



Original

Reducción de dosis de terapias biológicas en enfermedades reumáticas: análisis descriptivo de 153 pacientes en condiciones de práctica clínica

José Inciarte-Mundo[◇], M. Victoria Hernández[◇], Violeta Rosario, Virginia Ruiz-Esquide, Sonia Cabrera-Villalba, Julio Ramírez, Juan D. Cañete y Raimon Sanmartí*

Unidad de Artritis, Servicio de Reumatología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de enero de 2013

Aceptado el 6 de abril de 2013

On-line el 19 de julio de 2013

Palabras clave:

Artropatías crónicas

Terapia biológica

Reducción de dosis

R E S U M E N

Objetivo: Analizar la frecuencia y características de la reducción de dosis de fármacos biológicos en una cohorte de pacientes con artritis crónica, en condiciones de práctica clínica de un hospital de tercer nivel. **Material y métodos:** Estudio descriptivo y transversal, que incluyó a todos los pacientes visitados consecutivamente durante 6 meses (junio de 2011-noviembre de 2011) por un solo investigador, con pacientes que habían recibido al menos una dosis de fármaco biológico durante el año 2011.

Resultados: Se incluyeron 153 pacientes: artritis reumatoide (AR) (n=82), espondilitis anquilosante (n=29), artritis psoriásica (n=20) y grupo miscelánea (n=22) con una evolución media de $14,9 \pm 7,7$ años. En el momento del análisis, 70 pacientes (45,7%) estaba con dosis reducida (un 50% en el grupo miscelánea; un 50% en artritis psoriásica; un 48,2% en espondilitis anquilosante, y un 42,6% en AR). El tiempo medio de reducción de dosis fue de $17,4 \pm 17,5$ meses. Los fármacos biológicos más utilizados a dosis reducidas fueron: etanercept, adalimumab y tocilizumab; el 57,6, el 54,9 y el 40 respectivamente de los pacientes tratados con estos agentes lo hacían a dosis reducidas. Los pacientes con dosis reducidas en comparación con aquellos con dosis normales tenían un mismo tiempo de evolución de la enfermedad, pero recibían menos FAME, glucocorticoides y AINE, con un tiempo similar de uso del agente biológico. Los pacientes con AR y dosis reducidas tenían, en el momento del análisis, mayores índices de remisión que los pacientes con dosis normales (82,9 vs. 34%, $p < 0,0001$). La decisión terapéutica en el momento del análisis fue mantener la dosis reducida en la práctica totalidad de los pacientes.

Conclusión: En nuestra práctica clínica, el 45,7% de los pacientes con artritis crónica reciben terapia biológica a dosis reducidas, tras haber alcanzado la remisión o baja actividad a dosis estándares, manteniendo la mayoría de ellos un buen control de la enfermedad.

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Reduction of biological agent dose in rheumatic diseases: Descriptive analysis of 153 patients in clinical practice conditions

A B S T R A C T

Objective: To analyze the frequency and characteristics of dose reduction of biological agents in a cohort of patients with chronic arthritis, in clinical practice conditions in a tertiary level hospital.

Material and methods: Descriptive, cross-sectional study, which included all patients, followed consecutively during 6 months (June 2011–November 2011), by one investigator, with patients who at least have received one dose of biological agents in 2011.

Results: We included 153 patients: Rheumatoid arthritis (RA) (n=82), ankylosing spondylitis (n=29), psoriatic arthritis (n=20), and miscellaneous group (n=22). Mean disease duration was 14.9 ± 7.7 years. At the time of analysis, 70 patients (45.7%) were receiving low doses of biological therapy (50% in miscellaneous group group, 50% in psoriatic arthritis, 48.2% in ankylosing spondylitis, and 42.6% in RA). Mean time of dosage reduction was 17.4 ± 17.5 months. The most common biological agents used in low dose were: etanercept, adalimumab and tocilizumab; 57.6%, 54.9% and 40% respectively, in patients with a reduced dose of biological therapy. The patients at low dose of biological therapy compared with

Keywords:

Chronic arthritis
Biological therapy
Dose reduction

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sanmarti@clinic.cat (R. Sanmartí).

◇ José Inciarte-Mundo y M. Victoria Hernández han participado por igual en el diseño y elaboración del estudio y del manuscrito.

standard dose, had similar mean disease duration, but received significantly less DMARDs, glucocorticoids and NSAIDs, and similar biological agent duration. RA patients with reduced biological treatment, at the time of analysis, had higher remission rates versus patients receiving a standard dose (82.9% vs 34%, $p < 0.0001$). The medical decision at the time of analysis was to maintain low-dosage biological treatment in almost all patients.

Conclusion: In our clinical practice, 45.7% of our chronic arthritis patients receive low dose of biological therapy, after achieving remission or low activity at standard doses, maintaining a good control of the disease.

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las terapias biológicas constituyen uno de los avances más importantes en el tratamiento de distintos tipos de artritis crónicas y procesos inmunomediados de las últimas décadas. Su eficacia clínica ha sido ampliamente confirmada en ensayos clínicos y estudios observacionales, con un perfil de seguridad y tolerabilidad aceptable¹. Dentro de las terapias biológicas se incluyen los antagonistas del TNF (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab y certolizumab) todos ellos con indicación en la artritis reumatoide (AR) y, excepto el certolizumab, también con uso aprobado para la artritis psoriásica (APs) y la espondilitis anquilosante (EA). En la AR también han recibido su aprobación los biológicos no anti-TNF abatacept, rituximab y tocilizumab. No existen prácticamente estudios *head to head* entre los diversos biológicos, pero varios metaanálisis y revisiones sistemáticas demuestran una eficacia similar entre ellos aunque existirían algunas diferencias en cuanto al perfil de seguridad^{2,3}.

Con la introducción de estos fármacos biológicos, muchos pacientes refractarios a otras terapias antirreumáticas como los FAME en el caso de la AR o de la APs, o los AINE en el caso de la EA, responden de manera favorable y en un número significativo de ellos se consigue incluso una respuesta muy buena logrando un estado de remisión o de muy baja actividad^{4,5}. Estos pacientes son tratados inicialmente con las dosis de biológico recomendadas en la ficha técnica de acuerdo a los resultados de los ensayos clínicos fase III para registro y aprobación del producto por las autoridades competentes, pero no existe ningún consenso sobre cuál es la actitud a seguir en presencia de una remisión sostenida. Existen datos en la literatura que demuestran que el abandono de estas terapias produce una recidiva clínica de la enfermedad en la mayoría de los casos^{6,7}. No obstante, algunos estudios observacionales⁸ y recomendaciones en guías de manejo de artropatías inflamatorias como la AR⁹ sugieren la posibilidad de reducir la dosis de los agentes biológicos en estos pacientes hasta la mínima dosis eficaz, con la idea de que algunos pacientes, quizá tratados demasiado intensivamente con las dosis estándar, podrían obtener el mismo beneficio con una dosis menor¹⁰. Esta práctica de reducción de dosis se está implementando de manera empírica en los últimos años en la práctica reumatológica, en parte también para lograr una reducción de costes en una época de grave crisis económica como la actual.

En el presente estudio descriptivo, transversal, presentamos nuestra experiencia de reducción de dosis en un grupo de pacientes con enfermedades reumáticas en condiciones de práctica clínica.

Material y métodos

Estudio descriptivo, transversal y retrospectivo, en el que se incluyeron de forma consecutiva y durante 6 meses (desde junio de 2011 a noviembre de 2011) todos los pacientes visitados en consultas externas de la Unidad de Artritis del Servicio de Reumatología de un hospital de tercer nivel, valorados por un solo investigador, que habían recibido al menos una dosis de fármaco biológico en el año 2011. Todos los pacientes han sido tratados según las guías

de manejo de la Sociedad Española de Reumatología (SER) según el diagnóstico. El objetivo del estudio fue analizar cuántos pacientes estaban recibiendo una dosis reducida de fármaco biológico en el momento del análisis, estudiar sus características y compararlo con el grupo de pacientes que seguía con una dosis «estándar». Se definió como «dosis reducida» aquella pauta de tratamiento inferior a la recomendada en la ficha técnica para cada producto, bien por utilizar dosis menores bien por aumento de los intervalos de administración entre dosis.

La pauta de dosis reducida se estableció de forma empírica, sobre la base de un control adecuado y mantenido de la actividad de la enfermedad (en la mayoría de los casos remisión según los índices de actividad habituales y durante un tiempo ≥ 12 meses) llevado a cabo por el reumatólogo que valoró a los pacientes en condiciones de práctica clínica, aunque no se utilizó ninguna estrategia o protocolo predeterminado.

Los pacientes en los que se retiró el fármaco biológico por efectos adversos fueron retirados del estudio.

En cada uno de los pacientes incluidos se realizó una visita con recogida de datos en el momento del análisis, y se revisaron, de forma retrospectiva, datos de la historia clínica.

Se analizaron las siguientes variables: datos *demográficos* (género y edad), *diagnóstico* y años de evolución de la enfermedad, *tratamientos previos recibidos* (FAME sintético y biológico previo), *tratamiento biológico actual* (tipo, dosis y duración de la terapia biológica) y *tratamiento concomitante actual* (FAME sintético y/o glucocorticoides). En los pacientes diagnosticados de AR se recogieron también los valores séricos de VSG y PCR en el momento de la inclusión; asimismo se calculó en el momento del análisis el *índice compuesto de actividad clínica DAS28*¹¹.

En aquellos pacientes que recibían dosis reducida de biológico en el momento del análisis se estudió: el *motivo* de reducción de dosis, el *tiempo* en dosis reducida y la *decisión clínica* en el momento del análisis (mantenimiento o no del agente biológico a dosis reducida). En los pacientes que recibían dosis no reducida de biológico en el momento de la inclusión se analizó si se había intentado previamente dicha reducción. Asimismo se analizó si existían diferencias en las variables incluidas entre ambos grupos (dosis reducida vs. dosis normal).

Análisis estadístico

Se realizó un estudio descriptivo mediante medidas de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar) para las variables continuas, y porcentajes para las variables cualitativas. Se realizó un análisis comparativo de los 2 grupos de pacientes (dosis reducida vs. dosis normal) mediante la prueba de Chi-cuadrado para variables cualitativas, y mediante la de T-Student para las variables cuantitativas. Se consideraron significativos los valores de $p < 0,05$.

Resultados

Desde junio de 2011 a noviembre de 2011 se incluyeron inicialmente un total de 169 pacientes, de los cuales algunos se excluyeron

Tabla 1
Características basales de los pacientes totales y por grupos comparados en el momento del análisis

	Total pacientes, n = 153	Pacientes con dosis estándar de biológicos, n = 83	Pacientes con dosis reducida de biológicos, n = 70	p
Edad (años)	51,0 ± 14,3	52,1 ± 13,4	49,8 ± 15,3	NS
Sexo (femenino) (%)	63,3	63,8	55,7	NS
Tiempo de evolución de enfermedad (años)	14,9 ± 7,7	15,0 ± 8,0	14,7 ± 7,3	NS
Diagnóstico, n (%)				
AR	82 (53,5)	47 (56,6)	35 (50)	NS
EA	29 (18,5)	15 (18,1)	14 (20)	
APs	20 (13,5)	10 (12,1)	10 (14,3)	
Miscelánea ^a	22 (14,5)	11 (13,2)	11 (15,7)	
≥ 2 biológicos previos, n (%)	14 (9,1)	11 (13,2)	4 (5,7)	< 0,0001
Terapia biológica				
Previa, n (%)	39 (25,5)	25 (30,1)	14 (20,0)	NS
Anti-TNF, n (%)	34 (22,2)	20 (24,1)	14 (20,0)	NS
No anti-TNF, n (%)	5 (3,3)	5 (6,0)	-	
Tiempo desde el inicio de la terapia biológica (m)	55,1 ± 34,3	55,3 ± 38,0	54,9 ± 29,5	NS
Biológico actual				
Anti-TNF, n (%)	125 (81,7)	63 (75,9)	62 (88,6)	NS
No anti-TNF, n (%)	28 (18,3)	20 (24,1)	8 (11,4)	

APs: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide; EA: espondilitis anquilosante; m: meses; n: número; NS: no significativo; TNF: factor de necrosis tumoral. En negrita, dato estadísticamente significativo.

^a Miscelánea incluye: 8 artritis idiopáticas juveniles, 3 espondiloartropatías indiferenciadas, 3 poliartritis seronegativas, 3 uveítis, 2 reumatismos palindrómicos, una conectivopatía, un síndrome SAPHO y una enfermedad de Still.

por no recibir el agente biológico en el momento de la evaluación (n = 2) o porque la duración del tratamiento era menor de 6 meses (n = 14). De los 153 pacientes incluidos en el análisis final, el 63,3% eran mujeres y la edad media era de 51 años. El principal diagnóstico fue AR en el 53,5% de los pacientes. Otros diagnósticos fueron: EA (18,5%), APs (13,5%) y miscelánea (14,5%), que incluía 8 artritis idiopáticas juveniles, 3 espondiloartropatías indiferenciadas, 3 poliartritis seronegativas, 3 uveítis, 2 reumatismos palindrómicos, una conectivopatía, un síndrome SAPHO y una enfermedad de Still. Las características basales de todos los pacientes analizados, así como de los pacientes por grupo (dosis reducida y estándar) se muestran en la tabla 1. En el momento del análisis, 70 pacientes (45,7%) recibían dosis reducida de biológico, bien por disminución de dosis bien por incremento del intervalo de administración. En ninguno de los pacientes con dosis reducidas la disminución de la dosis se realizó por aparición de efectos adversos.

El 25,5% del total de los pacientes habían recibido previamente otros fármacos biológicos, siendo esta circunstancia menos frecuente en el grupo de pacientes con dosis reducida que en los pacientes con dosis estándar, aunque estas diferencias no alcanzaron significación estadística. No se observaron diferencias en la duración de la terapia biológica actual en ambos grupos (tabla 1). En la mayoría de los pacientes, la terapia biológica actual fueron los fármacos anti-TNF, sin diferencias significativas entre los 2 grupos. En el grupo de pacientes con dosis reducida, el tiempo medio de dicha reducción fue de 17,4 ± 17,5 meses.

Cuando se analizaron los pacientes con dosis reducida respecto al fármaco biológico utilizado, el 57,6% de los que recibían adalimumab estaban con dosis reducida, el 54,9% de los que tomaban etanercept, el 40% de los que recibían tocilizumab y el 14,3% de los tratados con infliximab. No se disminuyó la dosis en pacientes tratados con otros agentes biológicos. La dosis reducida más empleada fue 50 mg/10 días para etanercept (48,7% de los pacientes con dosis reducida de etanercept), 40 mg/21 días para adalimumab (78,9%), 5 mg/kg/9 semanas para infliximab (50%) y 6 mg/kg/4 semanas para tocilizumab (87,5%) (tabla 2). Cuando se analizó el grupo de pacientes con dosis reducida respecto a la enfermedad de base, el 50% del grupo MISC estaban con dosis reducida, el 50% de APs, el 48,2% de los pacientes con EA, y el 42,6% de AR. En 24 de los 83 pacientes que recibían dosis estándar (28,9%) se había intentado previamente

reducir la dosis de fármaco biológico sin éxito, teniendo que volver a la dosis normal.

En los pacientes no diagnosticados de AR no se observaron diferencias significativas en las características demográficas, tiempo de evolución de la enfermedad y duración de la terapia biológica actual entre el grupo de dosis estándar y reducida, aunque en los pacientes con dosis reducida la frecuencia de uso de AINE y corticoides fue significativamente menor (tabla 3).

En los pacientes con AR se observaron diferencias significativas entre los pacientes con dosis reducida y los de dosis estándar, teniendo los pacientes con dosis reducida de biológico menor utilización de tratamiento concomitante con FAME y glucocorticoides respecto a los pacientes con dosis estándar (tabla 4). No se observaron diferencias entre ambos grupos en la duración de la enfermedad. Cuando se analizaron de forma retrospectiva los valores de actividad de la enfermedad en el momento de la decisión de la reducción de la dosis, la media del índice DAS28 fue de

Tabla 2
Pacientes con dosis reducidas: fármacos y dosis utilizadas

	Pacientes con dosis reducida de biológicos (n = 70), n (%)
<i>Infliximab</i>	4 (5,7)
5 mg/9 semanas	2 (2,9)
5 mg/10 semanas	1 (1,4)
Otros ^a	1 (1,4)
<i>Etanercept</i>	39 (55,7)
50 mg/10 días	19 (27,1)
50 mg/15 días	12 (17,1)
50 mg/21 días	3 (4,3)
25 mg/7 días	2 (2,9)
Otros	3 (4,3)
<i>Adalimumab</i>	19 (27,1)
40 mg/21 días	15 (21,4)
40 mg/30 días	4 (5,7)
<i>Tocilizumab</i>	8 (11,4)
6 mg/kg/4 semanas	7 (10)
4 mg/kg/4 semanas	1 (1,4)

n: número; %: porcentaje respecto al total.

^a 3 mg/kg/8 semanas en paciente con espondilitis anquilosante.

Tabla 3

Características de los 71 pacientes con el diagnóstico distinto de artritis reumatoide en terapia biológica, según recibían dosis reducida o estándar

	Total pacientes no AR, n = 71	Pacientes con dosis estándar de biológicos, n = 36	Pacientes con dosis reducida de biológicos, n = 35	p
Edad (años)	45,3 ± 12,8	45,1 ± 12,6	43,1 ± 14,6	NS
Sexo (femenino), n (%)	45 (63,3)	21 (58,3)	24 (68,6)	NS
Tiempo de evolución de enfermedad (años)	15,0 ± 8,0	15,0 ± 8,1	14,4 ± 6,9	NS
FAME concomitante, n (%)	18 (25,3)	10 (27,7)	8 (22,8)	NS
Metotrexato	12 (16,9)	5 (13,9)	7 (20,0)	
Leflunomida	4 (5,6)	4 (11,1)	-	
Sulfasalacina	2 (2,8)	1 (2,8)	1 (2,9)	
Corticoides concomitantes, n (%)	11 (15,4)	8 (22,2)	3 (8,6)	<0,0001
AINE concomitantes, n (%)	36 (50,7)	25 (69,4)	11 (31,4)	0,001
Duración terapia biológica actual, (m)	63,2 ± 30,9	66 ± 36,9	59 ± 29,0	NS
Fármaco biológico actual, n (%)				
Anti-TNF, n (%)	67 (94,3)	33 (91,6)	34 (97,1)	NS
No anti-TNF, n (%)	4 (5,6)	3 (8,3)	1 (2,9)	

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; FAME: fármaco modificador de la enfermedad; m: meses; n: número; NS: no significativo; TNF: factor de necrosis tumoral. En negrita, datos estadísticamente significativos.

2,31 ± 0,52, mientras que en el momento de la recogida de datos fue de 2,32 ± 0,72 (diferencias no significativas). Como era de esperar al comparar la media de DAS28 entre el grupo de dosis reducida y estándar, se observaron valores significativamente menores en el grupo de dosis reducida respecto al de dosis normal. Asimismo, también se observaron diferencias significativas en la media de los valores de PCR y VSG entre ambos grupos. Del mismo modo, el porcentaje de pacientes en remisión o baja actividad fue significativamente mayor en el grupo de dosis reducida (tabla 4). En pacientes con AR, el motivo de la reducción de dosis fue la remisión de la enfermedad (DAS28 ≤ 2,6) en 32 pacientes (91,4%) y la baja actividad (DAS28 ≤ 3,2 y > 2,6) en 3 (8,6%). El tiempo medio de reducción de dosis en estos pacientes fue de 13,6 ± 11,9 meses.

En los pacientes con dosis reducida, la decisión terapéutica en el momento de la recogida de datos fue: mantener la dosis reducida en el 94,3% (66 pacientes), disminuir aun más la dosis del fármaco en 3 pacientes (4,3%) y aumentarla en un paciente (1,4%) en función de la actividad de la enfermedad, valorada según juicio clínico e índices habituales.

Discusión

En el presente estudio se analiza la frecuencia y características de los pacientes atendidos en nuestro hospital por un solo investigador que estaban siendo tratados con dosis reducidas de fármacos biológicos en condiciones de práctica clínica, tras haber conseguido un control adecuado de la enfermedad, comparándose con aquellos que recibían las dosis estándar. En este análisis transversal se confirma que un número significativo de pacientes (45,7%) tratados con biológicos reciben dosis reducida, que dicha dosis se aplica a las diferentes artropatías inflamatorias, y que muchos pacientes estaban recibiendo dicha dosis reducida por un periodo de tiempo relativamente prolongado (media de 17 meses), manteniendo la remisión o la baja actividad de la enfermedad. Existen diferencias entre los pacientes con dosis reducida respecto a los que siguen con dosis estándar en cuanto al uso concomitante de FAME, corticoides y AINE. En el caso de la AR y, como era de esperar, los pacientes con dosis reducida mostraban una clara menor actividad de la enfermedad y altos porcentajes

Tabla 4

Características de los pacientes con artritis reumatoide en terapia biológica, según recibían dosis reducida o estándar

	Total pacientes, n = 82	Pacientes con dosis estándar de biológicos, n = 47	Pacientes con dosis reducida de biológicos, n = 35	p
Edad (años)	57,1 ± 12,0	57,5 ± 11,4	56,5 ± 12,9	NS
Sexo (femenino), n (%)	70 (85,3)	43 (91,4)	28 (80)	NS
Tiempo de evolución de enfermedad (años)	15,0 ± 8,0	15,0 ± 8,1	15,0 ± 7,9	NS
Presencia de erosiones, n (%)	66 (80,4)	40 (85,1)	26 (74,3)	NS
Factor reumatoide y/o anti-CCP, n (%)	72 (87,8)	41 (87,2)	31 (88,6)	NS
FAME previo (n)	2,7 ± 1,0	2,8 ± 1,0	2,6 ± 0,9	NS
FAME concomitante, n (%)	55 (67)	35 (74,4)	20 (57,1)	<0,0001
Metotrexato	46 (56)	29 (61,7)	17 (48,6)	
Leflunomida	8 (9,7)	5 (10,6)	3 (8,6)	
Sulfasalacina	1 (1,2)	1 (2,1)	-	
Corticoides concomitantes, n (%)	38 (46,3)	30 (63,8)	8 (22,9)	<0,0001
Duración terapia biológica actual (m)	48,2 ± 33,9	46,9 ± 37,0	50,1 ± 29,6	NS
Fármaco biológico actual, n (%)				
Anti-TNF, n (%)	57 (69,5)	29 (61,7)	28 (80)	NS
No anti-TNF, n (%)	25 (30,5)	18 (38,3)	7 (20)	
VSG (mm/h)	17,3 ± 14,8	22,7 ± 17,1	10,1 ± 5,8	<0,0001
PCR (mg/dl)	0,6 ± 1,0	0,9 ± 1,2	0,17 ± 0,27	<0,0001
Índice DAS28	2,8 ± 1,0	3,2 ± 1,0	2,28 ± 0,66	<0,0001
Remisión (DAS28 ≤ 2,6), n (%)	45 (47,3)	16 (34)	29 (82,9)	<0,0001
Baja actividad o remisión (DAS28 ≤ 3,2), n (%)	59 (72)	28 (59,6)	31 (88,6)	0,001

Anti-CCP: anticuerpo antipeptido cíclico citrulinado; FAME: fármaco modificador de la enfermedad; m: meses; n: número; NS: no significativo; PCR: proteína C reactiva; TNF: factor de necrosis tumoral; VSG: velocidad de sedimentación globular. En negrita, datos estadísticamente significativos.

de remisión en comparación con los pacientes con dosis estándar.

Una de las situaciones clínicas que debe afrontar hoy en día el reumatólogo clínico es decidir la actitud terapéutica a seguir en los pacientes con un control adecuado de la enfermedad bajo terapia biológica, con un estado de remisión o de baja actividad prolongado en el tiempo. Aunque la mayoría de los pacientes con AR y otras artropatías inflamatorias no están en remisión bajo estos agentes biológicos¹², no cabe duda de que este objetivo, o el de obtener una baja actividad de la enfermedad, sí se puede lograr en un número significativo de casos.

La retirada del fármaco biológico en estos casos se sigue, en la mayoría de ellos, de una recidiva clínica a los pocos meses de abandonarlo^{6,7}. No obstante, algunos estudios observacionales de estrategia terapéutica como el estudio BeSt demuestran que la retirada del biológico es posible en un alto porcentaje de casos; en este estudio más de la mitad de los pacientes que había seguido una estrategia inicial con infliximab más metotrexato puede abandonar el infliximab después de alcanzar una baja actividad de la enfermedad¹³. Sin embargo, esta posibilidad es más evidente en aquellos pacientes en los que el biológico es administrado como primera opción¹⁴, circunstancia nada habitual en la estrategia actual del tratamiento de la AR, donde el agente biológico prácticamente siempre se utiliza cuando uno o varios FAME sintéticos han fracasado⁹. No obstante, dicha retirada parece ser posible también en el caso de la AR en pacientes tratados con biológicos tras fallo a FAME, como sugiere un estudio japonés¹⁵, aunque en estos casos los que se beneficiarían de la retirada serían aquellos casos con AR de poco tiempo de evolución, pero no los que tienen una enfermedad evolucionada como sugiere un estudio reciente del grupo de Emery¹⁶.

Bajo este prisma de alta probabilidad de recidiva clínica en los pacientes de práctica clínica que abandonan la terapia biológica una vez alcanzada la remisión, se contempla adoptar una postura intermedia como sería la reducción progresiva de la dosis (o el incremento del intervalo de administración) monitorizando de forma adecuada la actividad de la enfermedad. En las actuales recomendaciones EULAR para el manejo del paciente con AR⁹ queda establecido que si un paciente con AR logra una remisión permanente (¿12 meses?) y ha podido abandonar la corticoterapia, puede realizarse una estrategia de reducción de dosis de biológico, especialmente si el paciente está siendo tratado con un FAME. Esta recomendación, basada en la opinión de expertos, está siendo utilizada, de manera empírica, en la práctica clínica en las diferentes artropatías inflamatorias, empezando algunos grupos a aportar sus propias experiencias, tanto en AR^{17,18} como en EA^{8,19,20}, o en APs^{21,22} aparentemente con buenos resultados, aunque de algunos de ellos los resultados solo se han obtenido de comunicaciones a congresos. La SER, en su consenso sobre el uso de terapias biológicas en AR²³ expone que, en pacientes que hayan alcanzado la remisión, son opciones aceptables mantener el agente biológico, tratar de disminuir la dosis, prolongar el intervalo de administración o incluso suspender el agente biológico, siempre y cuando se mantenga la situación clínica de remisión por un tiempo aun por definir. Sin embargo, en el documento de consenso para APs se afirma que no existe evidencia actual para recomendar la reducción de biológicos en esta enfermedad, aunque se puede considerar de forma individualizada²⁴. En el caso de la EA, el consenso de la SER postula que en determinados pacientes con mínima actividad clínica se podría plantear dicha reducción²⁵.

La primera descripción en la literatura reumatológica de los resultados sobre la disminución de la dosis de agentes biológicos en pacientes con artritis data de 2002, cuando un grupo holandés comprueba que en un pequeño grupo de pacientes con AR tratados con adalimumab hasta el 76% de los pacientes

puede reducir la dosis del antagonista del TNF, monitorizando la actividad de la enfermedad con el índice DAS28²⁶. El mismo grupo de autores recoge en un editorial reciente¹⁰ que la reducción de dosis es posible en los pacientes con AR, argumentando que existe un *sobretreatment* en un número significativo de pacientes a los cuales puede disminuirse la dosis logrando el mismo beneficio clínico; en este sentido la monitorización de los niveles de fármaco podrían ser de utilidad para el clínico. Estos mismos autores comprueban también que en la gran mayoría de los pacientes con AR a los que se les había incrementado la dosis de infliximab de 3 a 5 mg/kg, posicionamiento cuestionable según la evidencia científica²⁷, puede reducirse la dosis a 3 mg/kg sin incremento de la actividad de la enfermedad medida por el DAS28²⁸.

Según nuestro conocimiento solo existiría un ensayo clínico aleatorizado donde se analiza si la dosis reducida de biológico puede mantener el control de la enfermedad en pacientes que han logrado una baja actividad de la enfermedad con la dosis estándar de biológico. Se trata del estudio PRESERVE²⁹, en el que pacientes con AR con actividad moderada, según DAS28, que han logrado un control adecuado de la AR (DAS28 < 3,2) con dosis estándar de etanercept (50 mg/semana) más metotrexato son aleatorizados a 3 ramas de tratamiento: seguir con dosis estándar, a mitad de dosis (25 mg/semana) y a la retirada completa y son seguidos durante un año. La mayoría de los pacientes que siguen con etanercept mantienen la baja actividad sin diferencias entre los que reciben dosis estándar o dosis reducida (82,6 y 79,1% respectivamente), mientras que en los pacientes a los que se les retiró el biológico este porcentaje se reduce considerablemente (42,6%). De forma interesante, no existen tampoco diferencias en la progresión radiológica entre los 2 grupos de pacientes tratados con etanercept. De hecho, un estudio retrospectivo francés evidenció una respuesta clínica similar en pacientes con AR y espondiloartritis al comparar la dosis de etanercept 25 mg 2 veces/semana con etanercept 25 mg/semana³⁰. No obstante, aunque el estudio PRESERVE es interesante y apoyaría de forma científica que la estrategia de reducción de dosis de etanercept es posible en un número significativo de pacientes con AR, debe recordarse que los pacientes incluidos tenían una AR con actividad moderada, por lo que no puede extrapolarse estos resultados a los pacientes que iniciaran el biológico con una actividad elevada (DAS28 > 5,1), circunstancia que ocurre por ejemplo en el 62% de los pacientes con AR de nuestro servicio (datos no publicados) o los que inician otro agente biológico. Desconocemos si existen estudios similares en pacientes con APs. En cuanto a la EA o espondiloartritis axial, está en marcha un estudio nacional aleatorizado de reducción de dosis con antagonistas del TNF en un total de 190 pacientes promovido por la Fundación Española de Reumatología y la Sociedad Española de Farmacología Clínica (estudio REDES) que, sin duda, aportará datos relevantes sobre dicha cuestión³¹.

La dosis reducida de biológico se utiliza en la presente serie en un porcentaje similar en los 4 grupos de pacientes clasificados según diagnóstico, aunque fue algo inferior en los pacientes con AR. Un estudio reciente en pacientes con enfermedad temprana que han entrado en remisión con adalimumab a la dosis estándar (40 mg/2 semanas), señala que la posibilidad de mantener dicha remisión con un incremento del intervalo de dosis (adalimumab 40 mg/4 semanas) sería mucho más frecuente en la APs que en la AR²²; no obstante, cabe señalar que nuestra estrategia de reducción de dosis en estas enfermedades nunca contempla el paso a la dosis mensual de adalimumab sin pasar previamente a la dosis de 40 mg/3 semanas. Por otra parte, es interesante señalar que en nuestro estudio no se observaron diferencias en el tiempo de evolución de la enfermedad ni en la duración de la terapia biológica actual entre los grupos con y sin dosis reducida, aunque sí una menor frecuencia de uso de biológicos previos en los pacientes con reducción de dosis. En el caso concreto de la AR, llama la atención el menor

uso de FAME concomitante en los pacientes con dosis reducidas, circunstancia que certifica que los pacientes con agentes biológicos en monoterapia también podrían beneficiarse de la reducción de dosis de biológicos. Como era de esperar, debido a la decisión de reducir la dosis cuando el paciente estaba en remisión clínica permanente y, ocasionalmente en baja actividad, los pacientes con AR con dosis reducida mostraban altos índices de remisión, menor actividad de la enfermedad y menor frecuencia de tratamiento concomitante con corticoides que los pacientes con dosis estándar, datos todos ellos que apoyarían el hecho de que dicha reducción es posible en estos pacientes manteniendo un control adecuado de la enfermedad.

El presente estudio tiene, no obstante, una serie de limitaciones que deben mencionarse. En primer lugar, es un estudio observacional de práctica clínica, con un número relativamente reducido de pacientes y sin ningún protocolo preestablecido, por lo que la decisión y el momento de proceder a la reducción de dosis es a criterio solo del investigador. En segundo lugar, la pauta de reducción de dosis fue también empírica y se hizo de forma progresiva, aunque siempre teniendo en cuenta la actividad de la enfermedad y, en caso de recidiva clínica, se volvía a la dosis estándar; de hecho, en un porcentaje significativo de los pacientes de la presente serie se había intentado reducir la dosis previamente, pero estaban otra vez con la dosis estándar al no haberse conseguido el objetivo; no se estudiaron específicamente los factores predictores de recidiva en estos pacientes. En tercer lugar, se trata de un estudio transversal, por lo que desconocemos si esta reducción puede o no mantenerse en el tiempo o redundar en una pérdida del beneficio clínico a medio o largo plazo, no solo en cuanto a actividad de la enfermedad, sino también en capacidad funcional, daño estructural o incluso sobre la inmunogenicidad de dichos fármacos. Sin embargo, el hecho de que la media de reducción de dosis en estos pacientes fuera relativamente prolongada (17 meses) en el momento de la evaluación y que estos pacientes siguieran en remisión o baja actividad sugiere fuertemente que dicha reducción es posible en un número importante de pacientes que seguimos en nuestra práctica clínica habitual. En cuarto lugar, nuestra experiencia con la dosis reducida de biológicos se basa fundamentalmente en etanercept, adalimumab y tocilizumab y, en menor proporción, infliximab. Carecemos de experiencia en cuanto a la reducción de dosis de otros biológicos por razones obvias como golimumab o certolizumab, pero tampoco con agentes no anti-TNF como abatacept y rituximab. En el caso de este último, estudios aleatorizados en AR con fallo a FAME, sugieren una eficacia clínica muy similar entre la dosis de 1 g (2 × 500 mg) y de 2 g (2 × 1000 mg)³². En el reciente congreso EULAR de 2012 celebrado en Berlín, se presentaron 2 estudios con reducción de dosis de rituximab a 500 mg a partir del segundo ciclo con resultados contradictorios^{33,34}.

Finalmente, no se evaluó la incidencia de efectos adversos ni los costes asociados a la reducción de dosis. Aunque desconocemos si con la reducción de dosis se conseguiría una disminución significativa de los efectos adversos, no cabe duda que la reducción de costes, al menos en lo referente a costes directos, sería muy considerable y podría ser coste-efectiva³⁵. De hecho, consideramos que esta estrategia de reducción de dosis ha posibilitado en gran manera un control del gasto de biológicos en nuestro hospital.

En resumen, es posible reducir la dosis de agentes biológicos en pacientes con artropatías inflamatorias en remisión o baja actividad tratados inicialmente con dosis estándar, consiguiéndose un control adecuado de la enfermedad en muchos casos de la práctica clínica habitual. No obstante, no existen prácticamente estudios diseñados para conocer la eficacia de estrategias de reducción de dosis, por lo que esta práctica sigue siendo empírica para el reumatólogo clínico. La publicación de algunos estudios en marcha o el diseño de estrategias o protocolos de reducción de dosis son

necesarios hoy en día para avalar esta práctica clínica que se utiliza habitualmente en muchos servicios de reumatología y que, posiblemente, se verá incrementada en el contexto de la crisis económica actual y de control estricto del gasto sanitario. Parecería lógico pues que, en todas las estrategias de optimización del tratamiento farmacológico de las distintas artropatías inflamatorias, la reducción de la dosis de agentes biológicos debería desempeñar un papel predominante.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Furst DE, Keystone EC, Braun J, Breedveld FC, Burmester GR, de Benedetti F, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases 2011. *Ann Rheum Dis.* 2012;71 Suppl 2:i2-45.
2. Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: An overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;CD007848. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007848.pub2>.
3. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, et al. Adverse effects of biologics: A network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;CD008794. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008794.pub2>.
4. Listing J, Strangfeld A, Rau R, Kekow J, Gromnica-Ihle E, Klopsch T, et al. Clinical and functional remission: even though biologics are superior to conventional DMARDs overall success rates remain low—results from RABBIT, the German biologics register. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R66.
5. Baraliakos X, Braun J. Biologic therapies for spondyloarthritis: What is new? *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14:422-7.
6. Brocq O, Albert C, Millasseau E, Grisot C, Flory C, Roux CH, et al. Effect of discontinuing TNFalpha agonist therapy in patients with remission of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2009;76:350-5.
7. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Res Ther.* 2005;7:R439-44.
8. Lee J, Noh JW, Hwang JW, Oh JM, Kim H, Lee YS, et al. Extended dosing of etanercept 25 mg can be effective in patients with ankylosing spondylitis: a retrospective analysis. *Clin Rheumatol.* 2010;29:1149-54.
9. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:964-75.
10. Den Broeder, van der Maas A, van den Bemt BJ. Dose de-escalation strategies and role of therapeutic drug monitoring of biologics in RA. *Rheumatology.* 2011;49:1801-3.
11. Prevoo MLL, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LBA, van Riel PL, et al. 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;38:44-8.
12. De Punder YM, Franssen J, Kievit W, Houtman PM, Visser H, van de Laar MA, et al. The prevalence of clinical remission in RA patients treated with anti-TNF: Results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. *Rheumatology.* 2012;51:1610-7.
13. Van den Broek M, Klarenbeek NB, Dirven L, van Shaaedenburg D, Hulsmans HM, Kerstens PJ, et al. Discontinuation and potential predictors of persistent low disease activity in patients with early rheumatoid arthritis and disease activity score-steered therapy: subanalysis of BeSt study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1389-94.

14. Van der Kooij SM, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Güler-Yüksel M, Zwinderman AH, Kerstens PJ, et al. Drug-free remission, functioning and radiographic damage after 4 years of response-driven treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:914–21.
15. Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, Saito K, Nawata M, Kameda H, et al. Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: RRR (remission induction by Remicade in RA) study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1286–91.
16. Saleem B, Keen H, Goeb V, Parmar R, Nizam S, Hensor EM, et al. Patients with RA in remission on TNF blockers: When and whom can TNF blocker therapy be stopped? *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1636–42.
17. Gibson J, Harris H, McLaren S. Reduced dose and frequency of Anti-TNF therapy in rheumatic diseases [EULAR 2012. Abstract OP0148]. *Ann Rheum Dis.* 2012;71 Suppl 3:103.
18. Botsios C, Furlan A, Ostuni P, Sfriso P, Todesco S, Punzi L. Effects of low dose etanercept in maintaining DAS-remission previously achieved with standard-dose in patients with rheumatoid arthritis [EULAR 2012. Abstract OP0012]. *Ann Rheum Dis.* 2007;66 Suppl II:54.
19. Compán-Navarro V, Moreira V, Ariza-Ariza R, Hernández-Cruz B, Vargas-Lebrón C, Navarro-Sanabria F. Low doses of etanercept can be effective in ankylosing spondylitis patients who achieve remission of the disease. *Clin Rheumatol.* 2011;30:993–6.
20. Lee SH, Lee YA, Hong SJ, Yang HI. Etanercept 25 mg/week is effective enough to maintain remission for ankylosing spondylitis among Korean patients. *Clin Rheumatol.* 2008;27:179–81.
21. López-Vives L, Estrada PV, Martín-Esteve I, Aparicio M, Rodríguez-Moreno J, Juanola X. Dose reduction and/or withdrawal of anti-TNF treatment in psoriatic arthritis [EULAR 2012 Abstract OP0161]. *Ann Rheum Dis.* 2012;71 Suppl 3:133.
22. Cantini F, Niccoli L, Cassarà E, Kaloudi O, Nannini C. Sustained maintenance of clinical remission after adalimumab dose reduction in patients with early psoriatic arthritis: A long-term follow-up study. *Biologics.* 2012;6:201–6.
23. Tornero-Molina J, Sanmartí-Sala R, Rodríguez V, Martín E, Marengo JL, González I, et al. Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2010;6:23–36.
24. Fernández JL, Juanola X, Cañete JD, Torre JC, García R, Queiro R, et al. Documento SER de consenso sobre el uso de terapia biológicas en artritis psoriásica. *Reumatol Clin.* 2011;7:179–88.
25. Juanola X, Zarco P, Sanz J, Muñoz S, Mulero J, Linares LF, et al. Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la espondilitis anquilosante y otras espondiloartritis, excepto la artritis psoriásica. *Reumatol Clin.* 2011;7:113–23.
26. Den Broeder AA, Creemers MC, van Gestel AM, van Riel PL. Dose titration using the disease activity score (DAS28) in rheumatoid arthritis patients treated with anti-TNF alpha. *Rheumatology.* 2002;41:638–42.
27. Pavelka K, Jarošová K, Suchý D, Senolt L, Chroust K, Dusek L, et al. Increasing the infliximab dose in rheumatoid arthritis patients: A randomised, double-blind study failed to confirm its efficacy. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1285–9.
28. Van den Bemt BJ, den Broeder AA, Snijders GF, Hekster YA, van Riel PL, Benraad B, et al. Sustained effect after lowering high-dose infliximab in patients with rheumatoid arthritis: a prospective dose titration study. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1697–701.
29. Smolen JS, Freundlich B, Pavelka K, Nash P, Miranda P, Constance H, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2013. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61811-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61811-X).
30. Berthelot JM, Varin S, Cormier G, Tortellier L, Guillot P, Glemarec J, et al. 25 mg etanercept once weekly in rheumatoid arthritis and spondylarthropathy. *Joint Bone Spine.* 2007;74:144–7.
31. Evaluation of a standardized protocol for dose reduction in patients with Spondylarthropathies and clinical remission with anti-TNF therapy. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01604629*.
32. Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A, Peterfy CG, van Vollenhoven RF, Stohl W, et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcome with rituximab plus methotrexate in early rheumatoid arthritis: The IMAGE trial. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:39–46.
33. Chantzidionysiou K, Lie E, Nasonov EL, Lukina G, Hetland ML, Ulrik T, et al. Efficacy of different doses of rituximab for the treatment of RA: data from the CERERRA collaboration [EULAR 2012 Abstract OP0028]. *Ann Rheum Dis.* 2012;71 Suppl 3:110.
34. Dougados M, Combe B, le Loët X, Tebib J, Sibilia J, Rouanet S, et al. One single infusion of rituximab 1 g might be sufficient in the long-term management of rheumatoid arthritis patients responding to a first cycle of rituximab (2 × 1 g): Results of a 2-year multicenter randomized controlled trial [EULAR 2012 Poster session THU0087]. *Ann Rheum Dis.* 2012;71 Suppl 3:121.
35. Kobelt G, Lekander I, Lang A, Raffener B, Botsios C, Geborek P. Cost-effectiveness of etanercept treatment in early active rheumatoid arthritis followed by dose adjustment. *Int J Technol Assess Health Care.* 2011;27:193–200.