

Artículo original

Demora en el inicio del tratamiento biológico o sintético dirigido en pacientes con artritis reumatoidea y factores asociados a la misma

Delayed onset of biologic or targeted synthetic dmards in rheumatoid arthritis patients and associated factors

Silvia Beatriz Papisidero, María Alejandra Medina, Juan Manuel Bande, José Ángel Caracciolo, Diana Silvia Klajn

RESUMEN

Palabras clave: artritis reumatoidea; tratamiento; acceso.

Introducción: el objetivo del tratamiento de la artritis reumatoidea (AR) es la remisión o baja actividad de la enfermedad. En aquellos pacientes que no logran dicho objetivo con drogas modificadoras de la enfermedad sintéticas convencionales (DMARsc), se indican los agentes biológicos (DMARb) o sintéticos dirigidos (DMARsd). El intervalo de tiempo entre la indicación y hasta que el paciente recibe la primera dosis es variable.

Objetivos: describir el tiempo de demora y los motivos relacionados entre la indicación de DMARb o DMARsd y la administración de la primera dosis.

Materiales y métodos: estudio observacional, analítico, retrospectivo. Se revisaron historias clínicas de pacientes con diagnóstico de AR, a quienes se les indicó DMARb o DMARsd. Se registraron datos sociodemográficos y características de la enfermedad. Respecto de la indicación de DMARb o DMARsd, se consignó: fecha de indicación, fecha en que el paciente recibió la primera dosis en forma efectiva y motivo de la demora.

Resultados: se incluyeron 102 pacientes. La mediana de demora desde la indicación de la droga hasta que el paciente recibió la primera dosis fue de 240 días (RIC 113-504). El principal motivo de demora fue de índole burocrática (47%). Los pacientes con baja actividad de la enfermedad obtuvieron la medicación en menor tiempo (113 días) respecto de aquellos con actividad moderada (242 días) y alta actividad (332 días); $p=0,01$. Los pacientes en los cuales la demora fue por causas burocráticas, presentaron menor nivel de educación (60% vs 17% con educación superior) y residencia en la Provincia de Buenos Aires (58% vs 31% con residencia en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires), siendo estas asociaciones estadísticamente significativas.

Conclusiones: la mediana en la demora para el inicio de DMARb o DMARsd fue de aproximadamente 8 meses. El motivo principal de este retraso fue de índole burocrática, evidenciándose la misma con mayor frecuencia en aquellos con menor nivel educativo y en los residentes en la Provincia de Buenos Aires.

ABSTRACT

Key words: rheumatoid arthritis; treatment; access.

Servicio de Reumatología, Hospital General de Agudos Dr. Enrique Tornú, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Silvia Beatriz Papisidero

E-mail: sbpapisidero@yahoo.com.ar

Fecha de trabajo recibido: 29/12/21

Fecha de trabajo aceptado: 01/03/22

Conflictos de interés: los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

Introduction: the goal of rheumatoid arthritis (RA) treatment is to obtain remission or low activity of the disease. In those patients who did not achieve this objective with conventional treatment, biologic or targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (bDMARD or tsDMARD, respectively) are indicated. The period of time between the prescription of these medications and its administration is variable.

Objectives: to describe the delay time between the prescription of a bDMARD or tsDMARD and the administration of the first dose, and its related reasons.

Materials and methods: observational, analytical, retrospective study. Medical records of patients with a diagnosis of RA who were prescribed a bDMARD or tsDMARD were reviewed. Sociodemographic data and characteristics of the disease were recorded. Regarding the indication of bDMARDs or tsDMARDs, the following data was collected: prescription date, date on which the patient received the first effective dose and reason for the delay.

Results: 102 patients were included. The median delay time from the drug prescription until the patient received the first dose was 240 days (IQR 113-504). The main reason for delay was of bureaucratic nature (47%). Patients with low disease activity obtained the medication with a shorter delay (113 days) compared to those with moderate activity (242 days) and high activity (332 days); $p=0.01$. Patients with a delay related to bureaucratic causes, presented a lower level of education (60% vs 17% with higher education) and residence in the Province of Buenos Aires (58% vs 31% with residence in Autonomous City of Buenos Aires), and these differences were statistically significant.

Conclusions: the median delay time to onset of bDMARDs or tsDMARDs was approximately 8 months. The main reason for this delay was of bureaucratic nature, being more frequent in those with lower educational level and residence in the Province of Buenos Aires.

INTRODUCCIÓN

Actualmente la artritis reumatoidea (AR) es considerada una enfermedad severa dado que, sin un tratamiento adecuado, la mayoría de los pacientes que la padece desarrolla una enfermedad progresiva, con importante daño radiológico, deterioro de su capacidad funcional y laboral, y aumento significativo de la mortalidad. El principal objetivo del tratamiento es lograr la remisión o baja actividad de la enfermedad. Para alcanzarlo, se debe utilizar todo el arsenal terapéutico disponible, para lo cual se ha desarrollado la estrategia de “tratamiento hacia el blanco”, “tratamiento hacia el objetivo” o “*treat to target*” (T2T)¹⁻².

Existe un grupo de pacientes en los cuales no es posible controlar la actividad de la enfermedad mediante el uso de drogas modificadoras de la enfermedad sintéticas convencionales (DMARsc) o que, en un porcentaje menor, presentan contraindicación para las mismas. Es en estos casos en los cuales están indicados los agentes biológicos (DMARb) o sintéticos dirigidos (DMARsd)¹⁻³. El intervalo de tiempo que transcurre desde la indicación de alguno de estos últimos hasta que el paciente recibe la primera dosis es muy variable en las distintas áreas geográficas y según el sistema de cobertura médica; esto se relaciona muy probablemente con su alto costo. Bartel et al., del Hospital Británico de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, en el año 2016, informaron que, en dicha institución privada, la demora entre la prescripción y el inicio del tratamiento biológico fue de 39,5 días⁴. En un estudio más reciente, en el cual participaron cinco centros de Argentina, se observó

un retraso promedio para conseguir el agente biológico de 110 días⁵. Ambos trabajos evidenciaron que los pacientes estuvieron en promedio más de 1 mes padeciendo enfermedad activa con todas las consecuencias que ello implica en el pronóstico de los mismos (no solo a nivel de progresión de daño radiológico sino también del deterioro, tanto de su capacidad funcional y de su calidad de vida).

OBJETIVOS

Dado que en la práctica diaria en el hospital público son múltiples los inconvenientes que presentan los pacientes para acceder a un tratamiento biológico o sintético dirigido, se llevó a cabo este trabajo con los siguientes objetivos:

- Objetivo primario: describir el tiempo de demora entre la indicación de un tratamiento biológico o sintético dirigido y la administración de la primera dosis del mismo.

- Objetivo secundario: describir los factores relacionados con dicha demora.

MATERIALES Y MÉTODOS

En un hospital público de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA) se realizó un estudio observacional, analítico y retrospectivo. Se revisaron todas las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de AR (*American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism, ACR/EULAR 2010*)⁶ que consultaron en la Sección de Reumatología del Hospital General de Agudos Dr. E. Tornú, a quienes se les había indicado un tratamiento biológico o sintético dirigido. Se excluyeron a todos los que accedieron a dichos medicamentos mediante la participación en un trabajo de investigación, o a los que en la primera consulta ya los recibían debido a la indicación en otro centro, y quienes no regresaron a la consulta luego de la indicación del tratamiento.

En una ficha prediseñada se consignaron las siguientes variables en el momento de la indicación del agente biológico o sintético dirigido: datos sociodemográficos (edad, sexo, lugar de residencia), nivel educativo, estado laboral, cobertura de salud y si poseía certificado de discapacidad. Se registró también la presencia de comorbilidades. En cuanto a las características de la AR, se detalló el tiempo de evolución en meses, la presencia de factor reumatoideo (FR)

y/o anticuerpos antiproteínas/péptidos citrulinados (ACPA), anticuerpos anti núcleo-citoplasmáticos (ANA), erosiones en algún estudio por imágenes; y se describieron, en caso de estar presentes, las manifestaciones extraarticulares. Para evaluar la capacidad funcional se utilizó el *Health Assessment Questionnaire* versión Argentina (HAQ-A)⁷ y para la actividad de la enfermedad se registró el *Disease Activity Score 28* (DAS28)⁸; los pacientes fueron clasificados en los diferentes niveles de actividad según los valores del mismo.

En lo referente al tratamiento, se detalló si el paciente recibía: corticoides y la dosis equivalente de prednisona, DMARsc (de forma aislada o combinada), antiinflamatorios no esteroideos (AINES), otros tratamientos para controlar el dolor como paracetamol y/u opiáceos, y si estos o los AINES estaban combinados con esteroides. Se describió el motivo por el cual se había decidido cambiar o adicionar dicho tratamiento y qué molécula fue la indicada. Tanto la fecha de indicación del tratamiento biológico o sintético dirigido, así como la fecha en que el paciente recibió en forma efectiva la primera dosis del mismo, se dividieron en tres períodos: el primero antes de 2010, el segundo entre 2010 y 2014, y el tercero de 2015 a 2019. Según las fechas detalladas, se calculó el tiempo de demora en días desde que se indicó DMARb o DMARsd. Finalmente, en cada caso, se consignaron los motivos registrados en las historias clínicas por los cuales se retrasó el inicio de dicho tratamiento.

Análisis estadístico

Se describieron las variables cuantitativas con medias, medianas, desvío estándar o rango intercuartílico (RIC), y las variables categóricas con valores absolutos y proporciones. Se comparó el tiempo de demora hasta el inicio del tratamiento entre grupos definidos por características demográficas, socioeconómicas, cobertura social, estado laboral y presencia de certificado de discapacidad con prueba T de Student, ANOVA, prueba de Mann-Whitney o de Kruskal-Wallis, chi-cuadrado o test exacto de Fisher, según correspondiera en cada caso. Todas las pruebas estadísticas se realizaron con un nivel de significación de 0,05. En todos los casos se comprobaron los supuestos en que se basan en las pruebas.

Resguardos éticos

La investigación se desarrolló según los lineamientos que estipula la Ley 3301/09 del Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y los principios de la Declaración de Helsinki. El estudio fue aprobado por un Comité de ética. Los datos personales de los pacientes fueron codificados, sin poder identificarlos a fin de resguardar su confidencialidad.

RESULTADOS

Se incluyeron 102 pacientes que cumplieron los criterios de selección, con una edad promedio al momento de la indicación del tratamiento biológico o sintético dirigido de 52,5 (DE 11,6) años; 93% fue mujer y 58% residente en la Provincia de Buenos Aires. El nivel de educación se registró en 66 pacientes, de los cuales el 28% tenía educación superior. De los 91 pacientes en los cuales se consignó la cobertura de salud, 58% poseía algún tipo de cobertura, siendo la misma el Programa de Atención Médica Integral (PAMI) o el Programa Federal Incluir Salud (ex PROFE) en el 64% de los casos. Treinta y dos de 77 pacientes eran laboralmente activos. En 66 pacientes se detalló que 61 (92%) poseían certificado de discapacidad al momento de indicar el tratamiento biológico o sintético dirigido. El 86% padecía alguna comorbilidad; la más frecuente fue osteoporosis (46%), seguida de hipertensión arterial (34%) y dislipemia (32%), y en el 64% se registró más de una comorbilidad (Tabla 1).

En el momento de realizar la indicación del tratamiento con DMARb o DMARsd, la mediana de evolución de la AR fue de 66,5 meses (RIC 32-120), el 80% presentaba enfermedad erosiva y se informó seropositividad para FR en el 96%, para ACPA en el 92% y para ANA en el 68%. En 68 pacientes (67%) se constató presencia de manifestaciones extraarticulares, los síntomas sicca fueron los más frecuentes (38%), seguidos por nódulos reumatoideos (29%).

La mediana de DAS28 fue de 5,19 (RIC 4,47-6,05). Según dicho índice, 56% de los pacientes presentaba nivel alto de actividad de la enferme-

Tabla 1: Características de la población (N=102)	
Características	
Edad en años, media (DE)	52,5 (11,6)
Mujeres, n (%)	94 (93,2)
Residencia, n (%)	
CABA	42 (41,2)
Provincia de Buenos Aires	60 (58,8)
Nivel de educación, n (%) (N=66)	
Primaria incompleta	8 (12,1)
Primaria completa	18 (27,3)
Secundaria incompleta	22 (33,3)
Secundaria completa	13 (19,7)
Terciario incompleto	4 (6,1)
Terciario completo	1 (1,5)
Cobertura de salud, n (%) (N=91)	58 (63,7)
Tipo de cobertura de salud, n (%) (N=58)	
PAMI	26 (44,8)
Incluir Salud	11 (19)
Otro	20 (34,5)
Desconocido	1 (1,7)
Laboralmente activo, n (%) (N=77)	32 (41,6)
Poseción de certificado de discapacidad, n (%) (N=66)	61 (92,4)
Presencia de comorbilidades n (%)	88 (86,3)
Múltiples comorbilidades	65 (63,7)
Osteoporosis	47 (46,1)
Hipertensión arterial	35 (34,3)
Dislipemia	33 (32,4)
Hipotiroidismo	19 (18,7)
Diabetes	9 (8,8)
Otra comorbilidad	66 (64,7)

DE: desvío estándar; CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires; PAMI: Programa de Atención Médica Integral.

dad y 39% moderado. La mediana de HAQ-A fue de 1,63 (RIC 1-2,1).

Cuando el médico tratante tomó la decisión de iniciar con un agente biológico o sintético dirigido, el 87% de los pacientes recibía esteroides, siendo la dosis promedio de prednisona de 10 mg por día (DE 5,40). El 92% de los pacientes se encontraba en tratamiento con DMARsc y el más frecuente fue el metotrexato (71%), seguido de leflunomida (45%); el 39% recibía tratamiento combinado con diferentes DMARsc. En lo referente a otros tratamientos, el 81% recibía tratamiento con AINES y en el 52% el mismo era concomitantemente con esteroides (Tabla 2).

Tabla 2: Características de la artritis reumatoidea y tratamiento (N=102)

Características	
Tiempo de evolución en meses, mediana (RIC)	66,5 (32-120)
Erosiva, n (%)	82 (80,4)
FR, n (%)	98 (96,1)
ACPA, n (%) (N=71)	65 (91,6)
Manifestaciones extraarticulares, n (%)	68 (66,7)
Sicca	39 (38,2)
Nódulos reumatoideos	30 (29,4)
Fenómeno de Raynaud	5 (4,9)
Compromiso pulmonar	5 (4,9)
Compromiso neurológico	3 (2,9)
DAS28, mediana (RIC)	5,19 (4,47-6,05)
Niveles de actividad según DAS28, n (%)	
Actividad baja	5 (4,20)
Actividad moderada	40 (39,2)
Actividad alta	57 (55,9)
HAQ-A (N=97), mediana (RIC)	1,63 (1-2,1)
Tratamiento con corticoides, n (%)	89 (87,3)
Dosis en mg, media (DE)	10,1 (5,4)
Tratamiento con DMARsc, n (%)	94 (92,2)
Metotrexato	72 (70,6)
Leflunomida	46 (45,1)
Sulfasalazina	12 (11,8)
Hidroxicloroquina	4 (3,9)
Tratamiento combinado con DMARsc, n (%)	40 (39,2)
Otros tratamientos, n (%)	69 (67,7)
AINEs	56 (81,2)
Paracetamol	4 (5,8)
Opiáceos	1 (1,5)
AINE+paracetamol	5 (3,3)
AINE+opiáceo	3 (4,4)
Tratamiento combinado AINE + corticoide, n (%)	53 (52)

RIC: rango intercuartílico; FR: factor reumatoideo; ACPA: anticuerpos antiproteínas/péptidos cíclicos citrulinados; DAS28: Disease Activity Score 28; HAQ-A: Health Assessment Questionnaire Argentine version; DE: desvío estándar; DMARsc: drogas modificadoras de la artritis reumatoidea sintéticas convencionales; AINES: antiinflamatorios no esteroideos.

El mayor porcentaje de indicación de tratamiento biológico o sintético dirigido se observó durante el tercer (2015-2019) y segundo (2010-2014) período del registro de datos (45% y 38% respectivamente). El agente indicado con mayor frecuencia fue etanercept (32%), seguido de adalimumab (24%). El principal motivo que determinó el cambio en la conducta terapéutica fue la falta de respuesta a DMARDsc (75%).

De los 102 pacientes a quienes se les indicó un tratamiento biológico o sintético dirigido, 71 (70%; IC95: 61-79) lo iniciaron. La mediana de demora desde que el médico especialista decidió un

cambio en la medicación y el momento en que el paciente recibió la primera dosis fue de 240 días (RIC 113-504). Los motivos consignados para dicha demora fueron múltiples en el 37% de los casos, y la causa principal fue de índole burocrática (47%). Dentro de la misma se incluyeron, por ejemplo, la necesidad de actualizar resúmenes de historia clínica o de completar formularios para la solicitud del medicamento indicado, entre otros (Tabla 3).

Tabla 3: Características de los tratamientos biológicos o sintéticos dirigidos (N=102)

Período de indicación, n (%)	
Período 1: antes del 01/01/2010	17 (16,7)
Período 2: del 01/01/2010 al 31/12/2014	39 (38,2)
Período 3: del 01/01/2015 al 31/12/2019	46 (45,1)
Motivo de la indicación, n (%)	
No respuesta a DMARsc	76 (74,5)
Evento adverso a DMARsc	11 (10,8)
No respuesta + evento adverso a DMARsc	14 (13,7)
Comorbilidad	1 (1)
Pacientes que iniciaron tratamiento, n (%)	71 (69,6)
Tiempo de demora en días para el inicio del tratamiento, mediana (RIC)	281,5 (135-644)
Tiempo de demora en días entre los que iniciaron efectivamente el tratamiento, mediana (RIC) (N=71)	240 (113-504)
Número de motivos consignados para explicar la demora, n (%)	
Más de un motivo	38 (37,3)
Un motivo	36 (35,3)
Sin motivo	28 (27,4)
Niveles de actividad según DAS28, n (%)	
Actividad baja	5 (4,20)
Actividad moderada	40 (39,2)
Actividad alta	57 (55,9)
Motivos consignados, n (%)	
Causas burocráticas	48 (47,1)
Causas personales	19 (18,6)
Complicaciones del paciente	13 (12,8)
Retraso para tramitar el certificado de discapacidad	13 (12,8)
Retraso para realizar interconsultas con otras especialidades	10 (9,8)
Retraso para realizar estudios complementarios	8 (7,8)
Negativa del paciente	8 (7,8)
Otras causas	7 (6,8)

RIC: rango intercuartílico; DMARsc: drogas modificadoras de la artritis reumatoidea sintéticas convencionales; DAS28: Disease Activity Score 28.

Al analizar los factores asociados a la demora del inicio del tratamiento biológico o sintético dirigido, se observó que aquellos con bajo nivel de actividad de la enfermedad obtuvieron el tratamiento en menor tiempo que quienes pre-

sentaban niveles de actividad moderado o alto (promedio de 113 días vs 242 y 332 respectivamente), y esto resultó estadísticamente significativo ($p=0,01$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la prescripción y el inicio del tratamiento al comparar las características sociodemográficas, la presencia de comorbilidades ni otras características de la

AR. No hubo asociación entre la capacidad funcional, evaluada por HAQ-A, y el tiempo de demora para recibir el DMARb o DMARsd ($r=-0,03$, $p=0,77$). Tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas por recibir tratamiento combinado con DMARsc o esteroide asociado con AINES. No hubo diferencia en el retraso para el inicio según el agente indicado (Tablas 4 y 5).

Tabla 4: Relación entre el tiempo de demora y las características de la artritis reumatoidea entre quienes efectivamente iniciaron el tratamiento biológico o sintético dirigido (N=71)		
Características	Tiempo de demora en días, mediana (RIC)	p-valor
Erosiva		
Sí	292 (146-673)	0,44
No	212 (121-503)	
Factor reumatoideo		
Positivo	291 (131-644)	0,48
Negativo	148 (75-1406)	
Presencia de manifestaciones extraarticulares		
Sí	291 (149-740)	0,29
No	237 (115-531)	
Nivel de actividad según DAS28		
Baja	113 (91-115)*A	*A versus B y C $p=0,01$ *B versus C $p=0,48$
Moderada	242 (136-621)*B	
Alta	332 (150-687)*C	
Presencia de comorbilidades		
Sí	303 (144-659)	0,12
No	143 (109-427)	

RIC: rango intercuartílico; DAS28: Disease Activity Score 28.

*A: baja actividad; B: moderada actividad; C: alta actividad.

Tabla 5: Relación entre el tiempo de demora y las características sociodemográficas entre quienes efectivamente iniciaron el tratamiento biológico o sintético dirigido (N=71)		
Variable	Tiempo de demora en días, mediana (RIC)	p-valor
Edad		
≥53 años	248 (140-584)	0,43
<53 años	367 (127-673)	
Sexo		
Femenino	262 (127-673)	0,21
Masculino	495 (333-706)	
Educación superior (N=66)		
Sí	178 (115-644)	0,19
No	350 (164-680)	
Lugar de residencia		
CABA	214 (137-709)	0,72
Provincia de Buenos Aires	326 (131-566)	
Cobertura de salud		
Sí	318 (135-673)	0,59
No	334 (150-852)	
Certificado discapacidad		
Sí	427 (158-826)	0,98
No	442 (142 -564)	

RIC: rango intercuartílico; CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Los factores asociados con las causas burocráticas fueron la educación y el lugar de residencia. Los pacientes con estudio secundario completo o superior refirieron menos dificultades burocráticas que aquellos con menos años

de estudio (16,67% vs 60,42%; $p=0,002$). La residencia en la Provincia de Buenos Aires se asoció con mayor frecuencia a los problemas burocráticos al compararlos con aquellos que vivían en CABA (58,33% vs 30,95%; $p=0,006$) (Tabla 6).

Tabla 6: Factores asociados con la demora en el inicio del tratamiento biológico o sintético dirigido por causas burocráticas (N=102)		
Factor asociado	Demora por causas burocráticas, n (%)	p-valor
Edad mayor de 53 años Sí (51) No (51)	26 (57) 22 (43)	0,43
Educación superior (N=66) Sí (18) No (48)	3 (16,7) 29 (60,4)	0,002
Residencia CABA (42) Provincia de Buenos Aires (60)	13 (31) 35 (58,3)	0,006
Cobertura de salud (N=91) Sí (58) No (33)	25 (43,1) 17 (51,5)	0,44
Laboralmente activo (N=77) Sí (61) No (5)	17 (53,1) 20 (44,4)	0,45
Certificado de discapacidad (N=66) Sí (58) No (33)	3 (60) 28 (45,8)	0,54

CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

DISCUSIÓN

Un requerimiento básico de justicia es que todos tengan las mismas oportunidades para cubrir sus necesidades, y el cuidado de la salud es uno de los derechos elementales para las personas⁹⁻¹⁰. Los beneficios del tratamiento dirigido al blanco, más conocido como T2T, con una estrategia de seguimiento y control estricto de los pacientes que padecen AR, modificando las conductas terapéuticas con el objetivo de lograr la remisión o baja actividad de la enfermedad, han sido ampliamente demostrados en diversos trabajos clínicos. En todos se ha evidenciado que los pacientes tratados bajo este objetivo alcanzan mejores resultados que aquellos que son seguidos con el control de rutina habitual, no solo en los que se focalizan en el daño clínico, funcional y estructural, sino también en otros aspectos como comorbilidades, productividad laboral y calidad de vida¹¹. Este plan de tratamiento también ha demostrado ser costo-efectivo¹². La evidencia existente avala que las guías de tratamiento para la AR recomienden fuertemente

dicha estrategia en la cual, para lograr el éxito en los resultados, las modificaciones en el tratamiento deben realizarse cada 1 a 3 meses basados en la evaluación de la actividad de la enfermedad^{1,11}. Sin embargo, el acceso a la medicación en muchos lugares es una importante limitación para cumplir con dicha recomendación¹³⁻¹⁵.

En el presente trabajo observamos una demora de tiempo mucho mayor para el inicio del tratamiento biológico o sintético dirigido (mediana de 240 días) en comparación a lo informado en los dos trabajos previos realizados en nuestro país. La misma fue más del doble de días de lo reportado en promedio por Collado et al. (110 días)⁵ y seis veces mayor a la informada por Bartel et al. (mediana de 39,5 días)⁴. Esta diferencia puede deberse a que en dichos estudios casi todos, o la mayor parte de los pacientes, pertenecían a instituciones privadas y poseían cobertura médica en más del 60% de los casos en el primer trabajo, siendo la misma del 100% en el de Bartel et al.

Lo que determinó con mayor frecuencia la prescripción del tratamiento biológico o sintético dirigido fue la falta de respuesta a DMARsc, observándose que el 95% de los pacientes se encontraba con niveles moderados o altos de la actividad de la enfermedad según DAS28, y el 87% recibía además tratamiento con esteroides, hallándose el mismo combinado con AINES en el 52% de los casos con todos los riesgos que dicha asociación implica.

Es de destacar que la comorbilidad más frecuentemente descripta fue la osteoporosis (46%) la cual, teniendo en cuenta la edad promedio de la población incluida (52,5 años), podría estar asociada al elevado porcentaje de uso esteroides y/o a la actividad persistente de la enfermedad.

Al contrario de lo esperado, la demora en el inicio del tratamiento con DMARb o DMARsd fue menor en el grupo de pacientes que presentaban baja actividad de la AR al compararlos con aquellos con actividad moderada o alta, y fue en este último grupo donde se registró el mayor retraso. Esta asociación podría explicarse en el supuesto de que aquellos pacientes con mayor actividad de la enfermedad también presentaban menor capacidad funcional, determinando mayor dificultad para realizar estudios complementarios, interconsultas y trámites administrativos necesarios para el inicio del tratamiento. Sin embargo, no hallamos asociación entre la capacidad funcional, evaluada por HAQ-A, y el tiempo de demora.

En más de un tercio de las historias incluidas en esta revisión, se encontraron múltiples motivos por los cuales se retrasó el inicio del tratamiento con un DMARb o DMARsd, y los más frecuentes fueron los problemas de índole burocrática. Entre los factores analizados, el mayor nivel de educación y la residencia en CABA fueron los que en forma estadísticamente significativa se asociaron a menor dificultad para la resolución de dichos problemas. Estos datos concuerdan con los resultados del estudio de Collado et al., donde el motivo más frecuente de demora reportado por los pacientes fue de causa administrativa. En este último trabajo, el tiempo de demora fue significativamente mayor en pacientes que residían en la Provincia de Buenos Aires con respecto a quienes lo hacían en CABA. No obstante, no se demostró asociación con el nivel de instrucción.

No observamos qué variables sociodemográficas diferentes al nivel educativo y el lugar de residencia, como ser, comorbilidades, otras características de la AR además del grado de actividad, ni el tipo de DMARb o DMARsd indicado, hayan influenciado en forma estadísticamente significativa sobre el tiempo de demora para el inicio de un tratamiento biológico o sintético dirigido.

Dentro de las debilidades del estudio, se encuentran la pérdida de registro de datos que implica la realización en todo trabajo retrospectivo (dado que no se disponía de todas las variables a consignar en todos los pacientes incluidos), así como no haber podido evaluar correctamente a los pacientes que presentaban pérdida de seguimiento. Tampoco se pudo constatar la influencia de los programas de asistencia a los pacientes en la adquisición de los diferentes tratamientos.

Como fortalezas de este trabajo, se destaca el tamaño muestral, considerando que fue realizado en un solo centro. También haber registrado no solo los motivos que determinaron la indicación del tratamiento biológico o sintético dirigido y la demora para que los pacientes comiencen a recibir dichos fármacos, sino también el detalle de las causas responsables de la misma. Esto último nos permitió analizar los principales factores asociados con dicho retraso y, de este modo, reflejar la gran dificultad que padecen los pacientes que son asistidos en un hospital público para acceder a un tratamiento adecuado para su enfermedad.

Teniendo en cuenta que, para que la estrategia de tratamiento basada en el T2T sea efectiva, los cambios en la conducta terapéutica deben realizarse cada 1 a 3 meses; en nuestro centro detectamos una demora de aproximadamente 8 meses para implementar una modificación adecuada en el tratamiento de los pacientes que padecen AR, y el principal motivo de dicha demora se relacionó con los tramites burocráticos. Dado que estas dificultades se evidenciaron sobre todo en los pacientes con menor nivel educativo y en aquellos residentes en la provincia de Buenos Aires, consideramos la sumatoria de ambos factores como posibles indicadores de mayor vulnerabilidad, constituyendo estas personas la población que precisa más asesoramiento, acompañamiento y asistencia social.

CONCLUSIONES

En el momento de prescribir un tratamiento biológico y/o sintético dirigido, el 95% de los pacientes se encontraba con niveles de actividad moderado y/o alto según DAS28, y el 87% recibía tratamiento con esteroides (asociados a AINES en el 52% de los casos).

La principal causa que motivó un cambio en la conducta terapéutica hacia la prescripción de un DMARb o DMARsd fue la falta de respuesta a DMARDsc.

La mediana en la demora para el inicio de un tratamiento biológico o sintético dirigido en la población de pacientes evaluados que concurrió a un Servicio de Reumatología en un hospital público fue de 240 días. El motivo principal de dicha demora fue de índole burocrática, que se evidenció con mayor frecuencia en aquellos con menor nivel educativo y en los residentes en la Provincia de Buenos Aires.

BIBLIOGRAFÍA

1. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010 Apr;69(4):631-7.
2. Sociedad Argentina de Reumatología. Grupo de estudio de artritis reumatoidea. Actualización de las guías de práctica clínica en el tratamiento de la artritis reumatoidea. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Reumatología, 2013.
3. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chazidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):960-977.
4. 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 Argent Reumatol Edición Especial Congreso*. 49° Congreso Argentino de Reumatología; 2016 oct 19-22; Mendoza. p. 78.
5. 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 Argent Reumatol Suplemento Especial Congreso*. 52° Congreso Argentino de Reumatología; 2019 oct 16-19; Salta. p. 56.
6. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010 Sep;62(9):2569-81.
7. Citera G, Arriola MS, Maldonado-Cocco JA, Roseff MG, Sánchez MM, Goñi MA, et al. Validation and crosscultural adaptation of an Argentine Spanish version of the health assessment questionnaire disability index. *J Clin Rheumatol* 2004 Jun;10(3):110-5.
8. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995 Jan;38(1):44-8.
9. Lu CY, Macneill P, Williams K, Day R. Access to high cost medicines in Australia: ethical perspectives. *Aust New Zealand Health Policy* 2008 May 19;5:4.
10. Constitución de la Nación Argentina. 01-05-1853. Artículo 42.
11. Stoffer MA, Schoels MM, Smolen JS, Aletaha D, Breedveld FC, Burmester G, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search update. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):16-22. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207526. Epub 2015 May 19. Erratum in: *Ann Rheum Dis*. 2016 May;75(5):946.
12. Vermeer M, Kievit W, Kuper HH, Braakman-Jansen LM, Bernelot Moens HJ, Zijlstra TR, et al. Treating to the target of remission in early rheumatoid arthritis is cost-effective: results of the DREAM registry. *BMC Musculoskelet Disord* 2013 Dec 13;14:350.
13. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2016 Jan;75(1):3-15.
14. Putrik P, Ramiro S, Kvien TK, Sokka T, Pavlova M, Uhlig T, et al. Working Group Equity in access to treatment of rheumatoid arthritis in Europe. Inequities in access to biologic and synthetic DMARDs across 46 European countries. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):198-206.
15. Orlewska E, Ancuta I, Anic B, Codrenau C, Damjanov N, Djukic P, et al. Access to biologic treatment for rheumatoid arthritis in Central and Eastern European (CEE) countries. *Med Sci Monit*. 2011 Apr;17(4):SR1-13.