

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología



Editoriales

Acceso al tratamiento con drogas modificadoras de la enfermedad biológicas o sintéticas dirigidas en pacientes con artritis reumatoidea

Access to treatment with biologic or synthetic targeted disease-modifying drugs in patients with rheumatoid arthritis

Gustavo Citera

En los últimos años el tratamiento de la artritis reumatoidea (AR) ha mejorado sustancialmente, no solo por la aparición de nuevas medicaciones, sino también por la implementación de la estrategia de tratamiento hacia el blanco o *treat to target* (T2T)¹. El T2T tiene tres premisas importantes: un tratamiento temprano, un tratamiento intensivo y un tratamiento dirigido a un objetivo ideal que es la remisión de la enfermedad. Para el cumplimiento del T2T, el paciente con AR debe acceder rápidamente al médico reumatólogo. La *European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR) recomienda que el paciente con AR temprana sea referido y atendido por el reumatólogo dentro de las primeras 6 semanas del inicio de los síntomas¹. La principal razón de esta premura radica en el inicio de un tratamiento específico con las denominadas drogas modificadoras de la enfermedad (*disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARDs), ya sea DMARDs sintéticas convencionales (DMARDsc) como el metotrexato, o bien el ajuste del tratamiento con DMARDs biológicas (b) o sintéticas dirigidas (sd).

En 2001, Lard et al.² demostraron, en su cohorte de AR temprana de Holanda, que aquellos pacientes que iniciaban el tratamiento temprano (tiempo mediano luego del inicio de los síntomas de 15 días), tenían significativamente menor progresión del daño radiográfico a tra-

vés del tiempo comparados con quienes “para ellos” lo iniciaban tardíamente (tiempo mediano luego del inicio de los síntomas de 123 días). Surgió de esta manera el concepto de “ventana de oportunidad”, un período de tiempo en el cual tenemos la oportunidad de controlar la actividad de la AR para que no provoque un daño irreparable¹. Este concepto aplica tanto al inicio del tratamiento con las primeras medicaciones, como para el ajuste del mismo en caso que no se logre el objetivo adecuado. Existe evidencia contundente que el control efectivo de la actividad de la enfermedad en forma rápida y temprana se asocia con mejor capacidad funcional, menor progresión del daño estructural, menor incidencia de cirugías ortopédicas, mejor calidad de vida y menor mortalidad.

En esta edición de nuestra prestigiosa Revista, Papasidero et al. presentan su experiencia en un hospital público de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), en relación con la demora en el acceso de sus pacientes con AR al tratamiento con DMARDb/DMARDsd. En su trabajo analizaron retrospectivamente las historias clínicas de 102 pacientes con AR y observaron que la demora en recibir la primera dosis de estas medicaciones fue de 240 días, siendo el principal motivo de esa demora los trámites burocráticos para conseguirla. Este hallazgo de Papasidero et al. coincide con los datos de otros autores cita-

dos en el trabajo (Bartel et al.³, demora mediana de 39,5 días, Collado et al.⁴, demora mediana de 110 días). También concuerdan con los datos del estudio más grande y representativo realizado en nuestro país liderado por Dal Pra et al.⁵, que no fue citado en el presente artículo. Este estudio incluyó 313 pacientes (263 con AR y 50 con espondiloartritis, EsP) de nueve centros públicos y privados de todo el país, en el cual se detectó una demora mediana en el acceso a estas medicaciones de 88 días.

El estudio de Papasidero et al. y los demás citados demuestran un serio problema en nuestro país de los pacientes con AR y EsP para acceder a la medicación y así lograr un control adecuado de su enfermedad. Desgraciadamente esta historia no es nueva. En 2004, el grupo de estudio de AR de la Sociedad Argentina de Reumatología (SAR) realizó un estudio multicéntrico nacional para conocer las características de los pacientes con esta enfermedad. En ese estudio observamos que la demora mediana en acceder al reumatólogo fue de 13 meses y el tiempo mediano para iniciar con una DMARD fue de 12 meses. En 2007, en un estudio en el Instituto de Rehabilitación Psicofísica (IREP)⁶, evaluamos por primera vez en Argentina el acceso a DMARDb en 182 pacientes consecutivos con AR de la consulta ambulatoria. El 44% tenía indicación de DMARDb y solo el 11% lo recibía, por lo cual el 33% de los pacientes no accedía al tratamiento por diferentes razones, y fueron las principales causas, al igual que el estudio de Papasidero et al., las cuestiones de índole burocrática. Estos tiempos y el acceso mejoraron en parte con el desarrollo de las guías de práctica clínica y el desarrollo de clínicas de AR temprana, como se demostró en un estudio de Correa et al.⁷ en 2012, pero aún estamos lejos de los tiempos óptimos para los pacientes con AR.

¿Qué factores se asocian a una mayor demora en el acceso al tratamiento indicado? Papasidero et al. analizaron los factores asociados a la demora en acceder al tratamiento con DMARDb/DMARDsd por medio de un análisis univariado. En el 47% de los casos la razón fue de “índole burocrática” (necesidad de actualizar datos en el resumen de historia clínica, completar formularios). Los pacientes con menor nivel educativo y aquellos que residían en CABA vs Provincia de Buenos Aires tuvieron significativamente mayor demora en el acceso. Llamativamente, los pacientes con

menor actividad de la enfermedad tuvieron mayor demora comparados con quienes tuvieron mayor actividad. Los autores adjudican esta diferencia a que los pacientes con mayor actividad de la enfermedad podrían presentar menor capacidad funcional lo que les dificultaría realizar los trámites de acceso. Sin embargo, no encontraron diferencia alguna en la capacidad funcional entre ambos grupos. Otra explicación posible sería que los pacientes con menor actividad presentaran menos interés en realizar sus trámites. Desafortunadamente, Papasidero et al. no realizaron un análisis multivariado de sus datos a fin de determinar si en aquellos pacientes con menor actividad de la enfermedad podían existir otras razones que justificaran la mayor demora como, por ejemplo, el nivel educativo, el lugar de residencia y el tipo de cobertura social.

En el estudio de Dal Pra et al.⁵, los principales factores asociados a una mayor demora en el acceso, por medio de análisis univariado y curvas de Kaplan Meier (con el fin de analizar de manera específica el tiempo al acceso), fueron: el menor nivel educativo, ser atendido en centros públicos vs privados, poseer certificado de discapacidad vs no tenerlo, recibir esteroides sistémicos o combinaciones de DMARDsc, y no contar con cobertura social vs tener obra social o prepaga. En el análisis multivariado, ajustando para varios factores, “no poseer cobertura social” fue la única variable que se asoció independientemente con la demora en el acceso, representando dos veces más riesgo. Tanto en el estudio de Papasidero et al. como en el de Dal Pra et al.⁵, poseer certificado de discapacidad no garantizó el mejor o el más rápido acceso al tratamiento. Esto demuestra la importancia de analizar adecuadamente las variables asociadas a la mayor demora en el acceso con el objetivo de tomar medidas que puedan revertir esta situación.

El estudio de Papasidero et al. tiene varias fortalezas. En primer lugar, la voluntad de los autores de realizar un trabajo de investigación para descubrir un importante factor asociado a la peor evolución de los pacientes con AR, como es el acceso a los tratamientos apropiados, a través del esfuerzo personal y sin financiamiento alguno, ya sea público o privado. También este estudio nos permite conocer en un solo centro público de CABA la realidad del médico reumatólogo al momento de intentar seguir la estrategia de T2T.

El estudio también tiene ciertas debilidades, algunas de ellas reconocidas por los autores en la discusión, como la naturaleza retrospectiva del mismo, la pérdida de información en las historias clínicas y la falta de consideración de algunos datos como la influencia de los programas de pacientes en el acceso al tratamiento. Según mi opinión, creo que un importante déficit de este estudio es no haber realizado un análisis estadístico más profundo, que incluyera un análisis multivariado de los datos a través de una regresión proporcional de Cox para conocer con exactitud los principales factores asociados a la demora en este hospital. De todas maneras, este aspecto puede mejorarse ya que los autores cuentan con los datos para realizar este análisis.

El estudio de Papisidero et al., al igual que los previamente mencionados, revelan uno de los aspectos negativos que enfrentamos los reumatólogos en nuestro país, principalmente quienes trabajamos en hospitales públicos, para que nuestros pacientes accedan en tiempo adecuado a los DMARDb/DMARDsd.

Lamentablemente no es el único, ya que hemos demostrado que además de la dificultad en el acceso inicial a la medicación, otro factor con el que nuestros pacientes y los médicos tratantes debemos lidiar es el acceso discontinuo a los tratamientos. La principal causa de suspensión del tratamiento en un estudio multicéntrico que incluyó 347 pacientes con AR de diferentes cen-

tros de Argentina⁸ fue la falta de provisión de la medicación (33,5%) por parte del financiador. Esto mismo se observó también en pacientes con EsP.

Como mencioné al comienzo de este editorial, el T2T y las nuevas medicaciones mejoraron significativamente el tratamiento de los pacientes con AR. Sin embargo, si ellos no pueden o demoran en acceder a estos tratamientos, o bien si acceden de manera discontinua, no puede haber estrategia alguna que pueda mejorar su capacidad funcional y su calidad de vida.

Los DMARDb/DMARDsd son llamadas frecuentemente “medicaciones de alto costo”, ya que su “costo de bolsillo” es alto, no obstante, han demostrado su costo-utilidad en varios estudios realizados, principalmente en países desarrollados y en menor frecuencia en Latinoamérica.

En síntesis, el manejo adecuado en los pacientes con AR y el uso racional de este tipo de medicaciones involucra a diferentes actores: el reumatólogo tratante, el financiador y el productor de los tratamientos. Sería ideal la integración de todos ellos, ya sea por iniciativa propia o preferentemente por un Estado que regule esa interacción, para garantizar la provisión en tiempo y forma de estos medicamentos.

Dr. Gustavo Citera

*Jefe de la Sección Reumatología
Instituto de Rehabilitación Psicosfísica*

BIBLIOGRAFÍA

1. Niemantsverdriet E, Dougados M, Combe B, van der Helm-van Mil A. Referring early arthritis patients within 6 weeks versus 12 weeks after symptom onset: an observational cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020;2:e332-8.
2. Lard LR, Visser H, Speyer I, vander Horst Bruisma IE, Zwinderman AH, Breedveld FC, et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med* 2001;111:446-51.
3. Bartel G, Mayer M, Velez S, Daciuk N, Zazzeti F, Gómez A, et al. Acceso a biológicos en Artritis Reumatoidea ¿es posible el treat to target? Abstract. En: *Rev Arg Reumatol. Edición Especial Congreso. 49° Congreso Argentino de Reumatología; 2016 oct 19-22; Mendoza. p. 78.*
4. Collado MV, Giorgis P, Kirmayr KI, Lencina M, Ponce Delgado J, Rillo O, et al. Accesibilidad al tratamiento de los pacientes con artritis reumatoidea y su relación con factores sociales, culturales y económicos. Abstract. En: *Rev Arg Reumatol Suplemento Especial Congreso. 52° Congreso Argentino de Reumatología; 2019 oct 16-19; Salta. p. 56.*
5. Dal Pra F, Savy F, García MA, García Salinas R, Civit E, Abdala M, Ringer A, et al. Demora en el acceso al tratamiento dirigido en pacientes con artritis inflamatoria. *Rev Argent Reum* 2021;32(4 suppl):26-27.
6. Arturi P, D’Orazio A, Citera G, Maldonado Cocco JA. Indicación de terapia biológica en pacientes con enfermedades reumáticas de la consulta ambulatoria. *Rev Argent Reum* 2008;19(1):34-38.
7. Correa MA, Lencina V, Chaparro del Moral R, Marengo MF, Casellini C, Salcedo M. Impacto de las Guías de práctica clínica para el tratamiento de la artritis reumatoidea. *Rev Argent Reum* 2012;23(3):18-23
8. Rolon-Campusano R, Dal Pra F, Schneeberger EE, Coronel Ale AL, Cerda OL, Correa MA, et al. Patrones de tratamiento con agentes biológicos. Eficacia y sobrevida a largo plazo en pacientes con artritis reumatoidea. *Rev Argent Reum* 2018;29(4) 14-19.