



DFE-AFEC-0627-09-14

Para: COMITÉ CENTRAL DE FARMACOTERAPIA
Asunto: INFORME EUM: **ANÁLISIS DE LOS PACIENTES EN TRATAMIENTO CON TERAPIA BIOLÓGICA (ADALIMUMAB, ETANERCEPT Y TOCILIZUMAB) EN LOS HOSPITALES NACIONALES, CCSS**
Fecha: 11 de setiembre 2014.

Al atender solicitud del Comité Central de Farmacoterapia según oficio CCF 3263-07-13 que solicita al Área de Farmacoeconomía-EUM "informe con un estudio en el que se incluyan TODOS los pacientes que han recibido tratamiento en primera línea y el resultado obtenido con el tratamiento, incluyendo los pacientes que han suspendido el tratamiento y no únicamente los pacientes activos, ya que se considera conveniente conocer la efectividad del tratamiento en nuestro medio" y oficio CCF 1604-0514 "informe del seguimiento de los pacientes con terapia biológica para patologías reumatológicas, indicando la cantidad de pacientes en tratamiento activo y los resultados obtenidos", nos permitimos informar lo siguiente:

EUM: ANÁLISIS DE LOS PACIENTES EN TRATAMIENTO CON TERAPIA BIOLÓGICA (ADALIMUMAB, ETANERCEPT Y TOCILIZUMAB) EN LOS HOSPITALES NACIONALES, CCSS.

ANTECEDENTES

Según acuerdo del Comité Central de Farmacoterapia en circular CCF 0641-03-10 sobre **Lineamientos Institucionales para la utilización de Adalimumab/Etanercept**, con lo que respeta a las patologías reumatológicas se tienen las siguientes indicaciones de uso:



“Artritis Reumatoide Refractaria: Para pacientes que han recibido los siguientes medicamentos modificadores del curso de la enfermedad sin que se haya evidenciado respuesta clínica (según se documenta en el expediente clínico):

1. **Hidroxicloroquina**
2. **Sulfazalacina**
3. **Ametopterina**
4. **Ciclosporina A**
5. **Aurotiomalato Sódico**
6. **Leflunomida**

El uso de los mismos puede ser combinado y deben haber sido usadas las dosis máximas recomendadas en la literatura científica o las máximas toleradas por el paciente. Además, se requiere documentar el resultado de los reactantes de fase aguda (VES, PCR) así como el DAS-28 (mide la actividad clínica) que debe ser mayor de 4.

Seguimiento: Se basará en la clinimetría (DAS-28) que debe tener una respuesta EULAR 1.2 y los reactantes de fase aguda.

Espondilitis Anquilosante: Para pacientes con afección articular periférica que no hayan respondido al uso de las drogas antiinflamatorias no esteroideas, a Sulfazalacina y Metotrexate, en las dosis máximas recomendadas en la literatura científica o las máximas toleradas por el paciente. En Espondilitis Anquilosante con compromiso **axial**, donde es reconocido que no responde al tratamiento con Sulfazalacina y Metotrexate, solo se requiere documentar el haber utilizado las drogas antiinflamatorias no esteroideas.

Se requiere documentar el resultado de los reactantes de fase agudos VES Y PCR y un BASDAI mayor de 4.

Seguimiento: Se basará en los resultados de los reactantes de fase aguda y el BASDAI.

Artritis Psoriática: Para pacientes que no hayan respondido al uso previo de Metotrexate, Ciclosporina y Leflunomida, habiendo usado las dosis máximas recomendadas por la literatura científica o las máximas toleradas por el paciente. Los casos específicos donde el compromiso es fundamentalmente **axial**, deben evaluarse con el BASDAI y éste debe ser mayor de 4.

Además, se requiere documentar el resultado de los reactantes de fase aguda (VES, PCR) y el DAS-28, este último deberá ser mayor de 4.

Seguimiento: Se basará en la evaluación DAS-28 y por el resultado de los reactantes de fase aguda. En caso de compromiso axial predominante, debe reportarse el BASDAI.”

OBJETIVO GENERAL

- Evaluar la efectividad de los pacientes en tratamiento con anti TNF en los Hospitales Nacionales en la CCSS.



METODOLOGÍA

Se propuso una investigación aplicada y observacional, bajo una aproximación prescripción-indicación, según los principios y metodología estándar para los estudios de utilización de medicamentos¹²³

Se solicitó un informe de SIFA sobre los despachos de anti TNF (adalimumab y etanercept) y tocilizumab) de los Hospitales Nacionales con la siguiente información: número de cédula, nombre, fecha del último despacho y número de frascos despachados, durante el año 2013 a abril 2014.

Con esta información se solicitó el acceso a los expedientes clínicos de los pacientes para su revisión, con el fin de recabar las siguientes variables, fecha de nacimiento, género, diagnóstico, la fecha de inicio del tratamiento, dosis inicial, evaluación previa al inicio de tratamiento, a los 3 meses, 6 meses, al año, la última evaluación que ha tenido y respuesta a la terapia. Los datos sobre cada paciente se digitarán en una base de datos Excel®, para el procesamiento respectivo de la información. Una vez que la base de datos estuvo lista se procedió con la depuración y análisis de la información utilizando estadística descriptiva, las variables cuantitativas se describieron mediante medidas de tendencia central y dispersión, en las variables cualitativas se utilizaron distribuciones de frecuencia. Para la comparación de promedios se utilizaron pruebas de T Student y análisis de varianza.

¹ Organización Mundial de la Salud. [Cómo investigar el uso de medicamentos en los servicios de salud - Indicadores seleccionados del uso de medicamentos](#). Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 1993 (Serie sobre investigaciones, N° 07). Disponible en <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2975s/1.html>.

² Laporte JR, Tognoni G. CAPÍTULO 1: **Estudios de utilización de Medicamentos y de farmacovigilancia**. En: Principios de Epidemiología del Medicamento. <http://www.icf.uab.es/pem/docs/cap1.pdf>.

³ Capella D, Laporte JR. CAPÍTULO 4: **Métodos aplicados en estudios descriptivos de utilización de medicamentos**. En: Principios de Epidemiología del Medicamento. disponible en: <http://www.icf.uab.es/pem/docs/cap4.pdf>.

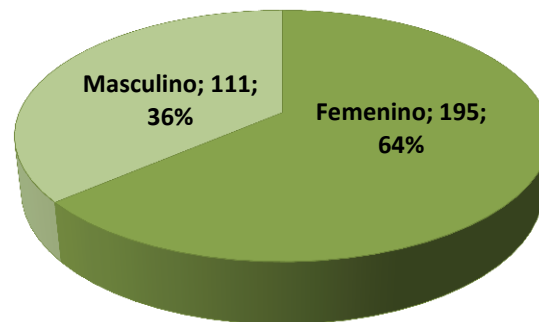


RESULTADOS

La revisión de expedientes se realizó en los Hospitales México, Calderón Guardia y San Juan de Dios, con una muestra de 386 expedientes, de las cuales se logró obtener la información de 306 casos, se excluyeron 16 expedientes debido a la falta de información y 64 debido a que no fue posible tener acceso al expediente.

En los pacientes estudiados se observó un predominio del sexo femenino con una razón de 1,8 mujeres por cada hombre (gráfico 1).

Gráfico 1. Distribución por género de los pacientes en tratamiento con terapia biológica (etanercept, adalimumab y tocilizumab) en los Hospitales Nacionales.



La prescripción de uso de la terapia biológica en los pacientes, en el 99% de los casos fue para el manejo de la artritis reumatoide, la artritis psoriásica y la espondilitis anquilosante, y sólo el 1% se indicó en otros diagnósticos (artritis idiopática juvenil, enfermedad de Behcet y enfermedad de Still).



En el cuadro 1 se puede observar que el 52% de las prescripciones fueron para los pacientes con artritis reumatoide, el 35% para los pacientes con espondilitis anquilosante y el 12% para los pacientes con artritis psoriásica.

Cuadro 1. Prescripción de la terapia biológica (etanercept, adalimumab y tocilizumab) según diagnóstico de los pacientes en los Hospitales Nacionales.

Diagnóstico	Centro de salud			Total	Porcentaje
	HCG	HM	HSJD		
Artritis reumatoide	45	35	79	159	52%
Espondilitis anquilosante	35	23	50	108	35%
Artritis psoriásica	13	3	20	36	12%
Otros	1		2	3	1%
Total	95	61	152	306	100%

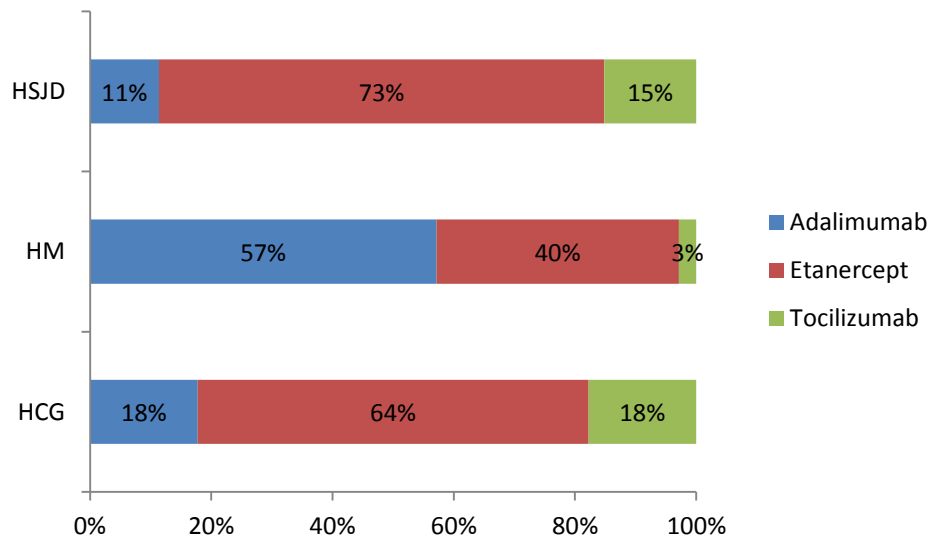
A continuación se procede con un análisis por patología para evaluar la efectividad de estos medicamentos por separado para cada una de ellas (artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante).

Artritis Reumatoide

El 89% (n=142) de los pacientes con artritis reumatoide son femeninos y sólo el 11% (n=17) son masculinos, con una edad en promedio de 50,6 años con un intervalo de confianza al 95% (IC95%) de 48,8 a 52,4 años. El 50% de los pacientes pertenecen al Hospital San Juan de Dios, 28% al Hospital Calderón Guardia y 22% al Hospital México. En el gráfico 2 se describe la distribución de los pacientes por centro médico y medicamento utilizado y en el cuadro 2 las principales características de los pacientes.



Gráfico 2. Distribución de los pacientes con artritis reumatoide y en tratamiento con terapia biológica en los Hospitales Nacionales.





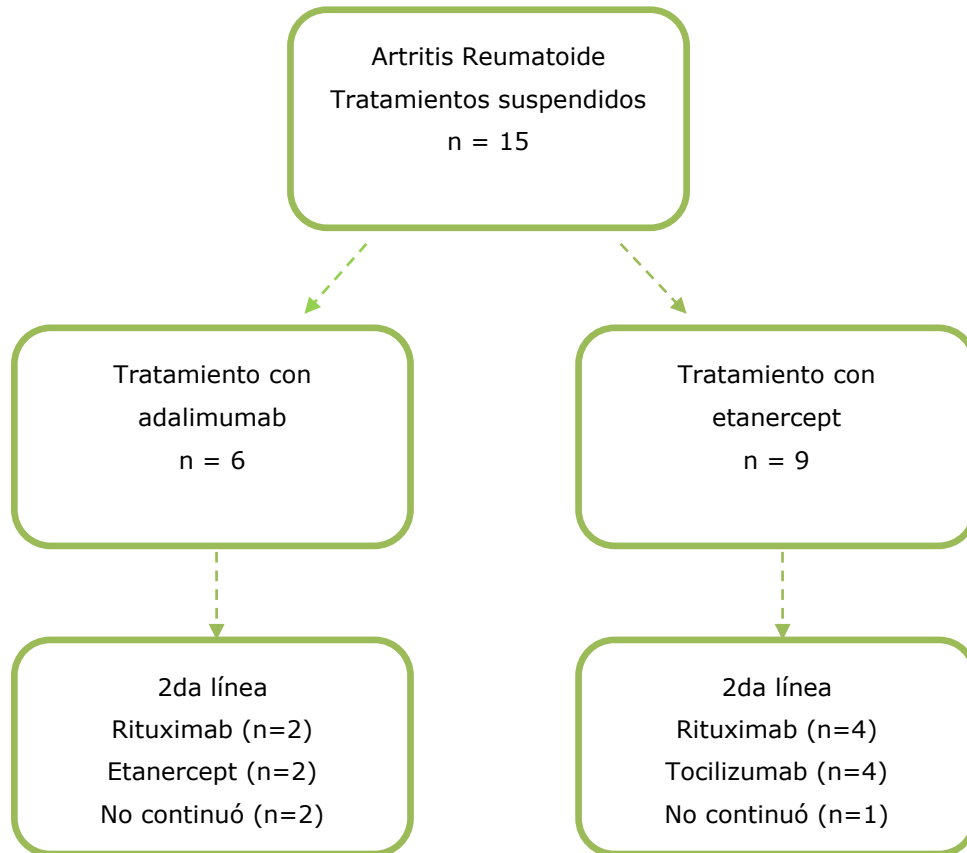
Cuadro 2. Descripción de los pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con terapia biológica en los Hospitales Nacionales.

Variables	n=159
Masculino	17 (11%)
Femenino	142 (89%)
Edad promedio actual (años)	50,6
Continúan en Tx	144 (91%)
Tratamientos suspendidos	15 (9%)
<u>Anti TNF utilizado</u>	
Etanercept	101 (64%)
Adalimumab	37 (23%)
Tocilizumab	21 (13%)
<u>Motivo de suspensión</u>	
Embarazo	1
Falla terapéutica	10
Fallecidos	1
Melanoma	1
Reacción alérgica	1
No se sabe	1

De los 15 pacientes que se les suspendieron el tratamiento, 6 utilizaban adalimumab y 9 etanercept, de los cuales a 3 casos se les suspendió completamente el anti TNF y a los demás se les cambio a otro anti TNF como segunda línea de tratamiento. Diagrama 1.



Diagrama 1. Pacientes con artritis reumatoide que se les suspendieron tratamiento con terapia biológica y pasaron a una segunda línea de tratamiento en los Hospitales Nacionales.



En relación al tratamiento previo y concomitante de los pacientes con terapia biológica, se observó que en su mayoría fueron tratados con metotrexate y prednisolona, y una vez iniciada la terapia biológica los pacientes siguieron con estos medicamentos, además es importante señalar que todos los pacientes fueron tratados con alguno de los DMARDs disponibles en la institución previo al inicio de la terapia biológica, es decir que ningún paciente inició la terapia biológica como primera línea de tratamiento de su enfermedad (cuadro 3).



Cuadro 3. Distribución de los medicamentos utilizados previo al inicio de la terapia biológica. Hospitales Nacionales.

Medicamento	Tratamiento previo n (%)	Tratamiento concomitante n (%)
Prednisolona	128 (81%)	122 (77%)
Metotrexate	122 (77%)	115 (72%)
Leflunomida	93 (58%)	65 (41%)
Ciclosporina	65 (41%)	4 (3%)
AINES	64 (40%)	46 (29%)
Hidroxicloroquina	37 (23%)	21 (13%)
Sulfazalacina	28 (18%)	8 (5%)
Sales de oro	27 (17%)	1 (1%)
Azatioprina	3 (2%)	1 (1%)
Sin tratamiento	0 (0%)	4 (3%)

En relación con la medición del DAS 28, los pacientes previo al inicio de la terapia biológica presentaban un nivel promedio de DAS 28 de 5,5 con un intervalo de confianza al 95% de 5,3 a 5,7 y el 75% de los sujetos presentaban un nivel de DAS 28 igual o superior a 4,8, pero únicamente el 64% cumplían con el nivel mayor de 5,1, de acuerdo a las recomendaciones internacionales y a los lineamientos institucionales como criterio de inicio de la terapia biológica en estos pacientes. En la valoración de los tres meses después de inicio el tratamiento se estableció una disminución promedio del DAS 28 de 2,1 (IC95% 1,7 a 2,4) y un valor de p menor de 0,001 en la prueba de T Student, lo que demuestra que **se está alcanzando el objetivo terapéutico planteado para los primeros tres meses de tratamiento**, cuando se esperaba una disminución 1,2 puntos del DAS 28 con respecto al basal, inclusive el descenso del DAS 28 fue significativamente mayor al propuesto.



A los 6 meses de tratamiento, el promedio de DAS 28 fue de 3,0 (IC95% 2,8 a 3,3), sin que este fuera estadísticamente inferior al 3,2 establecido en las recomendaciones internacionales y los lineamientos institucionales. Únicamente el 57% de los pacientes alcanzaron a los 6 meses un nivel de DAS 28 inferior a 3,2, es decir, que prácticamente 4 de cada 10 pacientes mantenían niveles altos de actividad de su enfermedad. Por otra parte, al cumplir un año de tratamiento, el promedio de DAS 28 descendió a 2,8 (IC95% 2,6 a 3,1), alcanzándose la meta de tener este indicador por debajo de 3,2 y casi alcanzado niveles de remisión de la enfermedad, además el porcentaje de pacientes con valores inferiores a 3,2 aumento al 67%.

En la última evaluación que se le realizó al paciente, la media fue de 3,7 años después del inicio de la terapia biológica, el promedio de DAS 28 fue de 2,7 (IC95% 2,5 a 2,9), es decir que **se está alcanzado el objetivo terapéutico buscado en estos pacientes, y el porcentaje de pacientes con un valor de DAS 28 inferior a 3,2 fue del 76%**. Lo anterior se encuentra descrito en el cuadro 4 y en el gráfico 3.

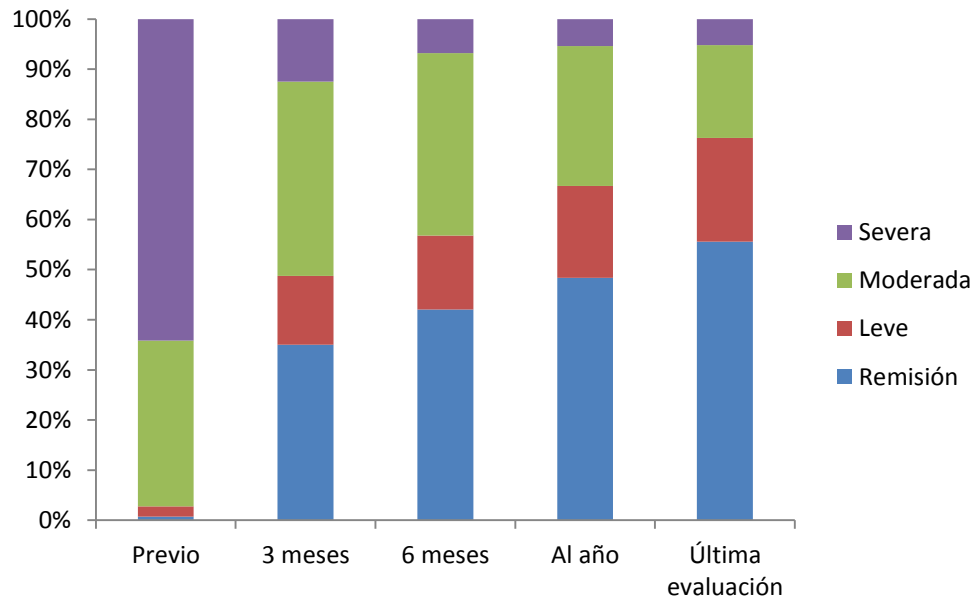
No se encontró una diferencia estadísticamente válida en los niveles de DAS 28 según el medicamento empleado, eso sí los pacientes con tocilizumab tendieron a presentar un valor en este indicador inferior a los pacientes con anti-TNF (cuadro 4).



Cuadro 4. Nivel de DAS 28 de los pacientes con artritis reumatoide y en tratamiento con terapia biológica. Hospitales Nacionales

	Previo	3 meses	6 meses	Al año	Última
Adalimumab	5,7	3,5	3,4	3,1	2,6
Etanercept	5,4	3,6	3,1	2,8	2,8
Tocilizumab	5,6	2,9	2,0	0,8	2,0
Promedio	5,5	3,4	3,0	2,8	2,7
Nivel de Actividad					
Remisión < 2,6	1%	35%	42%	48%	56%
Leve 2,6-3,1	2%	14%	15%	18%	21%
Moderada 3,2-5,0	33%	39%	36%	28%	19%
Severa ≥ 5,1	64%	13%	7%	5%	5%

Gráfico 3. Distribución de los pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con terapia biológica de acuerdo al nivel de DAS 28 y tiempo de tratamiento. Hospitales Nacionales.





En el gráfico 4 se observa como el nivel de DAS 28, en los pacientes con artritis reumatoide y en tratamiento con terapia biológica, sufre un cambio importante en los primeros tres meses de tratamiento, con un descenso del 38%, pero posterior a esto, la disminución de esta medición tiende a estabilizarse, al punto que entre el año de tratamiento y la última evaluación, el descenso del DAS 28 fue de apenas de un 4%. Una situación similar pero inversa sucede como se muestra en el gráfico 5, pues después de un incremento importante del porcentaje de pacientes con un nivel de DAS 28 inferior a 3,2 en los primeros tres meses de pacientes, los incrementos posteriores tienden a estabilizarse y ser de alrededor de un 10%.

Gráfico 4. Comportamiento en el tiempo del valor promedio del DAS 28 de los pacientes con artritis reumatoide y en tratamiento con terapia biológica.

Hospitales Nacionales.

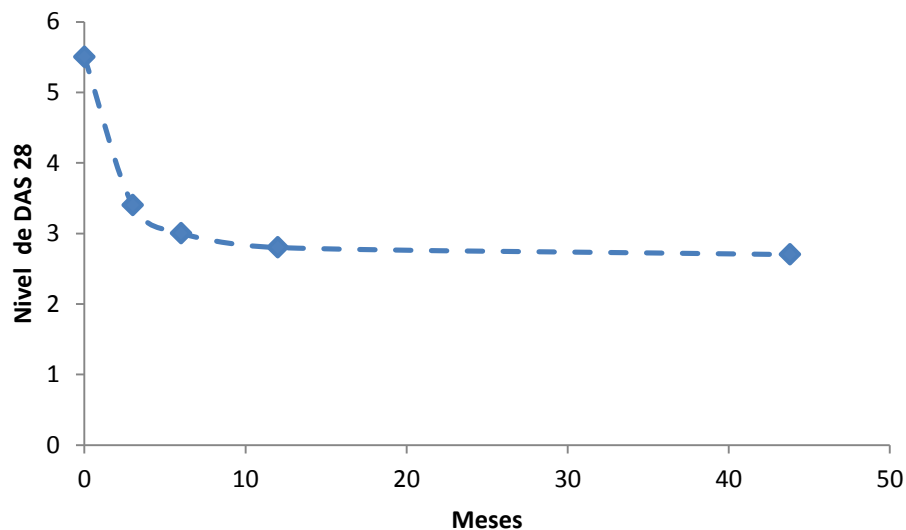
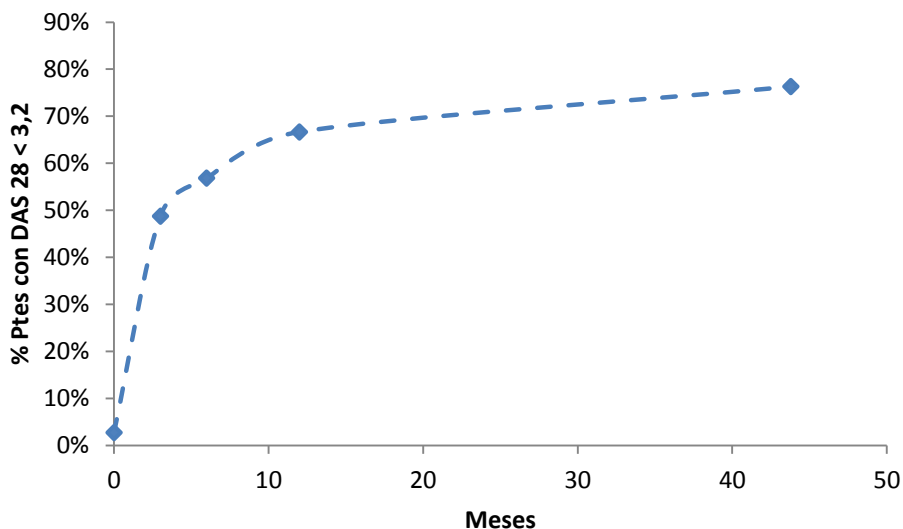




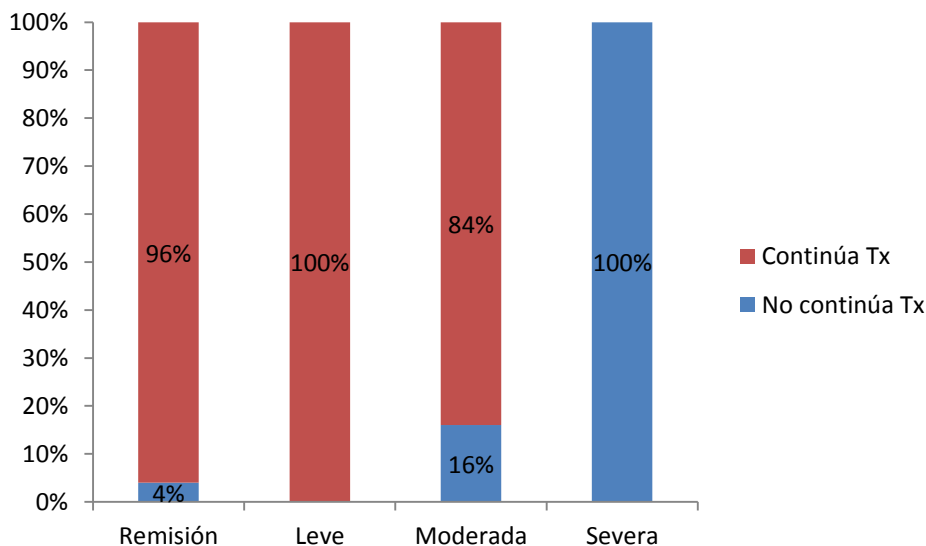
Gráfico 5. Comportamiento en el tiempo del % de pacientes con artritis reumatoide, en tratamiento con terapia biológica y con un valor de DAS 28 < 3,2. Hospitales Nacionales



En el gráfico 6 se muestran el porcentaje de pacientes que se mantiene en tratamiento de acuerdo la última evaluación médica realizada, como se puede observar todos los pacientes con actividad severa se les suspendió el tratamiento, mientras que solo un 16% de los pacientes con actividad moderada se les suspendió. En el caso de los pacientes en remisión que no continúan en tratamiento, esto se debe a una reacción adversa al medicamento que presentó un paciente, el embarazo de una paciente y el fallecimiento de un paciente.



Gráfico 6. Distribución de los pacientes con artritis reumatoide y con terapia biológica según nivel de DAS 28 y si continúan o no en tratamiento de acuerdo a la última evaluación. Hospitales Nacionales

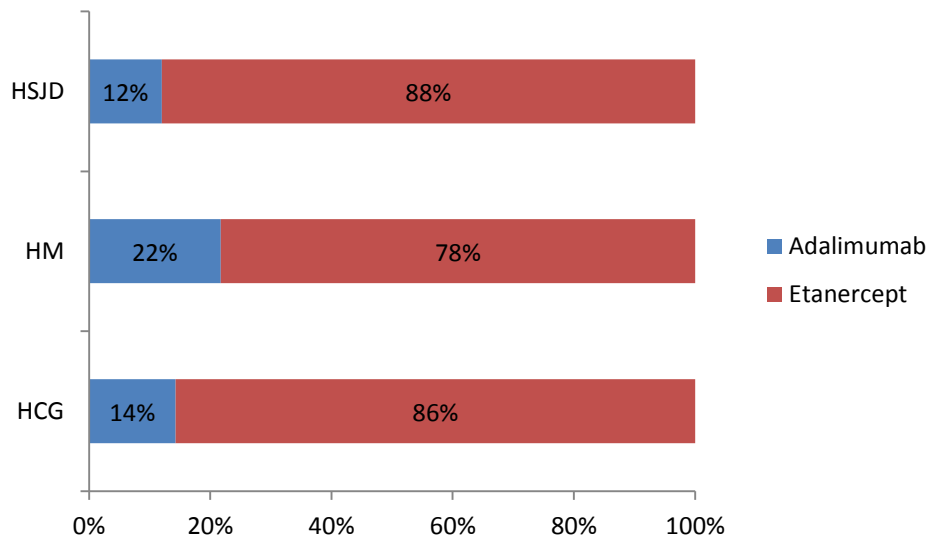


Espondilitis Anquilosante

El 34% (n=37) de los pacientes con espondilitis anquilosante son femeninos y el 66% (n=71) son masculinos, con una edad en promedio de 42,4 años (IC95%) de 40,3 a 44,7 años. El 46% de los pacientes pertenecen al Hospital San Juan de Dios, 32% al Hospital Calderón Guardia y 21% al Hospital México. En el gráfico 7 se describe la distribución de los pacientes por centro médico y medicamento utilizado y en el cuadro 5 las principales características de los pacientes.



Gráfico 7. Distribución de los pacientes con espondilitis anquilosante y en tratamiento con terapia biológica en los Hospitales Nacionales.





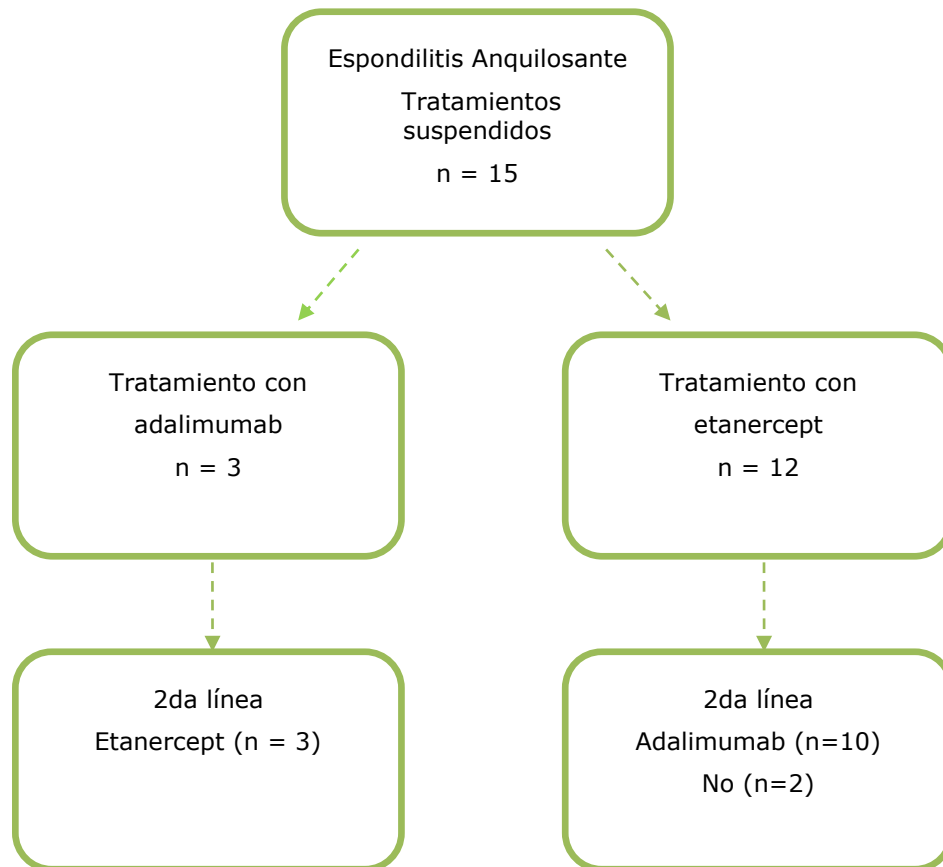
Cuadro 5. Descripción de los pacientes con espondilitis anquilosante en tratamiento con terapia biológica en los Hospitales Nacionales.

Variables	n =108
Masculino	71 (66%)
Femenino	37 (34%)
Edad promedio actual (años)	42,4
Continúan en Tx	93 (86%)
Tratamientos suspendidos	15 (14%)
<u>Anti TNF utilizado</u>	
Etanercept	92 (85%)
Adalimumab	16 (15%)
Tocilizumab	-
<u>Motivo de suspensión</u>	
Falla terapéutica	10
Reacción alérgica	1
Uveítis	2
No se sabe	2

De los 15 pacientes que se les suspendieron el tratamiento, 3 utilizaban adalimumab y 12 etanercept, de los cuales en 2 casos se les suspendieron del todo el anti TNF y el restante se les cambio a otro anti TNF como segunda línea de tratamiento (diagrama 2).



Diagrama 2. Pacientes con espondilitis anquilosante que se les suspendieron tratamiento con anti TNF y pasaron a una segunda línea de tratamiento en los Hospitales Nacionales.



En relación al tratamiento previo y concomitante de los pacientes con terapia biológica, se observó que en su mayoría fueron tratados con antiinflamatorios no esteroideos y metotrexate; una vez iniciada la terapia biológica los pacientes siguieron con estos medicamentos. Además es importante señalar que en un 6% de los pacientes no se logró establecer si recibió algún tratamiento previo al inicio de la terapia biológica y el 10% no utilizó otros medicamentos asociados a la terapia biológica (cuadro 6).



Cuadro 6. Distribución de los medicamentos utilizados previo al inicio de la terapia biológica. Hospitales Nacionales.

Medicamento	Tratamiento previo n (%)	Tratamiento concomitante n (%)
AINES	87 (81%)	64 (59%)
Metotrexate	57 (53%)	46 (43%)
Prednisolona	45 (42%)	31 (29%)
Sulfazalacina	37 (34%)	17 (16%)
Leflunomida	18 (17%)	9 (8%)
Azatioprina	2 (2%)	0 (0%)
Hidroxicloroquina	2 (2%)	2 (2%)
Sin tratamiento	6 (6%)	11 (10%)

En relación a la medición del BASDAI, los pacientes de previo al inicio de la terapia biológica presentaban un nivel promedio de BASDAI de 7,2 y el 97% de los sujetos cumplían con un nivel mayor de 4, de acuerdo con las recomendaciones internacionales y a los lineamientos institucionales como criterio de inicio de la terapia biológica en estos pacientes.

En la valoración de los tres meses después del inicio el tratamiento, se estableció un descenso promedio del BASDAI de 4,1 puntos (IC95% 3,4 a 4,8) con respecto al valor basal, el 80% de los pacientes lograron una disminución del BASDAI del 50% o de al menos 2 puntos con respecto al nivel basal de BASDAI, criterio establecido para valorar la respuesta la tratamiento.

A los 6 meses de tratamiento, la diferencia promedio del BASDAI con respecto al valor previo al tratamiento fue de 4,3 (IC95 3,6 a 5,0) y sucedió algo semejante a la valoración de los tres meses, pues el 84% de los pacientes lograron mantener un nivel de BASDAI del 50% al basal o la disminución de 2 puntos. Por otra parte, al cumplir un año de tratamiento, la diferencia



promedio con respecto al valor basal de BASDAI fue de 4,7 (IC95% 4,1 a 5,3), y nuevamente el porcentaje de pacientes que cumplió con el criterio establecido fue del 85%.

En la última evaluación que se le realizó al paciente, la media fue de 3,3 años después del inicio de la terapia biológica, el porcentaje de pacientes que alcanzaron el objetivo terapéutico descendieron al 56%, pero la diferencia promedio del nivel de BASDAI con respecto al basal fue de 5,0 (IC95% 4,4 a 5,6). Lo anterior se encuentra descrito en el cuadro 7, gráfico 8 y 9.

No se encontró una diferencia estadísticamente válida en los niveles de BASDAI según el medicamento empleado, ni entre los promedios de BASDAI en las valoraciones posteriores al inicio al tratamiento (cuadro 7).

Cuadro 7. Nivel de BASDAI de los pacientes con espondilitis anquilosante y en tratamiento con terapia biológica. Hospitales Nacionales

	Previo	3 meses	6 meses	Al año	Última
Adalimumab	6,6	2,3	2,7	1,9	2,1
Etanercept	7,3	3,2	3,0	2,7	2,2
Promedio	7,2	3,1	2,9	2,5	2,2
Nivel de Actividad					
< 4	3%	71%	77%	77%	85%
≥ 4	97%	29%	23%	23%	15%
No responde al Tx	-	20%	16%	15%	44%
Responde al Tx	-	80%	84%	85%	56%



Gráfico 8. Distribución de los pacientes con espondilitis anquilosante en tratamiento con terapia biológica de acuerdo al nivel de BASDAI y tiempo de tratamiento. Hospitales Nacionales.

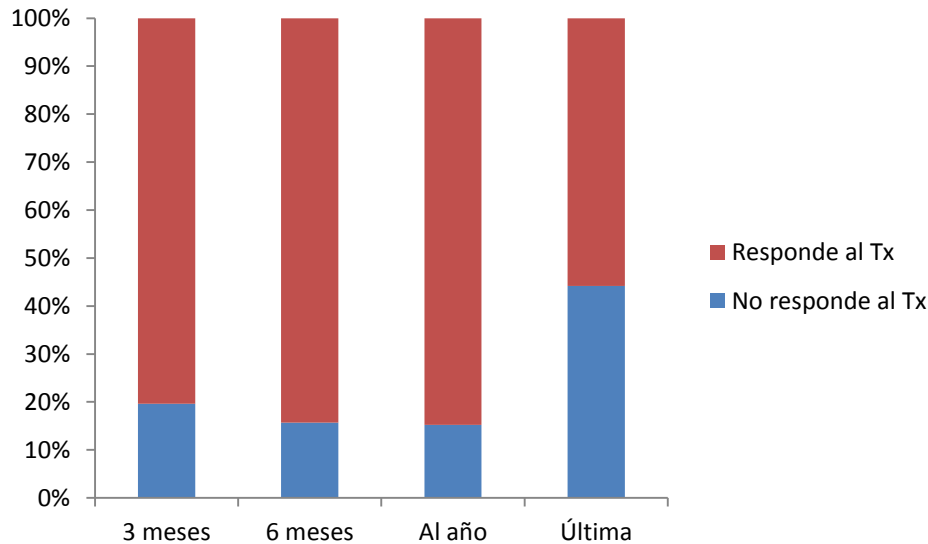
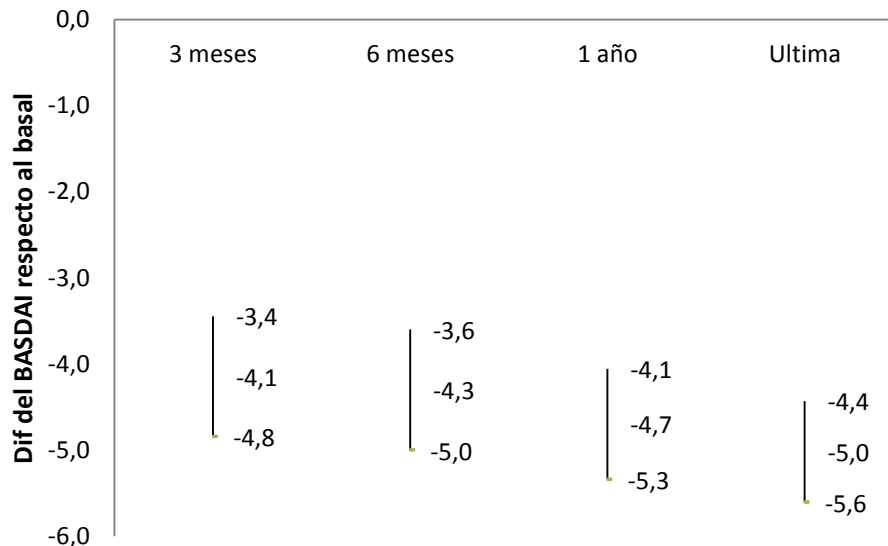


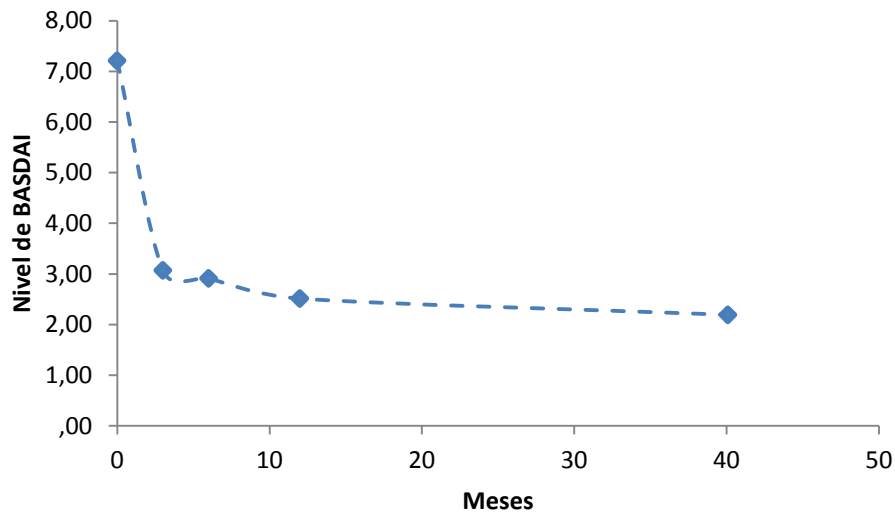
Gráfico 9. Distribución de la diferencia promedio e IC95% de los niveles de BASDAI con respecto al basal de los pacientes con espondilitis anquilosante en tratamiento con terapia biológica de acuerdo al tiempo de tratamiento. Hospitales Nacionales.





En el gráfico 10 se observa como el nivel de BASDAI, en los pacientes con espondilitis anquilosante y en tratamiento con terapia biológica, sufre un cambio importante en los primeros tres meses de tratamiento, con un descenso del 57%, pero posterior a esto, la disminución de esta medición tiende a estabilizarse, al punto que entre el año de tratamiento y la última evaluación, el descenso del BASDAI fue de apenas de un 13%.

Gráfico 10. Comportamiento en el tiempo del valor promedio del BASDAI de los pacientes con espondilitis anquilosante y en tratamiento con terapia biológica. Hospitales Nacionales.

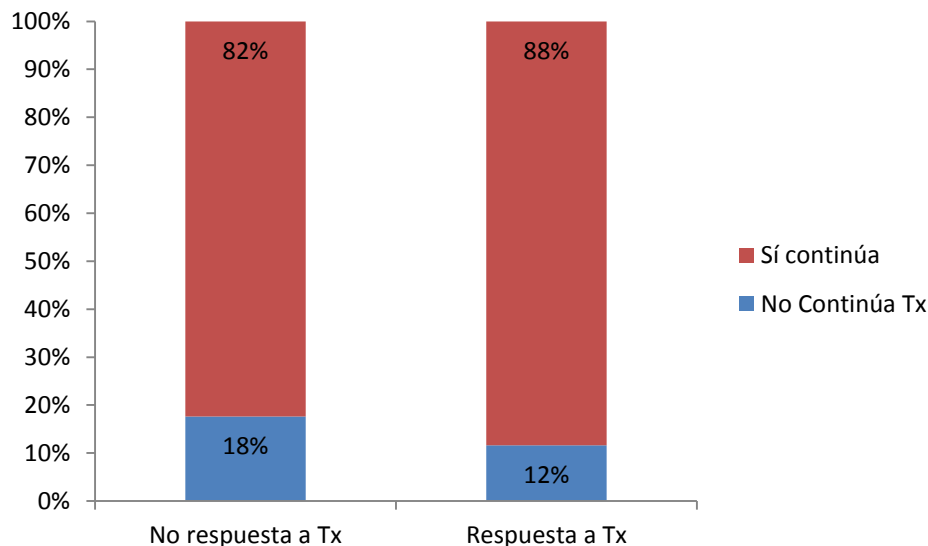


En el gráfico 11 se muestra el porcentaje de pacientes que se mantiene en tratamiento de acuerdo con la última evaluación médica realizada, como se puede observar el 82% de los pacientes que no mantienen una disminución del BASDAI del 50% o de al menos dos puntos con respecto al basal (sin respuesta) se mantiene en tratamiento, es importante señalar que el promedio de BASDAI de los pacientes que no responden al tratamiento y continúan es de 2,2, mientras que en los pacientes que no responden al tratamiento y se



les suspendió, el promedio es de 6. Lo anterior se aprecia con mayor detalle en el cuadro 8.

Gráfico 11. Distribución de los pacientes con espondilitis anquilosante y con terapia biológica según respuesta a tratamiento y si continúan o no en tratamiento de acuerdo a la última evaluación. Hospitales Nacionales



Cuadro 8. Distribución del promedio de BASDAI de los pacientes con espondilitis anquilosante y con terapia biológica según respuesta a Tx y si continúan o no en tratamiento de acuerdo a la última evaluación. Hospitales Nacionales

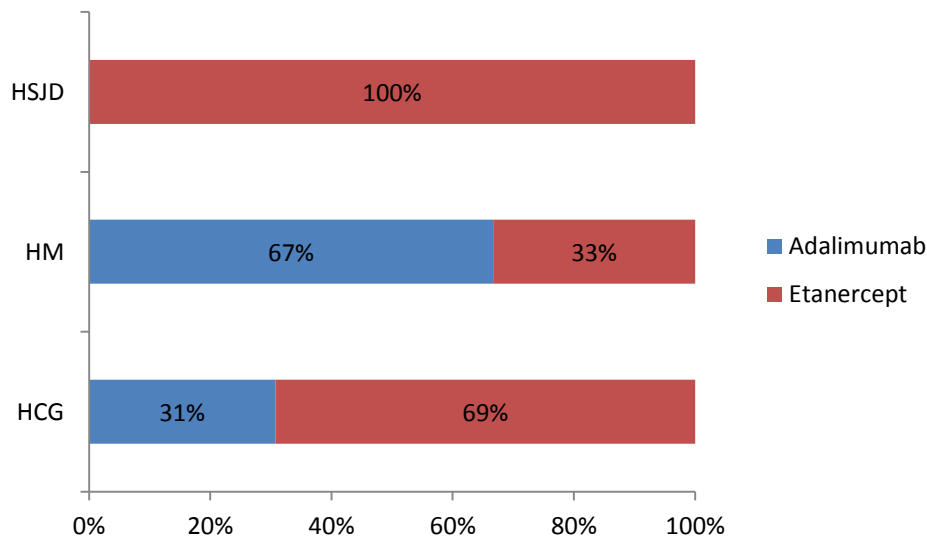
	No Continúa Tx	Sí continúa	Total general
No respuesta a Tx	6,0	2,2	2,9
Respuesta a Tx	3,8	1,7	1,9
Total general	4,8	1,8	2,2



Artritis Psoriásica

El 39% (n=14) de los pacientes con artritis psoriásica son femeninos y el 61% (n=22) son masculinos, con una edad en promedio de 48,3 años (IC95%) de 44,6 a 52. El 56% de los pacientes pertenecen al Hospital San Juan de Dios, 36% al Hospital Calderón Guardia y 8% al Hospital México. En el gráfico 12 se describe la distribución de los pacientes por centro médico y medicamento utilizado y en el cuadro 9 se describen las principales características de los pacientes.

Gráfico 12. Distribución de los pacientes con AP y en tratamiento con terapia biológica en los Hospitales Nacionales.





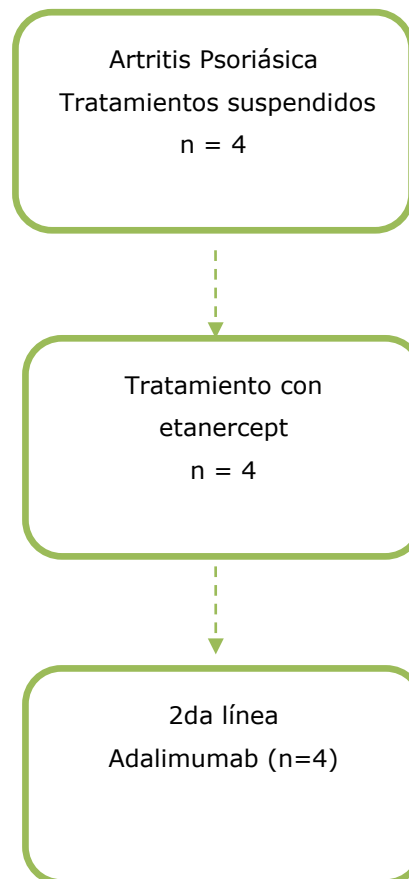
Cuadro 9. Descripción de los pacientes con artritis psoriásica en tratamiento con terapia biológica en los Hospitales Nacionales.

Variables	n=36
Masculino	22 (61%)
Femenino	14 (39%)
Edad promedio actual (años)	48,3
Continúan en Tx	32 (89%)
Tratamientos suspendidos	4 (11%)
<u>Anti TNF utilizado</u>	
Etanercept	30 (83%)
Adalimumab	6 (17%)
Tocilizumab	-
<u>Motivo de suspensión</u>	
Falla primaria	2
Falla terapéutica	1
Reacción adversa	1

De los 4 pacientes que suspendieron el tratamiento, todos utilizaban etanercept y a todos se les cambio a otro anti TNF como segunda línea de tratamiento (diagrama 3).



Diagrama 3. Pacientes con artritis psoriásica que se les suspendieron tratamiento con anti TNF y pasaron a una segunda línea de tratamiento en los Hospitales Nacionales.



En relación al tratamiento previo y concomitante de los pacientes con terapia biológica, se observó que en su mayoría fueron tratados con metotrexate y antiinflamatorios no esteroideos, una vez iniciada la terapia biológica los pacientes siguieron con estos medicamentos. Además, es importante señalar que hasta un 11% utilizó la terapia biológica como monoterapia (cuadro 10).



Cuadro 10. Distribución de los medicamentos utilizados previo al inicio de la terapia biológica. Hospitales Nacionales.

Medicamento	Tratamiento previo n (%)	Tratamiento concomitante n (%)
Metotrexate	27 (75%)	23 (64%)
AINES	25 (69%)	15 (42%)
Leflunomida	17 (47%)	8 (22%)
Prednisolona	13 (36%)	11 (31%)
Sulfazalacina	12 (33%)	3 (8%)
Ciclosporina	9 (25%)	0 (0%)
Hidroxicloroquina	1 (3%)	0 (0%)
Sales de oro	1 (3%)	1 (3%)
No	0 (0%)	4 (11%)

En relación a la medición del DAS 28 y del BASDAI, los pacientes previo al inicio de la terapia biológica presentaban un nivel promedio de DAS 28 de 4,8 y de BASDAI de 6,3, el 38% de los sujetos cumplían con un nivel de DAS 28 mayor de 5,1 y el 89% poseían un nivel de BASDAI mayor o igual a 4.

En la valoración de los tres meses después de inicio el tratamiento, se estableció un descenso promedio del DAS 28 de 1,8 (IC95% 0,5 a 3,0) con respecto al valor basal, que no fue estadísticamente superior al descenso esperado de 1,2 puntos; el 57% de los pacientes se encontraban con un DAS 28 menor a 3,2. En cuanto al BASDAI, los pacientes presentaron una disminución de 1,1 (IC95% -0,7 a 3,0), que no fue estadísticamente significativa; por otra parte, el 60% de los pacientes presentaban un valor de BASDAI superior a 4. En ambos casos, la disminución **no** alcanzó los objetivos terapéuticos previstos para este momento de tratamiento.

A los 6 meses de tratamiento, el 78% de los pacientes se encontraban con un nivel de DAS 28 inferior a 3,2 y 82% con un nivel de BASDAI inferior a 4. Al



cumplir un año de tratamiento, el 88% de los pacientes se encontraban con un nivel de DAS 28 inferior a 3,2 y 72% con un nivel de BASDAI inferior a 4.

En la última evaluación que se le realizara al paciente, la cual fue en promedio 4,3 años después del inicio de la terapia biológica, el porcentaje de pacientes que alcanzaron el objetivo terapéutico en cuanto al DAS 28 fue del 73% y en relación al BASDAI fue del 88%. Lo anterior se encuentra descrito en el cuadro 11, gráfico 13 y 14.

No se encontró una diferencia estadísticamente válida en los niveles de BASDAI ni de DAS 28 según el medicamento empleado (cuadro 11).

Cuadro 11. Nivel de DAS 28 y de BASDAI de los pacientes con artritis psoriásica y en tratamiento con terapia biológica. Hospitales Nacionales

	Previo	3 meses	6 meses	Al año	Última
DAS 28					
Remisión < 2,6	0%	29%	56%	75%	64%
Leve 2,6-3,1	13%	29%	22%	13%	9%
Moderada 3,2-5,0	50%	43%	11%	13%	27%
Severa ≥ 5,1	38%	0%	11%	0%	0%
BASDAI					
< 4	11%	40%	82%	72%	88%
≥ 4	89%	60%	18%	28%	12%
DAS 28					
Adalimumab	4,3	3,3	2,9	2,1	2,1
Etanercept	5,3	2,9	2,0	2,1	2,6
Promedio	4,8	3,0	2,3	2,1	2,4
BASDAI					
Adalimumab	5,1	3,7	1,4	2,0	1,8
Etanercept	6,5	3,7	2,2	3,3	1,6
Promedio	6,3	3,7	2,2	3,2	1,6



Gráfico 13. Distribución de los pacientes con artritis psoriásica en tratamiento con terapia biológica de acuerdo al nivel de DAS 28 y tiempo de tratamiento. Hospitales Nacionales.

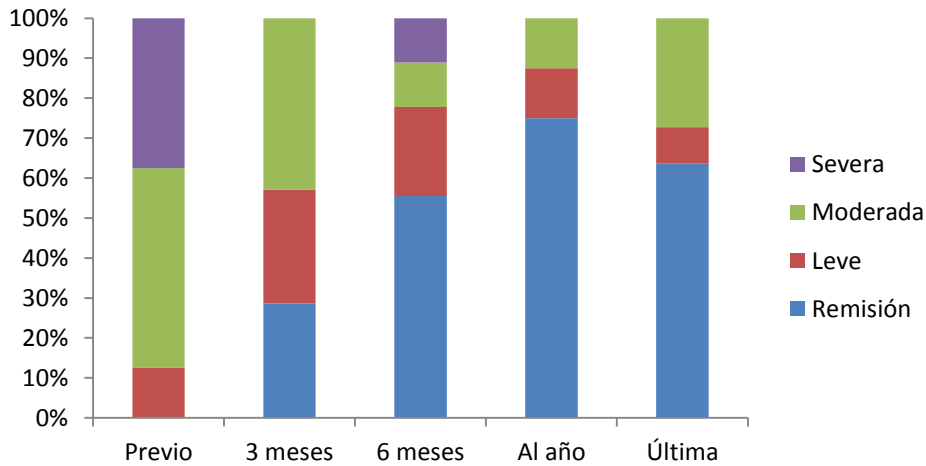
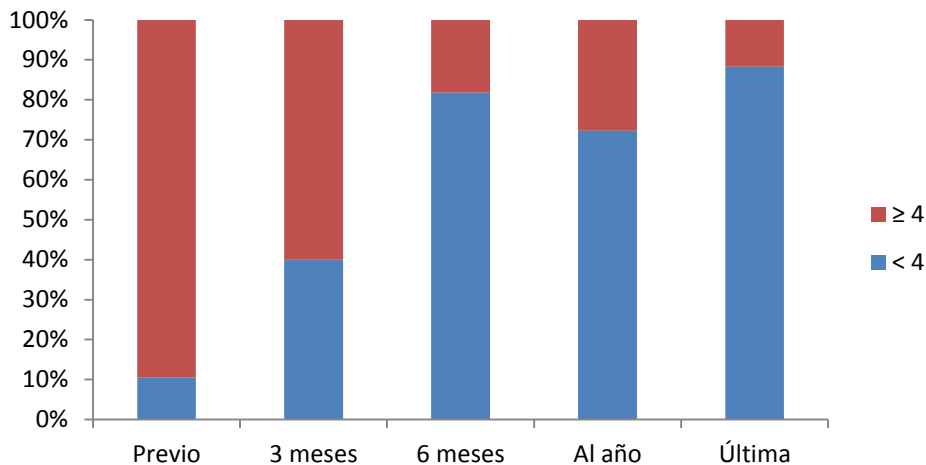


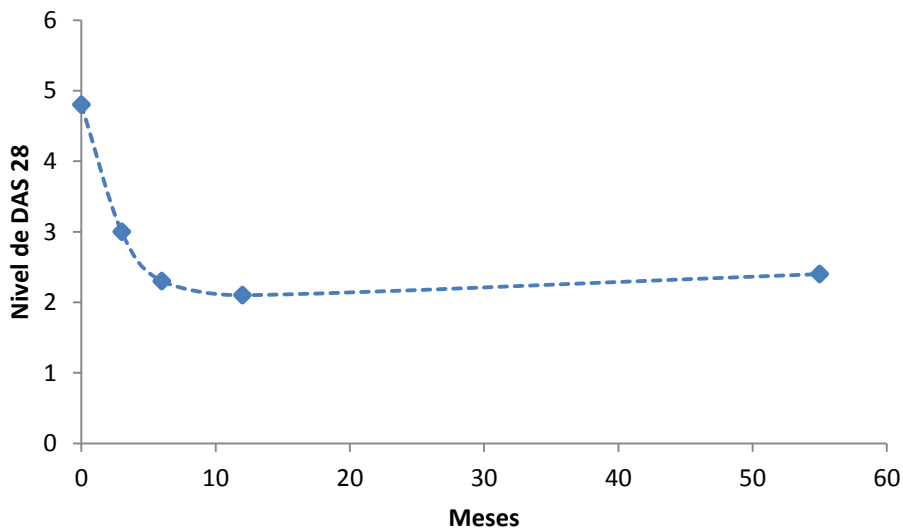
Gráfico 14. Distribución de los pacientes con artritis psoriásica en tratamiento con terapia biológica de acuerdo al nivel de DAS 28 y tiempo de tratamiento. Hospitales Nacionales.





En el gráfico 15 se observa como el nivel de DAS 28, en los pacientes con artritis psoriásica y en tratamiento con terapia biológica, sufre un cambio importante en los primeros tres meses de tratamiento, con un descenso del 38%, pero posterior a esto, vuelve a presentar una disminución del 23% y luego tiende a estabilizarse, al punto que entre el año de tratamiento y la última evaluación, el descenso del DAS 28 fue de apenas de un 14%.

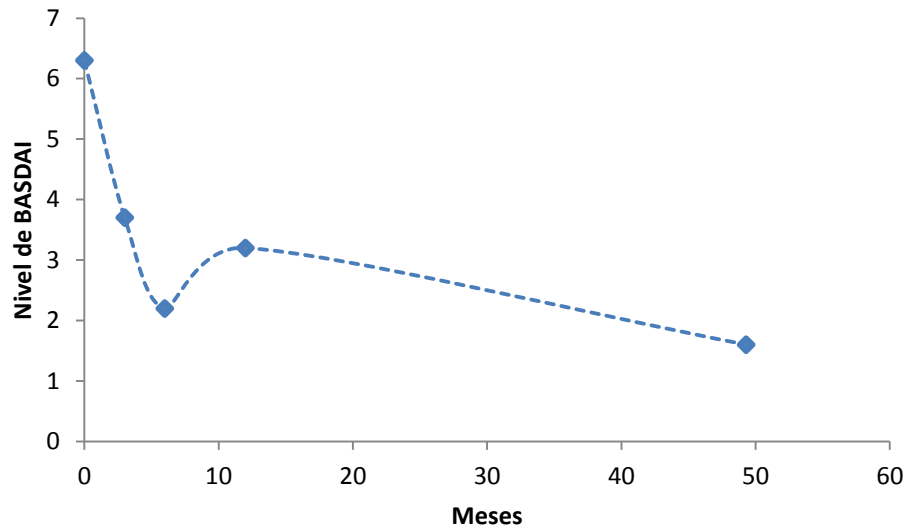
Gráfico 15. Comportamiento en el tiempo del valor promedio del DAS 28 de los pacientes con artritis psoriásica y en tratamiento con terapia biológica. Hospitales Nacionales.



En cuanto al BASDAI, en el gráfico 16 se observa como en los primeros 6 meses tiende a tener un descenso constante, para sufrir un incremento al año de tratamiento y como luego vuelve a descender.



Gráfico 16. Comportamiento en el tiempo del valor promedio del BASDAI de los pacientes con artritis psoriásica y en tratamiento con terapia biológica. Hospitales Nacionales.



CONCLUSIONES:

Luego de realizar el presente análisis se llegan a las siguientes conclusiones:

1. El 99% de las prescripciones para uso de la terapia biológica fue para el manejo de patologías reumatológicas, con una distribución variable según diagnóstico: artritis reumatoide (52%), artritis psoriásica (12%) y espondilitis anquilosante (35%).
2. Todos los pacientes con artritis reumatoidea fueron tratados con alguno de los DMARDs disponibles en la institución previo al inicio de la terapia biológica, siendo el más frecuente el metotrexate. En pacientes con espondilitis anquilosante, en el 6% de los casos no se logró establecer que los paciente recibiera algún tratamiento previo al inicio de la terapia biológica y el 10% no utilizó otro medicamentos asociado.
3. Los pacientes con artritis reumatoide y espondilitis anquilosante en promedio cumplían con el nivel de DAS 28 o BASDAI solicitado en los



- lineamientos para el inicio de la terapia biológica. Los pacientes con artritis psoriásica, presentaban un valor de DAS28 inferior a lo establecido en los lineamientos, pero en el caso del BASDAI sí cumplían.
4. En la valoración de los 3 meses se alcanzó el objetivo terapéutico planteado en los pacientes con artritis reumatoide y espondilitis anquilosante, e inclusive el descenso del DAS 28 en los pacientes con artritis reumatoide fue significativamente mayor al esperado. En los pacientes con artritis psoriásica no se alcanzó los valores esperados.
 5. Los pacientes con artritis reumatoide se ha mantenido en tratamiento en promedio por 3,7 años, y el 76% se mantiene con un DAS 28 inferior a 3,2.
 6. Los pacientes con espondilitis anquilosante se ha mantenido en tratamiento en promedio por 3,3 años y el 56% se mantiene con una disminución del BASDAI del 50% o de al menos 2 puntos con respecto al nivel basal.
 7. Los pacientes con artritis psoriásica se ha mantenido en tratamiento en promedio por 4,3 años, el porcentaje de pacientes que alcanzaron el objetivo terapéutico en cuanto al DAS 28 fue del 73% y en relación al BASDAI fue del 88%.
 8. No se encontró una diferencia estadísticamente válida en los niveles de DAS 28 o BASDAI según el medicamento empleado; no obstante, en los pacientes con tocilizumab, el DAS 28 mostró una tendencia a presentar un valor inferior a los pacientes con anti-TNF.

Elaborado por: Dra. Shing Mi Ching Fung y Dr. José Antonio Castro Cordero
Área de Farmacoeconomía
Se devuelven antecedentes