

Retención de los Inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral en Artritis Reumatoide y Espondilitis Anquilosante en condiciones de práctica clínica

SENABRE-GALLEGO JM¹, ROSAS-GÓMEZ DE SALAZAR J¹, SÁNCHEZ-BARRIOLUENGO M², SANTOS-SOLER G¹, SANTOS-RAMÍREZ C³, SALAS-HEREDIA E¹, BARBER-VALLÉS X⁴, CANO-PÉREZ C⁵, LLAHÍ-VIDAL N⁵

¹Sección Reumatología - Hospital Marina Baixa - Villajoyosa (Alicante)

²INGENIO (CSIC-UPV. Universitat Politècnica de València) (Valencia)

³Sección Reumatología Hospital Marina Salud - Denia (Alicante)

⁴CIO-UMH de Elche (Alicante)

⁵Enfermería Reumatología - Hospital Marina Baixa - Villajoyosa (Alicante)

Correspondencia: José Miguel Senabre Gallego - Sección de Reumatología - Hospital Marina Baixa - Avda. Alcalde Jaime Botella Mayor, 7 - 03570 Villajoyosa (Alicante)

✉ senabre@hotmail.es

Agradecimientos: este trabajo ha recibido una beca de investigación de la Asociación para la Investigación en Reumatología de la Marina Baixa (AIRE-MB)

RESUMEN

Introducción: La eficacia de los diferentes tratamientos anti-factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF) en artritis reumatoide (AR) y espondilitis anquilosante (EA) no ha sido comparada de forma directa en ensayos clínicos, y los metaanálisis no muestran superioridad entre ellos. La supervivencia de un fármaco, obtenida a través de estudios observacionales, es un indicador del éxito del tratamiento.

Objetivos: Evaluar la supervivencia de los inhibidores del TNF en nuestro medio, establecer las causas de interrupción y comparar los datos con registros de otras poblaciones.

Métodos: Se realizó un estudio observacional prospectivo de cohortes, incluyendo a cualquier paciente que hubiera recibido al menos una dosis de algún fármaco biológico desde enero de 2001 hasta noviembre de 2011. La variable principal fue la retención del fármaco. Las causas de discontinuación se clasificaron en: ineficacia, complicación, remisión clínica y pérdida de seguimiento. Mediante el método de Kaplan-Meier se obtu-

vieron las funciones de supervivencia y se calculó el porcentaje de pacientes que permanecía en tratamiento anualmente hasta los 5 años.

Resultados: Se iniciaron 97 tratamientos con INF, 105 ETN y 116 ADA. El tiempo total de exposición a los 3 inhibidores del TNF fue de 589 años-paciente. Se utilizó INF como primera opción en el 36% de los casos, ADA 36% y ETN 25%. Para INF el primer motivo de retirada fueron los acontecimientos adversos (49%) mientras que la ineficacia lo fue para ETN (65%) y ADA (58%). El tiempo medio de supervivencia de los 3 anti-TNF fue de 43,7 meses; en pacientes con AR fue de 44,9 y en EA fue de 39,2. El análisis de Kaplan-Meier reveló diferencias en el porcentaje de discontinuación a favor de ETN frente a INF, tanto en AR como en EA. La comparación con ADA no obtuvo diferencias estadísticamente significativas.

Conclusión: La supervivencia estimada de ETN es superior a INF, tanto en AR como en EA. El análisis estadístico no muestra diferencias significativas al comparar ETN con ADA.

INTRODUCCIÓN

La aparición de la terapia biológica, representada en su mayor parte por los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF) infliximab (INF), adalimumab (ADA) y etanercept (ETN), pues fueron los primeros en salir al mercado, ha cambiado radicalmente el

manejo y tratamiento de ciertas enfermedades reumáticas como la artritis reumatoide (AR), la espondilitis anquilosante (EA) o la artritis psoriásica (APs). La eficacia de los anti-TNF tanto en AR como en EA y APs ha sido demostrada en numerosos ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECA). Desde muchos foros se con-

sidera que los tres son equivalentes terapéuticos, puesto que en ausencia de estudios directos comparativos, los metaanálisis no demuestran superioridad entre ellos^{1,2}. Sin embargo el fallo a un primer anti-TNF no implica la falta de respuesta a un segundo, como han demostrado los estudios de cohortes³.

ETN es un receptor soluble del TNF completamente humano, mientras que INF y ADA son anticuerpos monoclonales frente al TNF (INF es quimérico y ADA es completamente humano). Su farmacocinética es diferente en algunos aspectos. En concreto, la semivida de eliminación de ETN es menor y la formación de anticuerpos neutralizantes es poco frecuente⁴. Por otra parte, ETN no ha demostrado eficacia en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal donde los anticuerpos monoclonales anti-TNF sí lo han hecho^{5,6}. Además, parece que existe menor incidencia de tuberculosis con ETN respecto a INF y ADA^{7,8,9,10}. Todo ello hace probable que los datos de eficacia y seguridad no sean idénticos en los tres anti-TNF.

Los registros de terapia biológica son estudios observacionales prospectivos utilizados principalmente para monitorizar la seguridad de estos fármacos a largo plazo, en aspectos en los que los ECA, por su duración limitada, no tienen suficiente potencia estadística, pero también pueden aportar información complementaria sobre la eficacia. Por ejemplo, mediante registros se ha demostrado que en la práctica clínica cotidiana los acontecimientos adversos, la falta de respuesta primaria y la ineficacia secundaria son problemas habituales. Incluso con los nuevos biológicos no se alcanza una respuesta satisfactoria en un 40-50% de los pacientes con AR y es frecuente que dejen de ser eficaces con el tiempo¹¹. De forma paralela, estudios recientes basados en registros nacionales de pacientes con AR y EA en terapia biológica han comunicado menores tasas de discontinuación con ETN que con ADA e IFN^{12,13,14,15}. En pacientes con APs se han descrito tasas de supervivencia superiores para ETN y ADA que con INF¹⁶, un dato que no ha sido confirmado en otro estudio posterior¹⁷.

Los registros de fármacos, no obstante, pueden dar resultados distintos dependiendo del contexto (distintos umbrales de actividad para la utilización, distinta disponibilidad, factores de confusión como tratamientos concomitantes más comunes en un país que otro) y de la metodología (elección de la variable respuesta, manejo de los datos perdidos)¹⁸.

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la retención de los anti-TNF en nuestro medio, establecer las causas de interrupción para cada fármaco y comparar los datos con registros de otras poblaciones.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional prospectivo de cohortes utilizando los datos del registro de pacientes con terapia biológica de la sección de reumatología del Hospital Marina Baixa. Este registro se inició en el año 2001 con el fin de valorar la seguridad y el manejo a largo plazo de estos fármacos en práctica clínica real y compararlo con registros de otras poblaciones. En él se incluye, previa obtención del consentimiento informado para acceder a su historia clínica, a cualquier paciente que haya recibido al menos una dosis de algún fármaco biológico por parte de la sección de reumatología, independientemente de la indicación. Se trata de un registro observacional y no se interviene en el inicio, elección o interrupción del tratamiento, que corresponde al facultativo responsable. Los datos de cada paciente se recogen por los propios reumatólogos de la unidad en una hoja de cálculo informática (Microsoft® Excel 2003 TM) cuyo acceso está restringido para cumplir con la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal vigente en la actualidad.

El protocolo del estudio fue aprobado por el comité ético local siguiendo las directrices de la declaración de Helsinki.

Variables del estudio

La retención del fármaco se estableció como variable principal del estudio, entendida como el tiempo desde el inicio de un tratamiento hasta su “discontinuación”. Se definió “discontinuación” como una interrupción del tratamiento durante más de 6 meses. Si el tratamiento se interrumpió durante menos de 6 meses por mejoría clínica o acontecimiento adverso y luego se reinició el mismo fármaco se contabilizó como “continuación”. En caso de interrupción por gestación y reinicio también se contabilizó como “continuación”. Para cada fármaco biológico recibido de forma correlativa, se recogieron el tipo de fármaco y la fecha de inicio y de fin (y, por tanto,

el tiempo de tratamiento recibido). Las causas de discontinuación se clasificaron en: ineficacia, complicación, remisión clínica y pérdida de seguimiento.

Se recogieron además las siguientes variables descriptivas o explicativas: características epidemiológicas (edad, sexo), diagnóstico principal, año de diagnóstico y el resultado de la prueba de Mantoux y booster. Se analizó en los pacientes con AR, AIJ o APs, el factor reumatoide y los anticuerpos antipéptidos citrulinados, mediante técnica de ELISA de segunda generación. En pacientes con EA se determinó la presencia del antígeno de histocompatibilidad HLA-B27.

Los diferentes tratamientos se introdujeron de forma prospectiva para cada paciente, desde el inicio de la terapia. En aquellos pacientes que habían iniciado previamente el tratamiento, por ejemplo en otro centro, se incluyeron los datos de forma retrospectiva.

Análisis estadístico

Mediante el método de Kaplan-Meier se estimó la función de supervivencia, equivalente a la retención del fármaco. Este análisis permite la representación gráfica en una función escalonada que muestra la probabilidad de que un paciente permanezca en el tratamiento en un momento determinado. En cada observación se censura a los sujetos en los que el evento “interrupción del tratamiento” aún no se ha producido¹⁹.

Para comprobar si existían diferencias entre los grupos se utilizaron dos estrategias. En primer lugar se estimó la supervivencia de cada tratamiento a desde el 1er hasta el 5º año, incluyendo los intervalos de confianza del 95%. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas si no existe solapamiento entre los intervalos de confianza²⁰ (2). En segundo lugar, se analizaron las diferencias en las curvas de supervivencia de los tres anti-TNF mediante diferentes pruebas estadísticas (log-rank, Breslow y Tarone-Ware) utilizando el paquete estadístico PASW Statistics 18®. Todos los análisis aquí planteados han sido realizados para todos los pacientes en conjunto y para aquellos que habían sido diagnosticados de AR y EA.

RESULTADOS

Análisis descriptivo

Desde enero de 2001 hasta noviembre de 2011, 221 pacientes (145 mujeres; 66%) han recibido terapia biológica en nuestra sección. En total, de los tres inhibidores del TNF analizados, se iniciaron 97 INF, 105 ETN y 116 ADA. El tiempo total de exposición a los inhibidores del TNF fue de 589 años-paciente.

Los diagnósticos registrados fueron los siguientes: AR 104 (47%) pacientes, EA 77 (35%), APs 21 (10%), artritis idiopática juvenil 7 (3%), lupus eritematoso sistémico 3 (1%), síndrome SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis) 2 (1%), otros diagnósticos en 7 (3%) pacientes (pioderma gangrenoso, oligoartritis, enfermedad de Takayasu, uveítis anterior, enfermedad de Behçet, dermatomiositis).

En la tabla 1 se muestran las características de los pacientes según el tratamiento. Como se puede observar, los pacientes que inician INF tienen una duración de la enfermedad algo más larga. El uso de ADA es más frecuente en pacientes con AR, e INF en pacientes con EA.

Orden de prescripción

Al analizar el orden de prescripción global de toda la terapia biológica registrada (Tabla 2), INF fue el anti-TNF utilizado como primera opción en el 36% de los casos, ADA en el 36% y ETN en el 25%. El resto de pacientes iniciaron rituximab (4 pacientes), tocilizumab (1 paciente) y golimumab (1 paciente) como primera opción. Al dividir por patologías, en EA el primer anti-TNF pautado también fue INF con un 49%, pero en AR se pautó ADA como primer anti-TNF en el 50% de los casos. En los pacientes con la prueba de la tuberculina positiva los facultativos mostraron preferencia por ETN.

Causas de retirada

Las principales causas de discontinuación variaron entre los 3 anti-TNF de forma significativa (Tabla 3). Para INF el primer motivo de retirada fueron los acontecimientos adversos (49%), en su mayor parte reacciones cutáneas o infusionales (28%) seguidas por las infeccio-

FIGURA 1

FUNCIÓN DE SUPERVIVENCIA DE KAPLAN-MEIER PARA LOS 3 ANTI-TNF EN TODOS LOS DIAGNÓSTICOS

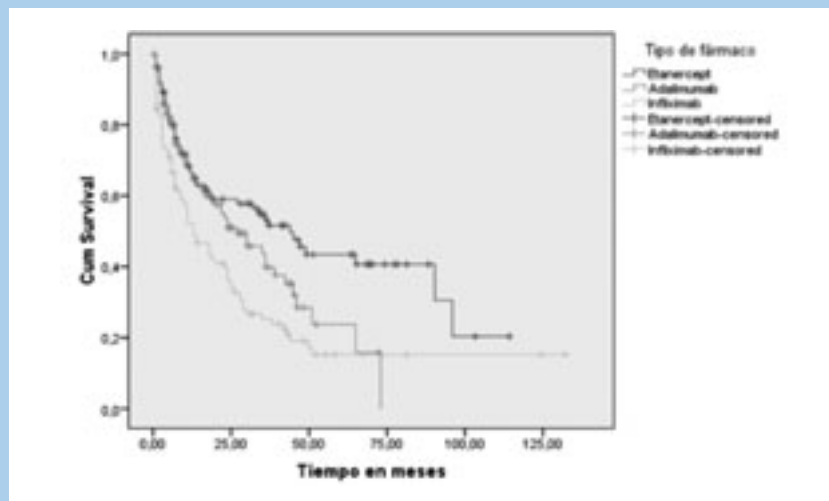


FIGURA 2

FUNCIÓN DE SUPERVIVENCIA DE KAPLAN-MEIER PARA LOS 3 ANTI-TNF EN PACIENTES CON AR

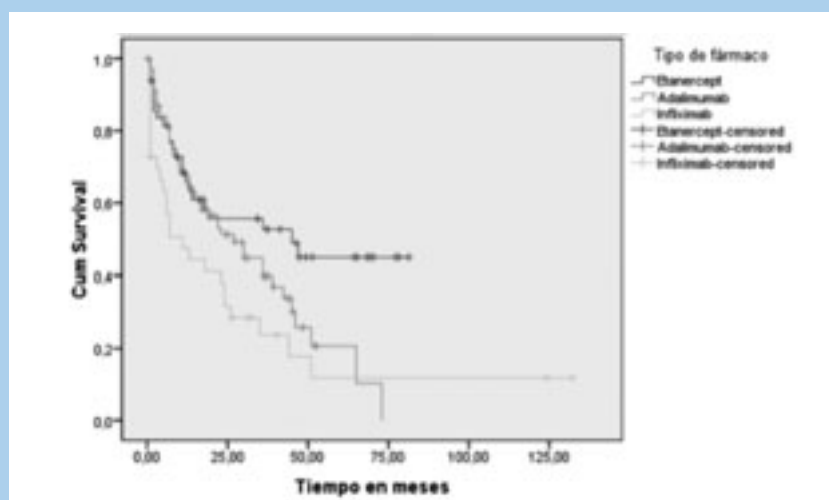


FIGURA 3

FUNCIÓN DE SUPERVIVENCIA DE KAPLAN-MEIER PARA LOS 3 ANTI-TNF EN PACIENTES CON EA

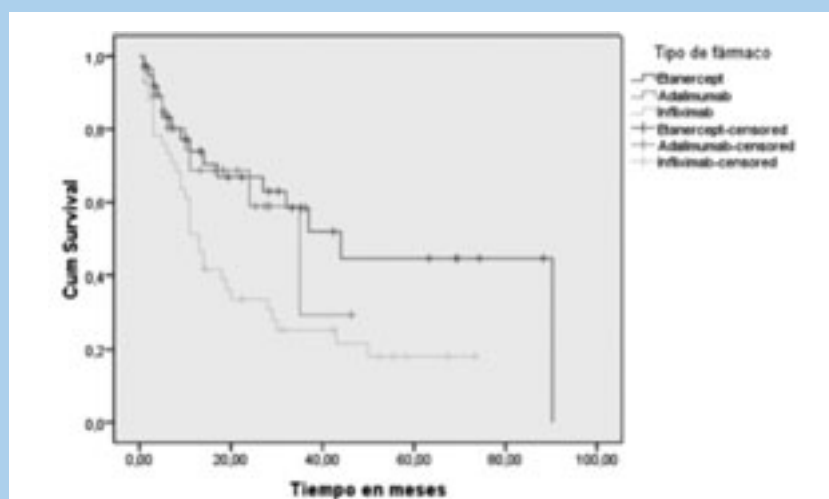


TABLA 1
CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES SEGÚN LOS TRATAMIENTOS

	Etanercept	Adalimumab	Infliximab
Edad al inicio del tratamiento	51,3 ± 15,1	53,1 ± 15,2	50,8 ± 14,9
Tiempo de evolución*	3,28 ± 2,31	2,64 ± 1,95	4,31 ± 2,67
Mujeres (%)	61	74	63
Terapia biológica previa (%)	31	35	34
Diagnóstico (n)			
AR	49	70	33
EA	38	29	42

*La unidad de análisis son los tratamientos. Los valores son la media en años ± la desviación típica si no se indica lo contrario. *p<0,05. Abreviaturas: AR = artritis reumatoide, EA = espondilitis anquilosante.*

TABLA 2
ORDEN DE PRESCRIPCIÓN DE TERAPIA BIOLÓGICA

	Todos diagnósticos ^a n°(%)			AR ^b n°(%)			EA ^c n°(%)			Mantoux ^{+d} n°(%)	
	1°	2°	3°	1°	2°	3°	1°	2°	3°	1°	2°
INF	80 (36)	12 (13)	9 (25)	26 (25)	4 (8,5)	3 (16)	38 (49)	4 (14)	0 (0)	18 (38)	2 (8)
ETN	56 (25)	42 (44)	8 (22)	25 (24)	20 (43)	3 (16)	20 (26)	16 (57)	3 (37)	19 (40)	10 (40)
ADA	79 (36)	31 (32)	6 (17)	52 (50)	17 (36)	3 (16)	19 (25)	6 (21)	5 (63)	9 (19)	8 (32)

Test exacto de Fisher: ^a p<0.001 ^b p<0.05 ^c p<0.001 ^d p<0,001. Abreviaturas: AR = artritis reumatoide, EA = espondilitis anquilosante.

TABLA 3
CAUSAS DE DISCONTINUACIÓN POR TRATAMIENTOS*

	INF	ETN	ADA	Todos
Ineficacia	30 (42) ^a	32 (65)	34 (58)	96 (53)
Acontecimiento adverso:	35 (49)	16 (33)	20 (34) ^b	71 (39)
Infección	9 (12,5)	4 (8)	8 (14)	21 (12)
Reacción cutánea/infusional	20 (28)	4 (8)	2 (3)	26 (14)
Neoplasia	1(1)	2 (4)	1 (2)	4 (2)
Otros	5 (7)	6 (12)	9 (15)	20 (11)
Pérdida de seguimiento	7 (10)	1 (2)	5 (8)	13 (7)
Remisión clínica (no incluida)	3	1	2	6
Total	72 (100)	49 (100)	59 (100)	180 (100)

**Número total (%). Prueba Z de comparación de proporciones (Test χ^2). Sólo se presentan las diferencias significativas. (a) Tto. con INF presenta menor proporción de discontinuación por ineficacia que ETN (p<0,01). (b) Tto. con ADA presenta menos proporción de discontinuación por acontecimiento adverso que INF (p<0,05). Abreviaturas: INF = infliximab, ETN = etanercept, ADA = adalimumab.*

TABLA 4
ESTIMACIÓN DE LA RETENCIÓN DEL FÁRMACO EN TODOS LOS DIAGNÓSTICOS

	Etanercept		Adalimumab		Infliximab	
	Estimación	IC 95%	Estimación	IC 95%	Estimación	IC 95%
1 año	66	57 - 76	66	57 - 75	52	42 - 62
2 años	59	49 - 69	54	44 - 64	40	30 - 50
3 años	53	43 - 64	40	29 - 51	25	16 - 35
4 años	46	34 - 57	28	16-41	19	10 - 28
5 años	43	32 - 55	24	11 - 37	15	2 - 29

Abreviaturas: IC 95% = intervalo de confianza del 95%.

nes, siendo las más comunes las respiratorias. Se registró un carcinoma de próstata y un *exitus*, aunque no se relacionó con el tratamiento.

En el caso de ETN la ineficacia provocó el mayor porcentaje de retiradas (65%). De las 4 infecciones detectadas 3 fueron diarreas o gastroenteritis. Es destacable la detección de un melanoma y una neoplasia de próstata. Además tres tratamientos se interrumpieron por uveítis recidivante y otro por psoriasis.

Para ADA la ineficacia también fue el principal motivo de discontinuación (58%). En las retiradas por infección se registraron 2 abscesos y una artritis séptica. Por otra parte se detectaron dos fibrosis pulmonares y un cáncer de recto.

El tratamiento fue suspendido por remisión clínica prolongada en 3 ocasiones para INF, 2 en el caso de ADA y 1 en ETN.

Análisis de la retención

El tiempo medio de supervivencia de los 3 anti-TNF fue de 43,7 meses (mediana 24 meses), en pacientes con AR (n=152) fue de 44,9 meses (mediana 23 meses) y en EA (n=109) fue de 39,2 meses (mediana 27 meses). En las curvas de Kaplan-Meier se observó mayor retención de ETN respecto a INF y ADA, tanto al tomar todos los diagnósticos en conjunto (Figura 1), como para AR (Figura 2) y para EA (Figura 3).

En las tablas 4, 5 y 6 se muestra la supervivencia estimada de cada fármaco en diferentes puntos temporales (12, 24, 36, 48, y 56 meses), incluyendo los intervalos de confianza del 95%. Sólo se encontraron diferencias significativas al comparar ETN vs INF, tanto al considerar todos los diagnósticos en conjunto como al analizar AR por separado, pero no al realizar el resto de comparaciones.

DISCUSIÓN

Los ensayos clínicos son el patrón de oro de la evidencia clínica, pero tienen ciertas limitaciones. Suelen incluir a un número limitado de pacientes, con rigurosos criterios de selección, como la exclusión de enfermedades concomitantes, y su periodo de seguimiento es corto²¹. Sin embargo, los estudios observacionales ofrecen una valoración continua y real de los fármacos

que permite obtener un conocimiento mayor sobre la seguridad a largo plazo y la eficacia de los tratamientos.

Los análisis de supervivencia permiten el seguimiento de los pacientes hasta el momento en el que ocurre un evento. Aunque originalmente fueron motivados para tratar datos de mortalidad, estos métodos pueden ser usados para describir la distribución de tiempo de cualquier evento de interés²². La supervivencia de un fármaco, el tiempo que un paciente permanece en un tratamiento específico, es un indicador subrogado de su eficacia relativa²³.

Nuestros resultados muestran diferencias estadísticamente significativas en las tasas de supervivencia de ETN frente a INF, y mayor porcentaje de discontinuación de ADA frente a ETN, pero sin alcanzar la significación estadística. En AR los registros alemán¹³, danés¹¹, sueco¹², noruego²⁴, inglés²⁵, y otro de Italia-Lombardía²⁶, muestran mayor persistencia de los tratamientos con ETN que con INF y ADA (Tabla 7). En el registro suizo²⁷ la persistencia en el tratamiento de ADA y ETN es superior a INF, que presenta mayor discontinuación por acontecimientos adversos pero no por ineficacia. Sin embargo, en el registro norteamericano RADIUS²⁸ no encuentran diferencias en la supervivencia a los 3 años, aunque reportan menores tasas de discontinuación por acontecimientos adversos con ETN que INF.

Respecto a EA existen menos estudios comparativos. El registro noruego muestra menores tasas de persistencia con INF respecto a ETN y ADA²¹. Sin embargo, en un registro holandés de EA no encuentran diferencias significativas en la supervivencia de los 3 anti-TNF al año y a los 2 años²⁹. Nuestro estudio no muestra diferencias de supervivencia de tratamiento al comparar los pacientes con diagnóstico de AR y EA. Esto difiere de lo reportado por el registro checo³⁰ y BIOBADASER³¹, que describen mayor supervivencia de los inhibidores del TNF en los pacientes con EA en comparación con AR, aunque el registro checo solo incluye a los pacientes que recibieron terapia biológica por primera vez.

Nuestros resultados muestran un mayor porcentaje de retiradas por acontecimientos adversos para INF (49%) que para

TABLA 5
ESTIMACIÓN DE LA RETENCIÓN DEL FÁRMACO EN ARTRITIS REUMATOIDE

	Etanercept		Adalimumab		Infliximab	
	Estimación	IC 95%	Estimación	IC 95%	Estimación	IC 95%
1 año	66	52 - 80	68	56 - 79	47	30 - 65
2 años	56	41 - 70	51	39 - 63	32	16 - 48
3 años	53	38 - 68	40	27 - 53	24	8 - 39
4 años	45	29 - 62	26	12 - 40	18	2 - 33
5 años	45	29 - 62	21	6 - 35	12	-2 - 25

Abreviaturas: IC 95% = intervalo de confianza del 95%.

TABLA 6
ESTIMACIÓN DE LA RETENCIÓN DEL FÁRMACO EN ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

	Etanercept		Adalimumab		Infliximab	
	Estimación	IC 95%	Estimación	IC 95%	Estimación	IC 95%
1 año	74	59 - 89	69	49 - 87	51	36 - 67
2 años	67	51 - 83	59	34 - 84	34	19 - 49
3 años	59	42 - 75	29	-13 - 72	25	12 - 39
4 años	45	23 - 66	29	-11 - 70	22	8 - 35
5 años	45	23 - 66	29	-13 - 72	18	5 - 31

Abreviaturas: IC 95% = intervalo de confianza del 95%.

TABLA 7
COMPARACIÓN DE LA SUPERVIVENCIA DE ANTI-TNF EN REGISTROS DE AR

	Origen	Etanercept	Adalimumab	Infliximab
Senabre: 1 año 2 años 3 años 4 años	AIRE-MB Marina Baixa España	66	68	47
		56	51	32
		53	40	24
		45	26	18
Strangfeld ¹³ (3 años)	RABBIT Alemania	54	49	29
Hetland ¹¹ (4 años)	DANBIO Dinamarca	56	52	41
Kristensen ^{a12} (4 años)	Suecia	65	-	43
Marchesoni ²³ (3 años)	LOHREN Italia-Lombardía	62	53	49
Markenson ²⁵ (3 años)	RADIUS Estados Unidos	61	58	52
Heiberg ²¹ (1 año)	NOR-DMARD Noruega	70	62	63
Du Pan ^{a24} (3 años)	SCQM-RA Suiza	50	55	45
Hyrich ^{b22}	BSRBR Reino Unido	71	70	58

Porcentaje de pacientes que permanecen en el tratamiento. Junto al autor se indican las referencias bibliográficas. ^a Datos extraídos de la curva de Kaplan-Meier publicada. ^b Porcentaje de pacientes que permanecen en primer tratamiento anti-TNF con duración variable de 10-61 meses, no se realizó estimación mediante Kaplan-Meier.

ADA o ETN (34% y 33% respectivamente), en su mayor parte se trata de reacciones infusionales, y es un dato que ya han reportado estudios anteriores²⁵.

Nuestro estudio presenta limitaciones,

la principal de las cuales se debe a su naturaleza observacional que refleja la práctica clínica real y por tanto la elección de los tratamientos no es al azar. La segunda es el número restringido de pacientes, lo que

puede condicionar la potencia estadística. Por otra parte, al utilizar datos de un registro previo no se han podido incluir variables de actividad clínica o fármacos modificadores de la enfermedad concomitantes, que hubieran sido deseables para mostrar una tabla comparativa y descartar sesgos de selección. Asimismo, la recogida de datos del registro no diferencia entre la falta de respuesta inicial y la pérdida de eficacia, una circunstancia que puede condicionar la respuesta a un 2º anti-TNF³².

Nuestros resultados, en concordancia con el resto de registros, muestran una menor tasa de discontinuación con ETN que con INF. Esto podría deberse a una menor frecuencia de acontecimientos adversos y/o a una mayor eficacia clínica. Sin embargo, el diseño del estudio no es el adecuado para realizar comparaciones directas, sólo permite el planteamiento de hipótesis que deben ser comprobadas con ensayos clínicos aleatorizados.

Finalmente, en nuestro caso este tipo de registro local ha sido útil para intentar homogeneizar el manejo de los pacientes en terapia biológica y mantener la alerta sobre la aparición de efectos adversos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, Thieda P, Lohr KN. The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2006;33:2398-408.
- 2.- McLeod C, Bagust A, Boland A, Dagenais P, Dickson R, Dundar Y, et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007;11:1-158,iii-iv.
- 3.- Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, 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* 2007 Jan;56(1):13-20.
- 4.- Ficha técnica de Enbrel® (Pfizer).
- 5.- Ficha técnica de Remicade® (MSD).
- 6.- Ficha técnica de Humira® (Abbott).
- 7.- Gómez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum* 2007;57:756-61.
- 8.- Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003;48:2122-7.
- 9.- Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104.
- 10.- Mohan AK, Cote TR, Block JA, Manadan AM, Siegel JN, Braun MM. Tuberculosis following the use of etanercept, a tumor necrosis factor inhibitor. *Clin Infect Dis* 2004;39:295-9.
- 11.- Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2007;370:1861-74.
- 12.- Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, Dreyer L, Hansen A, Hansen IT, Kollerup G, Linde L, Lindegaard HM, Poulsen UE, Schlemmer A, Jensen DV, Jensen S, Hostenkamp G, Østergaard M. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum* 2010 Jan;62(1):22-32.
- 13.- Kristensen LE, Saxne T, Geborek P. The LUNDEX, a new index of drug efficacy in clinical practice: results of a five-year observational study of treatment with infliximab and etanercept among rheumatoid arthritis patients in southern Sweden. *Arthritis Rheum* 2006 Feb;54(2):600-6.
- 14.- Strangfeld A, Hierse F, Kekow J, von Hinueber U, Tony HP, Dockhorn R, Listing J, Zink A. Comparative effectiveness of tumour necrosis factor alpha inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. *Ann Rheum Dis* 2009 Dec;68(12):1856-62.
- 15.- Kristensen LE, Karlsson JA, Englund M, Petersson IF, Saxne T, Geborek P. Presence of peripheral arthritis and male sex predicting continuation of anti-tumor necrosis factor therapy in ankylosing spondylitis: an observational prospective cohort study from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010 Oct;62(10):1362-9.
- 16.- Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD, Symmons DP, Noyce PR, Hyrich KL; BSRBR. Efficacy and safety of anti-TNF therapies in psoriatic arthritis: an observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)* 2010 Apr;49(4):697-705.
- 17.- Grintborg B, Østergaard M, Dreyer L, Krogh NS, Tarp U, Hansen MS, Rifbjerg-Madsen S, Lorenzen T, Hetland ML. Treatment response, drug survival, and predictors thereof in 764 patients with psoriatic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor therapy: results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum* 2011 Feb;63 2:382-90.
- 18.- Schneeweiss S, Avorn J. A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics. *J Clin Epidemiol* 2005 Apr;58(4):323-37.
- 19.- Daniel W. Biostatistics: A Foundation for Analysis in the Health Sciences, 9th Edition. Chichester. Wiley Series in Probability and Statistics. 2008. ISBN-13:978-0470105825.
- 20.- Schenker N, Gentleman JF. On Judging the Significance of Differences by Examining the Overlap Between Confidence Intervals. *The American Statistician* 2001;55(3):182-6.
- 21.- Zink A, Askling J, Dixon WG, et al. European biologics registers: methodology, selected results and perspectives. *Ann Rheum Dis* 2009;68(8):1240-46.
- 22.- Lachin JM. Biostatistical Methods: The Assessment of Relative Risks New York: Wiley-Interscience Publication; 2000.
- 23.- Wolfe F. The epidemiology of drug treatment failure in rheumatoid arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1995;9:619-32.
- 24.- Heiberg MS, Koldingsnes W, Mikkelsen K, Rødevand E, Kaufmann C, Mowinckel P, Kvien TK. 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.
- 25.- Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Silman AJ, for the British Society for Rheumatology Biologics Register. 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;56:13-20.
- 26.- Marchesoni A, Zaccara E, Gorla R, Bazzani C, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, et al. TNF-alpha antagonist survival rate in a cohort of rheumatoid arthritis patients observed under conditions of standard clinical practice. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1173:837-46.
- 27.- Du Pan SM, Dehler S, Ciurea A, Ziswiler HR, Gabay C, Finckh A; Swiss Clinical Quality Management Physicians. Comparison of drug retention rates and causes of drug discontinuation between anti-tumor necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009 May 15;61(5):560-8.
- 28.- Markenson JA, Gibofsky A, Palmer WR, Keystone EC, Schiff MH, Feng J, Baumgartner SW. Persistence with anti-tumor necrosis factor therapies in patients with rheumatoid arthritis: observations from the RADIUS registry. *J Rheumatol* 2011 Jul;38(7):1273-81.
- 29.- Arends S, Brouwer E, van der Veer E, Groen H, Leijmsma MK, Houtman PM, Th A Jansen TL, Kallenberg CG, Spoorenberg A. Baseline predictors of response and discontinuation of tumor necrosis factor-alpha blocking therapy in ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study. *Arthritis Res Ther* 2011 Jun 20;13(3):R94.
- 30.- Pavelka K, Forejtová S, Stolfá J, Chroust K, Buresová L, Mann H, Vencovský J. Anti-TNF therapy of ankylosing spondylitis in clinical practice. Results from the Czech national registry ATTRA. *Clin Exp Rheumatol* 2009 Nov-Dec;27(6):958-63.
- 31.- Carmona L, Gómez-Reino JJ, BIOBADASER Group. Arthritis Res Ther 2006;8(3):R72. Survival of TNF antagonists in spondylarthritis is better than in rheumatoid arthritis. Data from the Spanish registry BIOBADASER.
- 32.- Haberhauer G, Strehlow C, Fasching P. Observational study of switching anti-TNF agents in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis versus rheumatoid arthritis. *Wien Med Wochenschr* 2010 May;160(9-10):220-4.