

Con fecha **26 de noviembre de 2015**, integrantes de la Cátedra de Reumatología de la Facultad de Medicina Universidad de la República, del Instituto Nacional de Reumatología del Uruguay y de la Sociedad Uruguaya de Reumatología, se reunieron para la toma de una posición consensuada respecto a qué conducta adoptar cuando el paciente con un reumatismo inflamatorio bajo tratamiento con fármacos biológicos alcanza la remisión.

Se discutió en base a soportes científicos derivados de estudios clínicos y recomendaciones internacionales actualizadas y sobre la votación en cada instancia, definiéndose una posición a veces unánime y otras por mayoría en cada una de ellas.

De esa manera, se elaboró esta posición consensuada y el siguiente informe sobre el tema en cuestión.

Las terapias biológicas constituyen la innovación más importante en el tratamiento de las artropatías inflamatorias crónicas en las últimas décadas y han cambiado drásticamente su evolución y pronóstico, por lo que constituyen una herramienta de fundamental importancia. Los médicos somos conscientes que conjuntamente con el advenimiento de éstos fármacos, hay un aumento de los costos en el tratamiento de los reumatismos inflamatorios a corto plazo, ya que a mediano y largo plazo disminuyen en forma muy importante los costos para el sistema de salud, para la seguridad social (disminución de certificaciones transitorias y permanentes así como también jubilaciones tempranas), para el paciente y su familia.

Nuestra principal responsabilidad como médicos es velar por el bienestar y la salud de los pacientes, pero no desconocemos que los recursos en salud son finitos, por lo que manifestamos nuestro compromiso con la sustentabilidad del sistema sanitario y apoyamos las medidas que, sin reducir la calidad asistencial, tengan como objetivo la continuidad de los tratamientos.

Por todo esto al valorar la propuesta presentada por el Fondo Nacional de Recursos (FNR), reafirmamos nuestro compromiso en el objetivo de optimizar los recursos disponibles en salud sin detrimento asistencial, por lo cual proponemos algunos ajustes a esta propuesta.

1-Se debe diferenciar entre las diferentes patologías:

- Artritis reumatoidea (AR)

- Espodilartritis (EA)

Se trata de **patologías diferentes**, en cuanto a la fisiopatología, clínica, con evidencia bibliográfica distinta, en cuanto a la respuesta al tratamiento, particularmente a los agentes biológicos, por lo que creemos necesario establecer dos líneas de acción distintas para cada caso y **no englobarlas en una normativa común**.

Las respuestas a los agentes biológicos y, por ende, la posibilidad de indicar el descenso de la dosis o su ulterior discontinuación dependen del estadio evolutivo: la bibliografía es clara en marcar una mejor optimización del uso de estos agentes en la **AR o EA tempranas**, en tanto que el escenario habitual de nuestros pacientes suele ser la enfermedad establecida.

2- La optimización de recursos debe comenzar antes de la indicación de estos fármacos por lo cual planteamos:

- a- la indicación de fármacos biológicos para artropatías inflamatorias crónicas debe ser realizada por **reumatólogos**, dado que es el especialista con mayor pericia a la hora de valorar estos pacientes y la indicación del tratamiento. (Recomendaciones EULAR)
- b- debería solicitarse previo a la indicación de biológicos el uso de 2 FAME combinados a **dosis plenas** (en **artritis reumatoidea** y **artritis psoriásica**), en particular **Metotrexate y Leflunomida** ya que con la combinación de éstos es posible lograr la remisión en un grupo importantes de pacientes, sin necesidad de biológicos. siempre teniendo en cuenta la ventana de oportunidad terapéutica. Sugerimos que el plazo de uso de FAME combinados sea de **3 a 6 meses**, a efectos de lograr entrar en remisión (o baja actividad de la enfermedad) a mayor proporción de pacientes, algo que en la experiencia clínica es esperable en ese tiempo.

3- La evidencia de la literatura coincide en señalar a la AR de inicio reciente Metotrexate-naive al mejor escenario en quien tratar con agentes biológicos de inicio para luego llegar a su discontinuación. En Uruguay, eso no es posible actualmente de acuerdo a las recomendaciones del FNR

4- Entendiendo por optimización en el tratamiento con agentes biológicos a su uso racional, su correcta indicación y mantenimiento y al planteo de reducción para ulterior suspensión, consideramos que **cada situación debe ser individualizada**.

5-En caso de iniciarse la optimización, el agente biológico no debería ser discontinuado sin antes haber ido reduciendo su dosis paulatinamente

6-La evidencia actualmente admite el uso de la optimización en casos de AR; **no hay al momento actual una definición para la EA, por tal motivo no la consideramos para esta definición de consenso**

7-La reducción de la dosis se puede realizar ya sea manteniendo las mismas dosis y espaciando los intervalos de administración o disminuyendo la dosis manteniendo los mismos intervalos, como se ha planteado por parte del FNR. Nosotros planteamos -de acuerdo a la evidencia y a la experiencia- iniciar la disminución de la dosis al menos **12 meses** a partir de alcanzada la remisión, definida como DAS 28 menor de 2.6 o baja actividad de la enfermedad (DAS 28 menor de 3.2)

8-Cada reducción en la dosis debería mantener el objetivo terapéutico por lo menos **6 meses** antes de reducirla otra vez

9-Para la decisión de suspender el fármaco recomendamos **tomar en cuenta 3 parámetros:**

- a- clinimetría
- b- paraclínica
- c- ecografía con Power doppler

10-El cambio del plan terapéutico debe ser individualizado según las características propias de cada paciente y su enfermedad, y en la decisión de ajuste o cambio del tratamiento se debe incluir al paciente informándolo sobre riesgos y beneficios del mismo, también **se solicitará firma de consentimiento informado.**

11-En caso de **recaída**, la dosis o el intervalo deberían ajustarse a fin de volver a conseguir el objetivo terapéutico. La decisión de indicar la dosis debería ser individualizada según la severidad de la recidiva

12-Estas recomendaciones consensuadas son pasibles de **actualizarse periódicamente**.

**POR LA CÁTEDRA DE REUMATOLOGÍA Prof. Dra. Mercedes Naviliat
(Directora Cátedra de Reumatología)**

**POR EL INSTITUTO NACIONAL DE REUMATOLOGÍA DEL URUGUAY. Prof.
Dra. Graciela González (Directora Instituto Nacional de Reumatología del
Uruguay)**

**POR LA SOCIEDAD URUGUAYA DE REUMATOLOGÍA Prof. Agr. Dr. Daniel
Palleiro (Presidente Sociedad Uruguaya de Reumatología 2015-2016)**

BIBLIOGRAFÍA

1-Optimizing the expediency of TNFi in rheumatoid arthritis: Offering a TNFi holiday in patients having reached low-disease activity in the maintenance phase. Van Ingen et al. Expert Opin. Biol. Ther. 2014 1761-1767 14 (12)

2-Biologic discontinuation studies: a systematic review of methods. Yoshida K et al. Ann Rheum Dis 2014;(73):595-599

3-Intensive Intervention can lead to a treatment holiday from biological DMARDs in patients with rheumatoid arthritis. Tanaka Y et al. Drugs 2014;74: 2129-2139

4-Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. Smolen JS et al. Lancet 2013 Mar 16; 381(9870): 918-929

5-Discontinuation of adalimumab after attaining disease activity score 28-erythrocyte sedimentation rate remission in patients with rheumatoid arthritis (HONOR study): an observational study. Hirata et al. Arthritis Research & Therapy 2013; 15:R135

6-The BeSt way of withdrawing biologic agents, Allaart CF et al. Clin Exp Rheumatol 2013; 31 (suppl 78): S14-S18

7-Sustained Remission with Etanercept Tapering in Early Rheumatoid Arthritis. Emery P et al. Arthritis Rheum 2011;64:S160

- 8-Withdrawal of Adalimumab in early rheumatoid arthritis patients who attained low disease activity with adalimumab plus methotrexate: results of a phase 4, double-blind, placebo-controlled trial. Kavanaugh A et al. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(Suppl 3):iii27
- 9-EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Smolen J et al.
- 10-Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. Henrique L et al. *Rev Bras Reumatol* 2012; 52(2):135-174
- 11-Actualización de las guías de práctica clínica en el tratamiento de la artritis reumatoidea. Grupo de estudio de la artritis reumatoidea. Sociedad Argentina de Reumatología 2013
- 12-Actualización 2014 del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoidea. Sanmartí R et al. *Reumatol. Clin* 2015; 11(5): 279-294
- 13-2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Jasvinder A et al. *Arthritis Care & Research* DOI 10.1002/acr.22783 VC 2015, American College of Rheumatology
- 14-Treating to target in axial spondyloarthritis: defining the target and the arrow. Wendling D et al. *Expert Rev Clin Immunol* 11(6):591-693 (2015)
- 15-Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. Smolen J et al. *Ann Rheum Dis* 2014 73: 6-16
- 16-American College of Rheumatology / Spondylitis Association of America / Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. Ward M et al. *Arthritis & Rheumatology* DOI 10.1002/art.39298VC 2015, American College of Rheumatology
- 17-Withdrawal of biologic therapy in axial spondyloarthritis: the experience on established disease. Baraliakos X et al. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31(78): S43-S46
- 18-Withdrawal of biologic therapy in axial spondyloarthritis: the experience on early disease. Song IH et al. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31(78): S37-S42
- 19-Recomendaciones EULAR para el tratamiento de la artritis psoriásica. Gossec L et al. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 4-12
- 20-Spanish Rheumatology Society and Hospital Pharmacy Society Consensus on recommendations for biologics optimization in patients with rheumatoid arthritis, spondyloarthritis and psoriatic arthritis. González-Álvaro I et al. *Rheumatology* 2015; 54:1200-1209
- 21-Can the Medication in Patients With Rheumatoid Arthritis in Remission Be Stopped? Nóvoa Medina F et al. *Reumatol Clin.* 2012; 8(1):39-41
- 22- Discontinuation of tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis in low-disease activity: persistent benefits. Data from the Corrona registry. Kavanaugh A et al. *Ann Rheum Dis* 2014;0:1-6.
- 23-Use of data from multiple registries in studying biologic discontinuation: challenges and opportunities. Yoshida K et al. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31 (Suppl. 78): S28-S32.

24-Comparison between full and tapered dosages of biologic therapies in psoriatic arthritis patients: clinical and ultrasound assessment. Janta I et al. Clin Rheumatol. Published on line 31 Jan 2015

25-Minimum Effective Dosages of Anti-TNF in Rheumatoid Arthritis: A Cross-sectional Study. De la Torre I et al. Reumatol Clin. 2014;10(2):101–104

26-Reduction of Biological Agent Dose in Rheumatic Diseases: Descriptive Analysis of 153 Patients in Clinical Practice Conditions. Inciarte-Mundo J et al. Reumatol Clin. 2014;10(1):10–16