

Variabilidad en el tratamiento de la artritis reumatoide. Estudio emAR

I. González-Álvaro y C. Hernández-García^a

Servicios de Reumatología. Hospital Universitario de la Princesa. ^aHospital Clínico San Carlos. Madrid.

La existencia de variabilidad en la utilización de los recursos sanitarios es un hecho bien conocido^{1,2}. La constatación de esta variabilidad tiene una gran importancia, ya que diferentes estudios han demostrado que la existencia de variabilidad en la práctica clínica tiene consecuencias en el desenlace de la enfermedad^{3,4}. En este sentido, el estudio emAR fue diseñado para conocer el grado de variabilidad existente en el empleo de recursos sanitarios en España como paso preliminar o complementario al desarrollo de la guía de práctica clínica para artritis reumatoide (AR).

El estudio emAR no sólo ha constatado la existencia de variabilidad en el manejo de la AR, sino que también ha servido para analizar los factores que condicionan su presencia en España. El origen de la variabilidad en el uso de recursos sanitarios es multifactorial, pero podemos establecer tres grandes grupos de causas: *a)* en primer lugar, el amplio espectro clínico de la AR, así como las comorbilidades y preferencias de los enfermos, dan lugar a una variabilidad en el uso de recursos que se considera aceptable; *b)* la existencia de incertidumbre en torno a qué procedimiento se debe emplear en cada situación también supone una fuente de variabilidad comprensible, y *c)* las variables relacionadas con el ámbito geográfico, la institución o el servicio, y el propio médico pueden asociarse con la mayor parte de lo que se considera variabilidad inaceptable, de forma que la falta de habilidad o la ignorancia del médico, la mala organización de las instituciones o la decisión de no utilizar prácticas cuya superioridad ha sido claramente demostrada pueden conducir a un peor desenlace de la enfermedad que no debería ser tolerado.

El estudio emAR

El objeto de estudio fueron las historias clínicas de pacientes mayores de 16 años diagnosticados de AR. Se revisaron 1.379 historias clínicas (HC) seleccionadas, de forma aleatoria y proporcional a la población de cada comunidad autónoma, de entre los pacientes atendidos en 48 hospitales que también fueron seleccionados de forma aleatoria en cada comunidad autónoma (CA). La recogida de datos se centró en los 2 años previos a la revisión de la HC, en concreto 1998-1999, y se recogieron datos tanto sobre la utilización de recursos sanitarios (procedimientos terapéuticos en el caso que nos atañe), como características de los pacientes, la enfermedad, los centros hospitalarios y los médicos.

Variabilidad en el uso de fármacos modificadores de la enfermedad (FAME)⁵

La utilización de FAME a lo largo de los 2 años del estudio osciló entre el 81 y el 100% de los pacientes según las CA. Estas cifras son similares o algo superiores a las descritas en otros estudios en los que se analizan poblaciones de AR en seguimiento por reumatólogos⁶⁻⁹, que en el estudio emAR fueron el 89% de los pacientes.

La variabilidad regional en la prescripción de FAME no tuvo significación estadística significativa en el análisis multivariante, sino que las diferencias fueron debidas a características del paciente o de la enfermedad. Así, su utilización fue significativamente menos frecuente en pacientes mayores de 65 años (*odds ratio [OR]* 0,34); por el contrario, tuvo una frecuencia más significativa si la enfermedad tenía más de 10 años de evolución frente a menos de 5 años (*OR* = 7,29), así como en las formas seropositivas (*OR* = 2,14) y en caso de enfermedad activa (*OR* = 3,23). Por último, se observó que la utilización de FAME fue más frecuente entre los pacientes en seguimiento por reumatólogos que entre los seguidos por internistas (*OR* = 3,15).

El fármaco más utilizado fue metotrexato, tanto en monoterapia como en terapia combinada. En la fi-

Correspondencia: Dr. I. González-Álvaro.
Servicio de Reumatología.
Hospital Universitario de la Princesa.
Diego de León, 62. 28006 Madrid.

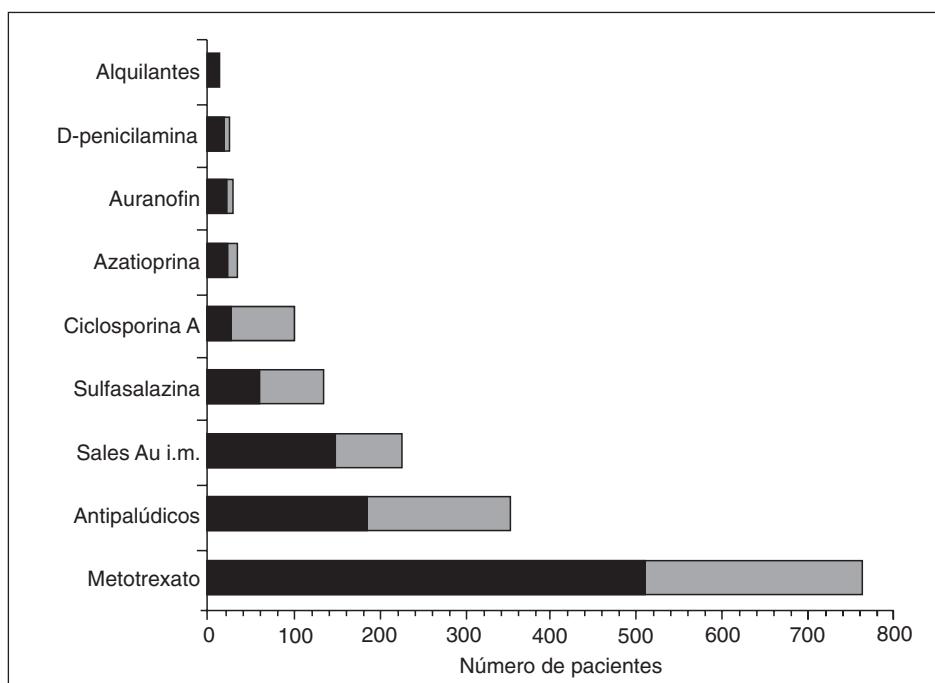


Figura 1. Frecuencia de uso de fármacos modificadores de la enfermedad en el estudio emAR. La parte negra de la barra corresponde al uso en monoterapia y la parte gris al uso en terapia combinada.

gura 1 se expone la frecuencia de utilización de FAME. Se analizó la variabilidad regional en el uso de los 5 fármacos más empleados. El uso de metotrexato osciló entre el 27,6 y el 71,8% de los pacientes según las comunidades autónomas. Esta variabilidad fue igual de marcada para el resto de los FAME analizados: antipalúdicos (3,5-60%), sales de oro (2,6-32,6%), sulfasalazina (0-23,1%) y ciclosporina A (0-30,7%). Estas diferencias se asociaron de forma significativa tanto a variables dependientes de la enfermedad como de los pacientes, así como del servicio o individuales del médico. Por lo que respecta a estos últimos, en la actualidad, la información disponible es que todos los FAME disponibles son mejores que placebo, pero no existe suficiente evidencia que compare todos los FAME entre sí¹⁰. Por tanto, es normal que la decisión sobre qué FAME utilizar dependa en gran parte de las preferencias del médico.

También se observó variabilidad en la dosificación de metotrexato, cloroquina, aurotiomalato sódico, sulfasalazina y ciclosporina A. En la tabla 1 se exponen las medianas de las dosis máximas y mínimas de estos 5 FAME. Como se puede apreciar, las sales de oro por vía intramuscular se utilizaron de acuerdo con el estricto patrón recomendado para su uso. Por el contrario, en el caso de metotrexato y ciclosporina A, la mediana de la dosis máxima se aleja mucho de las dosis máximas recomendadas¹¹. El análisis multivariante puso de manifiesto que, además de factores propios del paciente y la enfermedad, existieron diferencias regionales estadísticamente significativas. Así, en algunas CA se opti-

mizaba la dosificación de estos fármacos, mientras que en la mayoría no se alcanzaban las dosis máximas recomendadas¹⁰. Nos encontramos, pues, ante una situación de variabilidad inaceptable, máxime cuando en el estudio EMECAR (manuscrito en preparación) se ha observado que los pacientes en tratamiento con metotrexato presentan un peor control de la actividad de la enfermedad que aquellos en tratamiento con otras monoterapias (antipalúdicos, sales de oro y sulfasalazina).

En el empleo de terapia combinada también se constató la presencia de variabilidad geográfica, ya que su empleo varió entre el 9 y el 52% de los pacientes, dependiendo de las CA. Estas diferencias regionales fueron estadísticamente significativas e independientes de variables relacionadas con el paciente y la enfermedad. La mayor parte de las combinaciones utilizaron metotrexato como base (fig. 2), siendo la cloroquina el fármaco que con mayor frecuencia se añadió a metotrexato. Este dato es llamativo, ya que en la bibliografía existe una me-

TABLA 1. Mediana de las dosis máximas y mínimas de los 5 fármacos modificadores de la enfermedad prescritos con mayor frecuencia en el estudio emAR

	Dosis máxima	Dosis mínima
Auropotiomalato sódico (mg/semana)	50	25
Ciclosporina A (mg/día)	200	150
Cloroquina (mg/día)	250	250
Metotrexato (mg/semana)	10	7,5
Sulfasalazina (mg/día)	1.500	1.500

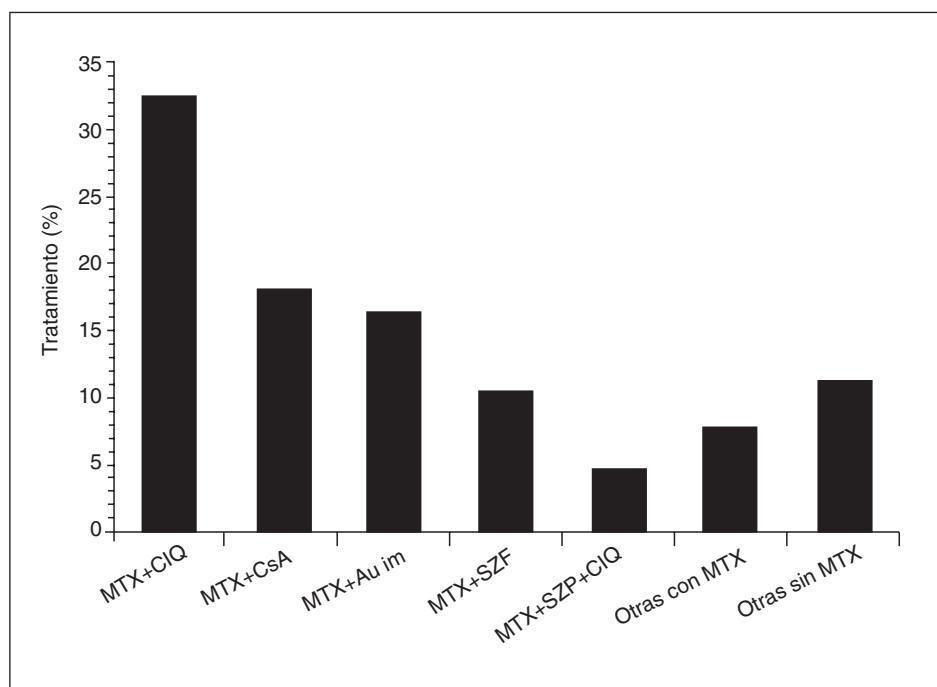


Figura 2. Utilización de combinaciones de fármacos modificadores de la enfermedad en el estudio emAR. MTX: metotrexato; ClQ: cloroquina; CsA: ciclosporina A; Au i.m.: sales de oro por vía intramuscular; SZP: salazopirina.

jor calidad de evidencia sobre el beneficio que supone combinar metotrexato y ciclosporina A, o de la triple terapia (metotrexato más sulfasalazina más hidroxicloroquina), que respecto de metotrexato y cloroquina¹²⁻¹⁵.

Variabilidad en el uso de antiinflamatorios no esteroides (AINE)

La utilización de AINE osciló entre el 67 y el 100% de los pacientes, según las comunidades autónomas. Estas diferencias fueron atribuibles a las características de los pacientes y/o la enfermedad, sin que se detectaran diferencias significativas atribuibles a los médicos responsables. Así, la utilización de AINE fue menos frecuente en pacientes mayores de 65 años ($OR = 0,51$), o con antecedentes de hipertensión arterial ($OR = 0,64$), enfermedad péptica ($OR = 0,53$) o insuficiencia renal crónica ($OR = 0,4$). También se usaron estos fármacos con menor frecuencia cuando la enfermedad estuvo inactiva a lo largo de los 2 años del estudio ($OR = 0,3$) o en pacientes en estadio funcional IV ($OR = 0,45$).

Asimismo, se observó una gran variabilidad en el tipo de AINE utilizados, aunque de nuevo no existen estudios que demuestren de forma concluyente que alguno de ellos sea mejor que el resto¹⁶ y, por tanto, de nuevo resulta totalmente comprensible que cada facultativo utilice aquellos con los que tiene mejor experiencia.

Variabilidad en el uso de corticoides

Entre un 61 y un 100% de los pacientes, según las comunidades autónomas, habían recibido corticoides durante los 2 años revisados en el estudio emAR. Estas diferencias regionales fueron estadísticamente significativas y no puede considerarse variabilidad inaceptable ya que, a pesar de que los corticoides se usan en la AR desde hace muchos años, en la actualidad todavía no está claro qué papel deben desempeñar dichos fármacos en el manejo de esta enfermedad¹⁷. Por tanto, la utilización o no de los corticoides dependerá de las preferencias del médico responsable.

Otros factores que influyeron en la prescripción de corticoides se relacionaron con las características de la enfermedad, con un mayor uso en las formas activas de la enfermedad ($OR = 2,13$) y en casos en estadio funcional IV ($OR = 3,6$), mientras que su empleo fue menos frecuente en pacientes con una enfermedad de más de 10 años de evolución ($OR = 0,5$).

Variabilidad en el uso de protección gástrica

Dado el elevado empleo de AINE registrado en emAR, es lógico que también resultase elevada la utilización de protección gástrica: un 65,5% de los pacientes habían recibido este tipo de medicación durante los años que abarca el estudio. Sin embargo, también la utilización de este recurso terapéutico

co fue variable desde el punto de vista regional, oscilando entre el 47,6 y el 100% de los pacientes según las CA. Estas diferencias regionales fueron estadísticamente significativas e independientes de otros factores relacionados con el paciente o la enfermedad.

Los otros factores con los que se relacionó de forma significativa e independiente el uso de protección gástrica fueron: edad mayor de 65 años, antecedentes de enfermedad péptica y consumo de AINE y/o corticoides. Todos éstos son conocidos factores de riesgo para el desarrollo de gastropatía por AINE^{18,19}. Sin embargo, dada la amplia variabilidad existente en la prescripción de protección gástrica, es posible que en algunas CA se efectuase una escasa prescripción de estos fármacos y en otras se utilizasen en exceso.

Variabilidad en el uso de tratamiento o profilaxis de la osteoporosis

Por lo que respecta a este apartado, a pesar de que la población estudiada era mayoritariamente femenina (73%), con una edad media de 63 años y consumo de corticoides a lo largo del período estudiado en el 72,4% de los pacientes, sólo se detectó prescripción de fármacos para el tratamiento o prevención de la osteoporosis en el 39,8% de la población. La realización de profilaxis de osteoporosis osciló entre el 8 y el 66,6% de los pacientes, según las diferentes comunidades autónomas y, aunque se asoció de forma significativa con enfermedad en estadio funcional IV y los conocidos factores de riesgo antes mencionados, las diferencias regionales fueron estadísticamente significativas e independientes de factores relacionados con el paciente y la enfermedad. Esto significa que en algunas zonas geográficas se hace una inadecuada prevención o tratamiento de la osteoporosis en una población con importantes factores de riesgo²⁰.

Conclusión

El estudio emAR ha puesto de manifiesto una serie de diferencias en el uso de recursos terapéuticos aplicados a pacientes con artritis reumatoide, que en algunos casos pueden considerarse como de variabilidad inaceptable. En concreto se han detectado: *a)* una inadecuada dosificación de metotrexato; *b)* una tendencia al empleo de terapia combinada en formas muy evolucionadas, siendo en algunas CA muy escaso su empleo, y *c)* escasez de protección gástrica y profilaxis de la osteoporosis en algunas zonas.

Agradecimiento

El estudio emAR fue promovido por la Sociedad Española de Reumatología y financiado por Novartis Farmacéutica S.A.

Bibliografía

- Wennberg JE. Dealing with medical practice variations: a proposal for action. *Health Aff (Millwood)* 1984;3:6-32.
- Pozo F, Rico J, Lázaro P. Una estrategia de investigación en el sistema nacional de salud: I. La epidemiología clínica. *Med Clin (Barc)* 1994;102:664-9.
- MacLean CH, Louie R, Leake B, McCaffrey DF, Paulus HE, Brook RH, et al. Quality of care for patients with rheumatoid arthritis. *JAMA* 2000;284:984-92.
- Yelin EH, Henke CJ, Kramer JS, Nevitt MC, Shearn M, Epstein WV. A comparison of the treatment of rheumatoid arthritis in health maintenance organizations and fee-for-service practices. *N Engl J Med* 1985;312:962-7.
- González-Álvaro I, Hernández García C, Villaverde García V, Vargas E, Ortiz DM, y Grupo de estudio emAR. Variabilidad en el tratamiento de la artritis reumatoide en España [en prensa]. *Med Clin (Barc)*.
- Galindo-Rodríguez G, Avina-Zubieta JA, Fitzgerald A, Le-Clerq SA, Russell AS, Suárez-Almazor ME. Variations and trends in the prescription of initial second line therapy for patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24:633-8.
- Berard A, Solomon DH, Avorn J. Patterns of drug use in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000;27:1648-55.
- Bergstrom U, Book C, Lindroth Y, Marsal L, Saxne T, Jacobsson L. Lower disease activity and disability in Swedish patients with rheumatoid arthritis in 1995 compared with 1978. *Scand J Rheumatol* 1999;28:160-5.
- Zink A, Listing J, Niewerth M, Zeidler H. The national database of the German Collaborative Arthritis Centres: II. Treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:207-13.
- Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. Results of two metaanalyses. *Arthritis Rheum* 1990;33: 1449-61.
- Grupo GUIPCAR. Guía de práctica clínica para el manejo de la artritis reumatoide en España. Madrid: Reumatología SEd, ed., 2001.
- Verhoeven AC, Boers M, Tugwell P. Combination therapy in rheumatoid arthritis: updated systematic review. *Br J Rheumatol* 1998;37:612-9.
- O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, Duymaloki W, Palmer W, Uckhoff PJ, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996;334:1287-91.
- Stein CM, Pincus T, Yocom D, Tugwell P, Wells G, Gluck O, et al. Combination treatment of severe rheumatoid arthritis with cyclosporine and methotrexate for forty-eight weeks: an open-label extension study. The Methotrexate-Cyclosporine Combination Study Group. *Arthritis Rheum* 1997;40: 1843-51.
- Ferraz MB, Pinheiro GR, Helfenstein M, Alburquerque E, Rezende C, Roimiche C, et al. Combination therapy with methotrexate and chloroquine in rheumatoid arthritis. A multicenter randomized placebo-controlled trial. *Scand J Rheumatol* 1994;23:231-6.
- Brooks PM, Day RO. Nonsteroidal antiinflammatory drugs—differences and similarities. *N Engl J Med* 1991;324:1716-25.
- Criswell L, Saag K, Sems K, Welch V, Shea B, Wells G, et al. Moderate-term, low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis (Cochrane Review). The Cochrane Library. Vol. Issue 3: Oxford: Update Software, 2001.
- Hawkey CJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastroenterology* 2000;119:521-35.
- Kurata JH, Nogawa AN. Meta-analysis of risk factors for peptic ulcer. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, *Helicobacter pylori*, and smoking. *J Clin Gastroenterol* 1997;24: 2-17.
- National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporos Int* 1998;8:S3-6.