

# MONOTERAPIA VERSUS TERAPIA COMBINADA

## DATOS DE SUPERVIVENCIA EN VIDA REAL EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE, ARTRITIS PSORIÁSICA Y ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

Carlos Sánchez-Piedra<sup>1</sup>, Lorena Exposito<sup>2</sup>, Paloma Vela-Casasempere<sup>3</sup>, Manuel José Moreno-Ramos<sup>4</sup>, Cristina Campos<sup>5</sup>, Cristina Bohorquez<sup>6</sup>, Javier Manero<sup>7</sup>, Jerusalem Calvo-Gutiérrez<sup>8</sup>, Carlos Rodríguez-Lozano<sup>9</sup>, Dolores Ruiz-Montesino<sup>10</sup>, Noemí Busquets<sup>11</sup>, Javier García-González<sup>12</sup>, Isabel Castrejón<sup>13</sup>, Lucía Otero-Varela<sup>14</sup>, Fernando Alonso<sup>14</sup>, Sagrario Bustabad<sup>2</sup>, Federico Díaz-González<sup>2,15</sup>

1 Instituto de Salud Carlos III, Madrid. 2 Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife. 3 Hospital General Universitario Dr. Balmis, ISABIAL, Alicante. 4 Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. 5 Hospital General Universitario de Valencia, Valencia. 6 Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares. Madrid. 7 Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. 8 Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. 9 Hospital Universitario Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria. 10 Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla. 11 Hospital de Granollers, Barcelona. 12 Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid. 13 Hospital General Universitario Gregorio Marañón. 14 Sociedad Española de Reumatología, Madrid. 15 Departamento de Medicina Interna, Dermatología y Psiquiatría. Universidad de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife. Spain.

**Antecedentes:** La utilización de fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) sintéticos (s) en combinación con los FAMEs biológicos (b) aparece, con diferente nivel de evidencia según la enfermedad, como una opción terapéutica recomendable. No obstante, la posibilidad de utilizar estos FAMEb en monoterapia puede ser una alternativa con aparentes ventajas para la adherencia y seguridad de los tratamientos. La evidencia sobre la diferente efectividad, en condiciones de práctica clínica, entre las diferentes estrategias (terapia combinada versus monoterapia) es escasa.

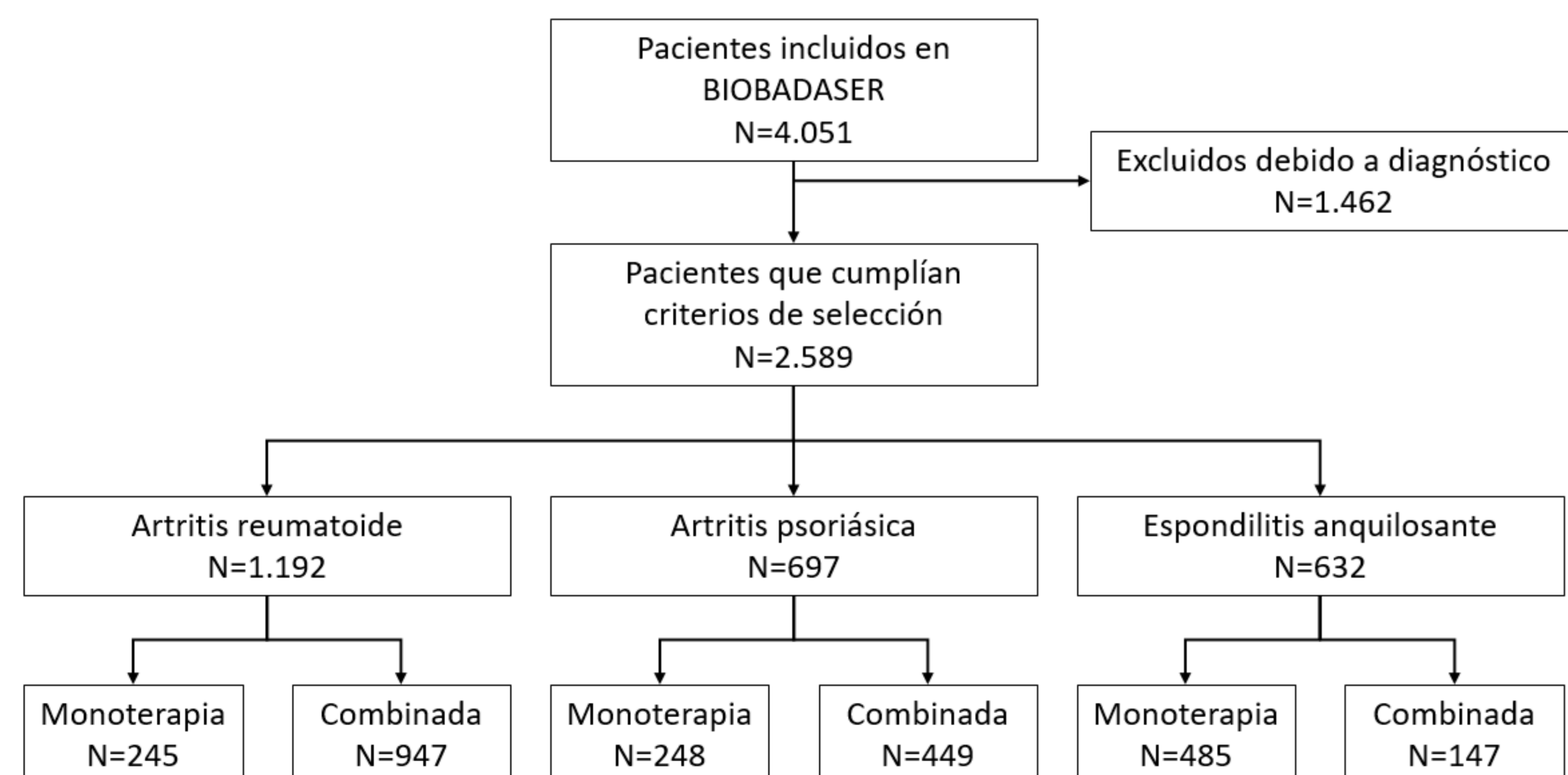
**Objetivo:** Evaluar la supervivencia y seguridad de la estrategia de tratamiento (monoterapia versus terapia combinada) tras inicio de terapia biológica en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica (Aps) y espondilitis anquilosante (EA).

**Métodos:** Estudio de cohorte anidada en BIOBADASER III, registro prospectivo español de acontecimientos adversos en pacientes con enfermedades reumáticas y en tratamiento con terapias dirigidas. La información recogida en el registro proviene de la historia clínica y se recoge durante las visitas del paciente a las consultas de reumatología. En BIOBADASER III se recoge información basal, cuando se produce un cambio de tratamiento, cuando sucede un acontecimiento adverso, o si no se produce ninguna de estas últimas circunstancias, al menos una vez al año como visita de seguimiento anual.

**Análisis estadístico:**

- ✓ Factores asociados a una mayor supervivencia: análisis bivariantes y modelos de regresión de Cox.
- ✓ Seguridad de las estrategias: cocientes de tasas de incidencias (IRR) de acontecimientos adversos según gravedad y grupo anatómico.

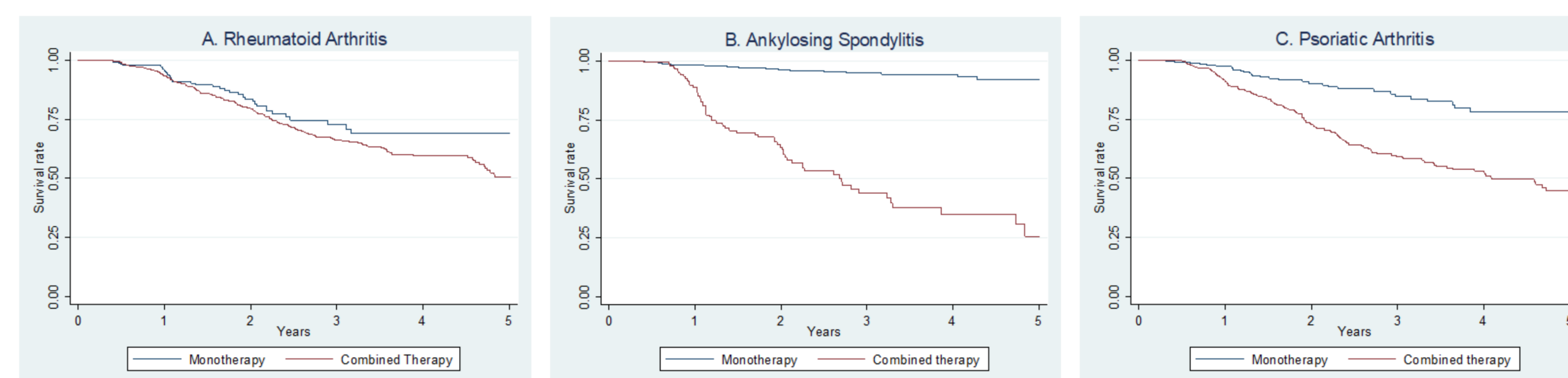
**Figura 1.** Flow-chart. Pacientes incluidos en el análisis.



**Resultados:** 2.589 pacientes incluidos en total. En comparación con la monoterapia, la estrategia de terapia combinada se asoció con:

- ↓ Una **menor supervivencia** en pacientes con AR, APs y EA (modelo multivariante Cox).
  - AR (Hazard ratio [HR] 1,58, intervalo de confianza [IC] 95% 1,00 a 2,50, p= 0,049), APs (HR 2,48, IC 95% 1,65 a 3,72, p<0,001), y EA (HR 16,77, IC 95% 7,37 a 38,16, p<0,001).
- ↑ Una **mayor incidencia de cualquier acontecimiento adverso (AA)**, pero no de AA graves.
  - Cualquier AA (cociente de tasas de incidencia [IRR] 1,13, IC del 95 %: 1,05 a 1,21), y AAG (IRR 1,02, IC del 95 %: 0,84 a 1,24).

**Figura 2.** Análisis de supervivencia. Kaplan-Meier.



**Tabla 1.** Factores asociados a supervivencia de estrategia (Combinada/Monoterapia). Resultados del análisis de regresión de Cox.

	Bivariante			Multivariante		
	HR	IC 95%	p-valor	HR	IC 95%	p-valor
<b>Artritis reumatoide</b>						
Edad en el inicio de terapia biológica (años)	0.98	(0.97-0.99)	<0.001	0.98	(0.97-0.99)	<b>0.004</b>
Sexo (hombre)	1.09	(0.82-1.46)	0.553	1.03	(0.73-1.45)	0.859
Duración de la enfermedad (años)	0.98	(0.96-1.00)	0.018	-	-	-
DAS28 al inicio de terapia biológica	1.01	(0.91-1.11)	0.892	-	-	-
Anti-TNF (otros biológicos)	0.95	(0.75-1.21)	0.685	-	-	-
Glucocorticoides (No)	1.46	(0.90-2.39)	0.128	1.47	(0.90-2.40)	0.128
Combinada (Monoterapia)	1.34	(0.95-1.90)	0.095	<b>1.58</b>	(1.00-2.50)	<b>0.049</b>
<b>Artritis psoriásica</b>						
Edad en el inicio de terapia biológica (años)	0.99	(0.97-1.01)	0.027	0.99	(0.98-1.0)	0.097
Sexo (hombre)	0.87	(0.65-1.17)	0.351	0.94	(0.70-1.27)	0.694
Duración de la enfermedad (años)	0.98	(0.95-1.00)	0.290	-	-	-
DAS28 al inicio de terapia biológica	1.01	(0.89-1.16)	0.840	-	-	-
Anti-TNF (otros biológicos)	1.08	(0.78-1.51)	0.638	-	-	-
Glucocorticoides (No)	1.73	(1.09-2.73)	0.019	1.55	(0.98-2.46)	0.059
Combinada (Monoterapia)	2.53	(1.69-3.79)	<0.001	<b>2.48</b>	(1.65-3.72)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Espondilitis anquilosante</b>						
Edad en el inicio de terapia biológica (años)	1	(0.98-1.02)	0.911	0.98	(0.96-1.00)	0.114
Sexo (hombre)	0.74	(0.45-1.21)	0.225	0.48	(0.21-1.10)	0.082
Duración de la enfermedad (años)	0.99	(0.97-1.01)	0.432	-	-	-
BASDAI al inicio de terapia biológica	0.99	(0.90-1.10)	0.909	-	-	-
Anti-TNF (otros biológicos)	1.72	(0.75-3.95)	0.202	-	-	-
Glucocorticoides (No)	2.05	(1.15-3.68)	0.015	0.62	(0.33-1.15)	0.132
Combinada (Monoterapia)	13.58	(8.28-22.28)	<0.001	<b>16.77</b>	(7.37-38.16)	<b>&lt;0.001</b>

HR: Hazard ratio. IC: intervalo de confianza

**Tabla 2.** Seguridad. Tasas de incidencia según estrategia (Combinada/Monoterapia)

Acontecimiento adverso	Tasa de incidencia (IC 95%) [cases per 1000 patient-years]		P valor
	Combinada	Monoterapia	
<b>Total</b>			
Cualquier acontecimiento adverso	280.70 (268.30-293.70)	250.20 (236.70-264.50)	<b>0.001</b>
Acontecimientos adversos graves	34.60 (30.40-39.30)	34.00 (29.30-39.60)	0.857
<b>Según clasificación</b>			
Infecciones e infestaciones	76.30 (70.00-83.20)	63.10 (56.40-70.40)	<b>0.007</b>
Trastornos gastrointestinales	38.60 (34.20-43.60)	36.30 (31.30-42.00)	0.501
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	16.50 (13.70-19.90)	13.70 (10.80-17.40)	0.214
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	5.50 (4.00-7.60)	4.60 (3.10-7.00)	0.555
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos quirúrgicos	12.20 (9.80-15.20)	11.90 (9.20-15.30)	0.858
Trastornos del Sistema nervioso	10.10 (8.00-12.90)	10.70 (8.20-14.00)	0.787
Exploraciones complementarias	4.50 (3.10-6.40)	4.60 (3.10-7.00)	0.905
Trastornos cardíacos	7.90 (6.00-10.30)	9.30 (6.90-12.40)	0.436
Trastornos renales y urinarios	5.20 (3.70-7.30)	3.80 (2.40-6.00)	0.273
Procedimientos médicos y quirúrgicos	10.10 (8.00-12.90)	8.50 (6.30-11.40)	0.351
Trastornos de la sangre y Sistema linfático	7.90 (6.00-10.30)	5.40 (3.70-7.90)	0.112
Trastornos metabólicos y de nutrición	5.20 (3.70-7.30)	4.00 (2.60-6.20)	0.352
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	10.70 (8.50-13.50)	6.40 (4.60-9.10)	<b>0.016</b>
Trastornos del Sistema inmune	9.20 (7.20-11.80)	7.50 (5.40-10.30)	0.295
Trastornos oculares	8.60 (6.70-11.20)	12.30 (9.60-15.80)	0.057
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	5.50 (4.00-7.60)	4.60 (3.10-7.00)	0.506
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	14.00 (11.40-17.10)	10.90 (8.30-14.20)	0.134
Trastornos vasculares	4.00 (2.80-5.90)	3.20 (2.00-5.30)	0.476
Trastornos hepato biliares	5.10 (3.60-7.10)	4.20 (2.80-6.50)	0.509
Trastornos del oído y del laberinto	4.60 (3.20-6.60)	5.80 (4.10-8.40)	0.369
Trastornos endocrinos	2.80 (1.80-4.40)	2.60 (1.50-4.50)	0.822
Trastornos psiquiátricos	3.40 (2.30-5.20)	3.60 (2.30-5.80)	0.865
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	1.60 (0.90-3.00)	3.40 (2.10-5.50)	0.058
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	0.70 (0.30-1.80)	0.80 (0.30-2.10)	0.910
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	2.20 (1.30-3.70)	1.60 (0.80-3.20)	0.451

**Conclusiones:** Este análisis aporta resultados de práctica clínica que permiten comparar la efectividad y seguridad de las estrategias de monoterapia versus terapia combinada. La terapia combinada al inicio del tratamiento biológico se asoció con una menor supervivencia de la estrategia en AR, y especialmente, en APs y EA. La estrategia de terapia combinada se asoció con peor tolerabilidad que la monoterapia.