

# Indicación de terapia biológica en pacientes con enfermedades reumáticas de la consulta ambulatoria

Pablo Arturi, Andrea D'Orazio, Gustavo Citera, José A. Maldonado Cocco

Sección Reumatología, Instituto de Rehabilitación Psicofísica y Fundación Reumatológica Argentina. Buenos Aires. Argentina.

## RESUMEN

**Introducción y objetivo:** Determinar la proporción de pacientes que presentan indicación de tratamiento con terapia biológica y comparar las características demográficas y clínicas de los pacientes con y sin indicación y entre aquellos que reciben o no dicho tratamiento.

**Material y métodos:** Se incluyeron pacientes consecutivos con diagnóstico de AR (ACR '87) y EASN (criterios europeos). Se recolectaron datos demográficos, socioeconómicos, clínicos, laboratorio. Se evaluó si los pacientes presentaban indicación de tratamiento con agentes anti-TNF, de acuerdo a guías de tratamiento (ASAS 2003 y SAR 2004) y/u opinión del evaluador. En pacientes con indicación y que no reciben actualmente se consignaron las causas de la misma.

**Resultados:** Se incluyeron 200 pacientes, 182 AR y 18 EASN. De los 182 pacientes, el 44,5% presentan indicación de terapia biológica por guías de tratamiento y el 44% por opinión del evaluador. El 11% recibe actualmente tratamiento anti-TNF. El 16,5% de los pacientes que tenían indicación y no recibían tratamiento se encontraban en trámite y el 17% no tenía indicación por parte del profesional. En el análisis de regresión logística, la presencia de mayor HAQ y DAS 28 fueron las variables con mayor fuerza de asociación entre los que reciben tratamiento biológico. Los 3 grupos que no recibían biológicos difirieron significativamente en la actividad de la enfermedad.

**Conclusiones:** El 44% tiene indicación de terapia biológica, pero sólo el 11% la recibe; las 2 principales causas son la falta de indicación por el médico y que se encuentra tramitando el mismo.

**Palabras clave:** enfermedades reumáticas, terapia biológica, indicación.

## SUMMARY

**Objective:** To determine the frequency of patients to be considered candidates for the treatment with TNF-blocking agents and compare clinical and demographic characteristics between the patients with and without indication and between those that receive or not this treatment.

**Methods:** Consecutive patients with Rheumatoid Arthritis (ACR '87) and seronegative spondyloarthropathies (European criteria) were included. Demographic, clinical, laboratory, disease activity index, functional capacity and previous treatment were recorded. It was evaluated whether patients were candidates to receive anti-TNF therapy in the physician's opinion, and whether those decisions were in agreement with ASAS 2003 and SAR 2004 recommendations. We establish the causes of those patients having indication and were not receiving the therapy.

**Results:** 200 patients were included; 182 RA and 18 seronegative spondyloarthropathies. 44% of patients were candidates for anti-TNF treatment according to prespecified guidelines but only 11% received therapy. The main reasons for not receiving treatment were lack of physician indication and the process of trying to get them from health insurance companies. Higher DAS28 and HAQ levels were associated with anti-TNF treatment indication.

**Discussion:** Although 44% of out patients with RA were candidates to receive biologic treatment according to local guidelines, only 11% received treatment mainly to bureaucratic procedures.

**Key words:** biologic therapy, spondyloarthropathies, anti-TNF $\alpha$  agents.

## Correspondencia

Gustavo Citera  
Echeverría 955. Buenos Aires.

## Introducción

La Artritis Reumatoidea (AR) y las Espondiloartropatías Seronegativas (EASN) son las principales causas de discapacidad en personas en edad laboral productiva, lo cual resulta en un importante impacto socioeconómico<sup>1</sup>.

Las opciones terapéuticas habían estado limitadas, en las espondiloartropatías a la terapia física y a los antiinflamatorios no esteroides, y en el caso de la artritis reumatoidea al uso de drogas modificadoras de la enfermedad. Sin embargo, según las series publicadas, sólo un 20 a 50% de los pacientes presentan respuesta adecuada al tratamiento tradicional.

El advenimiento de los agentes biológicos ha representado un avance importante en la terapéutica de este grupo de pacientes, debido a que numerosos estudios demuestran su eficacia para controlar la actividad de la enfermedad, mejorar la capacidad funcional y retardar la progresión del daño radiológico de los mismos<sup>2-9</sup>.

El número de pacientes tratados con terapia biológica cada vez es mayor, debido al mejor conocimiento sobre su perfil de seguridad y su introducción precoz con el objetivo de controlar adecuadamente la enfermedad.

Sin embargo, debido a su elevado costo en los países en desarrollo, un porcentaje reducido de pacientes recibe este tratamiento y en general este porcentaje es desconocido en la mayoría de los centros.

## Objetivo

Determinar la proporción de pacientes que presentan indicación de tratamiento con terapia biológica y comparar las características demográficas y clínicas de los pacientes con y sin indicación y entre aquellos que reciben o no dicho tratamiento.

## Material y métodos

Se incluyeron pacientes consecutivos de la consulta ambulatoria del IREP en el período del 1 al 30 de junio de 2007 con diagnóstico de AR (ACR`87) y EASN (criterios europeos). Se recolectaron datos demográficos, socioeconómicos, clínicos (número de articulaciones dolorosas e inflamadas), laboratorio (ERS), índices de actividad de la enfermedad (BASDAI, DAS 28), capacidad funcional (BASFI; HAQ) y escala análoga visual global del paciente actual y al momento de la indicación del tratamiento biológico. Se consignaron tratamientos actuales y previos y cau-

sas de discontinuación de los mismos. A partir de los datos recolectados, se evaluó si los pacientes presentaban indicación de tratamiento con agentes anti-TNF, de acuerdo a guías de tratamiento (ASAS 2003 para EASN y SAR 2004 para AR) y/u opinión del evaluador<sup>10-12</sup>. En pacientes con indicación de terapia pero que no la reciben, actualmente se consignaron las causas de ello.

## Análisis estadístico

Las variables continuas fueron graficadas en histogramas y evaluadas para distribución de normalidad por test de Smirnov-Kolmogorov. Éstas fueron a su vez expresadas como medianas con su respectivo rango intercuartilo (RIQ). Las comparaciones de las mismas fueron hechas por test paramétricos (prueba de *t* o ANOVA con pruebas *post hoc*) según corresponda. Las variables categóricas fueron comparadas por chi cuadrado o test de Fisher. Las variables significativas en el análisis univariado fueron incluidas en un modelo de regresión logística múltiple, utilizando como variable dependiente el recibir o no terapia biológica. Un valor de  $p < 0,05$  fue considerado significativo. Todos los análisis fueron realizados con el software SPSS 11.0 para Windows.

## Resultados

Se incluyeron 200 pacientes, 182 AR y 18 EASN. De los pacientes con EASN sólo 2 recibían terapia biológica y dado su bajo número fueron excluidos del análisis posterior. De las AR, 85,2% eran mujeres con una edad mediana de 53 años (RIQ 46-61). La mediana de duración de la enfermedad fue de 10 años (RIQ 5,7-17). Un 55,5% tenía cobertura social (53,3% obra social y 2,2% prepaga) y 44,5% carecía de cobertura. El 64,3% tenía certificado de discapacidad y los motivos para haberlo solicitado fueron: transporte (50,3%), medicación no biológica (23%) y terapia biológica (15%) (Tabla 1). De los 182 pacientes, 81 (44,5%) presentan indicación de terapia biológica por guías de tratamiento y 80 (44%) por opinión del evaluador. El 11% (20 pacientes) recibe actualmente tratamiento anti-TNF (17 Etanercept, 2 Adalimumab y 1 Infliximab) (Figura 1). El 16,5% de los pacientes que tenían indicación y no recibían tratamiento se encontraban en trámite y el 17% no había sido indicado por el profesional (Figura 2). En el análisis univariado se observó una asociación significativa entre los pacientes que reciben tratamiento biológico con mayor edad, cobertura social, certificado de

discapacidad, DAS 28 y HAQ (Tabla 2). En el análisis de regresión logística entre los pacientes con y sin terapia biológica, la presencia de mayor HAQ (OR: 3,1 IC 1,3-7,4,  $p = 0,008$ ) y DAS 28 (OR: 3,7 IC 1,3-10,5,  $p = 0,01$ ) fueron las variables con mayor fuerza de asociación (Tabla 3).

Cuando se compararon los 3 grupos que no recibían biológicos, ya sea por no tener indicación, por falta de indicación del médico o porque se encontrara en trámite, no difirieron en cuanto a edad o capacidad funcional, sólo la actividad de la enfermedad permitió diferenciarlos (DAS 28: 1,5; 2,5 y 3,2, respectivamente) ( $p = 0,001$ ) (Figura 3).

Características generales de los pacientes	n (%)
Sexo femenino	155 (85,2)
Cobertura social (obra social o prepaga)	101 (55,5)
Certificado de discapacidad	117 (64,3)
	Mediana (RIQ)
Edad	53 (46 - 61)
Educación (años)	7 (7 - 12)
Duración de enfermedad (años)	10 (5,7 - 17)
HAQ	0,75 (0,18 - 1,37)
DAS 28	1,9 (1,3 - 2,9)

Tabla 1.

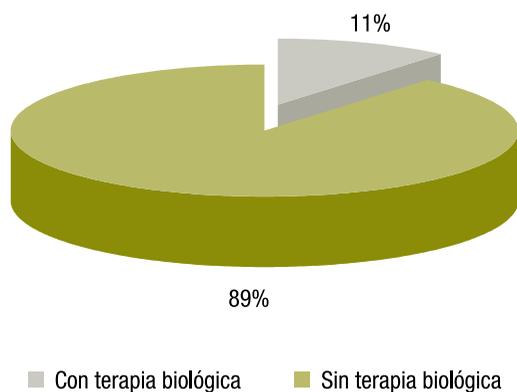


Figura 1. Porcentaje de pacientes que reciben terapia biológica.

	Recibe biológico		p=
	SI	NO	
Edad	57,7 ± 8,9	52,7 ± 12	0,07
Tiempo de evolución (años)	14,3 ± 7,5	12,4 ± 9,7	0,4
Cobertura	80%	57,9%	0,001
Certificado discapacidad	95%	60,5%	0,002
DAS 28	3,5 ± 0,9	2 ± 1	0,001
HAQ	1,7 ± 0,8	0,8 ± 0,7	0,001

Tabla 2. Análisis univariado: pacientes con y sin tratamiento biológico.

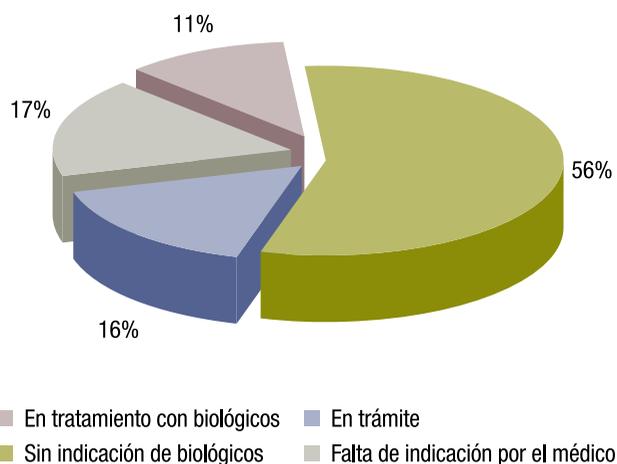


Figura 2. Accesibilidad a terapia biológica.

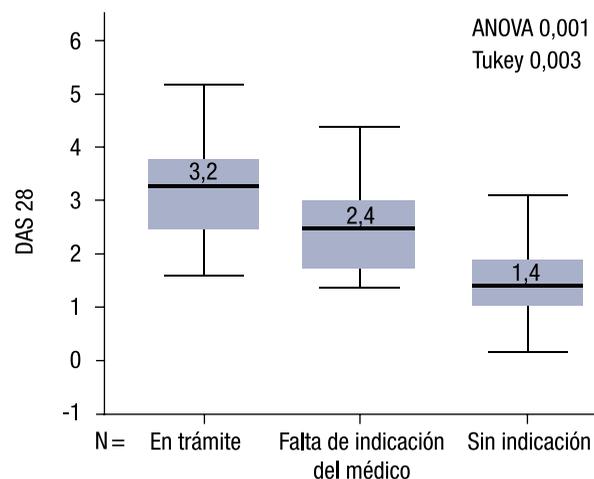


Figura 3. DAS 28 en pacientes que no reciben biológicos.

	B	ET	Wald	Sig.	OR	IC 95%	
						Inferior	Superior
*Edad	0,001	0,042	0,000	0,987	1,001	0,921	1,087
Cobertura	0,802	0,426	3,544	0,060	2,229	0,968	5,135
Cert. discap.	-2,236	1,230	3,306	0,069	0,107	0,010	1,190
<b>DAS 28</b>	<b>1,212</b>	<b>0,357</b>	<b>1,506</b>	<b>0,001</b>	<b>3,359</b>	<b>1,668</b>	<b>6,766</b>
HAQ	0,673	0,441	2,328	0,127	1,961	0,826	4,657
Constante	-7,405	2,772	7,134	0,008	0,001		

**Tabla 3.** Regresión logística múltiple en pacientes con y sin tratamiento biológico.

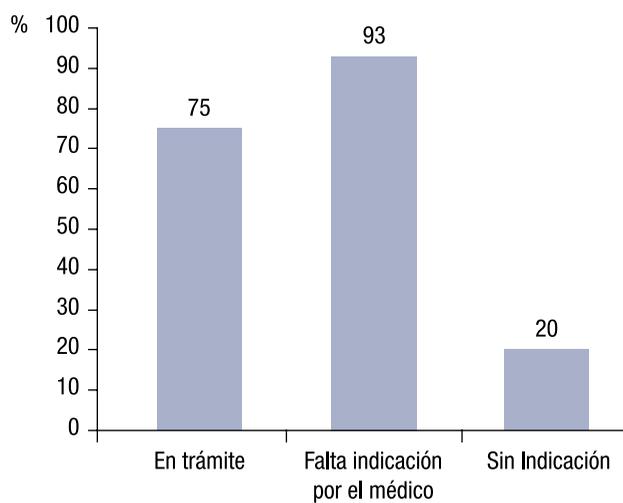
a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: edad, cobertura, certificado discapacidad, DAS 28, HAQ.

Con respecto al tratamiento, los pacientes que no tenían indicación por guías u opinión del profesional, sólo el 20% recibían dosis plenas de metotrexato, a diferencia de los que se encontraban en trámite o no tenían indicación por el médico (75% y 93% respectivamente) ( $p < 0,001$ ). A su vez el porcentaje de pacientes que recibían esteroides fue significativamente mayor en el grupo que se encontraba tramitando la terapia biológica ( $p < 0,001$ ) (Figuras 4 y 5).

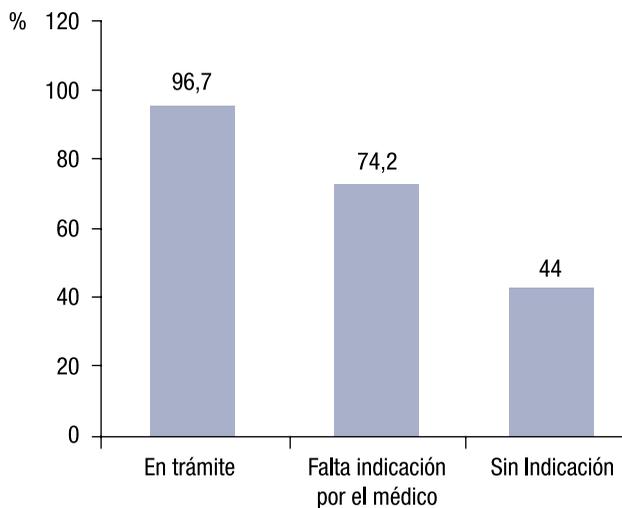
## Discusión

En nuestro conocimiento, este estudio es el primero en Argentina que evalúa el porcentaje de pacientes con indicación de terapia biológica de la consulta ambulatoria.

Las guías de recomendaciones de tratamiento juegan un rol importante en la decisión de iniciar terapia anti-TNF; sin embargo en la práctica clínica diaria, otros factores relacionados, como son la opinión del médico, la expectativa del paciente y los factores socioeconómicos contribuyen en la decisión de comenzar terapia biológica<sup>13</sup>.



**Figura 4.** Dosis plenas de metotrexato.



**Figura 5.** Esteroides sistémicos.

De nuestros pacientes, el porcentaje con indicación de terapia biológica fue similar tanto por guías de tratamiento como por opinión del evaluador (44% vs. 44,5%, respectivamente). Sin embargo, sólo el 11% de los mismos se encontraba recibiendo algún agente anti-TNF. Una de las principales causas de no recibirlo fue que se encontraba tramitando el mismo, reflejando los obstáculos socioeconómicos que presentan los pacientes para conseguir el tratamiento. Por otro lado, en aquellos que no lo recibían por falta de indicación de su médico, la actividad de la enfermedad era leve con una mediana de DAS de 2,4. Si bien este valor de DAS 28 representa remisión, los pacientes persistían con inflamación articular pese al tratamiento con dosis plenas de metotrexato o combinación con dos DMAR, por lo que existe una discordancia entre la actividad medida por DAS 28 y los criterios de indicación de terapia biológica.

Concluimos que, de nuestros pacientes, el 44% tiene indicación de terapia biológica, pero sólo el 11% la recibe y las 2 principales causas para no recibirlo son la falta de indicación por el médico y que se encuentra tramitando el mismo. El principal predictor de indicación de terapia biológica es la presencia de mayor actividad de la enfermedad, y en aquellos pacientes con actividad leve existe discrepancia entre la indicación del médico y las recomendaciones de las guías de tratamiento.

## Bibliografía

1. Yelin EH, Henke CJ, Epstein WV. Work disability among persons with musculoskeletal conditions. *Arthritis Rheum* 1986;29:1322-33.
2. Lipsky P, van der Heijde D, St Clair E, et al: Infliximab and Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1594
3. Bathon J, Martin R, Fleischmann R, et al: A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343:1586-93.
4. Genovese M, Bathon J, Martin R, et al: Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. Two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002;46:1443-1450.
5. Weinblatt M, Keystone E, Furst D, et al: Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients with concomitant methotrexate. The Armada Trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:35-45.
6. Fleischmann R, Baumgartner S, Tindall E, et al: Response to etanercept (Enbrel) in elderly patients with rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of clinical trial results. *J Rheumatol* 2003;30:691-6.
7. Keystone E, Kavanaugh A, Sharp J, et al: Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy. A randomized, placebo controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1400-1411.
8. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager J, et al: Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2004;363:675-81.
9. Maini R, Breedvelad F, Kalden J, et al: Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50:1051-1065.
10. Braun J, Pham T, Sieper J, Davis J, van der Linden S, Dougados M, et al. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumor necrosis factor agents in patients with ankylosis spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:817-24.
11. Braun J, Davis J, Dougados M; Sieper J, van der Linden, van der Heijde D. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:316-20.
12. Primeras Guías Argentinas de Práctica Clínica en el tratamiento de la Artritis Reumatoidea. Realizada por la Sociedad Argentina de Reumatología. Año 2004
13. Cruyssen BV, Ribbens C, Boonen A, Mielants H, de Vlam K, Lenaerts J, Steinfeld S, Van den Bosh F, Dewulf L, Vastesaeger. The epidemiology of ankylosing spondylitis and the commencement of anti-TNF therapy in daily rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2007;66: 1072-77.