

Eficacia y efectividad en el tratamiento de la artritis reumatoide

Juan J. Gómez-Reino Carnota

Jefe del Servicio de Reumatología. Hospital Clínico de Santiago.

Introducción

Aunque el curso de la artritis reumatoide (AR) varía típicamente con exacerbaciones y remisiones, produce diferentes grados de limitaciones en distintas esferas. Con una prevalencia cercana al 0,5%, la AR se ha convertido en un problema de salud importante en términos de incapacidad e impacto en la calidad de vida.

El tratamiento clásico de la AR incluye los antiinflamatorios no esteroides (AINE) y los medicamentos modificadores de la enfermedad (DMARD). Una clasificación más reciente distingue los medicamentos modificadores de los síntomas (SMARD), que incluyen los fármacos antiinflamatorios; los DMARD, que no sólo controlan la sinovitis, sino que también tienen un efecto importante en la capacidad funcional y la progresión de la lesión estructural, y los medicamentos que cambian el curso de la enfermedad (DCART). La disponibilidad de un número elevado de medicamentos plantea a los reumatólogos la elección del más apropiado para el tratamiento. La llegada de medicamentos más caros ha acentuado este problema, que hace necesario disponer de estudios comparativos para poder tomar decisiones razonadas.

La medicina basada en la evidencia, asentada en metaanálisis, demuestra una eficacia similar de numerosos DMARD¹, opuesta a la percepción clínica de muchos². La idea fundamental es que, aunque la eficacia a 6 meses o al año es parecida, su efectividad a largo plazo es claramente diferente. De hecho, a los 5 años la supervivencia del metotrexato es cercana al 50%, muy superior a la de los otros DMARD³. Idealmente la disponibilidad de información sobre cómo se comporta un medicamento en la población enferma (efectividad) y el coste de la intervención nos permitiría tomar decisiones de forma razonable (eficiencia). Aunque existen aún campos de desacuerdo, la evaluación económica ha cobrado una importancia capital en esta toma de decisiones (eficiencia). Por tanto, si hay que tomar decisiones sobre asignación de recursos, los análisis de coste/efectividad tienen que realizarse

de forma comparativa. Dentro de este contexto parece necesario reconocer el valor de los estudios de eficacia de los medicamentos y su efectividad en el tratamiento de los pacientes con AR.

Eficacia

Los ensayos clínicos de eficacia están diseñados para evaluar el efecto de un medicamento en circunstancias óptimas. Permiten maximizar el poder de detección de diferencias relevantes en una población en la que la toxicidad es mínima. Raramente sirven para valorar el estado del paciente. Están diseñados a corto plazo y no responden a la pregunta de cómo se comporta una medicación en situaciones no controladas, en concreto en la práctica clínica. En el momento actual son esenciales para la aprobación de un medicamento⁴.

Normalmente en los ensayos clínicos sobre la AR se utiliza un número de medidas superior a 10. Se incluyen medidas específicas clínicas y de laboratorio (recuentos articulares, índices de presencia y grado de dolor e inflamación, duración de la rigidez matutina, velocidad de sedimentación, fatiga, fuerza en el puño y tiempo para recorrer 15 m), evaluaciones de dolor y evaluaciones de la actividad global de la enfermedad por el paciente y el médico⁵. Los datos actuales cuestionan el valor de algunas de estas medidas clásicas de desenlace⁴. El debate sobre cuáles deberían ser las más informativas sigue abierto. Su valoración⁶ ha sido el objetivo de diferentes grupos de investigadores. Una comparación de la sensibilidad al cambio ha demostrado resultados contradictorios. Por ejemplo, el recuento de articulaciones dolorosas aparece como el más favorable en un trabajo de Anderson et al⁷, pero es el menos sensible en otro⁸. Autores como Buchbinder et al⁹ han aportado evidencias a favor del grupo de medidas propuestas por el American College of Rheumatology (ACR) y OMERACT para el desarrollo de los ensayos clínicos sobre la AR¹⁰. Estas medidas son el número de articulaciones dolorosas y de articulaciones inflamadas, la evaluación del dolor por el paciente, la evaluación global de la enfermedad por el paciente y el médico, la evaluación de la capacidad funcional por el paciente y los reactantes de fase aguda. Su elección se ha realizado teniendo en cuenta la validez, fiabilidad y no redundancia o seguridad de que no duplicaban la información⁹.

Correspondencia: Dr. J.J. Gómez-Reino.
Jefe del Servicio de Reumatología. Hospital Clínico.
A Choupana, s/n. 15706 Santiago.
Correo electrónico: jgreino@h12o.es

En las enfermedades crónicas como la AR, la elección del momento en que se efectúa la evaluación es fundamental. Tiene más sentido, en este caso, la evaluación de los desenlaces a largo que a corto plazo. Una limitación más de los estudios de eficacia es que las mejorías fisiológicas que detectan no siempre reflejan mejoría en los aspectos más relevantes para el paciente recogidos más arriba. Como consecuencia, existe un interés importante por el desarrollo de ensayos clínicos de efectividad a largo plazo. Teniendo en cuenta estas objeciones, sería lógico que las autoridades reguladoras tomaran en consideración los estudios que aborden la efectividad de los medicamentos a largo plazo en la toma de sus decisiones.

Efectividad

La evaluación de la AR es multidimensional e incluye aspectos esenciales como la mortalidad, la incapacidad, la falta de bienestar, el coste, la toxicidad medicamentosa¹¹ y la calidad de vida. El concepto de calidad de vida se encuentra en desarrollo en las enfermedades reumáticas. Recoge aspectos como la capacidad física, la habilidad funcional, el estado emocional, las funciones cognitiva e intelectual, el rol social, el estatus económico y la salud percibida. El impacto de un medicamento se observa mejor analizando su efectividad en la población enferma a largo plazo con desenlaces de interés que reflejen los impactos multidimensionales de la AR.

En la AR se han realizado estudios observacionales tomando como desenlace la supervivencia del fármaco como equivalente de efectividad. La elección de este desenlace se ha realizado asumiendo que la persistencia del medicamento refleja la opinión del paciente y el médico acerca de su posible eficacia y la ausencia de toxicidad importante³. Si el paciente sigue tomando el medicamento, es porque tanto él como el médico creen que tiene alguna utilidad. Claramente la propuesta actual de ensayos clínicos controlados de efectividad puede ser un método más riguroso de analizar el problema.

Los ensayos de efectividad se centran en la evaluación del impacto de un medicamento en las circunstancias habituales en todo tipo de pacientes a largo plazo. El comparador habitual es el estándar de tratamiento en el momento del estudio. Son estudios abiertos en los que los cambios en la dosificación no están limitados. Los desenlaces que se miden son amplios y relevantes para el paciente (calidad de vida, utilidad, etc.).

La investigación de la efectividad se sustenta en la evaluación estandarizada de los resultados de la enfermedad. Por tanto, la selección y la evaluación cuidadosa de los instrumentos de medida son imprescindibles. Esta necesidad ha llevado a la creación de escalas funcionales simples como la de la ACR o el índice de Karnovsky, que no resultan sen-

sibles para detectar cambios pequeños pero significativos derivados del uso de la mayoría de las intervenciones terapéuticas en la AR. Para obviar este problema, en los años ochenta se desarrollaron instrumentos que valoran el estado de salud general y las utilidades, y que fueron mejorados en la pasada década. La elección del instrumento depende del fin para el cual se utiliza¹². Por ejemplo, el dolor, el estado psicológico y la incapacidad deben ser referidos separadamente porque son desenlaces relevantes para los pacientes. En los años recientes se han incorporado otros medidores.

El estado de salud es un concepto que incluye el bienestar físico, psíquico y social. Las medidas del estado de salud deben incluir medidas del estado de la enfermedad, del estado funcional, de bienestar psicosocial y autoperccepción de la salud. Muchos de los medidores del estado de salud son medidores clínicos que resultan importantes en la descripción del estado de los pacientes, personas con enfermedades reumáticas. La utilización separada de esos medidores puede producir resultados contradictorios.

Los perfiles genéricos de salud miden aspectos de la calidad de vida en un amplio número de enfermedades. Permiten la agregación de la información en un índice o puntuación. Son insensibles en la detección de cambios en aspectos específicos de las enfermedades¹³. El McMaster Health Index, el Sickness Impact Profile y el SF-36 son los más comúnmente empleados. Los instrumentos específicos aportan información más relacionada con la enfermedad que los anteriores. El SF-36 es la medida de estado de salud que probablemente más se utiliza en la actualidad. Sin embargo, no genera en determinadas circunstancias la información que puede interesar en el tratamiento de pacientes con AR. Otros medidores del estado de salud se centran en la función física o en la presencia de limitaciones físicas, como los cuestionarios Health Assessment Questionnaire (HAQ) y el Arthritis Impact Measurement Scales (AIMS). Mirado desde otro punto de vista, se debe demostrar que la medida utilizada para evaluar el estado de salud es relevante para la población que se está estudiando. El AIMS, el FIS, el HAQ, el estado funcional de Lee, el cuestionario de Toronto y la clase funcional de la ACR son los más conocidos en reumatología. Su valor y significado se ha examinado en varias publicaciones^{6,9,12,14,15}. El AIMS se centra en el bienestar físico, psíquico y social. Cuando se usa en conjunción con medidores de actividad clínica, sirve para detectar diferencias significativas entre medicamentos. El HAQ es un cuestionario con 4 dimensiones: incapacidad, falta de bienestar, efectos secundarios del fármaco y coste^{16,17}. Presenta un efecto techo. Los pacientes con puntuaciones altas no mejoran en la escala. Los otros instrumentos han tenido menor penetración en los estudios. En el momento de de-

finir el estado de salud, hay que identificar, por tanto, el aspecto del estado de salud que más interesa y elegir la medida correspondiente.

La medida e interpretación de la calidad de vida y otros medidores de función es más difícil que determinar simplemente si el número de articulaciones inflamadas o dolorosas ha disminuido o aumentado. Mientras que los estudios tradicionales utilizan la aleatorización para controlar las diferencias entre los pacientes, raramente por su dificultad esto se puede hacer en los estudios de desenlaces. En su lugar se emplean métodos de análisis que permiten ajustes derivados de las características diferenciales de los pacientes que podrían alterar los desenlaces.

Aunque todos los reumatólogos podrían estar de acuerdo en que la evolución de los pacientes con AR es más favorable cuando el tratamiento lo realiza el especialista, no sucede lo mismo en la forma de hacerlo. No existe acuerdo en cuál es el medicamento más adecuado, ni cuándo se debe usar durante la evolución de la enfermedad. Quizá ello se deba a la falta de estudios de duración apropiada, realizados durante un tiempo suficiente con medidas de desenlaces relevantes. Está claro que ese tipo de estudio es absolutamente necesario.

Conclusión

La aprobación de un medicamento y de su indicación por las autoridades reguladoras depende de los estudios clínicos de eficacia de fase III. Sin embargo, la asunción de que los resultados de esos estudios reflejan su utilidad en el tratamiento de pacientes con AR es excesivamente peligrosa. Hay múltiples razones para pensar que eso no es así: *a)* los resultados de eficacia se realizan en poblaciones seleccionadas y pueden diferir de los obtenidos en poblaciones no seleccionadas; *b)* los ensayos clínicos se realizan a corto plazo y la AR es una enfermedad crónica con un impacto a largo plazo importante; *c)* la elección del desenlace en los ensayos clínicos puede llevar a una mala interpretación de los resultados. Por ejemplo, la incapacidad funcional de la AR depende a corto plazo de la actividad inflamatoria y a largo plazo del daño estructural. El hecho de que un medicamento mejore a corto plazo la capacidad funcional puede deberse a su actividad antiinflamatoria, pero su eficacia a largo plazo puede ser mínima si no controla el daño estructural; *d)* la elección del desenlace puede a veces ser poco relevante para el paciente. La AR produce un impacto negativo en la salud del paciente. La definición del estado de salud incluye aspectos como el bienestar físico, psíquico y social y la percepción del paciente. Más recientemente ha generado interés la calidad de vida. La medición de estos desenlaces es compleja y raramente se ha incluido en las evaluaciones de los medicamentos, y finalmente, *e)* con la llegada de nuevos medica-

mentos, los estudios de coste-efectividad han adquirido gran importancia y es posible que sus resultados sean esenciales en el futuro en la asignación racional de recursos. Aunque se han realizado avances importantes para resolver algunas de las cuestiones citadas más arriba, en el momento actual la decisión sobre la utilización de medicamentos en la AR depende del análisis crítico de los datos de que disponemos.

Bibliografía

1. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis: results of two metaanalyses. *Arthritis Rheum* 1990;33:1449-61.
2. Wolf F, Albert DA, Pincus T. A survey of United States rheumatologists concerning effectiveness of disease modifying antirheumatic drugs in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 1998;11:375-80.
3. De La Mata J, Blanco FJ, Gómez-Reino JJ. Survival analysis of disease modifying antirheumatic drugs in Spanish rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 1995;54:881-5.
4. Bombardier C, Maetzel A. Pharmacoeconomic evaluation of new treatments: efficacy versus effectiveness studies? *Ann Rheum Dis* 1999;58(Suppl 1):182-5.
5. Tugwell P, Boers M, Baker P, Wells G, Snider J. Endpoints in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1994;42: (Suppl): 2-8.
6. Pillemer SR, Fowler SE, Tilley BC, Alarcon GS, Heyse SP, Trentham DE, et al. Meaningful improvement criteria sets in a rheumatoid arthritis clinical trial. MIRA Trial Group. Minocycline in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40: 419-25.
7. Anderson JJ, Felson DT, Meenan RF, Williams HJ. Which traditional measures should be used in rheumatoid arthritis clinical trials? *Arthritis Rheum* 1989;32:1093-9.
8. Boers M, Tugwell P. The validity of pooled outcome measures (indices) in rheumatoid arthritisclinical trials. *J Rheumatol* 1993;20:568-74.
9. Buchbinder R, Bombardier C, Yeung M, Tugwell P. Which outcome measures should be used in rheumatoid arthritis clinical trials? Clinical and quality-of-life measures responsiveness to treatment in a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 1995;38:1568-80.
10. Felson DT, Anderson J, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum* 1993;36:729-40.
11. Morales-Torres J, Reginster J-Y, Hochberg MC. Rheumatic and musculoskeletal diseases and impaired quality of life: a challenge for rheumatologists. *J Rheumatol* 1996;23:1-2.
12. Bell MJ, Bombardier C, Tugwell P. Measurement of functional status, quality of life, and utility in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:591-601.
13. Guyatt GH, Van Zanten SJOV, Feeney DH, Patrick DL. Measuring quality of life in clinical trials: a taxonomy and review. *Can Med Assoc J* 1989;140:1441-8.
14. Stucki G, Sangha O. Patient-centered evaluation of illness outcome in musculoskeletal diseases: selection and testing of outcome instruments. *Z Rheumatol* 1997;56:255-65.
15. Thompson MS, Read JL, Ling M. Feasibility of willingness-to-pay measurement in chronic arthritis. *Med Decision Making* 1984;4:195-215.
16. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980;23:137-45.
17. Fries JF, Spitz PW, Young DY. The dimensions of health outcomes: the Health Assessment questionnaire, disability and pain scales. *J Rheumatol* 1982;9:789-93.