

Infliximab en artritis reumatoide. Utilización en un hospital de tercer nivel

R. Ruano Camps, M. V. Ordóñez Martí-Aguilar¹, C. Gallego Fernández, V. Coret Cagigal²,
I. M. Muñoz Castillo

*Servicio de Farmacia. ¹Subdirección Adjunta Dirección Gerencia. ²Servicio de Reumatología.
Hospital Carlos Haya. Málaga*

Resumen

Objetivos: Estudiar las condiciones de utilización del infliximab en la artritis reumatoide, la efectividad del tratamiento, los efectos adversos y realizar un estudio económico del tratamiento en un hospital de tercer nivel.

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo incluyendo a pacientes tratados con infliximab desde enero de 2001 hasta marzo de 2003.

Resultados: El 25% de los pacientes recibió dosis superiores a 3 mg/kg y el 12% a intervalos inferiores a 8 semanas. El 78% de ellos recibió metotrexato simultáneamente. El tipo de efectos adversos observados fueron similares a los descritos en la ficha técnica del medicamento. Con respecto a los resultados de efectividad del tratamiento, se observó mejoría de los parámetros objetivos y menos en el caso del resto de parámetros. El coste del tratamiento representó el 5,6% del coste de hospital de día.

Conclusiones: Los fármacos anti-TNF suponen una alternativa importante en el tratamiento de la artritis reumatoide por su perfil de efectividad-seguridad, pero es importante conocer el marco de utilización de estos y seguir las recomendaciones dictadas por las sociedades científicas.

Palabras clave: Artritis reumatoide. Infliximab. Fármacos anti-TNF. Fármacos modificadores de la enfermedad.

Ruano Camps R, Ordóñez Martí-Aguilar MV, Gallego Fernández C, Coret Cagigal V, Muñoz Castillo IM. Infliximab en artritis reumatoide. Utilización en un hospital de tercer nivel. Farm Hosp 2005; 29: 113-118.

Recibido: 21-10-2004
Aceptado: 15-03-2005

Correspondencia: Rosalía Ruano Camps. Servicio de Farmacia. Hospital Carlos Haya. Avda. Carlos Haya, s/n. 29010 Málaga. e-mail: rosalia.ruano@terra.es

Summary

Objectives: To study the conditions of infliximab use in rheumatoid arthritis, as well as the effectiveness and adverse effects of this therapy, and to perform an economic assessment of infliximab therapy in a third-level hospital.

Material and methods: A retrospective study was performed including patients treated with infliximab from January 2001 to March 2003.

Results: Twenty-five percent of patients received doses greater than 3 mg/kg, and 12% of them at intervals shorter than 8 weeks; 78% also received methotrexate concurrently. Adverse effects reported were similar in type to those described in the product's data sheet. Regarding therapy effectiveness, objective parameters were seen to improve, less so the remaining parameters. Therapy cost was 5.6% of day hospital costs.

Conclusions: Anti-TNF drugs are a relevant alternative in the treatment of rheumatoid arthritis because of their effectiveness-safety profile, but understanding their frame of use and following recommendations issued by scientific societies are important considerations.

Key words: Rheumatoid arthritis. Infliximab. Anti-TNF drugs. Disease-modifying drugs.

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la inflamación crónica de la membrana sinovial de las articulaciones diartrodiales y que puede afectar a otros órganos y estructuras extraarticulares, que acaba provocando deformidad, incapacidad funcional y disminución de la calidad de vida, con un alto coste individual y social¹⁻³.

La prevalencia de la enfermedad es del 1-2% siendo en la población española del 0,5%³, con una incidencia estimada de unos 15 nuevos casos por cada 10.000 habitantes/año. La frecuencia es tres veces mayor en mujeres que

en hombres^{4,6}, pudiéndose desarrollar en cualquier edad pero preferentemente entre los 40 y 60 años^{4,6}.

El objetivo del tratamiento es conseguir la remisión de la enfermedad, actualmente inalcanzable en la mayoría de los pacientes, por lo que se aspira a obtener el mejor control de la actividad de la enfermedad posible, para obtener así un alivio sintomático significativo, preservando la capacidad funcional y laboral, así como la calidad de vida del paciente⁷. La necesidad de un diagnóstico precoz de la AR para poder iniciar un tratamiento antes de producirse el daño anatómico tisular, es crucial por el alto carácter invalidante de la enfermedad.

El tratamiento de la AR se ha basado en la estructura piramidal o escalonada. Debido a sus limitaciones por toxicidad a largo plazo y los pobres resultados de eficacia, la aparición de la terapia biológica ha supuesto un planteamiento diferente del tratamiento de esta enfermedad. Así, según las recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología (SER), la introducción de los fármacos anti-TNF debe realizarse cuando con dos de los FAME clásicos más relevantes, ya sea en terapia única o combinada, se haya producido fracaso terapéutico o toxicidad y siempre que uno de los fármacos ensayados sea el metotrexato⁷.

Los nuevos fármacos biológicos comercializados en los últimos años están enfocados al control de algunas de las citoquinas implicadas en la patología^{8,9}. El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico de origen murino que neutraliza el TNF circulante. Se administra a dosis de 3 mg/kg en infusión en las semanas 0, 2, 6 y luego cada 8 semanas¹⁰.

Estos fármacos anti-TNF suponen una baza importante en el tratamiento de la AR, pero es importante conocer el marco de utilización de estos, ya que además de encarar de manera considerable el tratamiento, la experiencia en cuanto a efectividad y efectos adversos a largo plazo demuestra que son limitados.

El objetivo principal de este trabajo es describir las condiciones de utilización del infliximab en AR en un hospital de tercer nivel. Como objetivos secundarios se plantea estudiar la efectividad del tratamiento y los efectos adversos en el contexto de la práctica clínica y realizar una valoración económica del tratamiento de la AR en nuestro centro en dicho periodo.

MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo observacional incluyendo a los pacientes diagnosticados y tratados de artritis reumatoide (AR) por el servicio de reumatología del Hospital Universitario Carlos Haya, desde enero de 2001 hasta marzo de 2003.

Se incluyeron en el estudio a todos los pacientes que entre enero de 2001 y enero de 2003 fueron diagnosticados de AR según los criterios de la *American Rheumatology Academy* y han sido tratados con infliximab. El estudio finaliza en marzo de 2003 independientemente del

número de ciclos administrados a cada paciente, siendo dos el número mínimo de ciclos estudiados por paciente.

Las fuentes de datos utilizadas han sido las historias clínicas y los informes de inicio de terapia exigidos en nuestro centro para comenzar el tratamiento.

Las variables recogidas por cada paciente fueron:

—Variables sociodemográficas y clínicas:

- Edad y sexo.
- Peso.
- Años de evolución de la enfermedad.
- Edad al inicio del tratamiento.

—Relacionadas con el tratamiento:

- Fármacos utilizados para el tratamiento de la AR.
- Número de ciclos de infliximab administrados.
- Número de ciclos que se dosifican por encima de 3 mg/kg.

• Número de ciclos que se adelantan o retrasan más de una semana una vez alcanzadas las 14 semanas de tratamiento (ciclo 4), por causa de ineffectividad o de efectos adversos.

—Relacionadas con la actividad de la enfermedad:

- Factor reumatoide positivo.
- Enfermedad erosiva.
- Número de articulaciones dolorosas e inflamadas (NAD y NAI) sobre un recuento total de 28 articulaciones.

• Pruebas de laboratorio: velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR).

• Escalas analógicas visuales del dolor (EAV dolor), de la enfermedad percibida por el médico y el paciente (EAV médico, EAV paciente) y cuestionarios de calidad de vida (*MHAQTotal*, *Health Assessment Questionnaire*).

—Relacionadas con la respuesta al tratamiento: criterios de mejoría ACR (*American College of Rheumatology*), que engloban medidas clínicas y pruebas de laboratorio. Así, un ACR 20 implica una mejoría del 20% en los dos primeros ítems y en al menos tres de los otros restantes. La ACR 20 es la respuesta mínima exigida para distinguir en los ensayos clínicos un tratamiento activo de un placebo. La incapacidad de un tratamiento determinado para alcanzar la ACR 20, confirma su ineffectividad y la necesidad de sustitución del tratamiento. Lo ideal sería obtener mejorías del 50% (ACR 50) y del 70% (ACR 70) en los parámetros anteriormente mencionados, así como un número de articulaciones inferior a seis.

Para establecer la mejoría se toman los valores de la actividad de la enfermedad y de respuesta al tratamiento en los ciclos 4 (semana 14 tratamiento), 5 (semana 22), 8 (semana 46 ó 1 año de tratamiento), 11 (semana 70 ó 1 año y medio) y 14 (semana 94 o dos años y medio) y se comparan con los valores de dichas variables al inicio del tratamiento.

—Relacionados con los efectos adversos:

- Número y tipo de efectos adversos.
- Circunstancia en la que se produce el efecto adverso en relación a la administración del tratamiento (durante la infusión o entre dos ciclos consecutivos).

—Valoración económica: se calculó el coste del tratamiento con infliximab en el conjunto de los pacientes estudiados. Para ello se tuvo en cuenta el precio de compra del vial de infliximab (PVL + IVA = 588,118 €) y el promedio de peso de la población estudiada. Así mismo, se tuvo en cuenta la dosificación del fármaco (3 mg/kg o 5 mg/kg). No se tuvieron en cuenta factores como tiempo de estancia en hospital de día, tratamiento de los efectos adversos o medicación concomitante.

En el análisis estadístico se obtuvieron índices estadísticos descriptivos. Para la comparación de variables entre cada ciclo y el inicio del tratamiento, al objeto de establecer la respuesta al tratamiento y evolución de la actividad de la enfermedad, se utilizó la prueba T para muestras relacionadas en el caso de los cuatro primeros ciclos, mientras que para el último ciclo se utilizó una prueba no paramétrica, test de Wilcoxon, debido al menor tamaño de muestra utilizada. El nivel de significación estadística fue del 5%.

RESULTADOS

La población estudiada fue de 41 pacientes (36 mujeres y 5 hombres). La media de edad en el momento del inicio del tratamiento es de 53,1 años ($\pm 12,3$). El promedio de años de evolución de la enfermedad es de 11 años ($\pm 8,2$), por lo que la media de edad al diagnóstico de la enfermedad es de 42,1 años ($\pm 14,5$).

En el momento del inicio del tratamiento con infliximab el 78% de la población estudiada (32 pacientes) tenían el FR (factor reumatoide) positivo. El 100% de ellos presentaba enfermedad erosiva demostrable mediante radiología. Los datos de la población estudiada al inicio del tratamiento se muestran en la tabla I.

El número de pacientes estudiados en cada uno de los ciclos administrados en el periodo de estudio se recoge en la tabla II.

De los tratamientos farmacológicos usados con anterioridad al infliximab, los FAME (hidroxicloroquina, sales de oro o penicilamina), fueron los más utilizados, en el 85,4% de los pacientes (35), inmunosupresores (ciclosporina, azatioprina, clorambucilo o ciclofosfamida) en el 36,6% (15) e inhibidores selectivos de la COX2

Tabla II. Número de pacientes evaluados en cada una de las dosis estudiadas

| Ciclo estudiado | Nº pacientes |
|----------------------|--------------|
| Inicio | 41 |
| Ciclo 4 (semana 14) | 40 |
| Ciclo 5 (semana 22) | 37 |
| Ciclo 8 (semana 46) | 31 |
| Ciclo 11 (semana 70) | 18 |
| Ciclo 14 (semana 94) | 8 |

(celecoxib o rofecoxib) que fueron usados en el 7,3% de la población estudiada (3). El uso concomitante de corticoides vía oral con los fármacos mencionados se dio en el 41,5% (17 pacientes).

De los tres FAME recomendados por la Sociedad Española de Reumatología, el metotrexato fue el más utilizado, en el 95,1% de los pacientes (39) (dosis de 7,5 mg/semana durante 4 semanas aumentando a 15 mg/semana durante 4 semanas en caso de no obtener respuesta), seguido de leflunomida en el 56,1% (23 pacientes) (dosis de 20 mg/día durante 3 meses) y sulfasalazina en el 39% (16) (dosis de 2 g/día durante 3 meses). La administración concomitante de dos de estos tres FAME se dio en el 29,3% (12 pacientes) en el caso del metotrexato y la leflunomida, en el 17,1% (7 pacientes) para la combinación de metotrexato y sulfasalazina y el 2,4% (1 paciente) en el caso de leflunomida y sulfasalazina. La combinación de los tres se utilizó en el 24,4% (10) de los pacientes.

En el periodo estudiado se administraron 364 dosis de infliximab, con un promedio de 8,9 ciclos por paciente ($\pm 3,5$) (2-14), de los cuales 90 ciclos (24,7%) fueron superiores a 3 mg/kg. Una vez alcanzado el ciclo 4 en el que el intervalo de tiempo entre dos ciclos es de 8 semanas el 12,9% de ellos (47), se adelantaron una semana o más y el 4,4% (16) se retrasaron una semana o más.

Durante el tratamiento con infliximab el 78,5% (33) de los pacientes estuvo en tratamiento concomitante con MTX.

Durante el periodo de estudio, 15 pacientes cesaron el tratamiento con infliximab y lo hicieron más frecuentemente en el ciclo 8⁴⁻¹⁰, siendo los principales motivos reacción adversa (7 pacientes), ineficacia del tratamiento y cambio a etanercept⁷ o motivo desconocido (1 paciente).

La evolución de parámetros de medida de la actividad de la enfermedad (resultados en medianas) se recogen en la tabla I. Nótese como existe mejoría con respecto al inicio en los parámetros objetivos (PCR, VSG, NAD y NAI) y no tanto con respecto al resto de parámetros (EAV dolor, EAV enfermedad, EAV médico y MHAQT).

Los resultados de la comparación entre los valores de los parámetros de medida de actividad de la enfermedad en cada ciclo respecto a su valor al inicio del tratamiento, se muestran en la tabla III. Una vez alcanzada la semana 46 en adelante las diferencias dejan de ser significativas. El número de pacientes evaluados en estos últimos ciclos

Tabla I. Características de la población al inicio del estudio y en las distintas semanas de tratamiento (datos en medianas)

| | VSG (mm/hora) | PCR (mg/dl) | NAD (0-28) | NAI (0-28) | EAV dolor escala (0-10) | EAV enfer escala (0-10) | EAV médico escala (0-10) | MHAQT (0-24) |
|--------|------------------|----------------|---------------|---------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-----------------|
| Inicio | 25 | 19,45 | 17 | 11,5 | 5 | 5,5 | 6 | 9,5 |
| S 14 | 14 | 8,5 | 15 | 5 | 5 | 5 | 4 | 8,5 |
| S 22 | 16 | 20 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5,25 | 8,5 |
| S 46 | 17,5 | 14,6 | 10 | 3 | 5 | 5 | 4,5 | 9 |
| S 70 | 15,5 | 7 | 8 | 3 | 4,5 | 5,5 | 4 | 10 |
| S 94 | 34 | 21,85 | 13,5 | 7,5 | 8 | 7,7 | 7 | 14 |

es demasiado reducido como para poder extraer conclusiones.

En la valoración de la respuesta al tratamiento, el porcentaje de pacientes que alcanzaron ACR20, ACR50 y ACR70, en cada una de las dosis estudiadas se recogen en la tabla IV. El porcentaje de pacientes que alcanzó ACR20, mínimo exigido en los ensayos para distinguir un tratamiento activo de un placebo, es importante (54%), hasta una vez alcanzada la semana 46, a partir de la cual el número de pacientes evaluado es muy reducido.

Las reacciones adversas recogidas durante el periodo estudiado se muestran como efectos adversos ocurridos durante la infusión y entre dos dosis consecutivas (Tabla V).

El coste económico del tratamiento para la población y el periodo estudiado es de 534.010,96 €. El cálculo detallado se muestra en la tabla VI. El número de viales utilizado en promedio para cada paciente se calculó con la dosis necesaria obtenida a partir del peso medio de la población estudiada ($71 \pm 14,4$) kg.

DISCUSIÓN

El presente estudio permite extraer conclusiones en cuanto a las condiciones de utilización de infliximab en nuestro centro. Así, el 70,8% de los pacientes cumple las primeras recomendaciones publicadas por la SER (mayo de 2000) en cuanto a tratamiento con los FAME más relevantes previos a la utilización del infliximab⁷. En revisiones posteriores de la SER realizadas en abril de 2002 y mayo de 2004, dichas recomendaciones continúan siendo similares^{11,12}. El porcentaje de pacientes que no se ajustó a las recomendaciones de la SER (29,2%) dista bastante del obtenido en otros centros, donde dicho dato ascendió al 54,5% (6 de 11 pacientes)¹³.

En cuanto a la dosificación e intervalos utilizados, el 24,7% de las dosis administradas es superior a 3 mg/kg y el 12,9% de ellas se administra a intervalos inferiores

a 8 semanas. Las dosis e intervalos de infliximab recomendados en la ficha técnica del medicamento (3 mg/kg cada 8 semanas), se basan en los resultados del principal ensayo clínico realizado con el fármaco (*ATTRACT*)^{3,14}. En este ensayo se concluye que no se obtiene beneficio superior si se utilizan dosis superiores o intervalos de dosificación inferiores a los especificados. Algunos trabajos publicados recientemente, concluyen que el aumento de dosis por encima de 3 mg/kg tiene menos beneficio clínico del esperado^{15,16}. En nuestro caso los datos de ACR20 alcanzados en el grupo de pacientes que recibieron dosis superiores a 3 mg/kg fueron 36,3; 36,8; 27,7; 40 y 25% para las semanas 14, 22, 46, 70 y 94, respectivamente.

Con respecto a la reducción observada del intervalo de dosificación por debajo de 8 semanas, parece estar justificada a la luz de los resultados de un estudio farmacocinético derivado del ensayo *ATTRACT*, donde se demostró la relación entre la mejora en la respuesta al tratamiento y niveles plasmáticos valle de infliximab más elevados. El estudio concluye que para poder alcanzar esta situación, es mejor reducir el intervalo de dosificación de 8 a 6 semanas que aumentar la dosis en 100 mg¹⁷. En nuestro estudio los datos de ACR20 alcanzados en el grupo de pacientes que recibieron el fármaco a intervalos inferiores a 8 semanas fueron 35; 38,9; 25; 33,3 y 16,6% para las semanas 14, 22, 46, 70 y 94, respectivamente.

El intercambio de infliximab por otros anti-TNF (etanercept), como ocurre en 7 pacientes de los 15 que cesaron el tratamiento, queda recogido como recomendación en el documento de la SER y en un estudio que evaluó de manera satisfactoria dicha actuación terapéutica¹⁸.

En cuanto al tipo de efectos adversos, tanto posinfusionales como los ocurridos entre dos dosis consecutivas, fueron recogidos también en el ensayo clínico principal (*ATTRACT*)³. La mayoría de ellos son de carácter leve que no suponen la interrupción del tratamiento, aunque sí un seguimiento de los pacientes. Destacan como ocurri-

Tabla III. Diferencia entre los valores obtenidos para los parámetros de actividad de la enfermedad en los ciclos de la semana 14 a la semana 94, respecto al inicio de tratamiento, intervalo de confianza y significación estadística

| | S 14 | | | S 22 | | | S 46 | | | S 70 | | | S 94 | | Z |
|-----------|-------|--------|------|-------|--------|------|-------|--------|------|-------|---------|------|-------|---------|----|
| | Media | IC 95% | Sig. | Media | IC 95% | Sig. | Media | IC 95% | Sig. | Media | IC 95% | Sig. | Media | IC 95% | |
| VSG | 5,71 | ± 5,56 | * | 7,74 | ± 5,97 | ** | 2,77 | ± 5,96 | ns | 5,5 | ± 11,76 | ns | -0,14 | ± 11,37 | ns |
| PCR | 14,1 | ± 6,49 | ** | 8,38 | ± 7,40 | ** | 5,46 | ± 7,94 | ns | -0,15 | ± 14,27 | ns | -0,15 | ± 10,90 | ns |
| NAD | 4,23 | ± 2,46 | ** | 10,25 | ± 2,43 | ** | 5,86 | ± 2,54 | ** | 5,58 | ± 4,48 | ** | -1,89 | ± 4,50 | * |
| NAI | 3,92 | ± 1,79 | ** | 5,43 | ± 2,07 | ** | 6,64 | ± 2,51 | ** | 6,19 | ± 4,08 | ** | -1,54 | ± 6,34 | ns |
| EAV dolor | 0,77 | ± 0,60 | ** | 0,81 | ± 0,82 | * | 0,34 | ± 0,93 | ns | 0,89 | ± 1,61 | ns | -2,04 | ± 1,80 | ** |
| EAV enfer | 0,81 | ± 0,68 | ** | 0,88 | ± 0,82 | ** | 0,17 | ± 0,93 | ns | 0,32 | ± 1,61 | ns | -1,27 | ± 1,80 | ns |
| EAV med | 0,82 | ± 0,57 | ** | 1,09 | ± 0,83 | ** | 1,07 | ± 0,74 | ** | 1,24 | ± 1,23 | * | 0 | ± 1,45 | ** |
| MHAQT | 2,38 | ± 1,25 | ** | 2,06 | ± 1,56 | ** | 0,29 | ± 1,32 | ns | -0,19 | ± 2,25 | ns | -1,80 | ± 3,14 | * |

*En el límite de la sinificación; **significativo; ns: no significativo; VSG (mm/h); PCR (mg/dl); NAD (0-28); NAI (0-28); EAV dolor (escala 0-10); EAV enfer (escala 0-10); EAV med (escala 0-10); MHAQT (escala 0-24).

Tabla IV. Porcentaje de pacientes que alcanzan ACR20, ACR50 y ACR70 en cada una de las dosis evaluadas

| Semana tratamiento | ACR20 (n) | ACR50 (n) | ACR70 (n) |
|----------------------|------------|-----------|-----------|
| Ciclo 4 (semana 14) | 37,5% (15) | 10% (4) | 2,5% (1) |
| Ciclo 5 (semana 22) | 54,1% (20) | 5,4% (2) | 2,7% (1) |
| Ciclo 8 (semana 46) | 32,3% (10) | 9,7% (3) | 6,5% (2) |
| Ciclo 11 (semana 70) | 38,8% (7) | 22,2% (4) | 11,1% (2) |
| Ciclo 14 (semana 94) | 25% (2) | 0% | 0% |

Tabla V. Número y tipo de reacciones adversas ocurridos durante el periodo de tratamiento

| Tipo reacción adversa | Reacciones adversas durante la infusión | Reacciones adversas entre ciclos |
|----------------------------|---|----------------------------------|
| Cefaleas | 5 | 4 |
| Náuseas | 3 | 2 |
| Mareos | 2 | 4 |
| Vómitos | 1 | 2 |
| Malestar | 1 | 1 |
| Dolor torácico | 2 | 1 |
| Disnea | 1 | 8 |
| Erupción cutánea | 2 | 8 |
| Prurito generalizado | 3 | 4 |
| Brote psoriásico | – | 2 |
| Hipertensión | 1 | – |
| CVA sin fiebre | – | 8 |
| CVA con fiebre | – | 4 |
| ITU | – | 6 |
| Otras infecciones | – | 4 |
| Alteración ciclo menstrual | – | 3 |
| Muerte | – | 1 |

CVA: catarro vías altas; ITU: infección tracto urinario.

Tabla VI. Evaluación económica del tratamiento con infliximab en la población y periodos estudiados para las dosis utilizadas

| | Dosis 3 mg/kg | Dosis 5 mg/kg | |
|-------------------------|---------------|---------------|------------------|
| Dosis/peso medio | 213,3 mg | 355,5 mg | |
| Coste/paciente (€) | 1.176,24 € | 2.352,47 € | |
| Nº ciclos administrados | 274 | 90 | Total (€) |
| Coste total (€) | 322.288,66 € | 211.722,31 € | 534.010,96 € |

das durante la infusión cefaleas, prurito, náuseas y mareos y como ocurridas entre dos ciclos, las de carácter infeccioso (catarros, infección tracto urinario y otras), disnea y erupción cutánea. Dentro de los efectos adversos graves encontramos un episodio de muerte en uno de los pacientes.

No se han recogido otros efectos adversos infrecuentes, descritos en otros estudios: linfoma no Hodking,

lupus, pancitopenia, vasculitis leucocitoclástica, y enfermedades desmielinizantes¹⁹⁻²². El corto periodo de estudio y el reducido número de pacientes de nuestro estudio, puede ser el motivo por el que no se hayan detectado efectos adversos de este tipo.

En los resultados sobre efectividad del tratamiento, el porcentaje de pacientes que alcanzaron respuesta ACR20 ACR50 y ACR70, nuestros resultados muestran en los primeros ciclos administrados (hasta semana 22) diferencias significativas con respecto al inicio del tratamiento. No así en las últimas dosis administradas, en las que el número de pacientes estudiados fue muy inferior con respecto al inicio.

Nuestros resultados son ligeramente inferiores a los obtenidos en otro estudio cercano a nuestro medio y con diseño similar²³.

El coste económico del tratamiento en nuestra población y durante el periodo de estudio supone el 5,6% del coste de hospital de día durante el mismo periodo. El hecho de aumentar las dosis a 5 mg/kg supone un aumento importante del coste (aproximadamente un 25%). No obstante, los resultados en cuanto al coste de nuestro centro son similares a los publicados por otros centros para número de pacientes y periodo de estudio similares²³. Serían necesarios estudios farmacoeconómicos que consideraran la eficacia, tolerancia y la utilización de recursos sanitarios y que compararan las distintas alternativas para el tratamiento de la AR. De esta forma ayudarían a la toma de decisiones terapéuticas²⁴.

De nuestro estudio podemos concluir que un porcentaje importante de los pacientes estudiados no cumplieron las recomendaciones dictadas por la SER en cuanto a tratamientos previos a la utilización de infliximab, así como la recomendación sobre la administración concomitante con metotrexato.

Una proporción importante de nuestra población sobrepasó las dosis recomendadas en la ficha técnica, obteniendo datos de efectividad en este subgrupo de pacientes no superiores a los de toda la población estudiada y sí un aumento considerable del coste del tratamiento.

Aunque el infliximab supone una buena alternativa para el tratamiento de la AR ya que permite, en muchos de nuestros pacientes, controlar la actividad de la enfermedad, con un aceptable perfil de seguridad, serían necesarios más estudios que detectaran a largo plazo efectos adversos menos frecuentes²⁵. La complejidad actual del tratamiento de la AR remarca la importancia de conocer el marco de utilización no sólo del infliximab, sino del conjunto de tratamientos biológicos (etanercept y adalimumab), dentro de la escalera terapéutica, así como asegura el cumplimiento de los protocolos difundidos por las sociedades científicas especializadas para la selección de pacientes candidatos a recibir dichos tratamientos.

Bibliografía

- Benito Ruiz P, Pross Simón A. ¿Por qué el tratamiento precoz en la artritis reumatoide? *Medifam* 2001; 11: 355-41.
- Figueroa Pedrosa M. Estrategia terapéutica actual en la artritis reumatoide. *Seminarios Fund Esp de Reumatol* 2000; 1: 217-24.
- Lipsky P, 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.
- Modesto C. Apuntes sobre la artritis reumatoide y la artritis idiopática juvenil. *Clínica y patogenia. El farmacéutico de hospitales* 2001; 126: 11-4.
- Louis SG, Park B, Yoon H. Biological Response Modifiers in the management of Rheumatoid Arthritis. *Am J Health-Syst Pharm* 2003; 60: 346-55.
- Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid Arthritis. *Lancet* 2001; 358: 903-11.
- Sociedad Española de Reumatología (página web en Internet). Madrid. (Consulta Feb 2003). <http://www.ser.es/publicaciones/profesional/consenso.html>.
- Markham A, Lamb HM. A Review of its Use in the Management of Rheumatoid Arthritis. *Drugs* 2000; 59: 1341-59.
- Vinent i Genestar JL, Sora Ortega M, Jodar Massanés R. Infliximab, el primer anticuerpo monoclonal eficaz en el tratamiento de la artritis reumatoide. *El Farmacéutico de Hospitales* 2001; 126: 26-30.
- Drugdex® Editorial Staff. Drugdex® Information System. Micromedex INC. Englewood, Colorado (2003). Drug evaluation monographs of infliximab. (Consulta Ene 2004). <http://www.sefh.es/micromedex.htm>.
- Sociedad Española de Reumatología (página web en Internet). Madrid. (Consulta Jun 2004). <http://www.ser.es/publicaciones/profesional/consenso.html>.
- Sociedad Española de Reumatología (página web en Internet). Madrid. (Consulta Jun 2004). http://www.ser.es/publicaciones/profesional/consejo_ar.html.
- Sanmartín Fenollera P, González González P, Toro Chico M, Pérez Encinas M, Lara Cátedra C, González del Tánago del Río S. Estudio de utilización de infliximab. Servicio de Farmacia. Fundación Hospital Alcorcón, Madrid. XLVIII Congreso Nacional de la SEFH, Madrid. *Farm Hosp* 2003; 27: 74-5.
- Ficha técnica Infliximab. Madrid (consulta: diciembre 2003). <http://www.agemed.es/>.
- Van Vollenhoven RF, Brannemark S, Klareskog L. Dose escalation of infliximab in clinical practice: improvements seen may be explained by a regresión-like effect. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2004; 63: 426-30.
- Punin Crespo E, MS Rodríguez Cobos, Rey Barbosa C, Zarra Ferro I, Morales Martínez L, Vila Jato JL. Tratamiento de la artritis reumatoide con dosis altas de infliximab. Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, A Coruña. XLVII Congreso Nacional de la SEFH, Barcelona. *Farm Hosp* 2002; 26: 74-5.
- St Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, Wang B, Schaible T, Kavanaugh A, et al. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1451-9.
- Sanmartí R, Gómez-Puerta JA, Rodríguez-Cros JR, Albadalejo C, Muñoz-Gómez A, Canete JD. Etanercept in rheumatoid arthritis patients with a poor therapeutic response to infliximab. *Med Clin* 2004; 122: 321-4.
- Khanna D, McMahon M, Furst DE. Safety of tumour necrosis factor alpha antagonist. *Drug Saf* 2004; 27: 307-24.
- Brown SL, Green MH, Gershon SK, Edwards ET, Braun MM. Tumour necrosis factor antagonist therapy and lymphoma developed twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 3151-8.
- Mikuls TR, Moreland LW. Benedit risk assessment of infliximab in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drug Saf* 2003; 26: 23-32.
- Devos SA, van der Bossche N, de Vos M, Naeyaert JM. Adverse skin reactions to anti-TNF-alpha monoclonal antibody therapy. *Dermatology* 2003; 206: 388-90.
- Lorente Fernández L, Bovaira García MJ, González Ponce CM, Arocas Casañ V, Luaces Vidal F, García Reina L, et al. Utilización de infliximab en artritis reumatoide durante un periodo de dos años. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. XLVII Congreso Nacional de la SEFH, Barcelona. *Farm Hosp* 2002; 26: 68-9.
- Hernández-Cruz B, Rubio-Terrés C, Ariza-Ariza R, Domínguez-Gil Hurlé A, Navarro-Sarabia F. Evaluación económica de etanercept frente a infliximab-metotrexato en el tratamiento de la artritis reumatoide resistente a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. *Pharmacoeconomics Spanish Research Articles* 2004; 1: 74-86.
- Blumenauer B, Judd M, Wells G, Burls A, Cranney A, Hochberg M, et al. Infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (3): CD003785.