

Atención farmacéutica a pacientes con artritis reumatoide y psoriásica en tratamiento con etanercept

I. Romero Crespo, R. Antón Torres, J. Borrás Blasco, A. Navarro Ruiz

Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario de Elche. Alicante

Resumen

Objetivo: Evaluar un protocolo de atención farmacéutica dirigido a pacientes con artritis reumatoide y/o psoriásica que inician tratamiento con etanercept, con el propósito de detectar posibles problemas relacionados con la medicación y emprender medidas terapéuticas encaminadas a mejorar la utilización del fármaco.

Método: Estudio observacional prospectivo de 3 meses de duración de aquellos pacientes con artritis reumatoide que inician tratamiento con etanercept desde marzo a diciembre de 2003. Se elabora un protocolo de atención farmacéutica. En la primera visita, se abre la historia farmacoterapéutica al paciente y se recogen datos sociodemográficos, antecedentes personales, diagnóstico, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad previos, y tratamiento concomitante para otras patologías base. Se informa verbalmente y por escrito de la posología, forma de administración y posibles efectos adversos. En la 2ª visita se verifica la correcta administración y conservación del medicamento, se identifican posibles efectos adversos, se confirma la adherencia al tratamiento y en su caso, se informa de las potenciales interacciones farmacológicas con el resto de medicación. En la 3ª visita se constata la adherencia, se recogen los efectos adversos y el paciente valora la respuesta al tratamiento.

Resultados: Se incluyen 50 pacientes, 40 de los mismos diagnosticados de artritis reumatoide (80%) y 10 de artritis psoriásica (20%). Un 72% recibe tratamiento previo con metotrexato (MTX), 40% con leflunomida, 20% con infliximab, 56% con corticoides, 22% con analgésicos, 56% con AINE y un 30% con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

Romero Crespo I, Antón Torres R, Borrás Blasco J, Navarro Ruiz A. Atención farmacéutica a pacientes con artritis reumatoide y psoriásica en tratamiento con etanercept. Farm Hosp 2005; 29: 171-176.

El presente trabajo ha sido presentado como póster en el XLIX Congreso Nacional de la SEFH, celebrado en Huelva en octubre de 2004.

Recibido: 02-12-2004
Aceptado: 29-03-2005

Correspondencia: Joaquín Borrás Blasco. Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario de Elche. Camí de L'Almazara 11. 03203 Elche. Alicante. e-mail: jborrasb@sefh.es

Conclusiones: No se han encontrado interacciones farmacológicas significativas. En cuanto a la adherencia al tratamiento, un 7,7% de los pacientes ha dejado de administrarse una o más dosis, siendo el motivo más frecuente encontrarse de viaje. Los efectos adversos observados han sido: reacción en el punto de inyección (27%), cefalea (7,7%) y náuseas (7,7%). A los 3 meses de tratamiento se ha constatado una reducción de la dosis de MTX en un 18% de los pacientes ha disminuido un 5% el número de pacientes tratados con leflunomida, un 18% aquellos tratados con corticoides, un 6% con analgésicos y un 8% con AINE. Acorde con estos resultados, un 92% de los pacientes ha considerado haber experimentado mejoría.

Palabras clave: Etanercept. Artritis reumatoide. Reacciones adversas. Atención farmacéutica. Artritis psoriásica.

Summary

Objective: To evaluate a pharmaceutical care protocol for patients with rheumatoid arthritis (RA) or psoriatic arthritis who begin treatment with etanercept with the objective of identifying potential medication-related problems and implementing therapeutic measures to improve the way this drug is used.

Method: An observational, prospective, 3-month study of patients with RA receiving etanercept therapy from March to December 2003 was conducted and a pharmaceutical care protocol was set up. During the first visit, a pharmacotherapeutic record was initiated for each patient, including socio-demographic data, personal history, diagnosis, DMARDs (disease-modifying anti-rheumatic drugs) previously received, and concomitant therapies for other underlying conditions. Patients were briefed on dosage, administration route, and potential adverse events both orally and in writing. Correct drug administration and preservation were verified during the second visit, where potential adverse effects were identified, treatment adherence was confirmed, and, if needed, potential drug interactions with other ongoing medications were disclosed. During the third visit, adherence was assessed, adverse events were recorded, and patients evaluated their response to treatment.

Results: Fifty patients were included, 40 with a diagnosis of rheumatoid arthritis (80%) and 10 diagnosed with psoriatic arthritis (20%). In all, 72% had received previous treatment with methotrexate (MTX), 40% with leflunomide, 20% with infliximab, 56%

with corticoids, 2% with analgesics, 56% with NSAIDs, and 30% with other DMARDs.

Conclusions: No significant drug interactions were found. Regarding adherence to treatment, 7.7% of patients skipped one or more doses, with travelling being the most common reason. Adverse events reported included: injection site reaction (27%), headache (7.7%) and nausea (7.7%). At 3 months after treatment onset, a reduction of MTX doses was seen in 18% of patients, of leflunomide dosage in 8%, of corticoids in 18%, of analgesic usage in 6%, and of NSAIDs in 8% of patients. In agreement with these results, 92% of patients reported having experienced improvement.

Key words: Etanercept. Rheumatoid arthritis. Adverse events. Pharmaceutical care. Psoriatic arthritis.

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica inflamatoria autoinmune que afecta aproximadamente al 1% de la población mundial. En España presenta una prevalencia del 0,5% de la población adulta¹. La enfermedad es 3 veces más común en mujeres que en hombres y entre los 45 y 60 años². La artritis psoriásica se presenta en un 7-34% de pacientes con psoriasis³⁻⁶, que a su vez tiene una prevalencia del 1-3% de la población general⁴⁻⁷. La artritis crónica juvenil (ACJ) es la afección reumática más común en niños, con una prevalencia estimada del 1%^o.

El objetivo terapéutico en la AR es conseguir la remisión de la enfermedad, actualmente inalcanzable en la mayoría de los pacientes. Como alternativa, se debe aspirar a obtener el mejor control posible de la misma, es decir, una respuesta satisfactoria que debe incluir: la disminución de la actividad inflamatoria, el alivio sintomático, la conservación de la capacidad funcional para realizar las actividades cotidianas, incluyendo el mantenimiento de la capacidad laboral y de la calidad de vida, el retraso del daño estructural articular y la prevención de la morbi-mortalidad.

El tratamiento de la AR consiste en una combinación de intervenciones entre las que se encuentran el descanso, ejercicio físico, apoyo emocional, terapia ocupacional y uso de fármacos.

Clásicamente, el tratamiento farmacológico de la AR se ha realizado mediante la utilización de AINE con objeto de aliviar los síntomas, reservando los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) para las fases en que la enfermedad ya ha progresado y entre los que metotrexato (MTX), sulfasalazina y leflunomida, han demostrado mayor eficacia⁸. Sin embargo, este esquema está cambiando y actualmente se están utilizando FAME en fases tempranas de la enfermedad en aquellos pacientes con signos de AR activa sin respuesta después de 6-8 semanas de tratamiento con altas dosis de AINE, ya que existe evidencia de mejores resultados a largo plazo con un control de síntomas y un retraso de la enfermedad.

Los fármacos tradicionales en el tratamiento de la AR producen un elevado número de efectos adversos y su eficacia es limitada. Debido a esto, y al mejor conocimiento de la patogenia de la enfermedad, se han desarrollado nuevos fármacos más efectivos y con un mejor perfil de seguridad. Estos fármacos, conocidos como terapias biológicas, van dirigidos hacia nuevas dianas terapéuticas, como son el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleuquina-1 (IL-1), ambos mediadores de la inflamación crónica producida en la AR. El TNF se detecta mayoritariamente en los estadios tempranos de la enfermedad, mientras que la IL-1 se encuentra elevada en todas las fases de la misma. Los fármacos biológicos actualmente en uso y recomendados por las distintas sociedades de reumatología son infliximab, etanercept, adalimumab y anakinra⁹.

Etanercept es un dímero de una proteína quimérica sintetizada genéticamente por fusión del dominio de unión del receptor del TNF al dominio Fc de la IgG1 humana. Es un inhibidor competitivo de la unión del TNF a sus receptores de superficie celular, impidiendo la respuesta celular mediada por este. Se registra y comercializa en España el 12 de julio de 2000, aprobándose su indicación en el tratamiento de la AR activa cuando la respuesta a FAME, incluido MTX (salvo contraindicación), ha sido inadecuada y en la ACJ activa de tipo poliarticular en niños de 4-18 años con respuesta insuficiente o intolerancia a MTX. En febrero de 2002, se incluye la AR severa, activa y progresiva en adultos no tratados previamente con MTX y en diciembre del mismo año, la artritis psoriásica en adultos sin respuesta a FAME. La última indicación aprobada ha sido en 2004 como tratamiento de la espondilitis anquilosante activa grave en adultos, con respuesta insuficiente a la terapia convencional.

Ante el inicio de su utilización de forma habitual como tratamiento de la AR y artritis psoriásica, se han establecido diferentes protocolos para la adecuada selección de pacientes con estas patologías, candidatos a recibir terapia biológica. Con la aplicación de los mismos se consigue una correcta utilización de estos fármacos tras fracaso o intolerancia a al menos dos FAME, siendo uno de ellos el MTX¹⁰⁻¹².

Una inyección subcutánea de 25 mg de etanercept dos veces por semana, es la dosis recomendada para obtener una respuesta terapéutica óptima¹³. Recientemente, la FDA ha aprobado la utilización de este fármaco en dosis única semanal de 50 mg. En niños y adolescentes (≥ 4 a ≤ 18 años) la posología es de 0,4 mg/kg (hasta 25 mg por dosis), dos veces por semana, con un intervalo de 3-4 días entre dosis¹⁴. En artritis psoriásica dosis distintas a 25 mg dos veces por semana no han sido estudiadas. Mease y cols. demostraron que etanercept administrado 25 mg bisemanalmente, mejoraba las manifestaciones articulares y cutáneas de la artritis psoriásica¹⁵. Recientemente, en un estudio multicéntrico, se ha evidenciado la eficacia, seguridad y efecto inhibitorio del fármaco en la progresión radiográfica de esta enfermedad¹⁶.

Los efectos adversos más frecuentes relacionados con etanercept son: reacción leve en punto de inyección (eritema y/o escozor, dolor o hinchazón) generalmente en el primer mes de tratamiento, tos, rinitis, infecciones de las vías respiratorias altas, faringitis y sinusitis, cefalea, mareos, astenia y dispepsia.

Durante el periodo posautorización, se han notificado al menos 10 casos de alteraciones sanguíneas que incluyen tres anemias aplásicas y siete pancitopenias. En 5 de los 10 casos, el desenlace fue mortal por sepsis. En la mayoría de los mismos, se constató una definida relación temporal entre el inicio de la terapia con etanercept y la aparición de las alteraciones hematológicas (entre 2 semanas y 5 meses desde el inicio). Esta información se incorporó urgentemente a la ficha técnica del medicamento en octubre de 2000 mediante un procedimiento de "restricción urgente de seguridad". Posteriormente, en noviembre del mismo año, la *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* inició este mismo proceso a la vista de un total de 14 casos notificados relativos a alteraciones desmielinizantes, como esclerosis múltiple, mielitis y neuritis óptica¹⁷.

Al tratarse de un medicamento de uso hospitalario, etanercept sólo puede obtenerse mediante su dispensación en los servicios de farmacia hospitalarios y en nuestra comunidad, en la unidad de atención farmacéutica a pacientes externos (UFPE).

Ante el incremento de prescripciones de etanercept a pacientes con AR o psoriásica, nos planteamos la necesidad de elaborar un protocolo de atención farmacéutica con el objetivo de detectar posibles problemas relacionados con la medicación (interacciones farmacológicas, potenciales efectos adversos relacionados, adherencia y respuesta al tratamiento) y emprender medidas terapéuticas encaminadas a mejorar la utilización del fármaco en este grupo de pacientes.

MÉTODOS

Estudio observacional prospectivo de 3 meses de duración en el que se incluyen aquellos pacientes con AR que inician tratamiento con etanercept de marzo a diciembre de 2003. Se elabora un protocolo de atención farmacéutica que comprende las siguientes fases:

—En la primera visita, se abre la historia farmacoterapéutica al paciente en la que se recogen: datos sociodemográficos (edad, sexo), antecedentes personales, diagnóstico, FAME previos y tratamiento concomitante para otras patologías. Se informa verbalmente sobre la posología, forma de administración, conservación y posibles efectos adversos de etanercept, y se refuerza la información verbal con una hoja informativa del fármaco que se entrega al paciente. Se ofrece a los pacientes soporte telefónico para dudas o problemas que puedan surgirles con la medicación.

Para detectar posibles interacciones entre etanercept y el resto de medicación, se realiza una búsqueda bibliográfica en Micromedex® y Medline (enero 2000 - septiembre 2004) utilizando como palabras clave: *etanercept y etanercept drug interactions*.

—En la segunda visita (al mes de iniciar el tratamiento), se verifica que la administración y conservación del medicamento son correctas, se identifican posibles efectos adversos, informando al médico prescriptor, y se confirma que la adherencia al tratamiento es la adecuada. Se informa de las potenciales interacciones farmacológicas con el resto de medicación en caso de que las hubiera y de ser relevantes, se informa al médico prescriptor.

—En la tercera visita (a los 3 meses de tratamiento) se constata nuevamente la adherencia al tratamiento, se recogen los efectos adversos presentados si los hubiera, y el paciente valora la respuesta al tratamiento describiendo en una escala verbal el grado de mejoría.

RESULTADOS

Se incluyeron 50 pacientes en el estudio, el 74% de mujeres y el 26% de hombres, con una edad media de 54 +/- 14 años. Las indicaciones para las que se prescribió el fármaco fueron AR en 40 pacientes (80%) y artritis psoriásica en 10 (20%). Un 72% de los pacientes recibió previamente tratamiento con MTX, un 40% con leflunomida, un 20% con infliximab, un 56% con corticoides, un 22% con analgésicos, un 56% con AINE y un 30% con otros FAME (cloroquina, hidroxicloroquina, ciclosporina, salazopirina, glucosamina). Tras el inicio de la terapia con etanercept, a un 18% de los pacientes se le redujo la dosis de MTX, disminuyó en un 8% el número de pacientes tratados con leflunomida, un 18% aquellos pacientes tratados con corticoides, un 6% con analgésicos y un 8% con AINE. Un 32% de los pacientes recibió tratamiento concomitante para la osteoporosis y un 24% para otras patologías, tales como: hipertensión arterial (10%), depresión (6%), diabetes mellitus (4%), ansiedad (4%), dislipemia (2%), dispepsia (8%) y tos (2%), principalmente (Tabla I).

En la bibliografía consultada no se encontró ninguna interacción farmacológica relevante de etanercept con el resto de medicación que tomaban los pacientes incluidos en el estudio.

La adherencia al tratamiento fue del 92,3%, por tanto, un 7,7% de los pacientes dejó de administrarse una o más dosis, siendo el motivo más frecuente encontrarse de viaje (5,7%). Sólo se detectó un caso de olvido (2%). Los efectos adversos más frecuentemente observados fueron: reacción en el punto de inyección (27%), cefalea (7,7%) y náuseas (7,7%). Así mismo, se identificaron 2 casos de infección (tuberculosis, infección urinaria), 3 de resfriado, 2 de depresión, y 2 pacientes diabéticos con alteraciones en la glucosa. A dos pacientes se les suspendió el tratamiento, uno de ellos por neu-

Tabla I. Tratamiento concomitante distribuido por grupo farmacoterapéutico de los pacientes incluidos en el estudio

Grupos terapéuticos según patologías	% pacientes
<i>Osteoporosis</i>	32
Bifosfonatos	24
Calcitonina	2
Calcio	24
Moduladores de receptores estrogénicos	6
<i>Hipertensión</i>	10
Antagonistas del calcio	4
Diuréticos	2
ARA-II	2
No especificado	2
<i>Diabetes mellitus</i>	4
Insulina	4
<i>Depresión</i>	6
Antidepresivos tricíclicos	2
Inhibidores de la recaptación de serotonina	2
Sin especificar	2
<i>Ansiedad</i>	4
Benzodiazepinas	2
Sin especificar	2
<i>Dislipemia</i>	2
Estatinas	2
<i>Dispepsia</i>	8
Inhibidores de la bomba de protones	8
<i>Tos</i>	2
Antihistamínicos	2

ritis óptica bilateral y otro por reacción de hipersensibilidad al fármaco.

Es importante destacar el caso de neuritis óptica bilateral a los 3 meses de iniciar tratamiento con etanercept. No se descartó que la reacción adversa pudiera ser de naturaleza vasculítica, en relación a la propia AR o secundario a la administración de isoniazida, prescrita al inicio del tratamiento con etanercept como quimioprofilaxis de tuberculosis.

En conjunto, un 92% de los pacientes consideró haber experimentado mejoría. De los 40 pacientes con AR, el 60% afirmó encontrarse mucho mejor, el 32,5% algo mejor y el 7,5% igual. En cambio, de los 10 pacientes con artritis psoriásica, un 80% aseguró estar mucho mejor y un 10% algo mejor. El 10% restante no contestó esta pregunta (Fig. 1). En cuanto a las incidencias encontradas durante el tratamiento, se detectó un caso de empeoramiento de psoriasis que requirió ajuste posológico (1 inyección c/10 días), un brote reumático con ingreso hospitalario y una sobredosificación (4 dosis consecutivas) sin consecuencias clínicas.

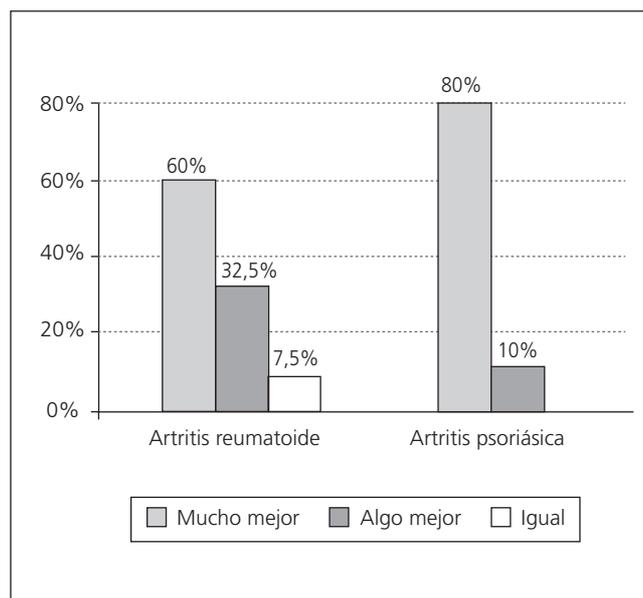


Fig. 1.- Mejoría percibida por el paciente tras recibir tratamiento con etanercept para la AR y psoriásica.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se analiza a un grupo de 50 pacientes con AR y/o psoriásica que inician tratamiento con etanercept a consecuencia de la falta de respuesta al tratamiento previo con FAME, incluido MTX. Tras iniciar la terapia con etanercept, la suspensión o disminución de las dosis de FAME administradas concomitantemente, así como la mejoría subjetiva descrita por el 92% de los pacientes, muestran la eficacia de etanercept en el tratamiento de la AR ya avalada en estudios clínicos anteriores.

En los primeros ensayos realizados se compararon 3 dosis distintas de etanercept frente a placebo durante 3 meses, alcanzando respuesta en el 50 y 20% de las articulaciones de acuerdo con el criterio del *American College of Rheumatology* (ACR50 y ACR20) por el 57 y el 75% del grupo de etanercept frente al 7 y 14% del grupo placebo ($p < 0,001$)¹⁸.

En otro estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, se comparó etanercept a dosis de 10 ó 25 mg dos veces por semana, con placebo en 234 pacientes con AR no controlada con FAME tradicionales. A los 3 y 6 meses, un 62 y un 59% respectivamente de los pacientes que recibieron 25 mg de etanercept, alcanzaron el criterio ACR20, frente a un 23 y un 11% en el grupo placebo ($p < 0,001$). Tras 6 meses, el 40% de los tratados con 25 mg de etanercept y el 5% del grupo placebo alcanzaron el criterio ACR50 ($p < 0,01$)¹⁹.

En otro estudio abierto, aleatorizado, doble ciego, se demostró que la adición de etanercept a pacientes con AR activa tratados con MTX era superior a MTX en monoterapia en la reducción de la actividad de la enfermedad¹³.

Etanercept administrado a pacientes con AR temprana, reduce la actividad de la enfermedad más rápidamente y enlentece la destrucción de la articulación comparado con MTX²⁰, pero ninguno de los estudios^{13,21,22} que comparaban agentes anti-TNF en pacientes con AR tratados con MTX, incluyó los 3 brazos necesarios para evaluar completamente la eficacia clínica y radiográfica de la combinación de estos agentes y MTX con las dos monoterapias. Esto se llevó a cabo en el estudio TEMPO²³ (*trial of etanercept and methotrexate with radiographic patient outcomes*) randomizado, doble ciego, que demostró la superioridad de la combinación tanto en eficacia como en eficiencia en el control de la actividad de la AR. Como muestran los resultados del estudio, los efectos adversos más frecuentemente observados durante el tratamiento han sido: reacciones leves en el sitio de inyección, cefalea, náuseas e infecciones leves del tracto respiratorio superior. Así mismo, son destacables dos casos de infecciones más graves (infección urinaria y TBC), uno de neuritis óptica bilateral, y una reacción de hipersensibilidad a etanercept con inflamación de boca y labios que supuso, junto al caso anterior, la suspensión del tratamiento con el fármaco.

La mejora de la farmacoterapia en este grupo de pacientes que acuden al servicio de farmacia a recoger su medicación, requiere una evaluación de sus efectos, tanto positivos como negativos. Además, las citas periódicas conducen a una definición más exacta del problema y fomentan esfuerzos innovadores para identificar, reducir y prevenir estos efectos adversos. En definitiva, el propósito de todas estas acciones es mejorar la farmacoterapia utilizada en la AR. Por lo tanto, es necesario que médicos y farmacéuticos se integren dentro de un mismo equipo multidisciplinar investigando si la aparición de síntomas inespecíficos en estos pacientes puede ser atribuida a fármacos específicos prescritos para el tratamiento de la AR.

Respecto al 20% de los pacientes con artritis psoriásica incluido en el estudio, de los ensayos clínicos controlados y comparados con placebo llevados a cabo con distintos FAME²⁴⁻²⁸, sólo MTX demostró beneficio, aunque no significativo, en las lesiones psoriásicas. Sin embargo, en un estudio reciente¹⁶ se ha evidenciado la eficacia de etanercept al reducir los signos y síntomas de la artritis, mejorar las lesiones psoriásicas e inhibir la progresión radiográfica^{15,16}.

Aunque en la actualidad no existe un protocolo establecido de monitorización de reacciones adversas mediante tests sanguíneos en pacientes que se administran terapias biológicas, algunos autores afirman que estos no son necesarios^{29,30}. Sin embargo, el riesgo existe, y la mayoría de reumatólogos continúan con estas prácticas ya iniciadas con otros FAME, particularmente MTX, al iniciar terapias biológicas. En un estudio realizado en octubre de 2003³¹ se propusieron una serie de guías clínicas para monitorizar reacciones adversas asociadas a estos agentes, en las que se recomendaba: realizar una

analítica a las 2-4 semanas de la administración del fármaco, para comprobar posibles reacciones adversas idiosincrásicas y cada 3-4 meses como seguimiento, prueba de la tuberculina con radiografía de tórax si resultado positivo, siguiendo las recomendaciones de la alerta de la AEM en febrero de 2002, estrecha monitorización de signos y síntomas de infecciones oportunistas, tales como tuberculosis, y de posibles síntomas neurológicos por enfermedad desmielinizante.

Tras finalizar este estudio, añadimos al protocolo de actuación farmacéutica a este grupo de pacientes, la confirmación de la realización de la prueba de la tuberculina previo inicio del tratamiento con etanercept.

En relación a la posible aparición de interacciones farmacológicas, tras la búsqueda bibliográfica realizada, no se han encontrado estudios publicados que demuestren interacción alguna de etanercept con el resto de medicación que recibían los pacientes, tanto para la patología a estudio como para otras patologías de base. En la bibliografía revisada, sólo se han descrito dos casos en los que se recomienda evitar la coadministración con etanercept, ambos recogidos en Micromedex® y ficha técnica. Se trata de adalimumab, un anticuerpo monoclonal quimérico totalmente humano, con alta afinidad por el TNF- α indicado en el tratamiento de la AR en monoterapia o en combinación con MTX, cuya administración con etanercept supondría un aumento del riesgo de infecciones. El otro caso sería la administración de vacunas vivas al alterar la respuesta inmune.

Respecto a la adherencia al tratamiento, ha sido elevada a pesar de que un 7,7% de los pacientes ha perdido alguna dosis. Por ello, posiblemente sería necesario incidir más enérgicamente en la importancia del cumplimiento y ampliar la información facilitada al paciente con el fin de evitar pérdidas de dosis por causas tan banales como encontrarse de viaje o la incomodidad de transportar el fármaco.

Este estudio presenta la limitación de que el tiempo de seguimiento es corto (sólo 3 meses). No obstante, creemos que los resultados reflejan la eficacia y seguridad de etanercept en nuestro medio, tanto en el tratamiento de la AR como psoriásica, dada la respuesta obtenida y el perfil de seguridad presentado. Estudios con objetivos similares al que presentamos, se han realizado en otros hospitales españoles con motivo de la introducción de la terapia anti-TNF en la práctica clínica¹⁰⁻¹² que abogan por la necesidad de continuar con la atención farmacéutica a estos pacientes de forma periódica, con la finalidad de constatar que la efectividad del tratamiento se mantiene en el tiempo, asegurar un buen cumplimiento y valorar la posible aparición de nuevos efectos adversos a largo plazo. Una monitorización mantenida poscomercialización de una cohorte de pacientes y una monitorización continuada de efectos adversos, supondrá una mayor experiencia acumulada sobre la efectividad y seguridad del tratamiento a largo plazo³².

Bibliografía

- Harris ED. Rheumatoid arthritis: pathophysiology and implication for therapy. *N Engl J Med* 1990; 322: 1227-89.
- Carmona I, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 1040-5.
- Scarpa R, Oriente P, Pucino A, Torrella M, Vignone L, Riccio A, et al. Psoriatic arthritis in psoriatic patients. *Br J Rheumatol* 1984; 23: 246-50.
- Biondi Oriente C, Scarpa R, Pucino A, Oriente P. Psoriasis and psoriatic arthritis: dermatological and rheumatological co-operative clinical report. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989; 146: 69-71.
- Espinoza LR, Cuellar ML, Silveira LH. Psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1992; 4: 470-8.
- Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, O'Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol* 2000; 27: 1247-50.
- Koo J. Population-based epidemiologic study of psoriasis with emphasis on quality of life assessment. *Dermatol Clin* 1996; 14: 485-96.
- Comité de expertos de la Sociedad Española de Reumatología. Miembros del Panel. Actualización del consenso de la SER sobre la terapia con agentes inhibidores del TNF en la AR. *Rev Esp Reumatol* 2002; 29: 51-5.
- Martín Alcalde E, Cantero Blanco S, Sánchez García FJ, Gómez Castillo JJ. Nuevas perspectivas en el tratamiento de la artritis reumatoide. *Farm Hosp* 2003; 27: 360-70.
- Moreno R, Criado MT, Carrasco A, Coloma R. Seguimiento farmacéutico del tratamiento con etanercept. *Farm Hosp* 2004; 28: 12-3.
- Ruiz I, Salsamendi JL, Tirapu B, Alfaro J. Desarrollo de un protocolo de prescripción de medicamentos biológicos en pacientes con artritis reumatoide. *Farm Hosp* 2004; 28: 14.
- Porta A, Mauriz MJ, Rodríguez MT, Freire M. Atención farmacéutica en pacientes reumatológicos en tratamiento con etanercept. *Farm Hosp* 2004; 28: 16-7.
- Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999; 340: 253-9.
- Lovel DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 342: 763-9.
- Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomized trial. *Lancet* 2000; 356: 385-90.
- Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2004; 50: 2264-72.
- Panorama Actual del Medicamento (PAM) 2000. Reacciones hematólogicas y alteraciones del SNC con etanercept (Enbrel®).
- Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, Tindall EA, Fleischmann RM, Weaver AL, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997; 337: 141-7.
- Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130: 478-86.
- Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser 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: 1586-93.
- Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1594-602.
- Weinblatt ME, Keystone EC, Furst D, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. The ARMADA trial: a double blind placebo controlled trial of the fully human anti-TNF monoclonal antibody, adalimumab (ED27) in patients with active RA on methotrexate (MTX). *Arthritis Rheum* 2003; 48: 35-45.
- Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 675-81.
- Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 2013-20.
- Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis-oral therapy with a new retinoid. *Dematologica* 1978; 157: 238-44.
- Willkens RF, Williams HJ, Ward JR, Egger MJ, Reading JC, Clements PJ, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of low dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 376-81.
- Cuellar ML, Espinoza LR. Methotrexate use in psoriasis and psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23: 797-809.
- Farr M, Kitas GD, Waterhouse L, Jubb R, Felix-Davis D, Bacon PA. Sulphasalazine in psoriatic arthritis: a double-blind placebo-controlled study. *Br J Rheumatol* 1990; 29: 46-9.
- Furst DE, Keystone EC, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Antoni CE, et al. Updated consensus statement on tumor necrosis factor blocking agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2001; 60 (Supl. III): 2-5.
- Emery P, Reginster JY, Appelboom T, Breedveld FC, Edelman E, Kekow J, et al. WHO collaborating center consensus meeting on anti-cytokine therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001; 40: 699-702.
- Yazici Y, Erkan D, Paget S. Monitoring rheumatologists for methotrexate-, Etanercept-, Infliximab-Anakinra-Associated Adverse Events. *Arthritis and Rheumatism* 2003; 48: 2769-72.
- Feltelius N, Fored M, Blomqvist P, Bertilsson L, Geborek P, Jacobsson LT, et al. Results from a nationwide post-marketing cohort study of patients in Sweden treated with etanercept. *Ann Rheum Dis Published Online First* 2004. Available at: doi:10.1136/ard.2004.023473.