abnormalities. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:207–11.
119. Van Denderen J, Van der Paardt M, Nurmohamed M, De Ryck Y, Dijkmans B a C, Horst-Bruinsma IE Van Der. Double blind, randomised, placebo controlled study of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1761–4.
120. Shankaranarayana S, Barrett C, Kubler P. The safety of leflunomide. *Aust Prescr*. 2013;36(1):28–32.
121. Géher P, Gömör B. Repeated cyclosporine therapy of peripheral arthritis associated with ankylosing spondylitis. *Med Sci Monit*. 2001;7(1):105–7.
122. Cush JJ. Biological drug use: US perspectives on indications and monitoring. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:18–24.
123. Lamas S. Cellular mechanisms of vascular injury mediated by calcineurin inhibitors. *Kidney Int*. 2005;68:898–907.
124. Braun J, Pham T, Sieper J, Davis J, Van der Linden S, Dougados M et al. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:817–24.
125. Castro Villegas MDC, Escudero Contreras A, Miranda García MD, Collantes Estévez E. ¿Cómo optimizar la terapia anti TNFalfa en las espondiloartritis? *Reumatol Clin*. SEGO; 2012 Mar;8:S26–31.
126. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Mikkelsen K, Rødevand E, Koldingsnes W, et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):157–63.
127. Cantini F, Niccoli L, Benucci M, Chindamo D, Nannini C, Olivieri I, et al. Switching from infliximab to once-weekly administration of 50 mg etanercept in resistant or

- intolerant patients with ankylosing spondylitis: results of a fifty-four-week study. *Arthritis Rheum.* 2006 Oct 15;55(5):812–6.
128. Gomez-Reino JJ, Carmona L. Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. *Arthritis Res Ther.* 2006 Jan;8(1):R29.
129. Spadaro A, Punzi L, Marchesoni A, Lubrano E, Mathieu A, Cantini F, et al. Switching from infliximab or etanercept to adalimumab in resistant or intolerant patients with spondyloarthritis: a 4-year study. *Rheumatology (Oxford).* 2010 Jun;49(6):1107–11.
130. McLeod C, Bagust A, Boland A, Dagenais P, Dickson R, Dunder Y, et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2007 Aug;11(28):1–158.
131. Baraliakos X, Brandt J, Listing J, Haibel H, Sörensen H, Rudwaleit M, et al. Outcome of patients with active ankylosing spondylitis after two years of therapy with etanercept: clinical and magnetic resonance imaging data. *Arthritis Rheum.* 2005 Dec 15;53(6):856–63.
132. Van der Heijde D, Schiff MH, Sieper J, Kivitz a J, Wong RL, Kupper H, et al. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68(6):922–9.
133. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Fritz C, Alten R, Burmester G, et al. Persistent clinical efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor alpha therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 5 years: evidence for different types of response. *Ann Rheum Dis.* 2008 Mar;67(3):340–5.
134. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet.* 2002 Apr 6;359(9313):1187–93.
135. Van Den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, Herssens A, de Keyser F, Mielants H, et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) versus placebo in active spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 2002 Mar;46(3):755–65.

136. Collantes-Estevez E, Muñoz-Villanueva MC, Zarco P, Torre-Alonso JC, Gratacós J, González C, et al. Effectiveness of reducing infliximab dose interval in non-responder patients with refractory spondyloarthropathies. An open extension of a multicentre study. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Dec;44(12):1555–8.
137. Breban M, Ravaud P, Claudepierre P, Baron G, Henry Y-D, Hudry C, et al. Maintenance of infliximab treatment in ankylosing spondylitis: results of a one-year randomized controlled trial comparing systematic versus on-demand treatment. *Arthritis Rheum*. 2008 Jan;58(1):88–97.
138. Calin A, Dijkmans BAC, Emery P, Hakala M, Kalden J, Leirisalo-Repo M, et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2004 Dec;63(12):1594–600.
139. Song IH, Hermann K, Haibel H, Althoff CE, Listing J, Burmester GR. Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2011 Apr;70(4):590–6.
140. Braun J, McHugh N, Singh A, Wajdula JS, Sato R. Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50 mg once-weekly and 25 mg twice-weekly. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Jun;46(6):999–1004.
141. Lambert RGW, Salonen D, Rahman P, Inman RD, Wong RL, Einstein SG, et al. Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2007 Dec;56(12):4005–14.
142. Inman RD, Davis JC, Heijde D Van Der, Diekman L, Sieper J, Kim S II, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum*. 2008 Nov;58(11):3402–12.
143. Nóvoa Medina FJ, Francisco Hernández F. ¿Se puede suspender la medicación en los pacientes con artritis reumatoide en remisión? *Reumatol Clin*. 2014;8(1):39–41.

144. Gratacós Masmitjà J. Manejo del paciente con espondiloartritis anquilosante en remisión parcial con tratamiento biológico: ¿es posible suspender el tratamiento? *Reumatol Clin*. 2010 Mar;6S1:47–50.
145. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Res Ther*. 2005 Jan;7(3):R439–44.
146. Ramírez E, Escudero V, Alañón E, Trovato N, Herranz A, Morell A, et al. Efficiency of adalimumab , etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis patients : dosing patterns and effectiveness in daily clinical practice. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31:559–65.
147. Sangrador C, Soler E, Fernández M, Fernández-Llanio N, Maiques F, Castellano J. Optimización de la terapia biológica en patologías reumáticas : grado de adecuación a las recomendaciones actuales. *Rev OFIL*. 2014;24(1):10–6.
148. Cantini F, Niccoli L, Cassara E, Kaloudi O, Nannini C. Duration of remission after halving of the etanercept dose in patients with ankylosing spondylitis : a randomized , prospective , long-term , follow-up study. *Biologics*. 2013;7:1–6.
149. Van den Bemt BJF, den Broeder a a, Snijders GF, Hekster Y a, van Riel PLCM, Benraad B, et al. Sustained effect after lowering high-dose infliximab in patients with rheumatoid arthritis: a prospective dose titration study. *Ann Rheum Dis*. 2008 Dec;67(12):1697–701.
150. González-Álvaro I, Martínez-Fernández C, Dorantes-Calderón B, García-Vicuña R, Hernández-Cruz B, Herrero-Ambrosio A, et al. Spanish Rheumatology Society and Hospital Pharmacy Society Consensus on recommendations for biologics optimization in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Dec 19;doi: 10.1093/rheumatology/keu461.
151. Gómez Reino J, Loza E, Andreu JL, Balsa A, Batlle E, Cañete JD, et al. Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin*. 2011;7(5):284–98.
152. Corominas H, Sánchez-Eslava L, García G, Padró I, Aimarich C, González J, et al. Perfil de seguridad de las terapias biológicas intravenosas en una cohorte de

- pacientes con artritis reumatoide . Monitorización clínica por enfermería ( estudio Sebiol ). *Reumatol Clin*. 2013;9(2):80–4.
153. Pérez-Zafrilla B, Descalzo MÁ, Carmona L, Grupo de Estudio BIOBADASER. Reacciones adversas relacionadas con la administración de inhibidores del TNF . Análisis de un registro de terapias biológicas. *Reumatol Clin*. 2008;4(3):90–5.
154. Rudwaleit M, Van den Bosch F, Kron M, Kary S, Kupper H. Effectiveness and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis and history of anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Res Ther*. 2010 Jan;12(3):R117.
155. Haibel H, Sieper J. Editorial review: how early should ankylosing spondylitis be treated with a tumor necrosis factor-blocker? *Curr Opin Rheumatol*. 2010 Jul;22(4):388–92.
156. Ruiz-Montesinos MD, Hernández-Cruz B, Ariza-Ariza R, Carmona L, Ballina J, Navarro-Sarabia F, et al. Análisis de costes en una cohorte de enfermos con artritis reumatoide atendidos en área especializada de reumatología en España. 2005;1(4):193–9.
157. Rubio-Terrés C, Ordoñas J.P, Pla R, Martínez C, Sánchez M.J, Rosado M.A et al. Utilización y coste de los modificadores biológicos de la artritis reumatoide en España ( estudio PRAXIS ). *Farm Hosp*. 2007;31(2):78–92.
158. Gilbert TD, Smith D, Ollendorf DA. Patterns of use, dosing, and economic impact of biologic agent use in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2004 Oct 14;5(1):36.
159. Ollendorf DA, Klingman D, Hazard E, Ray S. Differences in annual medication costs and rates of dosage increase between tumor necrosis factor-antagonist therapies for rheumatoid arthritis in a managed care population. *Clin Ther*. Excerpta Medica Inc.; 2009 Apr;31(4):825–35.
160. Borah BJ, Huang X, Zarotsky V, Globe D. Trends in RA patients' adherence to subcutaneous anti-TNF therapies and costs. *Curr Med Res Opin*. 2009;25 (6):1365–77.

161. Carmona L, Gabriel R, Ballina F, Laffon A. EPISER 2000: Prevalencia de enfermedades reumáticas en la población española. Metodología, resultados del reclutamiento y características de la población. *Rev Esp Reum.* 2001;18–25.
162. Ariza-Ariza R, Hernández-Cruz B, Navarro-Sarabia F. Physical function and health-related quality of life of Spanish patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2003 Aug 15;49(4):483–7.
163. Harrison DJ, Huang X, Globe D. Dosing patterns and costs of tumor necrosis factor inhibitor use for rheumatoid arthritis. *Am J Heal Syst Pharm.* 2010 Aug;67(15):1281–7.
164. Moots RJ, Haraoui B, Matucci-Cerinic M, Van Riel PLCM, Kekow J, Schaeffer 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.* 2011;29(1):26–34.
165. Ogale S, Hitraya E, Henk HJ. Patterns of biologic agent utilization among patients with rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011 Jan;12:204.
166. Wong, B J, Cifaldi MA, Roy S, Skonieczny DC SS. Analysis of Drug and Administrative Costs Allowed by U.S Private and public third-party payers for 3 intravenous biologic agents for rheumatoid arthritis. *J Manag Care Pharm.* 2011;17(4):313–20.
167. Schabert VF, Watson C, Gandra SR, Goodmand S, Fox KM HD. Annual costs of tumor necrosis factor inhibitors using real-world data in a commercially insured population in the United States. *J Med Econ.* 2012;15 (2):264–75.
168. Carter CT, Changolkar AK SMR. Adalimumab, etanercept, and infliximab utilization patterns and drug costs among rheumatoid arthritis patients. *J Med Econ.* 2012;15 (2):332–9.
169. Lajas C, Abasolo L, Bellajdel B, Hernández-García C, Carmona L, Vargas E, et al. Costs and predictors of costs in rheumatoid arthritis: a prevalence-based study. *Arthritis Rheum.* 2003 Feb 15;49(1):64–70.

170. Kobelt G, Sobocki P, Mulero J, Gratacos J, Pocovi A, Collantes-estevez E. The Burden of Ankylosing Spondylitis in Spain. *Value Heal.* 2008;11(3):408–15.
171. Zink A, Strangfeld A, Schneider M, Herzer P, Hierse F, Stoyanova-Scholz M, et al. Effectiveness of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis in an observational cohort study: comparison of patients according to their eligibility for major randomized clinical trials. *Arthritis Rheum.* 2006 Nov;54(11):3399–407.
172. Tang B, Rahman M, Waters HC, Callegari P. Treatment persistence with adalimumab, etanercept, or infliximab in combination with methotrexate and the effects on health care costs in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Ther.* 2008 Jul;30(7):1375–84.
173. Puolakka K, Kautiainen H, Möttönen T, Hannonen P, Korpela M, Julkunen H, et al. Impact of initial aggressive drug treatment with a combination of disease-modifying antirheumatic drugs on the development of work disability in early rheumatoid arthritis: a five-year randomized followup trial. *Arthritis Rheum.* 2004 Jan;50(1):55–62.
174. Van der Kooij SM, Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Güler-Yüksel M, Zwinderman a H, Kerstens PJSM, et al. Drug-free remission, functioning and radiographic damage after 4 years of response-driven treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68(6):914–21.
175. Bathon JM, Cohen SB. The 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: where the rubber meets the road. *Arthritis Rheum.* 2008 Jun 15;59(6):757–9.
176. Schoels M, Wong J, Scott D, Zink A, Richards P, Landewé R, et al. Aspects of treatment options in rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jun;69(6):995–1003.
177. Knevel R, Schoels M, Huizinga TWJ, Aletaha D, Burmester GR, Combe B, et al. Current evidence for a strategic approach to the management of rheumatoid arthritis with disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing

- the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jun;69(6):987–94.
178. Ortega R, Font P, Castro MC, Calvo J, Zarco P, Almodóvar R, et al. Diferente expresión clínica de los pacientes con espondilitis anquilosante según el sexo en función del tiempo de evolución. Datos de REGISPONSER. *Reum Clin.* 2013;9(4):221–5.
179. González Álvarez A, Gómez Barrera M, Borrás Blasco J, Giner Serrer EJ. Adalimumab versus etanercept en el tratamiento de la artritis reumatoide: análisis coste-efectividad. *Farm Hosp.* 2013;37(4):286–94.
180. Schmitz S, Adams R, Walsh CD, Barry M, FitzGerald O. A mixed treatment comparison of the efficacy of anti-TNF agents in rheumatoid arthritis for methotrexate non-responders demonstrates differences between treatments: a Bayesian approach. *Ann Rheum Dis.* 2012 Feb;71(2):225–30.
181. Salliot C, Finckh A, Katchamart W, Lu Y, Sun Y, Bombardier C, et al. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumour necrosis factor agent: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2011 Feb;70(2):266–71.
182. Singh J a, Christensen R, Wells G a, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, et al. A network meta-analysis of randomized controlled trials of biologics for rheumatoid arthritis: a Cochrane overview. *CMAJ.* 2009 Nov 24;181(11):787–96.
183. Inciarte-Mundo J, Hernández MV, Rosario V, Ruiz-Esquide V, Cabrera-Villalba S, Ramírez J, et al. Reducción de dosis de terapias biológicas en enfermedades reumáticas: análisis descriptivo de 153 pacientes en condiciones de practica clínica. *Reumatol Clin.* 2013;10(1):10–6.
184. Carmona L, González R. Las espondilartritis en BIOBADASER. *Reum Clin.* 2005;(Supl 1):S12–5.
185. Carmona L, Gómez-Reino JJ, BIOBADASER Group. Survival of TNF antagonists in spondylarthritis is better than in rheumatoid arthritis. Data from the Spanish registry BIOBADASER. *Arthritis Res Ther.* 2006 Jan;8(3):R72.

186. Chen Y, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W, et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess*. 2006;10(42):1–229.
187. Rodríguez Lozano C. Seguridad de las terapias biológicas: nuevos datos de BIOBADASER. *Reumatol Clin*. 2011 Mar;6S3:S1–6.
188. 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* [Internet]. 2007 Jan [cited 2013 Aug 8];56(1):13–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17195186>
189. Agarwal SK, Maier AL, Chibnik LB, Coblyn JS, Fossel A, Lee R, et al. Pattern of infliximab utilization in rheumatoid arthritis patients at an academic medical center. *Arthritis Rheum*. 2005 Dec 15;53(6):872–8.
190. Pascual-Salcedo D, Plasencia C, Ramiro S, Nuño L, Bonilla G, Nagore D, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Aug;50(8):1445–52.
191. Van der Maas A, Kievit W, Van den Bemt BJF, Van den Hoogen FHJ, Van Riel PL, Den Broeder A a. Down-titration and discontinuation of infliximab in rheumatoid arthritis patients with stable low disease activity and stable treatment: an observational cohort study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2012 Nov [cited 2013 Aug 28];71(11):1849–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22504561>
192. Smolen JS, Nash P, Durez P, Hall S, Ilivanova E, Irazoque-Palazuelos F, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet*. Elsevier Ltd; 2013 Mar 16;381(9870):918–29.
193. Evaluation of a Standardized Protocol for Dose Reduction in Patients With Spondylarthropathies and clinical remission with anti-TNF therapy. *Clin Trials.gov Identifier NCT01604629*.
194. Paccou J, Baclé-Boutry M-A, Solau-Gervais E, Bele-Philippe P, Flipo R-M. Dosage adjustment of anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor in ankylosing spondylitis is

- effective in maintaining remission in clinical practice. *J Rheumatol*. 2012 Jul;39(7):1418–23.
195. Ariza-Ariza R, Navarro-Sarabia F, Hernández-Cruz B, Rodríguez-Arboleya L, Navarro-Compán V, Toyos J. Dose escalation of the anti-TNF-alpha agents in patients with rheumatoid arthritis. A systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Mar;46(3):529–32.
196. Strangfeld a, Hierse F, Kekow J, von Hinueber U, Tony H-P, Dockhorn R, et al. Comparative effectiveness of tumour necrosis factor alpha inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. *Ann Rheum Dis*. 2009 Dec;68(12):1856–62.
197. Senabre-Gallego JM, Rosas-Gómez de Salazar J, Santos-Soler G, Santos-Ramírez C, Sánchez-Barrioluengo M, Salas-Heredia E, et al. Duración del tratamiento con etanercept y razones de discontinuación en una cohorte de pacientes con patología reumática. *Reumatol Clin*. 2011;7(6):385–8.
198. Heiberg MS, Koldingsnes W, Mikkelsen K, Rødevand E, Kaufmann C, Mowinckel P, et al. The comparative one-year performance of anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: Results from a longitudinal, observational, multicenter study. *Arthritis Rheum*. 2008 Feb 15;59(2):234–40.
199. Venetsanopoulou AI, Voulgari P V, Alamanos Y, Papadopoulos CG, Markatseli TE, Drosos A a. Persistent clinical response of infliximab treatment, over a 4-year period in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2007 Aug;27(10):935–9.
200. Kobelt G, Lekander I, Lang A, Raffainer B, Botsios C, Geborek P. Cost-effectiveness of etanercept treatment in early active rheumatoid arthritis followed by dose adjustment. *Int J Technol Assess Health Care*. 2011 Jul;27(3):193–200.
201. Wailoo A, Bansback N, Chilcott J. Comment on: Infliximab, etanercept and adalimumab for the treatment of ankylosing spondylitis: cost-effectiveness evidence and NICE guidance: reply. *Rheumatology*. 2008 Aug 13;47(10):1590–1590.
202. Wailoo A, Bansback N, Chilcott J. Infliximab, etanercept and adalimumab for the treatment of ankylosing spondylitis: cost-effectiveness evidence and NICE guidance. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Feb;47(2):119–20.

203. Boonen a, van der Heijde D, Severens JL, Boendermaker A, Landewé R, Braun J, et al. Markov model into the cost-utility over five years of etanercept and infliximab compared with usual care in patients with active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006 Feb;65(2):201–8.
204. Gaujoux-Viala C, Fautrel B. Cost Effectiveness of Therapeutic Interventions in Ankylosing Spondylitis. *Pharmacoeconomics*. 2012;30(12):1145–56.
205. Barra L, Pope JE, Payne M. Real-world anti-tumor necrosis factor treatment in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: cost-effectiveness based on number needed to treat to improve health assessment questionnaire. *J Rheumatol*. 2009 Jul;36(7):1421–8.
206. Beresniak A, Ariza-Ariza R, Garcia-Llorente JF, Ramirez-Arellano A, Dupont D. Modelling cost-effectiveness of biologic treatments based on disease activity scores for the management of rheumatoid arthritis in Spain. *Int J Inflam*. 2011 Jan;2011:1–9.
207. Bansback NJ, Brennan A, Ghatnekar O. Cost effectiveness of adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Sweden. *Ann Rheum Dis*. 2005 Jul;64(7):995–1002.
208. Malottki K, Barton P, Tsourapas A, Uthman a O, Liu Z, Routh K, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2011 Mar;15(14):1–278.
209. Spalding JR, Hay J. Cost effectiveness of tumour necrosis factor-alpha inhibitors as first-line agents in rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics*. 2006 Jan;24(12):1221–32.
210. Wailoo AJ, Bansback N, Brennan A, Michaud K, Nixon RM, Wolfe F. Biologic drugs for rheumatoid arthritis in the Medicare program: a cost-effectiveness analysis. *Arthritis Rheum*. 2008 Apr;58(4):939–46.
211. González-Gay M a, Agudo M. Anti-TNF alpha agents in patients with rheumatoid arthritis refractory to conventional therapies. *Med Clin (Barc)*. 2010 May 22;134(15):684–5.

212. Kievit W, Adang EM, Fransen J, Kuper HH, van de Laar M a FJ, Jansen TL, et al. The effectiveness and medication costs of three anti-tumour necrosis factor alpha agents in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical practice data. *Ann Rheum Dis*. 2008 Sep;67(9):1229–34.
213. Bonafede MMK, Gandra SR, Watson C, Princic N, Fox KM. Cost per treated patient for etanercept, adalimumab, and infliximab across adult indications: a claims analysis. *Adv Ther*. 2012 Mar;29(3):234–48.
214. Doan Q, Chiou C, Dubois R. Review of Eight Pharmacoeconomic Studies of the value of biologic DMARDs (Adalimumab, Etanercept, and Infliximab) in the Management of Rheumatoid Arthritis. *J Manag Care Pharm*. 2006;12(7):555–69.
215. Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, Lux LJ, Thieda P. Systematic Review: Comparative Effectiveness and Harms of Disease-Modifying Medications for Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med*. 2008;148:124–34.



## **10. ANEXOS**



## 10. ANEXOS

### 10.1. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS (CRD)

CRITERIOS DE INCLUSION	Si	No
Paciente con una edad de 18 años o más	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diagnosticado de Artritis Reumatoide o Espondilitis Anquilosante o Artritis Psoriásica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tratamiento activo con alguno de los siguientes AntiTNF: Etanercept; Infliximab y Adalimumab	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pacientes con un tiempo de tratamiento y seguimiento con alguno de los AntiTNF de estudio de al menos seis meses de duración durante el periodo de estudio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pacientes con diagnostico confirmado y seguimiento por el servicio de reumatología	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CRITERIOS DE EXCLUSION	Si	No
Pacientes que no cumplan alguno de los criterios de inclusión	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pacientes con un diagnóstico distinto al descrito anteriormente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pacientes que durante el periodo del estudio hayan recibido alguna otra terapia biológica diferente a los AntiTNFs del estudio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pacientes diagnosticados en un servicio diferente al de reumatología	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pacientes que no hayan tenido seguimiento continuado de al menos 6 meses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pacientes que tres meses antes o durante el estudio hayan participado en un Ensayo Clínico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DATOS DEMOGRÁFICOS		
EDAD: _____ SEXO: Hombre <input type="checkbox"/> Mujer <input type="checkbox"/>		
PESO CORPORAL (IFX)  __ __ __  Kg		
PATOLOGIA EN ESTUDIO: <input type="checkbox"/> Artritis Reumatoide <input type="checkbox"/> Espondilitis Anquilosante <input type="checkbox"/> Artritis Psoriásica		
FECHA INICIO DE SINTOMAS: __/__/__		
FECHA DE DIAGNOSTICO DE LA ENFERMEDAD: __/__/__		

## TRATAMIENTOS PREVIOS RECIBIDOS

### 1. FAMEs PREVIOS A INICIO DE TERAPIA ANTI TNF:

- METOTREXATO      DOSIS MÁXIMA RECIBIDA: \_\_\_\_\_mg/sem
- SULFASALAZINA
- HIDROXICLOROQUINA
- LEFLUNOMIDA
- SALES DE ORO
- OTROS

### 2. TRATAMIENTO ANTI-TNF RECIBIDO PREVIO AL ESTUDIO    SI    NO

- ETANERCEPT

FECHA INICIO: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|      FECHA FIN: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|  
DOSIS (mg): \_\_\_\_\_ PAUTA (cada cuantas semanas): \_\_\_\_\_ VIALES ADMINISTRADOS: \_\_\_\_\_

- ADALIMUMAB

FECHA INICIO: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|      FECHA FIN: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|  
DOSIS (mg): \_\_\_\_\_ PAUTA (cada cuantas semanas): \_\_\_\_\_ VIALES ADMINISTRADOS: \_\_\_\_\_

- INFLIXIMAB

FECHA INICIO: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|      FECHA FIN: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|  
DOSIS (mg): \_\_\_\_\_ PAUTA (cada cuantas semanas): \_\_\_\_\_ VIALES ADMINISTRADOS: \_\_\_\_\_

### 3. CAUSAS DE FINALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO PREVIO CON ANTI TNF:

- AUSENCIA DE RESPUESTA (FALLO PRIMARIO)
- PERDIDA RESPUESTA CON EL TIEMPO (FALLO SECUNDARIO)
- INTOLERANCIA
- EFECTOS ADVERSOS
- OTROS: \_\_\_\_\_

**PRIMER ANTI TNF ARTRITIS REUMATOIDE**

**1. DAS 28 Y/O IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL AL INICIO DEL TRATAMIENTO:**

NÚMERO DE ARTICULACIONES INFLAMADAS:	_ _	}	DAS 28:  _ _ _
NÚMERO DE ARTICULACIONES DOLOROSAS:	_ _		
VSG:	_ _		
EVA - GLOBAL DEL PACIENTE:	_ _		
BAJO GRADO DE ACTIVIDAD CLINICA	<input type="checkbox"/>	}	IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL
GRADO MODERADO DE ACTIVIDAD CLINICA	<input type="checkbox"/>		
ALTO GRADO DE ACTIVIDAD CLINICA	<input type="checkbox"/>		

**2. TRATAMIENTO ANTI-TNF UTILIZADO:**

ETANERCEPT  
FECHA INICIO: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|      FECHA FIN: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|  
DOSIS (mg): \_\_\_\_\_ PAUTA (cada cuantas semanas): \_\_\_\_\_  
DOSIS TOTALES ADMINISTRADAS POR EL SERVICIO DE FARMACIA: \_\_\_\_\_

ADALIMUMAB  
FECHA INICIO: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|      FECHA FIN: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|  
DOSIS (mg): \_\_\_\_\_ PAUTA (cada cuantas semanas): \_\_\_\_\_  
DOSIS TOTALES ADMINISTRADAS POR EL SERVICIO DE FARMACIA: \_\_\_\_\_

INFLIXIMAB  
FECHA INICIO: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|      FECHA FIN: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|  
DOSIS (mg): \_\_\_\_\_ PAUTA (cada cuantas semanas): \_\_\_\_\_  
VIALES ADMINISTRADOS: \_\_\_\_\_  
DOSIS TOTALES ADMINISTRADAS POR EL SERVICIO DE FARMACIA: \_\_\_\_\_

**3. TRATAMIENTO CONCOMITANTE UTILIZADO:**

FAMES:  
 METOTREXATO      →      DOSIS MÁXIMA ALACANZADA: \_\_\_\_\_ mg/sem  
 LEFLUNOMIDA  
 SULFASALAZINA  
 HIDROXICLOROQUINA  
 SALES DE ORO  
 AINES:

CORTICOIDES:

**4. CAUSAS DE FINALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO:**

AUSENCIA DE RESPUESTA (FALLO PRIMARIO)  
 PERDIDA RESPUESTA CON EL TIEMPO (FALLO SECUNDARIO)  
 INTOLERANCIA  
 EFECTOS ADVERSOS  
 OTROS: \_\_\_\_\_  
 DESCONOCIDO



## SEGUNDO ANTI TNF ARTRITIS REUMATOIDE

### 1. DAS 28 Y/O IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL AL INICIO DEL TRATAMIENTO:

NÚMERO DE ARTICULACIONES INFLAMADAS:	_ _ _	}	DAS 28:  _ _ _
NÚMERO DE ARTICULACIONES DOLOROSAS:	_ _ _		
VSG:	_ _ _		
EVA - GLOBAL DEL PACIENTE:	_ _ _		
BAJO GRADO DE ACTIVIDAD CLINICA	<input type="checkbox"/>	}	IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL
GRADO MODERADO DE ACTIVIDAD CLINICA	<input type="checkbox"/>		
ALTO GRADO DE ACTIVIDAD CLINICA	<input type="checkbox"/>		

### 2. TRATAMIENTO ANTI-TNF UTILIZADO:

#### ETANERCEPT

FECHA INICIO: |\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|      FECHA FIN: |\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|

DOSIS (mg): \_\_\_\_\_ PAUTA (cada cuantas semanas): \_\_\_\_\_

DOSIS TOTALES ADMINISTRADAS POR EL SERVICIO DE FARMACIA: \_\_\_\_\_

#### ADALIMUMAB

FECHA INICIO: |\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|      FECHA FIN: |\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|

DOSIS (mg): \_\_\_\_\_ PAUTA (cada cuantas semanas): \_\_\_\_\_

DOSIS TOTALES ADMINISTRADAS POR EL SERVICIO DE FARMACIA: \_\_\_\_\_

#### INFLIXIMAB

FECHA INICIO: |\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|      FECHA FIN: |\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|

DOSIS (mg): \_\_\_\_\_ PAUTA (cada cuantas semanas): \_\_\_\_\_

VIALES ADMINISTRADOS: \_\_\_\_\_

DOSIS TOTALES ADMINISTRADAS POR EL SERVICIO DE FARMACIA: \_\_\_\_\_

### 3. TRATAMIENTO CONCOMITANTE UTILIZADO:

#### FAMES:

METOTREXATO      →      DOSIS MÁXIMA ALCANZADA: \_\_\_\_\_ mg/sem

LEFLUNOMIDA

SULFASALAZINA

HIDROXICLOROQUINA

SALES DE ORO

AINES:

#### CORTICOIDES:

### 4. CAUSAS DE FINALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO:

AUSENCIA DE RESPUESTA (FALLO PRIMARIO)

PERDIDA RESPUESTA CON EL TIEMPO (FALLO SECUNDARIO)

INTOLERANCIA

EFECTOS ADVERSOS

OTROS: \_\_\_\_\_

DESCONOCIDO

### 5. DAS 28 Y/O IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL AL FINAL DEL TRATAMIENTO (O SI ES LA ÚLTIMA VISITA):

NÚMERO DE ARTICULACIONES INFLAMADAS:	_ _ _	}	DAS 28:  _ _ _
NÚMERO DE ARTICULACIONES DOLOROSAS:	_ _ _		
VSG:	_ _ _		
EVA - GLOBAL DEL PACIENTE:	_ _ _		
IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL DE ACTIVIDAD:			
<input type="checkbox"/> EN REMISIÓN	<input type="checkbox"/> BAJA ACTIVIDAD	<input type="checkbox"/> ACTIVIDAD MODERADA	<input type="checkbox"/> ACTIVIDAD ALTA

**6. MEJORÍA DEL PACIENTE SEGÚN LOS CRITERIOS EULAR:**

- BUENA   
MODERADA   
NINGUNA

**7. DURANTE ESTE TRATAMIENTO HA HABIDO VARIACIONES DE DOSIS O PAUTA  SI  NO**

EN CASO AFIRMATIVO, ESPECIFIQUE LAS VARIACIONES DEL PRIMER CICLO:

FECHA INICIO: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

FECHA FIN: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

DOSIS (mg): \_\_\_\_\_

PAUTA (cada cuantas semanas): \_\_\_\_\_

DAS 28: |\_|\_|

IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL DE ACTIVIDAD:  BAJA  MODERADA  ALTA

ESPECIFICAR LAS VARIACIONES DEL SEGUNDO CICLO:

FECHA INICIO: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

FECHA FIN: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

DOSIS (mg): \_\_\_\_\_

PAUTA (cada cuantas semanas): \_\_\_\_\_

DAS 28: |\_|\_|

IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL DE ACTIVIDAD:  BAJA  MODERADA  ALTA

ESPECIFICAR LAS VARIACIONES DEL TERCER CICLO:

FECHA INICIO: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

FECHA FIN: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

DOSIS (mg): \_\_\_\_\_

PAUTA (cada cuantas semanas): \_\_\_\_\_

DAS 28: |\_|\_|

IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL DE ACTIVIDAD:  BAJA  MODERADA  ALTA

**8. ¿SE HA INTERRUMPIDO EL TRATAMIENTO ENTRE CICLOS?  SI  NO**

EN CASO AFIRMATIVO:

- FECHA INICIO 1ª INTERRUPCIÓN: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

- FECHA FIN 1ª INTERRUPCIÓN: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

- CAUSAS DE LA INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO:

- AUSENCIA DE RESPUESTA (FALLO PRIMARIO)  
 PERDIDA RESPUESTA CON EL TIEMPO (FALLO SECUNDARIO)  
 INTOLERANCIA  
 EFECTOS ADVERSOS  
 OTROS: \_\_\_\_\_

- FECHA INICIO 2ª INTERRUPCIÓN: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

- FECHA FIN 2ª INTERRUPCIÓN: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

- CAUSAS DE LA INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO:

- AUSENCIA DE RESPUESTA (FALLO PRIMARIO)  
 PERDIDA RESPUESTA CON EL TIEMPO (FALLO SECUNDARIO)  
 INTOLERANCIA  
 EFECTOS ADVERSOS  
 OTROS: \_\_\_\_\_

**TERCER ANTI TNF ARTRITIS REUMATOIDE**

**1. DAS 28 Y/O IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL AL INICIO DEL TRATAMIENTO:**

NÚMERO DE ARTICULACIONES INFLAMADAS:	_ _	}	DAS 28:  _ _
NÚMERO DE ARTICULACIONES DOLOROSAS:	_ _		
VSG:	_ _		
EVA - GLOBAL DEL PACIENTE:	_ _		
BAJO GRADO DE ACTIVIDAD CLINICA	<input type="checkbox"/>	}	IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL
GRADO MODERADO DE ACTIVIDAD CLINICA	<input type="checkbox"/>		
ALTO GRADO DE ACTIVIDAD CLINICA	<input type="checkbox"/>		

**2. TRATAMIENTO ANTI-TNF UTILIZADO:**

**ETANERCEPT**  
FECHA INICIO: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|      FECHA FIN: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|  
DOSIS (mg): \_\_\_\_\_ PAUTA (cada cuantas semanas): \_\_\_\_\_  
DOSIS TOTALES ADMINISTRADAS POR EL SERVICIO DE FARMACIA: \_\_\_\_\_

**ADALIMUMAB**  
FECHA INICIO: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|      FECHA FIN: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|  
DOSIS (mg): \_\_\_\_\_ PAUTA (cada cuantas semanas): \_\_\_\_\_  
DOSIS TOTALES ADMINISTRADAS POR EL SERVICIO DE FARMACIA: \_\_\_\_\_

**INFLIXIMAB**  
FECHA INICIO: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|      FECHA FIN: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|  
DOSIS (mg): \_\_\_\_\_ PAUTA (cada cuantas semanas): \_\_\_\_\_  
VIALES ADMINISTRADOS: \_\_\_\_\_  
DOSIS TOTALES ADMINISTRADAS POR EL SERVICIO DE FARMACIA: \_\_\_\_\_

**3. TRATAMIENTO CONCOMITANTE UTILIZADO:**

**FAMES:**

<input type="checkbox"/> METOTREXATO	→	DOSIS MÁXIMA ALCANZADA: _____ mg/sem
<input type="checkbox"/> LEFLUNOMIDA		
<input type="checkbox"/> SULFASALAZINA		
<input type="checkbox"/> HIDROXICLOROQUINA		
<input type="checkbox"/> SALES DE ORO		

**AINES:**

**CORTICOIDES:**

**4. CAUSAS DE FINALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO:**

AUSENCIA DE RESPUESTA (FALLO PRIMARIO)  
 PERDIDA RESPUESTA CON EL TIEMPO (FALLO SECUNDARIO)  
 INTOLERANCIA  
 EFECTOS ADVERSOS  
 OTROS: \_\_\_\_\_  
 DESCONOCIDO

**5. DAS 28 Y/O IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL AL FINAL DEL TRATAMIENTO (O SI ES LA ÚLTIMA VISITA):**

NÚMERO DE ARTICULACIONES INFLAMADAS:	_ _	}	DAS 28:  _ _
NÚMERO DE ARTICULACIONES DOLOROSAS:	_ _		
VSG:	_ _		
EVA - GLOBAL DEL PACIENTE:	_ _		
IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL DE ACTIVIDAD:			

EN REMISIÓN     BAJA ACTIVIDAD     ACTIVIDAD MODERADA     ACTIVIDAD ALTA

**6. MEJORÍA/RESPUESTA DEL PACIENTE SEGÚN LOS CRITERIOS EULAR:**

- BUENA   
MODERADA   
NINGUNA

**7. DURANTE ESTE TRATAMIENTO HA HABIDO VARIACIONES DE DOSIS O PAUTA**  SI  NO

EN CASO AFIRMATIVO, ESPECIFIQUE LAS VARIACIONES DEL PRIMER CICLO:

FECHA INICIO: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

FECHA FIN: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

DOSIS (mg): \_\_\_\_\_

PAUTA (cada cuantas semanas): \_\_\_\_\_

DAS 28: |\_|\_|

IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL DE ACTIVIDAD:  BAJA  MODERADA  ALTA

ESPECIFICAR LAS VARIACIONES DEL SEGUNDO CICLO:

FECHA INICIO: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

FECHA FIN: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

DOSIS (mg): \_\_\_\_\_

PAUTA (cada cuantas semanas): \_\_\_\_\_

DAS 28: |\_|\_|

IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL DE ACTIVIDAD:  BAJA  MODERADA  ALTA

ESPECIFICAR LAS VARIACIONES DEL TERCER CICLO:

FECHA INICIO: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

FECHA FIN: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

DOSIS (mg): \_\_\_\_\_

PAUTA (cada cuantas semanas): \_\_\_\_\_

DAS 28: |\_|\_|

IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL DE ACTIVIDAD:  BAJA  MODERADA  ALTA

**8. ¿SE HA INTERRUMPIDO EL TRATAMIENTO ENTRE CICLOS?**  SI  NO

EN CASO AFIRMATIVO:

- FECHA INICIO 1ª INTERRUPCION: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

- FECHA FIN 1ª INTERRUPCION: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

- CAUSAS DE LA INTERRUPCION DEL TRATAMIENTO:

- AUSENCIA DE RESPUESTA (FALLO PRIMARIO)  
 PERDIDA RESPUESTA CON EL TIEMPO (FALLO SECUNDARIO)  
 INTOLERANCIA  
 EFECTOS ADVERSOS  
 OTROS: \_\_\_\_\_

- FECHA INICIO 2ª INTERRUPCION: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

- FECHA FIN 2ª INTERRUPCION: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

- CAUSAS DE LA INTERRUPCION DEL TRATAMIENTO:

- AUSENCIA DE RESPUESTA (FALLO PRIMARIO)  
 PERDIDA RESPUESTA CON EL TIEMPO (FALLO SECUNDARIO)  
 INTOLERANCIA  
 EFECTOS ADVERSOS  
 OTROS: \_\_\_\_\_

**PRIMER ANTI TNF ESPONDILITIS ANQUILOSANTE**

**1. BASDAI Y/O IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL AL INICIO DEL TRATAMIENTO:**

BASDAI: \_\_\_\_\_ BASFI: \_\_\_\_\_

BAJO GRADO DE ACTIVIDAD CLINICA  }  
GRADO MODERADO DE ACTIVIDAD CLINICA  } IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL  
ALTO GRADO DE ACTIVIDAD CLINICA  }

**2. TRATAMIENTO ANTI-TNF UTILIZADO:**

ETANERCEPT

FECHA INICIO: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_| FECHA FIN: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

DOSIS (mg): \_\_\_\_\_ PAUTA (cada cuantas semanas): \_\_\_\_\_ PCR: \_\_\_\_\_

DOSIS TOTALES ADMINISTRADAS POR EL SERVICIO DE FARMACIA: \_\_\_\_\_

ADALIMUMAB

FECHA INICIO: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_| FECHA FIN: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

DOSIS (mg): \_\_\_\_\_ PAUTA (cada cuantas semanas): \_\_\_\_\_ PCR: \_\_\_\_\_

DOSIS TOTALES ADMINISTRADAS POR EL SERVICIO DE FARMACIA: \_\_\_\_\_

INFLIXIMAB

FECHA INICIO: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_| FECHA FIN: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

DOSIS (mg): \_\_\_\_\_ PAUTA (cada cuantas semanas): \_\_\_\_\_ PCR: \_\_\_\_\_

VIALES ADMINISTRADOS: \_\_\_\_\_

DOSIS TOTALES ADMINISTRADAS POR EL SERVICIO DE FARMACIA: \_\_\_\_\_

**3. TRATAMIENTO CONCOMITANTE UTILIZADO:**

FAMES:

METOTREXATO → DOSIS MÁXIMA ALCANZADA: \_\_\_\_\_ mg/sem  
 LEFLUNOMIDA  
 SULFASALAZINA  
 HIDROXICLOROQUINA  
 SALES DE ORO

AINES:

CORTICOIDES:

**4. CAUSAS DE FINALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO:**

- AUSENCIA DE RESPUESTA (FALLO PRIMARIO)
- PERDIDA RESPUESTA CON EL TIEMPO (FALLO SECUNDARIO)
- INTOLERANCIA
- EFECTOS ADVERSOS
- OTROS: \_\_\_\_\_
- DESCONOCIDO

**5. BASDAI Y/O IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL AL FINAL DEL TRATAMIENTO (O SI ES LA ÚLTIMA VISITA):**

BASDAI: \_\_\_\_\_ BASFI: \_\_\_\_\_

IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL DE ACTIVIDAD:  BAJA  MODERADA  ALTA

**6. AL FINALIZAR ESTE TRATAMIENTO (O SI ES LA ÚLTIMA VISITA) EL PACIENTE SE ENCONTRABA:**

- EN REMISIÓN   
EN UN BAJO GRADO DE ACTIVIDAD CLINICA   
EN UN GRADO MODERADO DE ACTIVIDAD CLINICA   
EN UN ALTO GRADO DE ACTIVIDAD CLINICA

**7. DURANTE ESTE TRATAMIENTO HA HABIDO VARIACIONES DE DOSIS O PAUTA**  SI  NO

EN CASO AFIRMATIVO, ESPECIFIQUE LAS VARIACIONES DEL PRIMER CICLO:

FECHA INICIO: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_| FECHA FIN: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|  
DOSIS (mg): \_\_\_\_\_ PCR: \_\_\_\_\_ PAUTA (cada cuantas semanas): \_\_\_\_\_  
BASDAI: |\_|\_|\_|  
IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL DE ACTIVIDAD:  BAJA  MODERADA  ALTA

ESPECIFICAR LAS VARIACIONES DEL SEGUNDO CICLO:

FECHA INICIO: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_| FECHA FIN: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|  
DOSIS (mg): \_\_\_\_\_ PCR: \_\_\_\_\_ PAUTA (cada cuantas semanas): \_\_\_\_\_  
BASDAI: |\_|\_|\_|  
IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL DE ACTIVIDAD:  BAJA  MODERADA  ALTA

ESPECIFICAR LAS VARIACIONES DEL TERCER CICLO:

FECHA INICIO: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_| FECHA FIN: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|  
DOSIS (mg): \_\_\_\_\_ PCR: \_\_\_\_\_ PAUTA (cada cuantas semanas): \_\_\_\_\_  
BASDAI: |\_|\_|\_|  
IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL DE ACTIVIDAD:  BAJA  MODERADA  ALTA

**8. ¿SE HA INTERRUMPIDO EL TRATAMIENTO ENTRE CICLOS?**  SI  NO

EN CASO AFIRMATIVO:

- FECHA INICIO 1ª INTERRUPCION: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|
- FECHA FIN 1ª INTERRUPCION: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|
- CAUSAS DE LA INTERRUPCION DEL TRATAMIENTO:
  - AUSENCIA DE RESPUESTA (FALLO PRIMARIO)
  - PERDIDA RESPUESTA CON EL TIEMPO (FALLO SECUNDARIO)
  - INTOLERANCIA
  - EFECTOS ADVERSOS
  - OTROS: \_\_\_\_\_
- FECHA INICIO 2ª INTERRUPCION: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|
- FECHA FIN 2ª INTERRUPCION: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|
- CAUSAS DE LA INTERRUPCION DEL TRATAMIENTO:
  - AUSENCIA DE RESPUESTA (FALLO PRIMARIO)
  - PERDIDA RESPUESTA CON EL TIEMPO (FALLO SECUNDARIO)
  - INTOLERANCIA
  - EFECTOS ADVERSOS
  - OTROS: \_\_\_\_\_

**SEGUNDO ANTI TNF ESPONDILITIS ANQUILOSANTE**

**1. BASDAI Y/O IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL AL INICIO DEL TRATAMIENTO:**

BASDAI: \_\_\_\_\_ BASFI: \_\_\_\_\_

BAJO GRADO DE ACTIVIDAD CLINICA  } IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL  
GRADO MODERADO DE ACTIVIDAD CLINICA   
ALTO GRADO DE ACTIVIDAD CLINICA

**2. TRATAMIENTO ANTI-TNF UTILIZADO:**

ETANERCEPT

FECHA INICIO: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_| FECHA FIN: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

DOSIS (mg): \_\_\_\_\_ PAUTA (cada cuantas semanas): \_\_\_\_\_ PCR: \_\_\_\_\_

DOSIS TOTALES ADMINISTRADAS POR EL SERVICIO DE FARMACIA: \_\_\_\_\_

ADALIMUMAB

FECHA INICIO: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_| FECHA FIN: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

DOSIS (mg): \_\_\_\_\_ PAUTA (cada cuantas semanas): \_\_\_\_\_ PCR: \_\_\_\_\_

DOSIS TOTALES ADMINISTRADAS POR EL SERVICIO DE FARMACIA: \_\_\_\_\_

INFLIXIMAB

FECHA INICIO: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_| FECHA FIN: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

DOSIS (mg): \_\_\_\_\_ PAUTA (cada cuantas semanas): \_\_\_\_\_ PCR: \_\_\_\_\_

VIALES ADMINISTRADOS: \_\_\_\_\_

DOSIS TOTALES ADMINISTRADAS POR EL SERVICIO DE FARMACIA: \_\_\_\_\_

**3. TRATAMIENTO CONCOMITANTE UTILIZADO:**

FAMES:

METOTREXATO → DOSIS MÁXIMA ALCANZADA: \_\_\_\_\_ mg/sem  
 LEFLUNOMIDA  
 SULFASALAZINA  
 HIDROXICLOROQUINA  
 SALES DE ORO

AINES:

CORTICOIDES:

**4. CAUSAS DE FINALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO:**

- AUSENCIA DE RESPUESTA (FALLO PRIMARIO)
- PERDIDA RESPUESTA CON EL TIEMPO (FALLO SECUNDARIO)
- INTOLERANCIA
- EFECTOS ADVERSOS
- OTROS: \_\_\_\_\_
- DESCONOCIDO

**5. BASDAI Y/O IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL AL FINAL DEL TRATAMIENTO (O SI ES LA ÚLTIMA VISITA):**

BASDAI: \_\_\_\_\_ BASFI: \_\_\_\_\_

IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL DE ACTIVIDAD:  BAJA  MODERADA  ALTA

**6. AL FINALIZAR ESTE TRATAMIENTO (O SI ES LA ÚLTIMA VISITA) EL PACIENTE SE ENCONTRABA:**

- EN REMISIÓN   
EN UN BAJO GRADO DE ACTIVIDAD CLINICA   
EN UN GRADO MODERADO DE ACTIVIDAD CLINICA   
EN UN ALTO GRADO DE ACTIVIDAD CLINICA

**7. DURANTE ESTE TRATAMIENTO HA HABIDO VARIACIONES DE DOSIS O PAUTA**  SI  NO

EN CASO AFIRMATIVO, ESPECIFIQUE LAS VARIACIONES DEL PRIMER CICLO:

FECHA INICIO: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_| FECHA FIN: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|  
DOSIS (mg): \_\_\_\_\_ PCR: \_\_\_\_\_ PAUTA (cada cuantas semanas): \_\_\_\_\_  
BASDAI: |\_|\_|\_|  
IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL DE ACTIVIDAD:  BAJA  MODERADA  ALTA

ESPECIFICAR LAS VARIACIONES DEL SEGUNDO CICLO:

FECHA INICIO: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_| FECHA FIN: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|  
DOSIS (mg): \_\_\_\_\_ PCR: \_\_\_\_\_ PAUTA (cada cuantas semanas): \_\_\_\_\_  
BASDAI: |\_|\_|\_|  
IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL DE ACTIVIDAD:  BAJA  MODERADA  ALTA

ESPECIFICAR LAS VARIACIONES DEL TERCER CICLO:

FECHA INICIO: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_| FECHA FIN: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|  
DOSIS (mg): \_\_\_\_\_ PCR: \_\_\_\_\_ PAUTA (cada cuantas semanas): \_\_\_\_\_  
BASDAI: |\_|\_|\_|  
IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL DE ACTIVIDAD:  BAJA  MODERADA  ALTA

**8. ¿SE HA INTERRUMPIDO EL TRATAMIENTO ENTRE CICLOS?**  SI  NO

EN CASO AFIRMATIVO:

- FECHA INICIO 1ª INTERRUPCION: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|
- FECHA FIN 1ª INTERRUPCION: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|
- CAUSAS DE LA INTERRUPCION DEL TRATAMIENTO:
  - AUSENCIA DE RESPUESTA (FALLO PRIMARIO)
  - PERDIDA RESPUESTA CON EL TIEMPO (FALLO SECUNDARIO)
  - INTOLERANCIA
  - EFECTOS ADVERSOS
  - OTROS: \_\_\_\_\_
- FECHA INICIO 2ª INTERRUPCION: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|
- FECHA FIN 2ª INTERRUPCION: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|
- CAUSAS DE LA INTERRUPCION DEL TRATAMIENTO:
  - AUSENCIA DE RESPUESTA (FALLO PRIMARIO)
  - PERDIDA RESPUESTA CON EL TIEMPO (FALLO SECUNDARIO)
  - INTOLERANCIA
  - EFECTOS ADVERSOS
  - OTROS: \_\_\_\_\_

**TERCER ANTI TNF ESPONDILITIS ANQUILOSANTE**

**1. BASDAI Y/O IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL AL INICIO DEL TRATAMIENTO:**

BASDAI: \_\_\_\_\_ BASFI: \_\_\_\_\_

BAJO GRADO DE ACTIVIDAD CLINICA  }  
GRADO MODERADO DE ACTIVIDAD CLINICA  } IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL  
ALTO GRADO DE ACTIVIDAD CLINICA  }

**2. TRATAMIENTO ANTI-TNF UTILIZADO:**

**ETANERCEPT**

FECHA INICIO: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_| FECHA FIN: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

DOSIS (mg): \_\_\_\_\_ PAUTA (cada cuantas semanas): \_\_\_\_\_ PCR: \_\_\_\_\_

DOSIS TOTALES ADMINISTRADAS POR EL SERVICIO DE FARMACIA: \_\_\_\_\_

**ADALIMUMAB**

FECHA INICIO: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_| FECHA FIN: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

DOSIS (mg): \_\_\_\_\_ PAUTA (cada cuantas semanas): \_\_\_\_\_ PCR: \_\_\_\_\_

DOSIS TOTALES ADMINISTRADAS POR EL SERVICIO DE FARMACIA: \_\_\_\_\_

**INFLIXIMAB**

FECHA INICIO: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_| FECHA FIN: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

DOSIS (mg): \_\_\_\_\_ PAUTA (cada cuantas semanas): \_\_\_\_\_ PCR: \_\_\_\_\_

VIALES ADMINISTRADOS: \_\_\_\_\_

DOSIS TOTALES ADMINISTRADAS POR EL SERVICIO DE FARMACIA: \_\_\_\_\_

**3. TRATAMIENTO CONCOMITANTE UTILIZADO:**

**FAMES:**

METOTREXATO → DOSIS MÁXIMA ALCANZADA: \_\_\_\_\_ mg/sem  
 LEFLUNOMIDA  
 SULFASALAZINA  
 HIDROXICLOROQUINA  
 SALES DE ORO

**AINES:**

**CORTICOIDES:**

**4. CAUSAS DE FINALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO:**

AUSENCIA DE RESPUESTA (FALLO PRIMARIO)  
 PERDIDA RESPUESTA CON EL TIEMPO (FALLO SECUNDARIO)  
 INTOLERANCIA  
 EFECTOS ADVERSOS  
 OTROS: \_\_\_\_\_  
 DESCONOCIDO

**5. BASDAI Y/O IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL AL FINAL DEL TRATAMIENTO (O SI ES LA ÚLTIMA VISITA):**

BASDAI: \_\_\_\_\_ BASFI: \_\_\_\_\_

IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL DE ACTIVIDAD:  BAJA  MODERADA  ALTA

**6. AL FINALIZAR ESTE TRATAMIENTO (O SI ES LA ÚLTIMA VISITA) EL PACIENTE SE ENCONTRABA:**

- EN REMISIÓN   
EN UN BAJO GRADO DE ACTIVIDAD CLINICA   
EN UN GRADO MODERADO DE ACTIVIDAD CLINICA   
EN UN ALTO GRADO DE ACTIVIDAD CLINICA

**7. DURANTE ESTE TRATAMIENTO HA HABIDO VARIACIONES DE DOSIS O PAUTA**  SI  NO

**EN CASO AFIRMATIVO, ESPECIFIQUE LAS VARIACIONES DEL PRIMER CICLO:**

FECHA INICIO: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_| FECHA FIN: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|  
DOSIS (mg): \_\_\_\_\_ PCR: \_\_\_\_\_ PAUTA (cada cuantas semanas): \_\_\_\_\_  
BASDAI: |\_|\_|\_|  
IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL DE ACTIVIDAD:  BAJA  MODERADA  ALTA

**ESPECIFICAR LAS VARIACIONES DEL SEGUNDO CICLO:**

FECHA INICIO: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_| FECHA FIN: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|  
DOSIS (mg): \_\_\_\_\_ PCR: \_\_\_\_\_ PAUTA (cada cuantas semanas): \_\_\_\_\_  
BASDAI: |\_|\_|\_|  
IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL DE ACTIVIDAD:  BAJA  MODERADA  ALTA

**ESPECIFICAR LAS VARIACIONES DEL TERCER CICLO:**

FECHA INICIO: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_| FECHA FIN: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|  
DOSIS (mg): \_\_\_\_\_ PCR: \_\_\_\_\_ PAUTA (cada cuantas semanas): \_\_\_\_\_  
BASDAI: |\_|\_|\_|  
IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL DE ACTIVIDAD:  BAJA  MODERADA  ALTA

**8. ¿SE HA INTERRUMPIDO EL TRATAMIENTO ENTRE CICLOS?**  SI  NO

**EN CASO AFIRMATIVO:**

- FECHA INICIO 1ª INTERRUPCION: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|
- FECHA FIN 1ª INTERRUPCION: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|
- CAUSAS DE LA INTERRUPCION DEL TRATAMIENTO:
  - AUSENCIA DE RESPUESTA (FALLO PRIMARIO)
  - PERDIDA RESPUESTA CON EL TIEMPO (FALLO SECUNDARIO)
  - INTOLERANCIA
  - EFECTOS ADVERSOS
  - OTROS: \_\_\_\_\_
- FECHA INICIO 2ª INTERRUPCION: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|
- FECHA FIN 2ª INTERRUPCION: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|
- CAUSAS DE LA INTERRUPCION DEL TRATAMIENTO:
  - AUSENCIA DE RESPUESTA (FALLO PRIMARIO)
  - PERDIDA RESPUESTA CON EL TIEMPO (FALLO SECUNDARIO)
  - INTOLERANCIA
  - EFECTOS ADVERSOS
  - OTROS: \_\_\_\_\_

## 10.2. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE EN TRATAMIENTO CON ARTROPATÍAS



ETIQUETA

PACIENTE

### HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE EN TRATAMIENTO CON FARMACOS BIOLÓGICOS PARA ARTRITIS REUMATOIDE, ESPONDILITIS ANQUILOSANTE Y OTRAS ARTROPATIAS.

#### Introducción

Actualmente usted inicia o está en tratamiento con fármacos biológicos debido a su enfermedad.

#### Controles de su enfermedad

Durante el tratamiento con biológicos, se le realizará un control y seguimiento de los valores de datos clínicos de su patología (PCR y EVA), para ello periódicamente deberá realizarse análisis de sangre.

#### Dispensación de la medicación

Mensualmente acudirá al servicio de farmacia para recoger el medicamento, los días laborales de lunes a viernes, en el horario de 9 a 15 h.

Antes de su dispensación, se comprobará el valor de EVA y el de PCR que usted tiene en su historia clínica. Si el valor de EVA no es adecuado, se comprobará el valor de PCR. Si este es de hace más de dos meses, *no se le dispensará la totalidad del tratamiento* y se le entregará un volante para hacerse una analítica de sangre.

El día de la analítica acudirá de nuevo al servicio de farmacia, al menos dos horas después.

Puede que en algunas ocasiones, según el valor de EVA, no se le dispense el tratamiento y tendrá que acudir a la consulta de reumatología para que se le realice un ajuste de dosis. Tanto en la consulta de reumatología como en el servicio de farmacia, se confirmará con usted, si dispone de un volante para hacerse otra analítica en un plazo de cuatro meses. Si no es así se le entregará un volante, para asegurarnos que tenemos un valor de PCR reciente.

Entendemos en todo momento que su seguridad es lo más importante.

#### Información

Si tiene alguna duda, puede acudir tanto al servicio de farmacia (tf: 91/5202575) como a la consulta de reumatología.

### 10.3. CÁLCULO E INTERPRETACIÓN DEL DAS 28 EN AR

**DAS28** = 0,56 (Raíz cuadrada nº articulaciones dolorosas) +  
0,28 (Raíz cuadrada nº articulaciones inflamadas) + 0,70 (VSG) + 0,014 (EGP)

#### Criterios de valoración de la actividad del paciente (CRITERIOS EULAR)

DAS28 ≤ 2,4	REMISIÓN
DAS28 ≤ 3,6	BAJO GRADO DE ACTIVIDAD CLÍNICA
DAS28 3,6-5,5	MODERADO GRADO DE ACTIVIDAD CLÍNICA
DAS28 ≥ 5,5	ALTO GRADO DE ACTIVIDAD CLÍNICA

#### Criterios de valoración de la mejoría del paciente (CRITERIOS EULAR)

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

<i>Valor final de DAS28</i>	<i>Cambio de DAS28 respecto al valor basal</i>		
	<i>&gt; 1,2</i>	<i>&gt; 0,6 ≤ 1,2</i>	<i>≤ 0,6</i>
DAS28 ≤ 3,2	Buena	Moderada	Ninguna
DAS28 > 3,2 y ≤ 5,1	Moderada	Moderada	Ninguna
DAS28 > 5,1	Moderada	Ninguna	Ninguna

## 10.4. VERSIÓN ESPAÑOLA DE LA ESCALA BASFI

### Versión Española del BASFI

R. Ariza-Ariza, B. Hernández-Cruz y F. Navarro-Sarabia. *Rev Esp Reumatol* 2004;31(6):372-8

A continuación se le indican una serie de actividades. Por favor, marque una raya vertical en la línea situada debajo de cada actividad, de acuerdo con su situación EN LA ÚLTIMA SEMANA. Tenga en cuenta que mientras más a la izquierda significa que se ha sentido MEJOR y que le ha sido más FÁCIL realizar esa actividad, mientras más a la derecha quiere decir que se ha encontrado PEOR y que le ha resultado más DIFÍCIL o, incluso, IMPOSIBLE realizar dicha actividad.

1. Ponerse los calcetines (o medias) sin la ayuda de otros medios externos.

FÁCIL \_\_\_\_\_ IMPOSIBLE

2. Recoger un bolígrafo del suelo sin ayuda inclinándose hacia adelante (doblando la cintura).

FÁCIL \_\_\_\_\_ IMPOSIBLE

3. Coger de una estantería un objeto situado por encima de su cabeza sin ayuda.

FÁCIL \_\_\_\_\_ IMPOSIBLE

4. Levantarse de una silla sin apoyar las manos ni utilizar ninguna otra ayuda?

FÁCIL \_\_\_\_\_ IMPOSIBLE

5. Estar acostado sobre la espalda y levantarse del suelo sin ayuda

FÁCIL \_\_\_\_\_ IMPOSIBLE

6. Estar a pie firme sin apoyarse en nada durante 10 minutos y no tener molestias.

FÁCIL \_\_\_\_\_ IMPOSIBLE

7 Subir 12 ó 15 escalones sin agarrarse al pasamanos ni usar bastón o muletas (poniendo un pie en cada escalón)

FÁCIL \_\_\_\_\_ IMPOSIBLE

8. Mirarse un hombro girando sólo el cuello (sin girar el cuerpo).

FÁCIL \_\_\_\_\_ IMPOSIBLE

9. Realizar actividades que supongan un esfuerzo físico como ejercicios de rehabilitación, trabajos de jardinería o deportes

FÁCIL \_\_\_\_\_ IMPOSIBLE

10. Realizar actividades que requieran dedicación plena durante todo el día (en casa o en el trabajo)

FÁCIL \_\_\_\_\_ IMPOSIBLE

## 10.5. VERSIÓN ESPAÑOLA DE LA ESCALA BASDAI

### Versión Española del BASDAI <sup>1</sup>

Por favor, marque el número que mejor describa su situación en la **ÚLTIMA SEMANA**:

1) ¿Cuánta fatiga o cansancio ha tenido usted?

Ninguna  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 **Muchísima**

2) ¿Cuánto dolor ha tenido usted en cuello, espalda o caderas debido a la espondilitis anquilosante?

Ninguno  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 **Muchísimo**

3) ¿Cuánto dolor o inflamación ha tenido usted en las otras articulaciones (sin contar cuello, espalda y caderas)?

Ninguno  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 **Muchísimo**

4) ¿Cuánto malestar ha tenido usted en las partes de su cuerpo que le duelen al tocarlas o presionarlas?

Ninguno  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 **Muchísimo**

5) ¿Cuánta rigidez matutina ha tenido usted al despertarse?

Ninguna  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 **Muchísima**

6) ¿Cuánto tiempo le dura la rigidez matutina desde que se levanta?

0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10

**0 horas**

**½ hora**

**1 hora**

**1½ hora**

**2 horas o más**

Puntuación:

<sup>1</sup> R. Ariza-Ariza, B. Hernández-Cruz y F. Navarro-Sarabia. *Rev Esp Reumatol* 2004;31(6):372-8

\*Diseño: E. Batlle – HGU-Alicante

## 10.6. PUNTOS CLAVE DEL CONSENSO ESTABLECIDO ENTRE LA SER Y LA SEFH SOBRE LA OPTIMIZACIÓN DE DOSIS CON FÁRMACOS BIOLÓGICOS

### 1. Inicio del proceso de optimización de la terapia biológica

En aquellos pacientes que hayan mantenido el objetivo terapéutico durante al menos seis meses.

### 2. Reducción de dosis

Entre un 20 y un 50 por ciento, reduciendo la dosis inicial o espaciando el periodo entre dosis.

### 3. Seguimiento

La primera visita debe realizarse a las ocho semanas. Si continúa en objetivo terapéutico, entre 12 y 16 semanas.

### 4. Recaída

a) En artritis reumatoide (AR) o artritis psoriásica (APs) poliarticular deberá ajustarse de nuevo la dosis o el intervalo de la terapia biológica.

b) En Espondilitis Anquilosante (EA) o APs a los que se les haya indicado terapia biológica por su afectación axial. Recaída leve: prescribir AINE a dosis plenas durante al menos cuatro semanas. Recaída grave: regresar a la dosis de terapia biológica recomendada en ficha técnica.

### 5. Suspensión de la terapia biológica

a) Recibe dosis de optimización mínima.

b) Permanece en objetivo terapéutico tras 6-12 semanas desde la última disminución de dosis.

c) No hay evidencia de progresión radiológica significativa desde el inicio de la optimización.

### 6. Optimización de rituximab

a) Tratar con este fármaco las formas seropositivas de la enfermedad.

b) Usar una pauta de administración a demanda según una estrategia de tratamiento ajustado a objetivos basada en las definiciones de objetivo terapéutico y recaídas mencionadas en este documento.

## **11. PUBLICACIONES PRESENTADAS EN BASE A ESTE TRABAJO**



## 11. PUBLICACIONES DERIVADAS DE ESTE TRABAJO

- Escudero Vilaplana V, Ramírez Herráiz E, Alañón Plaza E, Trovato López N, García de Vicuña R, Carreño Pérez L, et al. **“Patterns of daily practice and drug-related costs of adalimumab, etanercept and infliximab in ankylosing spondylitis”**. International Journal of Clinical Pharmacy. 2015; en prensa.
- Ramírez Herráiz E, Escudero Vilaplana V, Alañón Plaza E, Trovato López N, Herranz Alonso A, Morell Baladrón A, et al. **“Efficiency of adalimumab, etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis patients: dosing patterns and effectiveness in daily clinical practice”**. Clinical and Experimental Rheumatology. 2013; 31: 559-565.
- Escudero Vilaplana V, Ramírez Herráiz E, Trovato López N, Alañón Plaza E, Bellini MJ, Herranz Alonso A, et al. **“Influence on effectiveness of early treatment with anti-TNF therapy in Rheumatoid Arthritis”**. J Pharm Pharmaceut Sci. 2012; 15 (2): 355-360.
- **“Down-titration of biological therapies in rheumatoid arthritis in daily clinical practice”**. 13 Congress American College of Rheumatology (ACR/ARHP Annual Meeting). San Diego, 2013.
- **“Uso real de antagonistas del TNF en la práctica clínica: optimización de dosis y costes asociados en pacientes con Espondilitis Anquilosante en dos Hospitales Generales Universitarios”**. 39º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología. (SER). Tenerife, Mayo 2013.
- **“Anti-tumor necrosis factor real-world doses: four-year retrospective study in rheumatoid arthritis patients in two hospitals in Spain”**. 18th Congress European Association Hospital Pharmacists. (EAHP). Paris, 2013.
- **“Doses of anti-tumor necrosis factor in clinical practice: a four-year retrospective study in ankylosing spondylitis patients”**. 18th Congress European Association Hospital Pharmacists. (EAHP). Paris, 2013.
- **“Influencia del inicio precoz con anti-TNF en la efectividad y en el espaciamiento terapéutico en la artritis reumatoide”**. 38º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología (SER). Zaragoza, Mayo 2012.
- **“Impacto económico del uso de antagonistas del TNF en artritis reumatoide en la práctica clínica”**. 38º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología (SER). Zaragoza, Mayo 2012.

