

## Meta-análisis de los biológicos en la artritis reumatoide

Actualmente existen unas normas de consenso<sup>1</sup> establecidas por diversas sociedades de reumatología, entre ellas la Sociedad Española de Reumatología (SER), para la recomendación de administrar metotrexato como tratamiento de 1ª elección, solo o en combinación, una vez establecido el diagnóstico de artritis reumatoide (AR).

Paralelamente, también parece claro que la terapia biológica está indicada una vez se ha demostrado falta de respuesta a alguno de los fármacos modificadores de la evolución de la enfermedad (FAME) o bien si se ha detectado un problema de seguridad. Lo que queda más en el aire, llegados a este punto, es qué fármaco biológico administrar, puesto que en los ensayos clínicos (EC) disponibles, éstos únicamente se han comparado frente a placebo, solos o en combinación con metotrexato, pero no, entre ellos.

Ese ha sido el objetivo del meta-análisis publicado recientemente en Canadian Medical Association Journal (CMAJ)<sup>2</sup>. Se trata de un estudio en el que se compara la eficacia y seguridad de seis fármacos biológicos en pacientes con AR. Se han incluido:

- antagonistas de TNF: **infliximab, etanercept, adalimumab**
- antagonistas del receptor de Interleuquina 1 (IL-1): **anakinra**
- anti CD28 (modulador selectivo de la coestimulación de las células T): **abatacept**
- anticuerpo anti células B CD 20: **rituximab**

La búsqueda se realizó en Cochrane y se incluyeron los resultados de revisiones sistemáticas de EC en los que se hubieran utilizado dosis estándar de fármacos biológicos para el tratamiento de la AR. Las variables principales fueron:

1. La **EFICACIA**, determinada según criterios de respuesta del Colegio Americano de Reumatología (criterios ACR), concretamente los ACR 50 (mejoría igual o superior al 50% en el recuento de articulaciones dolorosas)
2. La **SEGURIDAD**, establecida en función del número de abandonos derivados de los efectos adversos registrados en los pacientes.

De las 54 revisiones encontradas, únicamente seis cumplieron los criterios de inclusión. De éstas, tres incluyeron la evaluación de fármacos anti TNF (infliximab, etanercept y adalimumab); en las otras tres, se evaluó la eficacia del resto de fármacos (en uno anakinra, en otra abatacept y en el última, rituximab).

En comparación con placebo, la administración de terapia biológica se asoció a una mejora significativa del ACR 50 (Odds Ratio (OR) 3,35; IC 95% 2,62-4,29) pero también a un mayor número de abandonos del tratamiento (OR 1,39; IC 95% 1,13-1,71) si bien es cierto que los resultados fueron heterogéneos dependiendo del fármaco evaluado.

De forma individual, cada fármaco fue superior a placebo en eficacia, excepto anakinra (1,68; IC 95% 0,83-0,41). En cuanto al perfil de seguridad, la administración de adalimumab, de anakinra y de infliximab conllevó asociados más abandonos que la de placebo de forma significativa (OR entre 1,54 y 2,21).

Los autores concluyen que, a excepción de anakinra, los otros fármacos **parecen presentar una eficacia y seguridad similares**, por lo que en la elección del tratamiento deben tenerse en cuenta otros factores como la frecuencia de administración (2 veces por semana en el caso de etanercept frente a la administración semanal de adalimumab), la vía de administración (subcutánea en etanercept y adalimumab frente a intravenosa en abatacept, infliximab y rituximab) y el coste para el paciente en algunos sistemas sanitarios.

Asimismo, recomiendan ser cautelosos con los resultados obtenidos, debido que la evaluación se ha realizado de forma indirecta. De hecho, recalcan la necesidad de realizar EC de mayor duración, que evalúen la AR en sus diferentes estadios (de inicio, grave/leve o estadio final) y sobre todo que comparen la eficacia de los tratamientos tradicionales (fármacos FAME) *versus* terapias biológicas.

1.- [Tornero Molina J y col. Actualización del Documento de Consenso de la SER sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clin 2010;6\(1\):23-36.](#)

2.- [A network meta-analysis of randomized controlled trials of biologics for rheumatoid arthritis: a Cochrane overview. CMAJ 2009. DOI:10.1503/cmaj.091391](#)

## ¿Sabemos el beneficio que aporta el AAS en prevención primaria de diabéticos?

El empleo de ácido acetilsalicílico (AAS) para prevenir eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos (prevención primaria) sigue siendo un tema controvertido.

Mientras que muchas de las guías de práctica clínica siguen recomendando su uso en esta población, cada vez son más los autores y las evidencias que ponen en duda su efectividad y destacan sus posibles efectos adversos.

Aunque el tema no deja de estar todavía poco claro (sobre todo el por qué de este efecto paradójico) recientemente la literatura

médica nos ofrece **dos nuevos meta-análisis, como no, contradictorios**.

» El primero, por orden de aparición, lo publicó anticipadamente **Diabetes Care**<sup>1</sup> y compara la efectividad de la prevención primaria con AAS en pacientes con o sin diabetes. Los autores reúnen **nueve ensayos** clínicos publicados hasta noviembre de 2008, que cumplen los requisitos previamente establecidos. El riesgo de muerte, infarto de miocardio y ACV isquémico no difiere estadísticamente entre ambos grupos de pacientes (RR 1,12 IC95% 0,92-1,35, RR 1,19 IC95% 0,82-1,17 y RR 0,70 IC95% 0,25-1,97, respectivamente) lo que, según la

interpretación de los autores, apunta a que el beneficio de AAS es similar para población diabética y no diabética.

» El segundo metanálisis lo publica esta misma semana el BMJ<sup>2</sup>. Este estudio, llevado a cabo por investigadores del Consorcio Mario Negri, plantea el problema de forma distinta y compara el tratamiento con AAS frente a placebo o no tratamiento en los ensayos realizados en pacientes diabéticos. Recopila un total de **seis ensayos** realizados hasta noviembre de 2008 que cumplen los requisitos previos preestablecidos. Los resultados no pueden ser más distintos. Cuando el AAS se compara con placebo o no tratamiento, no se observa reducción en eventos cardiovasculares graves (RR 0,90 IC95% 0,81-1,00) ya sea IAM (RR 0,86; IC95% 0,61-1,21) o ACV (RR=0,83; IC95% 0,60-1,14), ni tampoco encuentra reducción en la mortalidad de origen cardiovascular (RR=0,94; IC95% 0,72-1,23) o por cualquier causa (RR=0,93; IC95% 0,82-1,05). Para los autores el beneficio del AAS en prevención primaria de pacientes diabéticos no está demostrado.

El *Drug and Therapeutic Bulletin*<sup>3</sup> publica, en su último número, una revisión interesante que expresa estas dudas. Afirma que las evidencias actuales no justifican el uso rutinario de dosis bajas de AAS para prevenir los acontecimientos cardiovasculares en personas sanas, incluidos los pacientes diabéticos. Pero a la hora de recomendar la interrupción del tratamiento con AAS, la decisión de continuar o no lo deja a la decisión del paciente y su médico.

1.- [Calvin A et al. Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Patients With and Without Diabetes. Diabetes Care 32:2300–2306, 2009](#)

2.- [De Berardis G et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2009;339:b4531](#)

3.- [Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease? Drug and Therapeutic Bulletin 2009; 47:122-125doi:10.1136/dtb.2009.10.004](#)

## Revisión sistemática: IECA (y no ARA II o combinación de ambos) en cardiopatía isquémica

Una revisión sistemática publicada en *Ann Intern Med*<sup>1</sup>, ha reunido todos los ensayos clínicos que analizan los resultados clínicos y efectos adversos del uso de IECA, ARA II o combinación de ambos en pacientes con cardiopatía isquémica. Se han incluido **nueve ensayos controlados aleatorios a largo plazo**.

### Resultados de la revisión sistemática:

Los IECA redujeron el riesgo de mortalidad total, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular en pacientes con cardiopatía isquémica estable y función ventricular izquierda conservada junto a los tratamientos estándar (aspirina, estatina). Incluyó seis ensayos clínicos (n = 32.210) que compararon IECA con placebo, y se encontró riesgos relativos [RR] de 0,87 (IC95%: 0,81 a 0,94) para la mortalidad total, 0,83 (IC95%: 0,73 a 0,94) para el infarto de miocardio no fatal y de 0,78 (95% IC: 0,63 a 0,97) para el accidente cerebrovascular.

Los datos fueron insuficientes para evaluar adecuadamente los beneficios de los ARA II, ya que había sólo un ensayo y la población se limitaba a los pacientes que no toleraban los IECA. El TRANSCEND<sup>2</sup> (n = 5.926) sugiere que los ARA II reducen la variable combinada de mortalidad cardiovascular, IAM no mortal o accidente cerebrovascular (RR 0,88, IC 95%: 0,77 a 1,00) pero no los componentes individuales.

Basado en ONTARGET<sup>3</sup> (n = 25.620), la terapia combinada de un ARA II más un IECA no era mejor que un IECA solo y los efectos adversos aumentaron. No hubo diferencias significativas en la mortalidad total (RR 1,07, IC 95%: 0,98 a 1,16), IM (RR 1,08, IC 95%: 0,94 a 1,23), accidente cerebrovascular (RR 0,93, IC 95%: 0,81 a 1,07) o una combinación de enfermedades cardiovasculares, mortalidad, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular (RR 1,00, IC 95%: 0,93 a 1,09) con telmisartán más ramipril en comparación con ramipril solo. El tratamiento combinado fue, sin embargo, asociado con más interrupciones debido a la hipotensión (p <0,001) y síncope (p = 0,03).

La edad media de los participantes se encontró dentro del rango de 57 a 67 años, de los cuales 57% a 89% eran hombres. En total, un 8% a 39% de los participantes tenía diabetes, un 27% a 100% hipertensos, un 7% a 45% enfermedad vascular periférica

y el 3% a 22% tenían un ictus o accidente isquémico transitorio. La mayoría de los pacientes en los ensayos incluidos ya estaban recibiendo aspirina y estatinas y, aproximadamente la mitad, estaban siendo tratados con beta-bloqueantes.

### Limitaciones de la revisión sistemática:

La presentación de datos sobre efectos adversos con IECA fue algo inconsistente e incompleta. Sin embargo, se pone claramente de manifiesto la riqueza de datos existen para los IECA en el tratamiento de pacientes con cardiopatía isquémica en comparación con los pocos datos que existen para ARA II. Se vuelve a recordar la gran importancia de los resultados del estudio ONTARGET, donde la combinación de un IECA con un ARA II no beneficia a los pacientes con cardiopatía isquémica estable, sin insuficiencia cardíaca, pero aumentó el riesgo en comparación con el uso de IECA solo.

Los resultados del ONTARGET (seguimiento 56 meses), en particular los peores resultados renales obtenidos con terapia combinada telmisartán+ramipril en comparación con ramipril en monoterapia, deben considerarse con cautela, ya que el número de eventos fue muy bajo.

### Conclusiones: Nivel de evidencia 1

**La adición de un IECA a la farmacoterapia estándar (aspirina, estatina, betabloqueante) en pacientes con cardiopatía isquémica reduce el riesgo de eventos cardiovasculares y conserva la función ventricular.** La evidencia sobre los efectos de los ARA II en estos pacientes es limitada. Añadir un ARA II a un IECA no aumenta el beneficio pero si los efectos adversos.

1.- [Baker WL et al. Systematic Review: Comparative Effectiveness of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin II-Receptor Blockers for Ischemic Heart Disease. Ann Intern Med 2009 doi:10.1093/0003-4819-151-12-200912150-00162](#)

2.- [Investigadores TRANSCEND. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. The Lancet, 2008; 372:1174-83.](#)

3.- [Investigadores ONTARGET. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. N Engl J Med 2008;358:1547-59.](#)