



“Análisis de las terapias biológicas en las artropatías inflamatorias crónicas en el “mundo real” y en las tecnologías 2.0”

Universidade de Vigo

Noemí Martínez López de Castro. 2018

TESE DE DOUTORAMENTO

“Análisis de las terapias biológicas en las artropatías inflamatorias crónicas en el “mundo real” y en las tecnologías 2.0”

Noemí Martínez López de Castro

2018

Universidade de Vigo

Escola Internacional de Doutoramento

Noemí Martínez López de Castro

“TESE DE DOUTORAMENTO”

Análisis de las terapias biológicas en
las artropatías inflamatorias crónicas
en el “mundo real” y en las
tecnologías 2.0

Dirixida polo doutor: José M^a Pego Reigosa

Ano: **2018**

Universidade de Vigo

Escola Internacional de Doutoramento

José M^a Pego Reigosa

FAI CONSTAR que o presente traballo, titulado “**Análisis de las terapias biológicas en las artropatías inflamatorias crónicas en el “mundo real” y en las tecnologías 2.0**”, que presenta **Noemí Martínez López de Castro** para a obtención do título de Doutora, foi elaborado baixo a súa dirección no programa de doutoramento “Metodoloxía e aplicacións en Ciencias da Vida”.

Vigo, 5 de decembro de 2018

O Director da tese de doutoramento
Dr. José M^a Pego Reigosa

AGRADECIMIENTOS

Ha llegado el momento final en el que, tras este tiempo de trabajo, puedo ver este proyecto escrito. Pero este trabajo no es sólo mío, sino que ha podido desarrollarse gracias a múltiples personas que de forma directa o indirecta, han estado todo este tiempo conmigo, impulsándome y ayudando para que este proyecto llegue a su fin.

A mis padres Rosa M^a y Eugenio, porque me han enseñado lo que es trabajar para conseguir las cosas, darle poca importancia a los problemas y seguir hacia delante con positividad y alegría.

A Chema, mi marido y compañero en este proyecto. Gracias por asumir el riesgo de ser mi Director de tesis a pesar de conocer mis defectos (también alguna virtud). Gracias por estar ahí, por ayudarme, aconsejarme y no dejar de creer en mí, animándome cada día para conseguirlo.

A mis hijos Yago, Ignacio y Natalia, que me hacen feliz y a la vez me preocupan, porque cada día me sorprenden con su sabiduría. Perdonad por todo el tiempo que he empleado en la tesis y por ello no os he prestado toda la atención que querríais, seguro que puedo compensarlo.

A mis hermanos Rut, Paula, Ana y Eugenio, porque siempre están cuando los necesito y por supuesto, porque tenía que alcanzar a las doctoras que tengo por debajo.

A mis compañeras del Servicio de Farmacia, Marisol, Alicia y Miriam, porque gracias a ellas empecé este trabajo y durante este tiempo he tenido la oportunidad de conocerlas más, de formar un grupo de investigación de grandes ideas, a veces locuras, pero siempre con mucha ilusión. Gracias también por vuestra amistad.

A mi Jefa de Servicio, la Dra. Guadalupe Piñeiro, por el apoyo prestado y la confianza en todas las ideas que hemos ido desarrollando conjuntamente.

A la Dra. Maite Inaraja por lo mucho que he aprendido contigo en el Hospital Meixoeiro y porque de ahí salió el germen y la posibilidad de una tesis doctoral.

A la Dra. África González, por toda su ayuda, disponibilidad y espíritu crítico. Gracias también por tener la suerte de conocerte, por ser un modelo de mujer investigadora, con gran capacidad para el trabajo.

A la Unidad de Estadística del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo y en concreto a Cristina Martínez Reglero, por todo el apoyo estadístico realizado, siempre con mucha paciencia ante mis dudas y cambios y por todas las ideas y aportaciones realizadas durante todo este tiempo.

Al Servicio de Reumatología del CHUVI, en especial a los reumatólogos Dr. Francisco Maceiras y Dr. Rafael Melero, por toda la ayuda prestada en las entrevistas con los pacientes, una gran generosidad por su parte.

A Coral Mouriño, por su trabajo y colaboración con todo el grupo de investigación.

A Pablo Otero, porque fue el origen del proyecto de redes sociales que tantos buenos frutos ha dado y, con mucha probabilidad, seguirá dando en el futuro.

Gracias también a Andrea, que en esta última etapa de la tesis me ha ayudado muchísimo y me ha dado tranquilidad.

A todos mis compañeros del Servicio de Farmacia y en concreto a María Rodríguez por toda la ayuda prestada en la recolección de los datos. Gracias por vuestra colaboración en el día a día y por todo lo que de vosotros aprendo.

A todos los pacientes con artropatías inflamatorias crónicas que voluntariamente han contestado nuestras encuestas; sin ellos no se habría podido realizar este estudio.

A todos mis amigos, que siempre estáis ahí, por todo el cariño que me dais y la confianza que tenéis depositada en mí.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	7
ÍNDICE	10
ABREVIATURAS	17
RESUMEN	24
INTRODUCCIÓN	32
1.1. LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES COMO AGENTES TERAPÉUTICOS	33
1.2. LAS ARTROPATÍAS INFLAMATORIAS CRÓNICAS.....	36
1.2.1. ARTRITIS REUMATOIDE	36
1.2.1.1. Epidemiología de la artritis reumatoide	37
1.2.1.2. Etiopatogenia en la artritis reumatoide.....	37
1.2.1.2.1. Factores genéticos y epigenéticos.....	37
1.2.1.2.2. Factores ambientales	38
1.2.1.3. Principales manifestaciones clínicas de la artritis reumatoide.....	38
1.2.1.3.1. Signos y síntomas articulares.....	38
1.2.1.3.2. Manifestaciones extraarticulares	40
1.2.1.4. Diagnóstico de la artritis reumatoide	41
1.2.1.4.1 Criterios de clasificación de la artritis reumatoide de la American Rheumatism Association de 1987.....	41
1.2.1.4.2. Utilidad diagnóstica de las pruebas de laboratorio en la artritis reumatoide	42
1.2.1.5. Evolución y pronóstico de la artritis reumatoide.....	43
1.2.2. ESPONDILITIS ANQUILOSANTE.....	43
1.2.2.1 Epidemiología de la espondilitis anquilosante	43
1.2.2.2. Etiopatogenia de la espondilitis anquilosante.....	44
1.2.2.3. Manifestaciones clínicas de la espondilitis anquilosante	44
1.2.2.4. Diagnóstico de la espondilitis anquilosante	44
1.2.2.5. Evolución y pronóstico de la espondilitis anquilosante.....	45
1.2.3 ARTRITIS PSORIÁSICA	45

1.2.3.1. Epidemiología de la artritis psoriásica	46
1.2.3.2. Etiopatogenia de la artritis psoriásica.....	46
1.2.3.2.1. Factores genéticos hereditarios.....	46
1.2.3.2.2. Factores inmunológicos	46
1.2.3.2.3. Factores ambientales.....	47
1.2.3.3. Principales manifestaciones clínicas de la artritis psoriásica.....	47
1.2.3.4 Diagnóstico de la artritis psoriásica	48
1.2.3.5. Evolución y pronóstico de la artritis psoriásica.....	48
1.3. TRATAMIENTO DE LAS ARTROPATÍAS INFLAMATORIAS CRÓNICAS	49
1.3.1. FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LAS ARTROPATÍAS INFLAMATORIAS CRÓNICAS	49
1.3.1.1. Antiinflamatorios no esteroideos	49
1.3.1.2. Glucocorticoides.....	51
1.3.1.3. Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.....	53
1.3.1.3.1. Fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos tradicionales .54	
1.3.1.3.2. Fármacos modificadores de la enfermedad biológicos.....	55
1.3.1.3.2.1. Fármacos antagonistas del factor de necrosis tumoral- α	57
1.3.1.3.2.2. Terapias biológicas con otra diana terapéutica (no anti- $\text{TNF}\alpha$).....	62
1.3.1.3.3. Fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos dirigidos.....	64
1.3.1.3.4. Apremilast	64
1.3.2. MANEJO ACTUAL DE LA ARTRITIS REUMATOIDE	65
1.3.2.1. Manejo no farmacológico de la artritis reumatoide.....	65
1.3.2.2. Tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide	66
1.3.3. MANEJO ACTUAL DE LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE.....	67
1.3.3.1. Manejo no farmacológico de la espondilitis anquilosante	67
1.3.3.2. Tratamiento farmacológico de la espondilitis anquilosante.....	67
1.3.4. MANEJO ACTUAL DE LA ARTRITIS PSORIÁSICA	68
1.3.4.1. Manejo no farmacológico de la artritis psoriásica	68
1.3.4.2. Tratamiento farmacológico de la artritis psoriásica	68

1.4 ADHERENCIA TERAPÉUTICA	70
1.5. LAS REDES SOCIALES EN RELACIÓN CON LA SALUD	71
CAPÍTULO I: Estudio de las terapias biológicas en pacientes con artropatías inflamatorias crónicas en el “mundo real”	73
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	74
I.1.1 JUSTIFICACIÓN DE LA PRIMERA FASE DEL PROYECTO	75
I.1.2. HIPÓTESIS DE LA PRIMERA FASE DEL PROYECTO	79
I.1.3. OBJETIVOS DE LA PRIMERA FASE DEL PROYECTO	79
MATERIAL Y MÉTODOS	80
I.2.1 MATERIAL Y MÉTODOS DE LA PRIMERA FASE DEL PROYECTO: ESTUDIO OBSERVACIONAL, RETROSPECTIVO Y TRANSVERSAL	81
I.2.1.1. TIPO DE ESTUDIO	81
I.2.1.2. DURACIÓN DEL ESTUDIO	81
I.2.1.3. ÁMBITO DEL ESTUDIO	81
I.2.1.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	82
I.2.1.5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	83
I.2.1.6. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES	83
I.2.1.6.1. Variables socio- demográficas	83
I.2.1.6.2. Variables clínicas generales	83
I.2.1.6.3. Variables en relación con la enfermedad	84
I.2.1.6.4. Variables en relación con el tratamiento	84
I.2.1.6.5. Variables en relación con la evaluación de la adherencia a la terapia biológica	85
I.2.1.7. MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE LA ADHERENCIA Y DE LA PERSISTENCIA	85
I.2.1.8. VARIABLES RECOGIDAS EN LA ENTREVISTA PRESENCIAL A UN GRUPO DE PACIENTES	86
I.2.1.9. EFECTOS ADVERSOS EN RELACIÓN CON LA TERAPIA BIOLÓGICA	87
I.2.1.10. DEFINICIÓN DE LOS COSTES Y FUENTES DE INFORMACIÓN	88
I.2.1.10.1. Costes directos farmacológicos	88
I.2.1.10.2. Costes directos no farmacológicos	89
I.2.1.11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	89
I.2.1.12. ASPECTOS ÉTICOS DEL ESTUDIO	90
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	91

I.3.1.1. PERFIL DE LOS PACIENTES CON ARTROPATÍAS INFLAMATORIAS CRÓNICAS TRATADOS CON TERAPIAS BIOLÓGICAS	92
I.3.1.2. PATRÓN DE TRATAMIENTO DE LAS ARTROPATÍAS INFLAMATORIAS CRÓNICAS EN LOS PACIENTES CON TERAPIAS BIOLÓGICAS	96
I.3.1.3 ADHERENCIA A LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS.....	97
I.3.1.3.1. Adherencia medida según la ratio medio de posesión.....	98
I.3.1.3.2. Factores que influyen en la adherencia	98
I.3.1.3.3. Consecuencias de la no adherencia.....	101
I.3.1.3.4. Discusión sobre el análisis de la adherencia	101
I.3.1.4. PERSISTENCIA DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS.....	104
I.3.1.4.1. Análisis de la supervivencia	104
I.3.1.4.2. Análisis de causas de finalización de las terapias biológicas	108
I.3.1.4.3. Factores que pueden influir en la persistencia	108
I.3.1.4.4. Consecuencias de la no persistencia	111
I.3.1.4.5. Discusión sobre el análisis de persistencia.....	112
I.3.1.5. RESULTADOS DE LA ENCUESTA A PACIENTES CON ARTROPATÍAS INFLAMATORIAS CRÓNICAS y TERAPIAS BIOLÓGICAS	116
I.3.1.6. SEGURIDAD DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS	118
I.3.1.6.1. Análisis descriptivo de los efectos adversos atribuidos a las terapias biológicas.....	118
I.3.1.6.2. Factores que influyen en el desarrollo de efectos adversos.....	122
I.3.1.6.3. Consecuencias de los efectos adversos	125
I.3.1.6.4. Discusión sobre el análisis de seguridad de las terapias biológicas	127
I.3.1.7 RECURSOS SANITARIOS Y COSTES EN PACIENTES CON ARTROPATÍAS INFLAMATORIAS CRÓNICAS Y TERAPIAS BIOLÓGICAS.....	130
I.3.1.7.1. Ingresos hospitalarios: causas y factores	130
I.3.1.7.2. Visitas a urgencias hospitalarias	134
I.3.1.7.3. Análisis de los costes directos (farmacológicos y de recursos hospitalarios)	135
I.3.1.7.4. Factores predictivos de mayores costes directos	140
I.3.1.7.5. Discusión sobre el análisis de recursos sanitarios y coste de las terapias biológicas.....	144

CONCLUSIONES	149
CAPÍTULO II: Estudio de las terapias biológicas en pacientes con artropatías inflamatorias crónicas en las tecnologías 2.0	152
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	153
II.1.2. HIPÓTESIS DE LA SEGUNDA FASE DEL PROYECTO	154
II.1.3. OBJETIVOS DE LA SEGUNDA FASE DEL PROYECTO	154
MATERIAL Y MÉTODOS	156
II.2.1. MATERIAL Y MÉTODOS DE LA SEGUNDA FASE	157
II.2.2.1. TIPO DE ESTUDIO.....	157
II.2.2.2. DURACIÓN DEL ESTUDIO.....	157
II.2.2.3. MÉTODOS PARA LA DESCARGA DE LA INFORMACIÓN DESDE GOOGLE Y TWITTER	157
II.2.2.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN EMPLEADOS EN LAS BÚSQUEDAS	158
II.2.2.4.1. Análisis de Google	158
II.2.2.4.2. Análisis de Twitter	159
II.2.2.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	160
II.2.2.6 ASPECTOS ÉTICOS DEL ESTUDIO	160
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	161
II.3.1.1. ANÁLISIS DE LAS BÚSQUEDAS DE GOOGLE	162
II.3.1.1.1. Distribución geográfica	162
II.3.1.1.2. Búsquedas en el tiempo sobre enfermedades y terapias biológicas en Google.....	163
II.3.1.2. ANÁLISIS DE LOS MENSAJES DE TWITTER.....	164
II.3.1.2.1. Mensajes sobre enfermedades y terapias biológicas en Twitter	165
II.3.1.2.2. Contenido de los tuits.....	166
II.3.1.3. DISCUSIÓN SOBRE EL ANÁLISIS DE GOOGLE Y TWITTER.....	171
CONCLUSIONES	175
PUNTOS PRÁCTICOS.....	177
BIBLIOGRAFÍA	179
ANEXOS	204
ANEXO 1. FORMULARIO DE PETICIÓN DE TERAPIAS BIOLÓGICAS PARA ARTROPATÍAS INFLAMATORIAS CRÓNICAS EN LA EOXI VIGO	205

ANEXO 2. ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON. COMPONENTES Y PUNTUACIÓN.....	206
ANEXO 3. CAUSAS ESPECÍFICAS DE INGRESOS DE LOS PACIENTES CON ARTROPATÍAS INFLAMATORIAS CRÓNICAS DURANTE EL TIEMPO DE ESTUDIO.....	207
ANEXO 4. CAUSAS DE VISITA AL SERVICIO DE URGENCIAS HOSPITALARIAS DE LOS PACIENTES CON ARTROPATÍAS INFLAMATORIAS CRÓNICAS.....	209
ANEXO 5. DESCRIPCIÓN DE LOS COSTES FARMACOLÓGICOS Y LOS RECURSOS SANITARIOS CONSIDERADOS EN EL ANÁLISIS ECONÓMICO ..	212
ANEXO 6. “ADVERSE EFFECTS AND THEIR CONSEQUENCES IN PATIENTS WITH CHRONIC INFLAMMATORY ARTHROPATHIES IN TREATMENT WITH BIOLOGICAL THERAPY”	214
ANEXO 7. “CONTENT ANALYSIS OF TWITTER IN RELATION TO BIOLOGICAL TREATMENTS FOR CHRONIC INFLAMMATORY ARTHROPATHIES: AN EXPLORATORY STUDY”	216

ABREVIATURAS

AAS	Ácido acetilsalicílico
ABA	Abatacept
ACG	Arteritis de células gigantes
AcMos	Anticuerpos monoclonales
ACR	Colegio Americano de Reumatología (del inglés, <i>American College of Rheumatology</i>)
Acs	Anticuerpos
ADA	Adalimumab
ADN	Ácido desoxirribonucleico (del inglés, <i>deoxyribonucleic acid</i>)
AE	Espondilitis anquilosante (del inglés, de <i>Ankylosing spondylitis</i>)
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
Ag	Antígeno
AIC	Artropatías inflamatorias crónicas
AIJ	Artritis idiopática juvenil
AINEs	Antiinflamatorios no esteroideos
ALT	Alanino aminotransferasa
AMP	Adenosín monofosfato
Anti- TNF α	Anti-factor de necrosis tumoral α (del inglés, <i>anti tumoral necrosis factor</i>)
API	Interfaz de Programación de Aplicaciones (del inglés, <i>Application Programming Interface</i>)
a-PCC	Anti-péptidos cíclicos citrulinados
APs	Artritis psoriásica
AR	Artritis reumatoide

ARA	Asociación Americana de Reumatología (del inglés, <i>American Rheumatism Association</i>)
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
ASAS	Sociedad Internacional para la Evaluación de las Espondiloartropatías (del inglés, <i>Assessment of SpondyloArthritis International Society</i>)
ATC	Sistema de clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (del inglés, <i>Anatomical, Therapeutic, Chemical</i>)
BASDAI	Índice de Bath de la actividad de la espondilitis anquilosante (del inglés, <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>)
BIOBADASER	Registro Español de Acontecimientos Adversos de Terapias Biológicas en Enfermedades Reumáticas
BIOBADADERM	Registro Español de Terapias Biológicas en Psoriasis
CAFT	Comisión Autonómica de Farmacia y Terapéutica
CASPAR	Clasificación de la Artritis Psoriásica (del inglés, <i>Classification of Psoriatic Arthritis</i>)
CFT	Comité de Farmacia y Terapéutica
CHUVI	Complejo Hospitalario Universitario de Vigo
CIE- 9 MC	Clasificación Internacional de Enfermedades, Novena revisión, Modificación Clínica
Cl	Aclaramiento renal
cm	Centímetros
CMH	Complejo Mayor de Histocompatibilidad
COX	Ciclooxigenasa
CU	Colitis ulcerosa
d	Día

DAS	Índice de actividad de la enfermedad (del inglés, <i>Disease Activity Score</i>)
DC	Células dentríticas (del inglés, <i>dendritic cells</i>)
dL	Decilitros
EC	Enfermedad de Crohn
EA	Espondilitis anquilosante.
EOXI	Estructura Organizativa de Xestión Integrada
ERAP 1	Aminopeptidasa 1 de retículo endoplasmático
ETA	Etanercept.
EULAR	Liga Europea Contra el Reumatismo (del inglés, <i>European League Against Rheumatism</i>)
EVA	Escala visual analógica
FAME	Fármaco antirreumático modificador de la enfermedad.
FAME-b	Fármaco antirreumático modificador de la enfermedad biológico
FAME-c	Fármaco antirreumático modificador de la enfermedad convencional (sintético)
Fc	Fracción constante
FP	Formación Profesional
FR	Factor reumatoide
g	Gramo
GC	Glucocorticoides
GOL	Golimumab
GPS	Sistema de Posicionamiento Global (del inglés, <i>Global Positioning System</i>)

GWAS	Estudio de asociación del genoma completo (del inglés, <i>Genome-Wide Association Study</i>)
h	Horas
HAQ	Cuestionario para Valoración de la Salud (del inglés, <i>Health Assessment Questionnaire</i>)
Hb	Hemoglobina
HLA	Antígeno Humano Leucocitario (del inglés, <i>Human Leukocyte Antigen</i>)
IC	Intervalo de confianza
ICC	Insuficiencia cardíaca congestiva
IFP	Interfalángicas proximales
IFX	Infliximab
Ig G	Inmunoglobulina G
Ig M	Inmunoglobulina M
Igs	Inmunoglobulinas
IH	Insuficiencia hepática
IL	Interleucina
IM	Intramuscular
IR	Insuficiencia renal
IV	Intravenoso
JSON	Notación de Objeto de JavaScript (del inglés, <i>JavaScript Object Notation</i>)
JAK	Kinasa Janus
Km	Kilómetros

MCF	Metacarpofalángicas
mg	Miligramos
n.s.	No significativo
MTX	Metotrexato
NYHA	Asociación del Corazón de Nueva York (del inglés, <i>New York Heart Association</i>)
O	Oral
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds Ratio
PA	Artritis psoriásica (del inglés, <i>Psoriatic arthritis</i>)
PCR	Proteína C reactiva
PDE4	Fosfodiesterasa 4
PSO	Psoriasis
PVL	Precio Venta Laboratorio
QDA	Análisis Cualitativo de Datos (del inglés, <i>Qualitative Data Analysis</i>)
R	Rectal
RA	Artritis reumatoide (del inglés, <i>Rheumatoid arthritis</i>)
REH	Rehabilitación
REU	Reumatología
RI	Rango intercuartílico
RMP	Ratio Medio de Posesión
SC	Subcutáneo
SER	Sociedad Española de Reumatología

SPSS	Paquete estadístico para el análisis de las ciencias sociales (del inglés, <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>)
TB	Terapia biológica
TNF- α	Factor de necrosis tumoral α (del inglés, <i>necrosis tumoral factor</i>)
TOC	Tocilizumab
URG	Urgencias
VHB	Virus de Hepatitis B
VHC	Virus de Hepatitis C
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VSG	Velocidad de Sedimentación Globular
μ L	Microlitro

RESUMEN

La historia de las terapias biológicas (TB) comienza en el año 1975 tras la investigación de Milstein (Premio Nobel de Medicina en 1984) y Köhler, que desarrollan un método para aislar anticuerpos monoclonales (AcMos). En junio de 2000, se aprueba en la Unión Europea la primera TB para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR). Es el infliximab, anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino dirigido contra el factor de necrosis tumoral (TNF)- α . Desde esa fecha hasta hoy se han aprobado aproximadamente 20 TB para el tratamiento de las artropatías inflamatorias crónicas (AIC) como la AR, la espondilitis anquilosante (EA) y la artritis psoriásica (APs). Las TB han supuesto una importante mejoría en el pronóstico de las AIC y en la calidad de vida de estos pacientes. Por otra parte, la cronicidad de estas enfermedades y el coste elevado de las TB hace que tengan un alto impacto económico en los sistemas de salud. La inversión de dinero público en salud es positiva para toda la sociedad, pero los profesionales sanitarios somos responsables de velar por la eficiencia de esta inversión. Por ello, estamos obligados a conocer mejor los diferentes aspectos de estos tratamientos, como su seguridad, coste, etc.

Mucha de la información que tenemos sobre las TB proviene de los ensayos clínicos que se llevaron a cabo para poder aprobar estos fármacos. Estos ensayos se llevan a cabo en situaciones “ideales”, de acuerdo con criterios de inclusión y exclusión estrictos que dejan fuera a muchos pacientes, que suelen ser los que más se parecen a los pacientes que cada día vemos en nuestras consultas de Farmacia o Reumatología. En otras ocasiones, la información sobre las TB procede de los registros y, aunque útil, es limitada a una serie de variables específicas o con frecuencia se origina en contextos muy diferentes al de nuestra práctica clínica diaria.

Por todo ello, diseñamos nuestro estudio cuyos **principales objetivos** son: a) mejorar el conocimiento sobre el perfil de los pacientes con AIC que reciben TB y sobre distintos aspectos de estos tratamientos (adherencia/persistencia, seguridad, costes, etc.), particularmente en nuestro propio ámbito de práctica clínica diaria y b) conocer mejor la vivencia (inquietudes, necesidades y cuestiones) que los pacientes con AIC tienen de su enfermedad y sus tratamientos, tanto en nuestro ámbito como en Google y Twitter.

La mejoría del conocimiento sobre estos aspectos contribuirá con total seguridad a desarrollar estrategias de salud más apropiadas para los pacientes

con AIC que reciben TB, basadas específicamente en ese conocimiento generado.

MATERIAL Y MÉTODOS

Nuestro proyecto se divide en dos fases.

La **fase parte** es un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo, de carácter clínico y económico, sobre la situación de los pacientes con AIC tratados con TB en el "mundo real", es decir, en condiciones de práctica clínica habitual. Se incluyeron todos los pacientes con AR, EA y APs que, de enero de 2009 hasta diciembre de 2016, iniciaron una TB (abatacept, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, tocilizumab y ustekinumab) en el Servicio de Reumatología del Área Sanitaria de Vigo. Se recogieron variables sociodemográficas; relacionadas con la AIC y sus comorbilidades; datos de actividad de la enfermedad clínicos: *Disease Activity Score* (DAS 28) y *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) y analíticos (reactantes de fase aguda, hemoglobina); variables sobre el tratamiento con TB (fármacos concomitantes, persistencia, adherencia, número de líneas y efectos adversos) y variables sobre los recursos hospitalarios utilizados por estos pacientes (ingresos hospitalarios, visitas a urgencias, visitas a consultas externas de especializada, realización de pruebas diagnósticas y coste de las TB). Para la recogida de las variables se utilizó la historia clínica electrónica del hospital y los programas electrónicos de dispensación de medicamentos del Servicio de Farmacia. Además, realizamos una encuesta personalizada al subgrupo de pacientes que en el año 2014 estaban recibiendo TB, sobre aspectos de adherencia, facilidad de administración y seguridad.

La **segunda fase** es un estudio exploratorio en el que se realizó un análisis del contenido de Google en el período desde enero de 2004 hasta mayo de 2015 y de la red social Twitter durante un mes en el año 2015, en relación con la AR, EA, APs y todas las TB estudiadas. Para ello se diseñó un software adaptado que permitió programar la descarga de información de ambas fuentes. En el caso de Twitter, los datos fueron analizados y revisados uno a uno a través del programa QDA Miner Lite, que se utiliza para estudios cualitativos.

RESULTADOS

En la **primera fase de nuestro estudio**, analizamos 362 pacientes que recibieron 478 líneas de TB (mujeres en un 53.5% de los casos).

En relación con el **perfil de los pacientes con AIC y TB**, el 52,3% de las líneas de TB analizadas fueron de pacientes con AR (24,9% EA y 22,8% APs). Los pacientes con AR que reciben TB, en comparación con aquellos con EA y APs, tuvieron mayor edad media \pm DE (53,8 años \pm 13,9 *vs.* 42,6 \pm 12,2 y 47,6 \pm 12,1, respectivamente; $p < 0,001$) y fumaron menos (16,0% *vs.* 26,8% y 21,1% , respectivamente; $p = 0,01$). Los pacientes con AR también presentaron mayor comorbilidad, definida por un índice de Charlson > 10 , que aquellos con EA y APs (23,6% *vs.* 10% y 11%, respectivamente; $p < 0,001$).

Adalimumab y etanercept constituyeron respectivamente el 41% y el 29% de las líneas de TB que recibieron nuestros pacientes con AIC. El 97,8% de las primeras líneas de TB en nuestros pacientes con AIC son fármacos anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF α).

Con respecto al número de líneas de TB estudiadas, 276 (57,7%) fueron primeras líneas: 131 (47,5%), 77 (27,9%) y 68 (24,6%) en pacientes con AR, EA y APs, respectivamente. Los pacientes con AR tuvieron una mayor frecuencia de líneas sucesivas de TB: 119 (58,9%) frente a 42 (20,8%) en EA y 41 (20,3%) en APs ($p = 0,04$ para ambas comparaciones).

En los pacientes con AR, la primera línea de TB se asocia a metotrexate (MTX) con mayor frecuencia que la segunda línea y sucesivas: 123 (49,2%) pacientes *vs.* 63 (34,6%), respectivamente ($p = 0,002$). Asimismo, la primera línea de TB se asocia a glucocorticoides (GC) con menor frecuencia que la segunda línea y sucesivas: 157 (57,9%) pacientes *vs.* 128 (66,7%), respectivamente ($p = 0,035$).

En relación con la **adherencia a la TB** en nuestros pacientes con AIC, observamos que la adherencia media para el global de la muestra, medida según el ratio medio de posesión (RMP), fue del 0,89 \pm 0,16. Esta adherencia media a la TB fue similar para las tres AIC estudiadas: 0,90 \pm 0,17 en AR, 0,89 \pm 0,16 en EA y 0,89 \pm 0,15 en APs ($p = n.s.$).

En el análisis multivariante, observamos que no acudir a las consultas de Reumatología en la fecha prevista fue un factor predictor de mala adherencia a la TB con un odds ratio (OR) de 0,2 e intervalo de confianza (IC) 95%: 0,7- 0,9 ($p = 0,030$). También observamos que acudir con más frecuencia a la consulta de

Farmacía Hospitalaria resultó ser un factor predictivo de mayor adherencia a la TB con un OR de 1,2 e IC 95%: 1,1-1,3 ($p < 0,001$).

Cuando comparamos los pacientes con buena adherencia ($RMP \geq 0,8$) frente a aquellos con mala adherencia ($RMP < 0,8$), no observamos diferencias significativas en el número total de ingresos, de visitas al Servicio de Urgencias ni en el consumo del resto de recursos hospitalarios analizados.

En relación con la **supervivencia de la TB** en nuestros pacientes con AIC, observamos que la mediana es significativamente menor en los pacientes con AR que en aquellos con EA y APs: 1.094 días (IC 95%: 786-1.402) *vs.* 2.402 (IC 95%: 1.604-3.200) y 1.847 (IC 95%: 1.155-2.538), respectivamente ($p = 0,014$). También observamos para el total de la muestra una mediana de supervivencia significativamente mayor en las primeras líneas de TB que en las sucesivas: 1.945 días (IC 95%: 1523-2367) *vs.* 902 días (IC 95%: 646-1158), respectivamente ($p < 0,001$).

Las causas más frecuentes de finalización de la TB fueron los efectos adversos (34,9%) y el fallo secundario de la misma (29,2%).

Una supervivencia de la TB menor de 365 días se relacionó con un mayor número de ingresos por paciente y año de TB, media \pm DE: $0,22 \pm 0,35$ *vs.* $1,23 \pm 4,68$ ($p = 0,01$) y un mayor coste económico por paciente y año de TB, media \pm DE: $12.483,5 \pm 4.948,8$ *vs.* $19.525,3 \pm 24.483,6$ ($p < 0,001$) frente a una supervivencia de la TB mayor de 365 días.

En la primera fase del estudio, realizamos una **encuesta sobre su TB y los posibles problemas de adherencia, técnica de administración y efectos adversos** a 152 pacientes. El 50,7% de los pacientes fueron varones. La media \pm DE de edad fue de $49,6 \pm 13,6$ años y la media \pm DE de evolución de la enfermedad de $9,2 \pm 8,5$ años. Setenta y dos (47,4%) pacientes tenían AR, 37 (24,3%) EA y 43 (28,3%) tenían APs. Un total de 139 (91,4%) pacientes respondieron “nunca” cuando se les preguntó si tenían dificultades para acordarse de tomar la medicación. Estos pacientes, en comparación con los que se olvidaban “a veces” o “a menudo”, tenían mejor adherencia, con un RMP medio significativamente mayor: $0,9 \pm 0,1$ *vs.* $0,8 \pm 0,1$, respectivamente ($p = 0,03$).

Ciento ocho (72,0%) pacientes respondieron “no” a la pregunta de si tenían dificultad para administrarse la medicación y 77 (52,9%) pacientes

respondieron tener preocupación por los efectos adversos “a veces” o “a menudo”.

En relación con los **efectos adversos de la TB** en los pacientes con AIC, observamos una incidencia de 57 por cada 100 pacientes y año y una incidencia de efectos adversos graves de 4,8 por cada 100 pacientes y año. El efecto adverso más frecuente fue la infección bacteriana con una incidencia de 39,3 por cada 100 pacientes y año. El único factor de riesgo de efecto adverso grave fue el mayor número de comorbilidades (índice de Charlson >10) con una OR de 6,2 e IC 95%: 3,4-11,1 ($p < 0,001$).

Un 15% de los efectos adversos ocasionaron un ingreso hospitalario, lo que incrementó los costes en 351.054,5€ en el período de estudio. Por otra parte, 66 (43,1%) de los 153 ingresos de nuestros pacientes con AIC durante el período de estudio estuvieron relacionados con los efectos adversos de la TB, principalmente las infecciones. Una de cada 5 líneas de TB se asoció con al menos un ingreso hospitalario. La AR se asoció a un número anual de ingresos significativamente mayor que la EA y la APs: $0,58 \pm 2,96$ vs. $0,08 \pm 0,23$ y $0,20 \pm 0,72$, respectivamente ($p = 0,01$).

En el estudio multivariante, encontramos que los factores predictivos de ingreso en nuestros pacientes con AIC que reciben TB fueron tener una mayor comorbilidad, índice de Charlson ≥ 10 , con un OR de 7,99 (IC 95%: 3,71-17,22), $p < 0,001$; el tratamiento concomitante con MTX al inicio de la TB con un OR de 1,91 (IC 95%: 1,13-3,22), $p = 0,016$ y tener algún efecto adverso con un OR de 3,31 (IC 95%: 1,79-6,12), $p < 0,001$.

En relación con los **costes de las AIC en los pacientes que reciben TB**, observamos que los costes directos (de la TB y los recursos hospitalarios utilizados) que supusieron estas tres enfermedades durante los 8 años de estudio fueron de 13.788.166€. El coste de las TB supuso el 85% de esa cifra.

Los principales factores asociados a un mayor coste anual total fueron ser adherente a la TB con un incremento de 2.665,1€ (IC95%: 1.881,1-3.449,1 €) y sufrir algún ingreso hospitalario con un incremento de 1.816,0€ (IC95%: 1.224,9-2.407,1). Los principales factores asociados a un menor coste anual total fueron la administración de la TB fuera del hospital de día, que supuso una disminución del coste anual de -1.877,9€ (IC95%: -3.029,5--726,3), la optimización de la TB con una reducción de -1.400,3€ (IC95%: -1.896,3--

904,2) y el tratamiento con fármacos anti-TNF- α (frente a los no anti-TNF- α) con una reducción de -876,9€ (IC 95%: -1.713,5--30,4).

En la **segunda fase de nuestro estudio**, se recogieron 88.900 búsquedas en Google con las palabras claves de las enfermedades y de las TB. En Twitter, se analizaron 25.441 tuits que contenían las palabras claves de las AIC o de las TB.

Respecto al **análisis del contenido de Google**, observamos que las búsquedas sobre las AIC y sus TB son más frecuentemente realizadas en idioma inglés en comparación con el idioma español y que la AR es la enfermedad más citada de las analizadas en nuestro estudio. Asimismo, encontramos dos picos de búsquedas a lo largo del período analizado: en octubre de 2004 con búsquedas sobre “infliximab” y en junio de 2008, con un pico de búsquedas sobre “etanercept”.

Respecto al **análisis del contenido de Twitter**, destacamos la observación de que las principales áreas de interés de los pacientes sobre las AIC están relacionadas con recomendaciones no farmacológicas (terapias alternativas, nutrición y ejercicio).

El aspecto en relación con la TB que más preocupa a los pacientes en Twitter es su seguridad, especialmente los “efectos adversos relacionados con la administración”, “la infusión del fármaco” y la “autoadministración”. Este resultado se corresponde con los datos sobre efectos adversos obtenidos en la encuesta a los pacientes citados anteriormente, según los cuales más de la mitad de nuestros pacientes “a veces” o “a menudo” tuvieron preocupación por los efectos adversos de la TB.

CONCLUSIONES

Entre los pacientes con AIC y TB, los que tienen AR son más “frágiles” (mayor edad y más comorbilidad) que los que tienen EA y APs. Esto justifica un cuidado más estrecho de este tipo de pacientes.

La adherencia a la TB de nuestros pacientes es buena y similar para las tres AIC estudiadas. El buen cumplimiento de las visitas a las consultas de Farmacia y Reumatología se asocia con una mayor adherencia a la TB. Debemos hacer saber esto a nuestros pacientes e incentivarlos para que colaboren en el buen seguimiento por los especialistas implicados en su cuidado.

La supervivencia de la TB en nuestros pacientes con AR es menor que la de los pacientes con EA y APs. En nuestros pacientes con AIC y TB, las infecciones, particularmente las bacterianas, son los efectos adversos más frecuentes y la causa más frecuente de ingreso. Los pacientes con AR ingresan más que aquellos con EA y APs. La mayor comorbilidad (índice de Charlson >10) fue el único factor de riesgo de efecto adverso grave y el principal factor de riesgo de ingreso hospitalario, junto al tratamiento concomitante con MTX. Los ingresos hospitalarios suponen un uso de recursos hospitalarios que ocasiona un incremento significativo de los costes. La prevención y el tratamiento temprano de las comorbilidades es una prioridad en el cuidado de los pacientes con AIC y TB. Las estrategias de prevención de las infecciones (medidas higiénicas, vacunaciones) han de ser potenciadas al máximo, principalmente en pacientes con AR, con mayor número de comorbilidades y en aquellos que reciben tratamiento concomitante con MTX. Además de en una mejoría del pronóstico de nuestros pacientes con AIC y TB, esto redundará en una reducción del gasto sanitario.

El análisis del contenido de Twitter en relación con las AIC y su TB revela que las principales áreas de interés de los pacientes sobre estas enfermedades están relacionadas con temas que no siempre se tratan en las consultas hospitalarias como son recomendaciones no farmacológicas: las “terapias alternativas”, la “nutrición” y el “ejercicio”. El análisis del contenido de Twitter revela que el tema en relación con la TB que más preocupa a los pacientes es su seguridad, especialmente los “efectos adversos relacionados con la administración”, la “infusión del fármaco” y la “autoadministración”. Esto concuerda con la respuesta de nuestros pacientes a la encuesta realizada, según la cual más de la mitad de ellos “a veces” o “a menudo” tuvieron preocupación por los efectos adversos de la TB. En consecuencia, está justificado ofrecer una mayor información desde la consulta médica o farmacéutica sobre los citados temas, detectados como los de mayor interés de los pacientes en relación con las AIC y su TB. Ello sería de gran ayuda para la mejora de diferentes aspectos del tratamiento integral de las AIC así como de la administración de las TB a estos pacientes.

INTRODUCCIÓN

1.1. LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES COMO AGENTES TERAPÉUTICOS

La historia de las terapias biológicas (TB) comienza en 1975 (Köhler G., *et al.*, 1975) cuando los Dres. César Milstein y George Köhler, ambos Premio Nobel de Medicina en 1984, desarrollaron un método para obtener una célula híbrida (o hibridoma), con capacidad inmortal y secretora de grandes cantidades de un único tipo de anticuerpo (Ac), conocido como anticuerpo monoclonal (AcMo). Esta técnica permite asegurar una producción de anticuerpos específicos frente a una diana seleccionada, a partir de un único clon inmortal de células productoras de Acs. La primera evidencia sobre el uso de estos Acs en terapia se remonta a 1980 cuando fueron utilizados Acs de ratón en un paciente con linfoma (Miller RA. *et al.*, 1982). Rápidamente su uso se expandió a otras aplicaciones, tanto diagnósticas (ha revolucionado las técnicas de diagnóstico médico), como de purificación de compuestos (factor VIII para hemofílicos, interferón, ...), y sobre todo de tratamiento (Berger M. *et al.*, 2002).

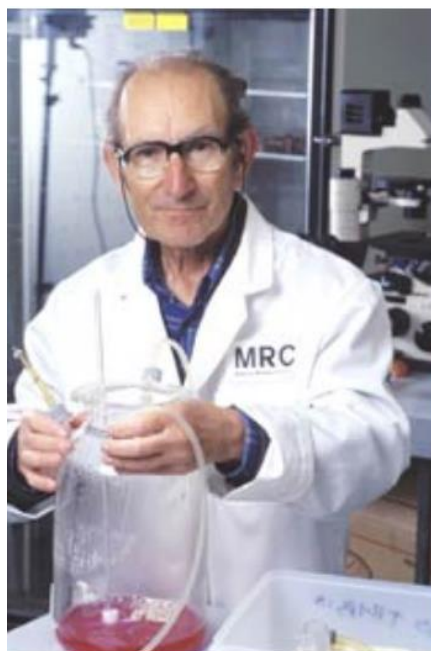


Figura 1. César Milstein, Premio Nobel de Medicina en el año 1984 por la técnica de generación de anticuerpos monoclonales. Fallecido en 2002. Foto tomada de <https://www.inmunologia.org/Upload/Documents/1/1/9/1190.pdf>, 27 de octubre 2018.

La obtención tradicional de AcMos se realiza a través de la inmunización repetida de un animal (generalmente, ratón o rata) con un antígeno (Ag)

específico o con una mezcla antigénica, de forma que produzca una respuesta inmunitaria. De esta manera, se producen linfocitos B específicos frente al Ag de interés. La incorporación de mutaciones en los genes de las inmunoglobulinas (Igs) de los linfocitos B activados por el mecanismo de hipermutación somática permite una maduración de la respuesta inmune tras sucesivas inmunizaciones y la generación de linfocitos B con Acs que reconocen el Ag con mayor afinidad (Neuberger MS. *et al.*, 2002). Tras la inmunización, los linfocitos B procedentes de bazo o de otros órganos linfoides, son fusionados con células de mieloma (defectivas en un enzima e incapaces de secretar anticuerpos) para obtener los hibridomas. Después de un proceso de selección en medio de cultivo, las células productoras del Ac de interés se individualizan y pueden ser mantenidas en cultivo o conservadas congeladas durante largos períodos de tiempo.

Los primeros AcMos que se desarrollaron para terapia eran de origen murino, pero pronto comenzaron a detectarse problemas en los pacientes que los recibían. Al ser moléculas grandes, con secuencias diferentes a los Ac propios humanos y tener un patrón de glicosilación también diferente, los pacientes que recibían esta terapia los reconocían como elementos extraños. Esto, junto a su vida media corta y el desarrollo de resistencias debido a pequeños cambios en sus aminoácidos, ha limitado el uso de los AcMos murinos (Elbakri A. *et al.*, 2010).

La solución sería obtener Ac totalmente humanos, lo que disminuiría la respuesta inmunitaria frente a ellos. No obstante, la producción de Acs totalmente humanos, que podrían reducir la inmunogenicidad, ha resultado más difícil de lo que se creía en un primer momento (Mompó SM. *et al.*, 2014). El desarrollo de Acs quiméricos (Hoogenboom HT. *et al.*, 1992), resultado de la fusión de dominios variables murinos con regiones constantes de las cadenas pesada y ligera humanas, y la humanización (Gorman SD. *et al.*, 1990), donde sólo las regiones hipervariables son de origen murino, son dos métodos utilizados para disminuir la antigenicidad y mantener la afinidad y especificidad de unión del Ac original, contribuyendo a resolver en parte el problema de la interacción de los Acs con el sistema inmune. Aunque la mayoría de los AcMos actualmente comercializados son humanizados, no están exentos de complicaciones y efectos adversos graves y por ello se sigue intentando la

creación de AcMos totalmente humanos. Una de las soluciones fue la producción de AcMos recombinantes a través de levaduras o virus (Clackson T. *et al.*, 1991) o el diseño de AcMos a través de la inmunización de animales transgénicos (Lonber N. *et al.*, 2008), inmunodeficientes que reciben células hematopoyéticas humanas (Kamel-Reid S. *et al.*, 1991) o técnicas complejas de ingeniería genética (revisado en Lonberg N. 2008).

Muchas empresas se han interesado en los últimos años y actualmente existen ya aprobados por las agencias reguladoras varios AcMos totalmente humanos y hay una larga lista en distintas fases de ensayos clínicos, que se pueden consultar en la página: <https://clinicaltrials.gov/>.

Algunos de los problemas, como la vida media corta de estos AcMos, han sido solucionados a través de varios mecanismos como la degradación proteolítica y la glicosilación, creando moléculas recombinantes o fusionadas con polietilenglicol (Nesbitt A. *et al.*, 2007; Ternant T. *et al.*, 2005).

La importancia de los AcMos ha llevado a considerar al Dr. Milstein como el padre de la Inmunología moderna y a la Academia Sueca a reconocer en 2018 a 3 inmunólogos con el Premio Nobel (2 de ellos de Medicina y 1 de Química). Los Dres. Allison y Honjo han contribuido al descubrimiento del papel inhibidor de las moléculas CTLA-4 y PD1, respectivamente, cuyo bloqueo con AcMos permite desinhibir la actividad linfocitaria. El Dr. Sir G. Winter desarrolló fagos recombinantes modificados con secuencias de Ac, lo que llevó a iniciar nuevas metodologías de ingeniería genética para permitir el desarrollo del primer Ac totalmente humano.

Tradicionalmente, las enfermedades reumáticas han sido tratadas mediante terapias inmunosupresoras no específicas para una diana del sistema inmune, como son los glucocorticoides (GC) o el metotrexate (MTX) y la leflunomida. Sin embargo, el estudio básico de las enfermedades inflamatorias crónicas ha sido crucial para la identificación del papel que juega el sistema inmunitario en estas patologías, incluyendo los componentes celulares y humorales implicados en ellas. Uno de los mejores ejemplos ha sido el conocimiento de las citocinas pro-inflamatorias, demostrándose que sirven como dianas terapéuticas, tales como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), la interleucina (IL)-1 o la IL-6;

también los factores moduladores de la activación de células T (CTLA-4) y de moléculas que participan en la activación, diferenciación y maduración de las células B (Conti F. et al., 2013).

Hace ya más de 20 años desde que se introdujo el uso de los AcMos dirigidos a las dianas anteriormente mencionadas, lo que se conoce de forma genérica como TB. Desde entonces, se han incorporado nuevos AcMos, proteínas de fusión y nuevos fármacos, lo que está permitiendo un mejor control de las enfermedades. Dichos medicamentos han revolucionado el manejo de las enfermedades autoinmunes, en concreto de las enfermedades reumatológicas, y de casos resistentes a las terapias tradicionales (Conti F. *et al.*, 2013).

1.2. LAS ARTROPATÍAS INFLAMATORIAS CRÓNICAS

Las artropatías inflamatorias crónicas (AIC) son enfermedades reumatológicas que cursan con inflamación articular (periférica o axial) de curso prolongado. Las principales manifestaciones clínicas de las AIC son el dolor, la rigidez y la limitación funcional. La progresión de la AIC se acompaña de un daño estructural irreversible que, junto con el dolor y la discapacidad, puede llevar al paciente a reducir su capacidad de realizar actividades cotidianas básicas y su interrelación social. Las enfermedades reumáticas son la primera causa de morbilidad en la población general dentro del grupo de las enfermedades crónicas (Batlle Gualda E., 2014).

La artritis reumatoide (AR), la espondilitis anquilosante (EA) y la artritis psoriásica (APs) son las principales AIC. En todas ellas, el principal órgano diana es el tejido sinovial, que forma parte del interior de las articulaciones, de la vaina de muchos tendones y de las bolsas sinoviales. A continuación, se revisan las principales características clínico-epidemiológicas y diagnósticas estas tres enfermedades reumatológicas.

1.2.1. ARTRITIS REUMATOIDE

La AR es una enfermedad inflamatoria poliarticular crónica y sistémica que afecta a numerosas articulaciones, principalmente a las muñecas y articulaciones de las manos, y con frecuencia a los órganos internos. La inflamación articular persistente ocasiona el daño estructural irreversible, que

comienza ya en los dos primeros años de la enfermedad y progresa posteriormente de manera lineal (Rindfleisch JA. *et al.*, 2005).

1.2.1.1. Epidemiología de la artritis reumatoide

La prevalencia de la AR oscila a nivel mundial en un rango de 0,2-1% de la población general (Cross M. *et al.*, 2014). Esta prevalencia es mayor en las mujeres que en los hombres (ratio aproximado: 3/1). En España, la prevalencia estimada es de 0,5% (Intervalo de confianza [IC] 95%: 0,2-0,8%), siendo en mujeres del 0,6% (IC 95%: 0,2-1,2%) según los datos del Estudio EPISER 2000 y 2016 (Carmona L. *et al.*, 2002 y Seoane-Mato D. *et al.*, 2017). Este estudio describió una prevalencia menor en las zonas rurales que en las urbanas (0,25% *vs.* 0,60%, respectivamente). La incidencia de AR en España según el estudio SERAP (Carbonell, J. *et al.*, 2008), realizado entre los años 2002-2006, es de 8,3 casos por 100.000 habitantes >16 años (IC 95%: 7,5-9,2). En las mujeres, la incidencia es de 11,3 casos por 100.000 habitantes (IC 95%: 10,0-12,8) y en los varones de 5,2 casos por 100.000 habitantes (IC 95%: 4,3-6,3).

1.2.1.2. Etiopatogenia en la artritis reumatoide

El inicio de la AR puede deberse a una combinación de factores genéticos y ambientales (Batlle Gualda E. *et al.*, 2014 y Sherine E. *et al.*, 2018).

1.2.1.2.1. Factores genéticos y epigenéticos

El patrón genético tiene un claro papel en la susceptibilidad y gravedad en la AR (Rego-Pérez I. *et al.*, 2009). Los factores genéticos contribuyen entre un 53 y un 65% al riesgo de padecer AR (MacGregor AJ. *et al.*, 2000). Otros estudios, en cambio, consideran que los factores ambientales pueden jugar un mayor papel y la herencia genética contribuir sólo en un 21% (Sparks JA. *et al.*, 2014).

Los genes más frecuentemente relacionados con la AR son los del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase II, en concreto el Ag humano leucocitario (HLA) DRB. Además, existen más de 100 diferentes polimorfismos genéticos asociados con la AR. Otros genes candidatos son aquellos que codifican para diversas citocinas como el TNF- α y la IL-1, los cuales son mediadores en la inflamación y desarrollan su papel tanto en la fisiopatología de

la inflamación articular como en la destrucción que tiene lugar en la AR (Okada Y. *et al.*, 2014).

1.2.1.2.2. Factores ambientales

El hábito tabáquico es un factor de riesgo muy importante para desarrollar AR, pudiendo aumentar la susceptibilidad a la enfermedad hasta 20-40 veces (Karlson EW. *et al.*, 1999). Además, fumar puede también acrecentar la gravedad de la enfermedad (Saag KJ. *et al.*, 1997).

El consumo de alcohol, si es moderado, podría reducir el riesgo de desarrollar AR (Lin Z. *et al.*, 2014).

La obesidad también puede jugar un papel en el desarrollo de AR (Crowson CS. *et al.*, 2013): un estudio realizado entre 1980 y 2007 mostró relación entre una historia de obesidad y un aumento significativo del riesgo de AR, con un odds ratio (OR) de 1,24 (IC95%: 1,01-1,53).

La exposición ambiental a polvo y fibra puede aumentar el riesgo de AR (Khuder SA. *et al.*, 2002), de manera que la exposición a sílice aumenta de forma independiente el riesgo de desarrollar AR con un riesgo relativo de 3,43 (IC 95%: 2,25-5,22).

Clásicamente, se han implicado distintos agentes infecciosos en la génesis de esta enfermedad. Actualmente, continúa en estudio el posible papel de las infecciones víricas como factor de riesgo de padecer AR. Aunque no se ha demostrado claramente el papel de las infecciones bacterianas como causa de esta enfermedad, en concreto la enfermedad periodontal (producida por *Porphyromonas gingivalis*) ha sido asociada con AR (Mercado FB. *et al.*, 2001).

1.2.1.3. Principales manifestaciones clínicas de la artritis reumatoide

1.2.1.3.1. Signos y síntomas articulares

La AR afecta preferentemente a las articulaciones de forma simétrica, pero también puede afectar los órganos internos y por ello se considera una enfermedad sistémica. Las manifestaciones clínicas más comunes de la AR son

el dolor articular de tipo inflamatorio que se exagera con el reposo, la rigidez articular y la inflamación articular (Ballina-García FJ., 2014).

La AR suele presentarse como una poliartritis simétrica, pudiendo afectar prácticamente a cualquier articulación del organismo si bien el compromiso de interfalángicas distales de manos es excepcional. Las muñecas y las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales de las manos son las más frecuentemente afectadas, pudiendo producirse deformidades graves en fases avanzadas, como los dedos en ojal (*boutonnière*), en cuello de cisne (*swan neck*), pulgar en Z y la desviación o ráfaga cubital. En la Figura 2 se observa una mano con deformidades típicas de la AR.



Figura 2. Castañeda S. (2014). Ilustración de la desviación cubital de los dedos 3º, 4º y 5º y tumefacción de metacarpofalángicas. Recuperado de *Manual SER enfermedades reumáticas*.

Aunque lo más común es el compromiso articular periférico, la columna vertebral puede también estar afectada, principalmente la articulación atlo-axoidea, que en ocasiones se subluxa, produciendo compresión medular.

El empleo de las TB ha contribuido claramente a evitar la aparición de secuelas de la AR, por lo que las complicaciones anteriormente mencionadas son mucho menos comunes en la actualidad que antes del inicio del empleo de dichos fármacos.

1.2.1.3.2 Manifestaciones extraarticulares

Los síntomas y signos sistémicos más frecuentes son la fiebre, la pérdida de peso y la fatiga, que, con frecuencia, aparecen antes que las manifestaciones articulares. La fatiga es de origen multifactorial (dolor, problemas de sueño, función cognitiva y factores sociales) y no se ha relacionado con la inflamación (Ballina-García FJ., 2014 y Turesson C., 2016).

La manifestación extraarticular más frecuente de la AR es la cutánea, con lesiones específicas e inespecíficas (Cobo-Ibáñez T. *et al.*, 2014 [1]).

Las manifestaciones oculares se producen en un 20-35% de los pacientes, siendo la queratoconjuntivitis seca la más frecuente. Los pacientes con AR pueden desarrollar síndrome de Sjögren, escleritis y cataratas en una proporción mayor que la población general (Pato-Cour E., 2014).

Las complicaciones respiratorias incluyen la pleuritis que puede afectar al 50% de los pacientes, los nódulos parenquimatosos que son asintomáticos y se desarrollan en pacientes seropositivos con nódulos en otras localizaciones y la enfermedad intersticial pulmonar que puede afectar hasta al 19% de los pacientes. El uso de MTX y fármacos anti-factor de necrosis tumoral α (anti-TNF- α) ha sido relacionado con el desarrollo de la enfermedad intersticial pulmonar (Makol A. *et al.*, 2012).

En general, los pacientes con AR tienen un mayor riesgo de eventos cardiovasculares debido a un aumento de arteriosclerosis. La mortalidad debido a esta causa en pacientes con AR llega a ser un 50% mayor que en la población general (England BR. *et al.*, 2018).

La afectación del sistema nervioso central es poco frecuente en la AR, siendo el síndrome de túnel carpiano la manifestación del sistema nervioso periférico más común (Rindfleisch JA. *et al.*, 2005).

En general, los linfomas pueden ser hasta 2-3 veces más frecuentes en pacientes con AR (Hellgren K. *et al.*, 2010).

1.2.1.4. Diagnóstico de la artritis reumatoide

El diagnóstico de la AR se basa en la historia clínica, un examen físico completo, las pruebas de laboratorio, estudios radiológicos y la exclusión de otros diagnósticos (Alperi-López M., 2014).

1.2.1.4.1 Criterios de clasificación de la artritis reumatoide de la American Rheumatism Association de 1987

En el año 1987, la *American Rheumatism Association* (ARA) (Arnett FC. *et al*, 1988) desarrolló un grupo de criterios (Tabla 1) con el objetivo de diferenciar entre pacientes con AR frente a aquellos con otras artropatías inflamatorias de curso similar.

Tabla 1. Criterios de la ARA (1987) para la clasificación de la artritis reumatoide.

CRITERIO	DEFINICIÓN
1. Rigidez matutina	Rigidez matutina de al menos 1 hora de duración
2. Artritis de 3 o más áreas articulares	Al menos 3 áreas articulares presentan simultáneamente tumefacción de partes blandas o derrame observado por un médico
3. Artritis de las articulaciones de las manos	Tumefacción en al menos una de las siguientes articulaciones: muñeca, MCP o IFP
4. Artritis simétrica	Afectación simultánea de las mismas áreas articulares en los dos lados del cuerpo
5. Nódulos reumatoides	Nódulos subcutáneos sobre prominencias óseas o superficies extensoras o en regiones yuxtaarticulares observadas por un médico
6. FR sérico	Demostración de aumento anormal del FR sérico
7. Cambios radiológicos	Cambios típicos de AR en la radiografía de muñecas y manos, que deben incluir erosiones u osteoporosis localizada en las articulaciones afectadas

AR: artritis reumatoide; ARA: *American Rheumatism Association*; FR: factor reumatoide; IFP: interfalángicas proximales; MCF: metacarpofalángicas

Estos criterios son un método preciso para la clasificación de la AR con una sensibilidad entre 77 y 95% y una especificidad entre 85 y 98%.

Con propósito de clasificación, un paciente presenta AR si cumple al menos 4 de los 7 criterios. Los criterios 1 a 4 deben estar presentes durante al menos 6 semanas.

1.2.1.4.2. Utilidad diagnóstica de las pruebas de laboratorio en la artritis reumatoide

Las principales pruebas de laboratorio que se solicitan en el manejo de los pacientes con AR son (Guía de práctica clínica para el manejo de la artritis reumatoide en España, 2011):

- **Reactantes de fase aguda:** en fases activas de la enfermedad se suelen elevar la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR), aunque esto no es específico de la AR.
- **Hemograma:** los pacientes con AR con frecuencia tienen anemia normocrómica o hipocrómica y normocítica. Generalmente es leve, y la hemoglobina no desciende por debajo de 10 g/dl. El hierro puede estar bajo y la ferritina alta como respuesta a la inflamación.
- **Factor reumatoide (FR):** son anticuerpos (frecuentemente de isotipo Ig M) dirigidos frente a la fracción constante (Fc) de las IgG. No es específico de la AR y puede aparecer en otras enfermedades autoinmunes o infecciosas. Sin embargo, el FR tiene un valor pronóstico pues las AR seropositivas tienen un curso clínico más desfavorable.
- **Acs anti-péptidos cíclicos citrulinados (a-PCC):** se hallan en un 60-70% de los pacientes con AR y es raro encontrarlos en otras enfermedades autoinmunes. La citrulinación es un proceso fisiológico mediante el cual los residuos de arginina de una proteína son eliminados mediante la enzima peptidil arginin deiminasa.
- **Estudio de líquido sinovial:** en condiciones normales, el líquido sinovial es escaso, amarillo pálido y transparente. El estudio del líquido sinovial revela un exudado inflamatorio con recuento leucocitario de entre 2.000 y 50.000 células/ μ L, predominantemente polimorfonucleares. Es útil para el diagnóstico diferencial con artropatías no inflamatorias, artritis séptica y artritis microcristalinas.

El FR y los Acs a-PCC, sobre todo en títulos altos, son los parámetros que presentan una mayor utilidad diagnóstica y pronóstica en la AR de inicio reciente.

1.2.1.5. Evolución y pronóstico de la artritis reumatoide

Se han identificado varios factores, además del FR y los Acs a-PCC, cuya presencia en fases iniciales se asocia con una peor evolución de la AR: hábito tabáquico, actividad alta de la enfermedad, aparición precoz de erosiones en las radiografías, alto grado de discapacidad y reactantes de fase aguda elevados. La presencia de estos factores justificaría un tratamiento inicial más agresivo de la enfermedad (Balsa-Criado A., 2014 y Saag KG. *et al.*, 2008).

La AR es una enfermedad grave que disminuye la esperanza de vida entre 3 y 12 años (Friedewald VE. *et al.*, 2010) y conlleva un aumento del riesgo de mortalidad frente a población general (Toledano E. *et al.*, 2012). Sin embargo, un estudio reciente ha detectado una reducción de la mortalidad en pacientes con AR diagnosticados a partir del año 2000, en posible relación con una disminución del número de eventos cardiovasculares y enfermedades malignas, debido al mejor manejo terapéutico y control de la enfermedad (Lacaille D. *et al.*, 2017).

1.2.2. ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

La EA es una enfermedad reumática inflamatoria crónica que afecta principalmente a las articulaciones sacroilíacas y a la columna vertebral. Representa un subgrupo dentro de las enfermedades denominadas espondiloartropatías (Collantes-Estévez E., 2014).

1.2.2.1 Epidemiología de la espondilitis anquilosante

La prevalencia de la EA está entre 0,1% y 2,5% de la población y la incidencia entre 0,84 y 77 casos por cada 100.000 habitantes y año. En Europa, se estima que entre 1,30 y 1,56 millones de personas pueden tener EA. En España, la incidencia anual de la EA es de 7,2 casos por cada 100.000 habitantes (IC95%: 2,7-19). La enfermedad es de 2 a 5 veces más común en hombres que en mujeres. La edad media de inicio de la EA está entre los 24 y los 26 años. En el caso de que el inicio sea en pacientes mayores de 45 años, suele haber peor respuesta a los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y mayor afectación sistémica (Grupo ESPOGUA, 2009).

1.2.2.2. Etiopatogenia de la espondilitis anquilosante

Se desconoce la causa exacta de la EA, aunque los factores genéticos parecen responsables de un 90% de susceptibilidad. Es una enfermedad ligada a factores genéticos con carácter poligénico. El 90% de los pacientes con EA son positivos para el Ag HLA-B27. Este Ag es el mayor factor de susceptibilidad genética de la EA. Además, otros genes del CMH, como B60 y DRB10101 participan en el incremento del riesgo de desarrollo de EA. El gen ERAP1 (aminopeptidasa 1 de retículo endoplasmático) contribuye en un 26% al riesgo de desarrollo de la EA (Collantes-Estévez E., 2014 y Reveille JD. *et al.*, 2012). El gen del receptor de la IL-23 juega un papel relevante en la EA y en otras enfermedades relacionadas como la psoriasis (PSO), la enfermedad de Crohn (EC) o la colitis ulcerosa (CU) (Tam LS. *et al.*, 2010).

1.2.2.3. Manifestaciones clínicas de la espondilitis anquilosante

La EA afecta fundamentalmente al esqueleto axial, produciendo rigidez y dolor raquídeo de tipo inflamatorio y dolor sacroilíaco, localizado en el tercio superior de la nalga e irradiado a la cara posterior del muslo hasta la rodilla (Collantes-Estévez E., 2014). La afectación articular periférica es menos frecuente y afecta sobre todo a grandes articulaciones y a articulaciones de los miembros inferiores. La artritis de cadera puede requerir el recambio protésico hasta en el 30% de los pacientes. La dactilitis o “dedo en salchicha” es también una manifestación clínica característica de los pacientes con EA y afectación periférica así como las entesopatías producidas por inflamación de las inserciones tendinosas.

En cuanto a las manifestaciones extraarticulares, la EA tiene también expresión clínica fuera del aparato locomotor como uveítis (25% de los pacientes), enfermedad inflamatoria intestinal (10-20%), lesiones cutáneas de tipo psoriásico o, con menor frecuencia, trastornos cardiovasculares como bloqueo cardíaco o insuficiencia aórtica.

1.2.2.4. Diagnóstico de la espondilitis anquilosante

El diagnóstico de la EA se basa en la anamnesis, la exploración física y estudios radiográficos.

Los criterios de diagnóstico de EA más utilizados son los criterios de Nueva York modificados (McVeigh CM. et al., 2006), que se recogen en la Tabla 2.

Tabla 2. Criterios modificados de Nueva York para el diagnóstico de espondilitis anquilosante

CRITERIOS CLÍNICOS
<ol style="list-style-type: none"> 1. Dolor lumbar y rigidez de más de 3 meses de duración, que mejoran con el ejercicio y no se alivian con el reposo 2. Limitación de movimientos de la columna lumbar en los planos sagital y frontal 3. Limitación de la expansión torácica con respecto a los valores normales corregidos por edad y sexo*
CRITERIOS RADIOLÓGICOS
Sacroilítis bilateral de al menos grado 2 o unilateral de grado 3-4
Se considera una EA definida si el criterio radiológico se asocia como mínimo a uno de los criterios clínicos
Se considera un EA probable cuando existen los tres criterios clínicos sin el criterio radiológico o el criterio radiológico sin ningún criterio clínico

*<2,5 cm, EA; espondilitis anquilosante.

1.2.2.5. Evolución y pronóstico de la espondilitis anquilosante

La EA evoluciona en forma de brotes hasta que se instaura el cuadro crónico con sintomatología musculoesquelética y extraarticular. En la EA existe una gran diversidad de expresiones clínicas con diferentes grados de agresividad. La edad de comienzo <16 años, una afectación precoz de cadera, la limitación precoz de la movilidad lumbar, la presencia de oligoartritis, la aparición de dactilitis, el mantenimiento de valores elevados de VSG y la efectividad escasa de los AINEs son factores asociados a un peor pronóstico (Collantes-Estévez E., 2014).

El pronóstico de los pacientes con EA es variable, desde formas silentes que sólo cursan con dolor por brotes de corta duración, hasta formas anquilosantes más graves. En general, la enfermedad es menos grave en las mujeres (Collantes-Estévez E., 2014 y Rusman T. *et al.*, 2018).

1.2.3 ARTRITIS PSORIÁSICA

La APs es una artropatía inflamatoria habitualmente seronegativa asociada a psoriasis cutánea. En general, la APs se asocia con HLA-B27, HLA-B38 y HLA-B39 (Grupo ESPOGUIA, 2009).

1.2.3.1. Epidemiología de la artritis psoriásica

Las estimaciones sobre prevalencia e incidencia de la APs varían en función de la zona geográfica y los distintos países. En general, la PSO afecta a un 3,2% de la población general y casi un tercio de los pacientes con PSO tienen artritis (Burden AD. *et al.*, 2010), con lo que la prevalencia aproximada de APs es de entre 0,3% y 1,0%. En España, la incidencia anual estimada es de 3,6 casos por cada 100.000 habitantes (IC95%: 0,9-14,0). La APs suele debutar de forma insidiosa en la década de los 40 años, con ligero predominio en varones en las formas axiales y de mujeres en las formas articulares periféricas (Grupo ESPOGUIA, 2009).

1.2.3.2. Etiopatogenia de la artritis psoriásica

La APs es una enfermedad en la que se dan interacciones entre elementos genéticos y hereditarios y también entre factores inmunológicos y ambientales (Queiro-Silva R. 2014 y de Vlam K. *et al.*, 2014).

1.2.3.2.1. Factores genéticos hereditarios

Tanto en la psoriasis como en la APs, los estudios de ligamento genético han revelado distintos *loci* de enfermedad designados como determinantes genéticos de la PSO (PSORS1 hasta PORS13), de los cuales del 30 al 50% de la carga genética reside en PSORS1. La tecnología GWAS (estudio de asociación del genoma completo, del inglés, *Genoma-Wide Association Study*) ha demostrado que genes pertenecientes al CMH están asociados con la enfermedad y generan un 30% de la susceptibilidad genética. Se han encontrado dos tipos diferentes de HLA: HLA-Cw*0602 que es el principal determinante de la susceptibilidad a la enfermedad psoriásica y los alelos del HLA-B (HLA-B*27, B*38, B*08) que se asocian con más síntomas musculoesqueléticos. También se ha encontrado implicación de los linfocitos T CD8 y las señales de la vía IL, IL-23/ IL-17 (Queiro-Silva R. 2014).

1.2.3.2.2. Factores inmunológicos

Los linfocitos T CD8 parecen tener un papel en la patogenia de la enfermedad. Son las células predominantes en el líquido sinovial y la entesis en estos enfermos. Existe también, al igual que en otras enfermedades inflamatorias de

base inmunológica, una asociación del gen que codifica el TNF- α o genes implicados en la respuesta a esta citocina. Además, los linfocitos Th17 y las citocinas producidas por estos linfocitos (IL-17, IL-21 e IL-22) también pueden causar inflamación y daño tisular en la APs (Queiro-Silva R. 2014).

1.2.3.2.3. Factores ambientales

Se ha descrito relación de la APs con un posible antecedente traumático (15% de los casos) (Queiro-Silva R. 2014), con el tabaquismo (Burden AD. *et al.*, 2010) y la obesidad (Love TJ. *et al.*, 2012).

1.2.3.3. Principales manifestaciones clínicas de la artritis psoriásica

La APs puede cursar con manifestaciones articulares axiales y periféricas, además de manifestaciones extraarticulares (Queiro-Silva R., 2014).

En cuanto a la afectación periférica, la afectación de las articulaciones interfalángicas distales de las manos con onicopatía es muy típica y constituye la manifestación inicial en el 5% de los casos. Un 5% de los pacientes con APs desarrolla una forma especialmente agresiva con osteolisis de pequeños huesos de manos y pies (artritis mutilante). La tumefacción de un dedo de la mano o el pie (dactilitis) es también característica de la APs así como las entesitis o inflamación de las estructuras de anclaje óseo de los tendones, cápsulas y ligamentos (entesis), que se produce en el 30- 50% de los casos de APs.

La afectación articular axial es común en la APs: un 40-50% de los pacientes con APs presentan una sacroiliítis radiológica y hasta un 20% tienen manifestaciones axiales radiográficas sin síntomas.

Algunas formas de APs cursan con afectación ósea, como ocurre en el síndrome SAPHO (acrónimo de Sinovitis, Acné, Pustulosis, Hiperostosis y Osteítis), en que lesiones pustulosas palmo-plantares se asocian con manifestaciones óseas o articulares, que predominan a nivel de la caja torácica.

Las manifestaciones extraarticulares de la APs son similares a las de la EA y otras espondiloartritis. En el caso de la uveítis, hay una mayor tendencia a la

bilateralidad, la cronicidad y a la afectación del polo posterior (Queiro-Silva R., 2014).

1.2.3.4 Diagnóstico de la artritis psoriásica

No existen pruebas diagnósticas específicas de la APs. El diagnóstico se realiza clínicamente en pacientes con inflamación de las articulaciones, ausencia de FR, lesiones cutáneas de tipo psoriásico y lesiones en las uñas (Queiro-Silva R. 2014 y Burden AD. *et al.*, 2010).

Desde 2006 están disponibles los criterios CASPAR (*Classification of Psoriatic Arthritis*) (Taylor W. *et al.*, 2006), que se muestran en la Tabla 3. Estos criterios tienen una sensibilidad del 91,4% y una especificidad del 98,7%.

Tabla 3. Criterios CASPAR para la clasificación de la artritis psoriásica.

Enfermedad articular inflamatoria (periférica, axial o de las entesis) Con ≥ 3 puntos de las siguientes categorías	
	PUNTOS
Categoría 1	
1. Evidencia de psoriasis actual: psoriasis cutánea del cuero cabelludo en el momento de la visita y a juicio del reumatólogo o dermatólogo	2
2. Historia personal de psoriasis: historia de psoriasis referida por el paciente o un profesional de la salud cualificado	1
3. Historia familiar de psoriasis: historia de psoriasis en familiares de primer o segundo grado y según lo referido por el paciente	1
Categoría 2	
Enfermedad psoriásica ungueal: onicolisis, pitting o hiperqueratosis en el examen físico actual	1
Categoría 3	
Factor reumatoide negativo	1
Categoría 4	
Dactilitis actual: definida como la tumefacción de un dedo entero o historia de dactilitis recogida por un reumatólogo	1
Categoría 5	
Evidencia radiográfica de neoformación ósea yuxtaarticular	1

1.2.3.5. Evolución y pronóstico de la artritis psoriásica

Sobre un 20% de los pacientes con APs desarrolla formas graves y destructivas de artritis y más de la mitad de los pacientes tras 10 años de enfermedad tienen más de 5 articulaciones deformadas. La remisión prolongada sin fármacos sólo se consigue en menos del 10% de los pacientes (Queiro-Silva R., 2014). Existen datos contradictorios sobre el aumento de mortalidad en los pacientes con APs frente a la población general (Mok CC. *et al.*, 2011 y Ogdie A. *et al.*, 2014). Sin

embargo, la APs se asocia con un exceso de la morbimortalidad cardiovascular (Burden AD. *et al.*, 2010).

1.3. TRATAMIENTO DE LAS ARTROPATÍAS INFLAMATORIAS CRÓNICAS

En primer lugar, describiremos los distintos tipos de fármacos que se emplean en el tratamiento de las AIC. A continuación, se expondrán los principales regímenes terapéuticos empleados para tratar cada una de las tres enfermedades que son objeto de este estudio.

1.3.1. FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LAS ARTROPATÍAS INFLAMATORIAS CRÓNICAS

1.3.1.1. *Antiinflamatorios no esteroideos*

Los AINEs son una familia farmacológica cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición de la producción de eicosanoides. Su principal acción es el efecto analgésico y antiinflamatorio moderado.

Mecanismo de acción:

Los AINEs inhiben la síntesis de eicosanoides, los cuales son formados a través de la actividad enzimática de las isoformas de la ciclooxigenasa (COX)-1 y COX-2. Todos los AINEs inhiben la COX de forma reversible excepto el ácido acetilsalicílico (AAS), que lo hace de forma irreversible. La COX-1 es responsable de la síntesis de eicosanoides implicados en el control homeostático de múltiples funciones fisiológicas (trombogénesis plaquetaria, hemodinámica renal, etc.). La expresión de la COX-2 aumenta debido a mediadores asociados a la inflamación y al crecimiento celular (interferón- γ , TNF- α , IL-1, etc.). Por este motivo, tiene un papel fundamental en la inflamación, el dolor, la fiebre y la proliferación celular (Feria-Rodríguez M. *et al.*, 2014).

Clasificación:

Los AINEs se pueden clasificar en función de su selectividad inhibidora por la isoforma COX-1 y COX-2 y de su semivida de eliminación. El AAS, el ibuprofeno, el naproxeno, el diclofenaco y la indometacina inhiben las isoformas COX-1 y COX-2, mientras que el celecoxib y el etoricoxib inhiben la COX-2 con una selectividad 2-100 veces mayor que la COX-1. El AAS,

diclofenaco, ibuprofeno y la indometacina son de vida media menor de 5 horas. El celecoxib y el naproxeno tienen una vida media entre 5 y 15 horas y otros AINEs como el meloxicam tienen una vida media de más de 15 horas.

Posología y forma de administración:

En la Tabla 4 se muestra la posología habitual de los AINEs más comúnmente empleados y su modificación en situaciones especiales.

Tabla 4. Posología de los fármacos AINEs y ajustes de dosis.

	Vía ¹	Posología habitual ¹	Dosis máxima diaria ¹	Posología en IR/IH ¹
Celecoxib	O	200mg/d	400mg	IR: sin datos. IH moderada: 50% dosis
Diclofenaco	IM, O, R	100mg/d	200mg	IR/ IH grave: contraindicado.
Etoricoxib	O	30mg/d	120mg	IR: no ajuste. IR grave: contraindicado Child-Pugh 5-6: 60mg/d. Child-Pugh 7-9: 30mg/d
Ibuprofeno	IV, O	600mg/8h	3.600mg	IR/IH grave: contraindicado
Meloxicam	O	15mg/d	15mg	IR grave: 50% dosis. IH grave: contraindicado
Naproxeno	O	500mg/12h	1000mg	IR grave: no recomendado. IH: precaución

D: día; IH: insuficiencia hepática; IM: intramuscular; IR: insuficiencia renal; O: oral; R: rectal; IV: intravenoso

¹Datos extraídos de las fichas técnicas de las especialidades farmacéuticas de las Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html>.

Efectos adversos:

- **Digestivos:** en general, son efectos leves, como náuseas, pirosis, dispepsia, gastritis, dolor gástrico, etc. Con menor frecuencia se pueden llegar a producir úlcera gastroduodenal, hemorragia o perforación. En pacientes con factores de riesgo de padecer efectos adversos a este nivel (edad > 60 años, antecedente de úlcera péptica o de hemorragia, dosis altas de AINEs o su uso en combinación con GC, uso de anticoagulantes o antiagregantes o infección por *Helicobacter pylori*) se debe utilizar conjuntamente un fármaco antiulceroso. La toxicidad gastroduodenal depende de la dosis de AINE utilizada. Los AINEs con mayor toxicidad digestiva son la indometacina y el naproxeno y los de menor toxicidad son los inhibidores de la COX-2.
- **Renales:** se diferencian la toxicidad aguda (reducción de la función renal, retención de agua y electrolitos) relacionada con la inhibición de la síntesis

de prostaglandinas renales y la toxicidad crónica conocida como nefropatía analgésica. La toxicidad aguda revierte al cabo de 2 ó 3 días de la retirada del fármaco.

- Cardiovasculares: el uso prolongado de los inhibidores de la COX-2 y de la mayor parte de los AINEs clásicos se asocia a una mayor incidencia de eventos cardiovasculares (Pepine CJ. *et al.*, 2017). El naproxeno parece que se asocia en menor medida a eventos cardiovasculares.

1.3.1.2. Glucocorticoides

Los GC son hormonas esteroideas sintetizadas en la corteza de la glándula suprarrenal. Influyen en la función de la mayoría de los tejidos del organismo y poseen efectos antiinflamatorios e inmunosupresores. En las enfermedades inflamatorias se utilizan fármacos sintéticos con mayor potencia antiinflamatoria que el cortisol y sin apenas actividad en el metabolismo mineral (Medina-Luezas JA., 2014).

Mecanismo de acción:

Los GC interaccionan con receptores citoplasmáticos intracelulares específicos. Una vez formado el complejo receptor-GC, éste penetra en el núcleo, donde interactúa con secuencias específicas de ácido desoxirribonucleico (ADN) que estimulan o reprimen la transcripción génica de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) específicos que codifican la síntesis de determinadas proteínas en los órganos diana. Estas proteínas, en última instancia, son las auténticas responsables de la acción del GC.

Los GC tienen acción antiinflamatoria que conlleva la inhibición de las manifestaciones inmediatas (rubor, calor, dolor o tumefacción) y tardías de la inflamación (proliferación fibroblástica, formación de fibrina, cicatrización). Los GC inducen la síntesis de lipocortina-1, que inhibe la activación de la fosfolipasa A2 y el factor de agregación plaquetaria.

Los GC tienen acción inmunodepresora, que interfiere con las señales interleucocitarias mediadas por las linfoquinas, suprimiendo la activación de los linfocitos T producida por antígenos y la síntesis de citoquinas por los linfocitos T activados.

Además, los GC tienen efectos a nivel del metabolismo de la glucosa, proteico, lipídico (aumenta el apetito), hidroelectrolítico (retención de agua y sodio) y sobre el sistema nervioso central (sensación de bienestar y euforia).

Clasificación y diferencias entre los glucocorticoides:

La mayor parte de los GC se absorben por vía oral de forma rápida y completa. En la Tabla 5 se muestran las principales características de los GC de uso más habitual en el tratamiento de las enfermedades reumatológicas.

Tabla 5. Características de los glucocorticoides de uso más habitual en las enfermedades reumatológicas.

	Potencia antiinflamatoria¹	Actividad mineralcorticoide relativa¹	Duración de acción tisular (horas)
Cortisol	1	1	8-12
Prednisona/prednisolona	4	0,8	12-36
Deflazacort	4	0,5	12-36
Metilprednisolona	5	0,5	12-36
Triamcinolona	5	0	12-36
Betametasona	25	0	36-72
Dexametasona	25-40	0	36-72

¹Datos extraídos de las fichas técnicas de las especialidades farmacéuticas de las Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html>.

Posología y forma de administración:

La clasificación de la posología de los GC se basa en la dosificación empleada, expresada habitualmente como dosis diaria de prednisona o equivalente.

- Dosis bajas: $\leq 7,5$ mg/día de prednisona.
- Dosis medias: $> 7,5$ a ≤ 30 mg/día de prednisona.
- Dosis altas: > 30 a ≤ 100 mg/día de prednisona.
- Dosis muy altas: > 100 mg/día de prednisona.
- Pulsos o bolos de GC: > 250 mg/día de metilprednisona intravenosa durante menos de 5 días.

Indicaciones:

Los GC son parte esencial de la terapéutica de las AIC, se utilizan en la AR y en la APs con afectación periférica: a dosis bajas como terapia de mantenimiento, a dosis medias en caso de agudizaciones y como terapia puente y en dosis altas o

pulsos, de forma excepcional. En la EA se utilizan de forma ocasional a dosis bajas si existe artritis periférica.

Efectos adversos:

- Osteomusculares: son la primera causa de osteoporosis relacionada con fármacos y afecta principalmente a mujeres postmenopáusicas. También producen osteonecrosis vascular, retraso del crecimiento y miopatía.
- Endocrino-metabólicos: redistribución de la grasa, ganancia de peso, hiperglucemia, diabetes y dislipemia.
- Cardiovasculares: hipertensión arterial, edema, hipopotasemia y arteriosclerosis.
- Cutáneos: atrofia, fragilidad, púrpura, estrías, acné, alopecia e hipertrichosis.
- Oculares: cataratas, hipertensión intraocular y corio-retinopatía serosa central.
- Gastrointestinales: perforación visceral, esteatosis hepática, pancreatitis y potenciación de la toxicidad digestiva por AINEs.
- Sistema reproductivo: irregularidad menstrual y disminución de la fertilidad.
- Neuropsiquiátricos: euforia, insomnio, psicosis y atrofia cerebral.
- Sistema inmunológico: infecciones comunes y oportunistas y reactivación de infecciones latentes.

1.3.1.3. Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) son un grupo de fármacos inmunomoduladores que tienen la capacidad de cambiar el curso evolutivo de las artritis crónicas, en contraposición con los fármacos que actúan sólo sobre los síntomas de la enfermedad (AINEs, analgésicos y opioides). El término FAME abarca a todos los fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores capaces de ejercer un efecto beneficioso sobre los mecanismos patogénicos de la enfermedad. Este grupo de fármacos abarca los FAME sintéticos convencionales (FAME-c) como el MTX, leflunomida o sulfasalacina, los FAME biológicos (FAME-b), como los que incluimos en este estudio de investigación (abatacept, adalimumab, certolizumab, etanercept,

golimumab, infliximab, tocilizumab y ustekinumab) y los FAME sintéticos dirigidos, inhibidores de las kinasas Janus (JAK), tofacitinib y baricitinib (no autorizados en España en el momento del inicio de este estudio).

1.3.1.3.1. Fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos tradicionales

El MTX es el FAME- c de primera elección para el tratamiento de la AR y la APs. Su uso ha desplazado a las sales de oro y a la salazopirina, debido principalmente a su perfil de eficacia, seguridad y a su bajo coste. La leflunomida suele utilizarse en caso de contraindicación a MTX (Álvaro- Gracia JM. *et al.*, 2014).

La Tabla 6 muestra las principales características del MTX y de la leflunomida, destacando las diferencias entre ellos.

Tabla 6. Características principales de los FAME-c: metotrexate y leflunomida.

	METOTREXATE¹	LEFLUNOMIDA¹
Presentación	Solución inyectable de 7,5mg, 10mg, 12,5mg, 15mg, 17,5mg, 20mg, 22,5mg, 25mg, 27,5mg y 30mg. Comprimidos de 2,5mg	Comprimidos de 100mg (dosis de carga), 10mg y 20mg
Mecanismo de acción	Antagonista del ácido fólico que pertenece a la clase de fármacos citotóxicos antimetabolitos. Actúa por inhibición competitiva de la enzima dihidrofolato reductasa, inhibiendo la síntesis de ADN.	El A771726, el metabolito activo de la leflunomida, inhibe la enzima dihidroorotato deshidrogenasa humana y ejerce una actividad antiproliferativa
Posología	Dosis inicial: 7,5mg una vez a la semana, administrado por vía SC, IM u O. La dosis se puede aumentar paulatinamente en 2,5-5mg semanales. Dosis máxima recomendada: 25 mg/semana. Se espera respuesta al tratamiento al cabo de 4-8 semanas	Dosis de carga: 100mg/día, vía O x 3 días. Mantenimiento: 10-20mg/día. El efecto terapéutico normalmente empieza después de 4-6 semanas y puede mejorar posteriormente hasta los 4 ó 6 meses
Posología en situaciones especiales	IR: reducir la dosis al 50% si el Cl está entre 30-59ml/min. No utilizar si el Cl<30ml/min. IH: precaución, especialmente si se bebe alcohol. Si bilirrubina >5mg/dl, MTX está contraindicado	IR leve: no hay un ajuste de dosis recomendable. IR moderada-grave: contraindicado por falta de datos. IH: contraindicada.
Indicaciones¹	AR, AIJ, PSO, APs, EC	AR, APs

	METOTREXATE¹	LEFLUNOMIDA¹
Contraindicaciones	<ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. - Alcoholismo. - Discrasias sanguíneas. - Infecciones graves, agudas. - Úlceras de la cavidad oral y enfermedad ulcerosa gastrointestinal activa conocida. - Vacunación concurrente con vacunas de microorganismos vivos atenuados. - Embarazo y lactancia 	<ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilidad al principio activo, a los cacahuets o a la soja o sus excipientes. - Inmunodeficiencia grave. - Afectación significativa de la función de la médula ósea. - Hipoproteinemia severa - Infecciones graves, agudas. - Embarazo y lactancia
Efectos adversos	<p><u>Reacciones adversas graves:</u> supresión de la médula ósea, toxicidad pulmonar, toxicidad hepática, toxicidad renal, neurotoxicidad, eventos tromboembólicos, shock anafiláctico y síndrome de Stevens-Johnson.</p> <p><u>Frecuentes (1 de cada 10):</u> gastrointestinales (estomatitis, dispepsia, dolor abdominal, náuseas, pérdida de apetito) y anomalías en las pruebas de la función hepática.</p>	<p><u>Frecuentes (1 de cada 10):</u> aumento leve de la presión arterial, leucopenia, parestesia, cefalea, gastrointestinales (diarrea, náuseas o vómitos; trastornos de la mucosa oral, dolor abdominal), cutáneas (caída de cabello, eczema, erupción cutánea, prurito, sequedad de piel), tenosinovitis, incremento de creatinfosfoquinasa, anorexia, reacciones alérgicas leves y elevación de los parámetros hepáticos</p>

ADN: ácido desoxirribonucleico; AIJ: artritis idiopática juvenil; APs: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide; Cl: aclaramiento renal; CU: colitis ulcerosa; EA: espondilitis anquilosante, EC: enfermedad de Crohn; GC: glucocorticoides; IH: insuficiencia hepática, IM: intramuscular; IR: insuficiencia renal; IV: intravenoso; MTX: metotrexate; O: oral; PSO: psoriasis; SC: subcutáneo.

¹Datos extraídos de las fichas técnicas de las especialidades farmacéuticas de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html>.

1.3.1.3.2. Fármacos modificadores de la enfermedad biológicos

Las TB son FAME-b que proceden de organismos vivos y que neutralizan de forma específica la acción de diversas moléculas que juegan un papel relevante en la patogenia de estas enfermedades (Sanmartí-Sala R., 2014).

Las TB son AcMos o fármacos de fusión diseñados a través de técnicas de ingeniería genética producidos por cultivo celular, que neutralizan el TNF- α o las IL como IL-6, IL-12/IL-23 o el CD 20.

En este apartado se realizará un resumen de las TB que se incluyeron en el estudio divididas según su mecanismo de acción: fármacos del grupo de los anti-TNF α (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, infliximab y golimumab) o aquellos con otros mecanismos de acción (abatacept, tocilizumab

y ustekinumab). En la Figura 3 se muestra un esquema sobre varias de las TB utilizadas en la AR, donde se observan las diferentes dianas terapéuticas.

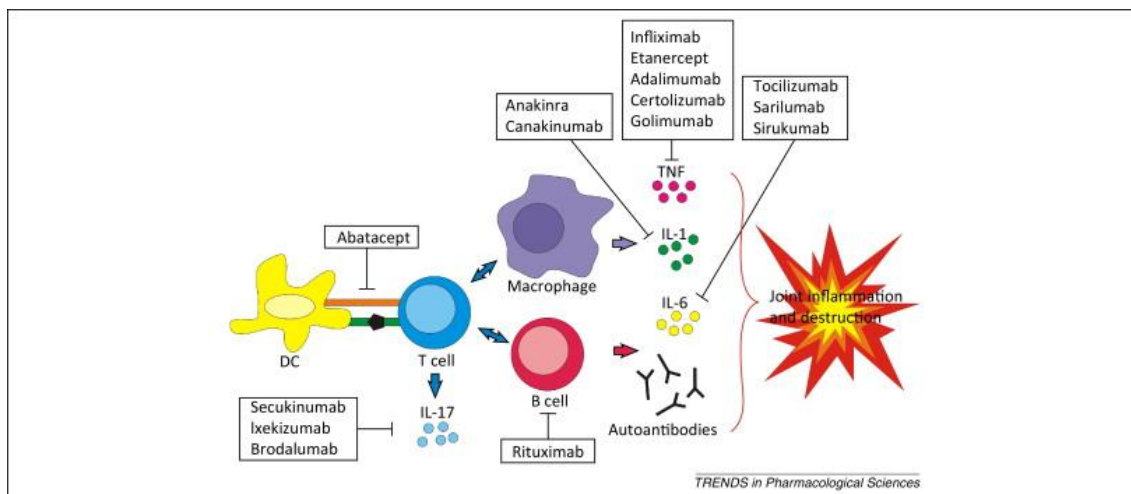


Figura 3. Marije I. Koenders and Wim B. van den Berg. (2015). Diferentes dianas terapéuticas utilizadas por las TB en el caso de la AR. doi: 10.1016/j.tips.2015.02.001 DC: células dendríticas; IL: interleucina; TNF: factor de necrosis tumoral.

Antes de comenzar el tratamiento con cualquiera de estas TB se debe realizar una valoración de los siguientes aspectos (Torre Alonso JC. *et al.*, 2017):

1. Descartar una infección activa, neoplasia, alteraciones hematológicas, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y enfermedad desmielinizante.
2. Valorar los antecedentes de infecciones graves y comorbilidades.
3. Valorar contactos recientes con pacientes afectados de tuberculosis.
4. Descartar infección tuberculosa latente (Mantoux y booster o test de interferón- γ).
5. Realizar una analítica completa básica.
6. Realizar serología para virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis B (VHB) y C (VHC).
7. Realizar una radiografía de tórax.
8. Vacunación antigripal y antineumocócica.
9. Vacunación VHB.
10. Otras vacunaciones en función de las comorbilidades.

En el Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI), desde el año 2013, existe un modelo para petición de TB en las AIC, donde se reflejan los aspectos de gestión de riesgos anteriormente citados. Para la realización de una

prescripción de cualquier TB, el médico cumplimenta y valora cada uno de estos puntos. En el Anexo 1 se puede visualizar el modelo de petición de TB. Posteriormente, el farmacéutico responsable de la consulta monográfica de TB validará la información reportada antes del inicio del tratamiento.

1.3.1.3.2.1. Fármacos antagonistas del factor de necrosis tumoral- α

Los antagonistas del TNF- α fueron las primeras TB en comercializarse. Por este motivo, son las TB más utilizadas hasta la actualidad. El TNF- α es una citocina que se expresa de manera intensa en el líquido sinovial de los pacientes con AR y otras artropatías inflamatorias y que induce la activación de distintas moléculas (IL-1, IL-6, IL-8, etc.) por parte de los macrófagos y otras células. El TNF- α también está involucrado en la diferenciación y maduración de los osteoclastos y estimula la producción de proteasas por parte de fibroblastos, osteoclastos y condrocitos, lo que lleva a la destrucción del hueso y del cartílago articular (Smolen JS. *et al.*, 2017 y Torre Alonso JC. *et al.*, 2017). En la Figura 4 se muestran las etapas de síntesis, liberación y acción del TNF- α .

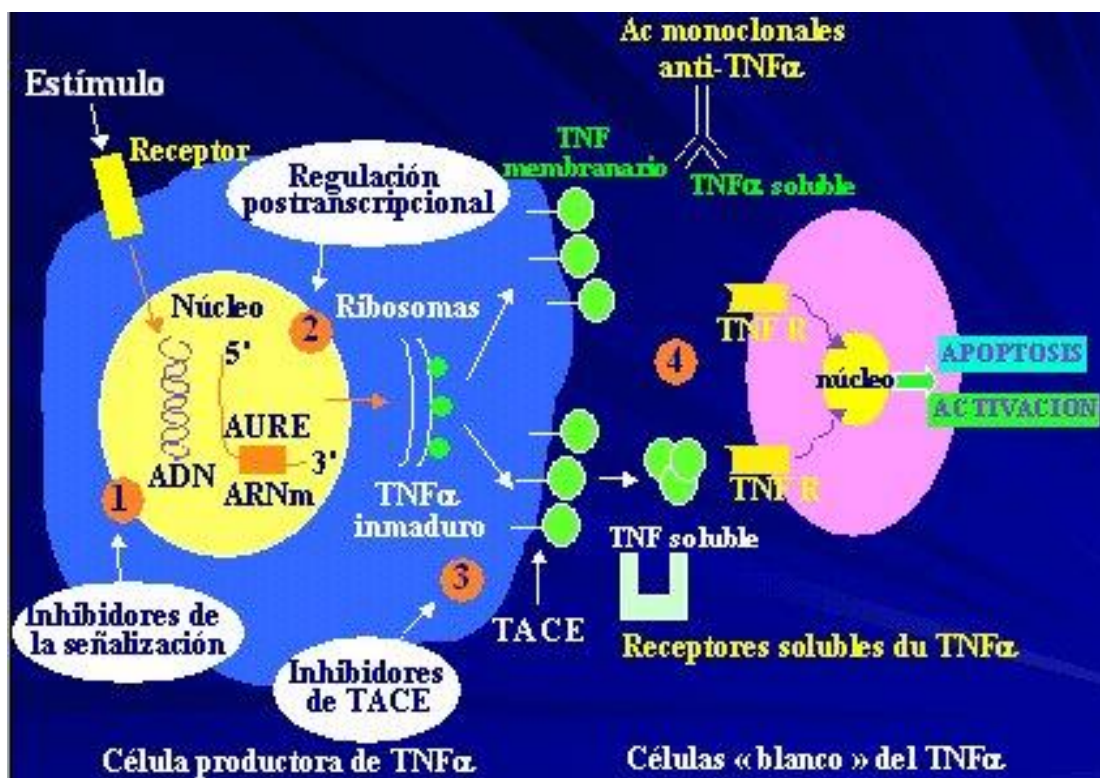


Figura 4. Jacques Sany. (2005). *Etapas de la síntesis, liberación y acción del TNF- α .*

<https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/Congresos/1205>

En la Tabla 7 se describen las principales características de los fármacos anti-TNF- α incluidos en este estudio (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab e infliximab), destacando las diferencias entre ellos.

Tabla 7. Características principales de los fármacos antagonistas del factor de necrosis tumoral- α .

Nombre	ADALIMUMAB¹,	CERTOLIZUMAB¹	ETANERCEPT¹	GOLIMUMAB¹,	INFLIXIMAB¹
Presentación	Humira® 40mg solución inyectable pluma y jeringa	Cimzia® 200mg solución inyectable pluma y jeringa	Enbrel® 50mg y 25mg solución inyectable pluma y jeringa	Simponi® 50mg solución inyectable pluma y jeringa	Remicade® 100mg polvo concentrado para solución en perfusión
Estructura	Anticuerpo monoclonal humano IgG1	Fracción Fab de anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 conjugado con polietilenglicol	Proteína de fusión humana: fracción Fc de IgG1 y receptor soluble p75 del TNF- α	Anticuerpo monoclonal humano IgG1	Anticuerpo monoclonal quimérico (humano-murino) IgG1
Diana terapéutica	TNF- α soluble y transmembrana	TNF- α soluble y transmembrana	TNF- α soluble y transmembrana	TNF- α soluble y transmembrana	TNF- α soluble y transmembrana
Posología	40 mg cada 2 semanas vía SC IR: sin datos. IH: sin datos	Dosis de carga: 400mg en las semanas 0, 2 y 4. Dosis de mantenimiento: 200mg cada 2 semanas o 400mg cada 4 semanas, vía SC IR: sin datos. IH: sin datos	25mg, 2 veces/semana o bien 50mg/semana vía SC IR: sin ajuste. IH: sin ajuste	50mg al mes vía SC IR: sin datos. IH: sin datos	AR: 3mg/Kg en perfusión IV seguida de 3mg/Kg a las 2 y 6 semanas siguientes. Posteriormente 1 dosis cada 8 semanas APs y EA: misma pauta a dosis de 5mg/Kg IR: sin datos. IH: sin datos
Indicaciones aprobadas en ficha técnica	AR en combinación con MTX, AIJ, EA, espondiloartritis axial no radiográfica, APs, PSO (adultos y pediatría), HS, EC (adultos y pediatría), CU, uveítis (adultos y pediatría)	AR en combinación con MTX, EA, espondiloartritis axial no radiográfica, APs en combinación con MTX. Se puede administrar sin MTX en caso de intolerancia	AR, AIJ, APs, EA, espondiloartritis axial no radiográfica, PSO (adultos y pediatría)	AR, AIJ, APs, EA, espondiloartritis axial no radiográfica, CU	AR en combinación con MTX, EC (adultos y pediatría), CU (adultos y pediatría), APs, EA, PSO

Nombre	ADALIMUMAB ¹ ,	CERTOLIZUMAB ¹	ETANERCEPT ¹	GOLIMUMAB ¹ ,	INFLIXIMAB ¹
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al principio activo o a algún excipiente Tuberculosis activa u otras infecciones graves tales como sepsis, e infecciones oportunistas ICC moderada a grave (NYHA clases III/IV)	Hipersensibilidad al principio activo o a algún excipiente Tuberculosis activa u otras infecciones graves tales como sepsis e infecciones oportunistas ICC moderada a grave (NYHA clases III/IV)	Hipersensibilidad al principio activo o a algún excipiente Sepsis o riesgo de sepsis Pacientes con infecciones activas	Hipersensibilidad al principio activo o a algún excipiente Tuberculosis activa u otras infecciones graves como sepsis, e infecciones oportunistas ICC moderada o grave (NYHA clases III/IV)	Hipersensibilidad al principio activo o a algún excipiente Tuberculosis activa u otras infecciones graves tales como sepsis, e infecciones oportunistas ICC moderada a grave (NYHA clases III/IV)
Efectos adversos	<u>Graves</u> : infecciones mortales, cáncer, reactivación del VHB, reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes graves, lupus, enfermedades relacionadas con lupus y síndrome de Stevens-Johnson <u>Notificadas con mayor frecuencia</u> : reacciones en el lugar de inyección, cefalea y dolor músculo esquelético.	<u>Graves</u> : las mismas que las descritas para adalimumab <u>Notificadas con mayor frecuencia</u> : infecciones bacterianas y víricas, trastornos eosinofílicos, leucopenia, cefalea y alteraciones sensitivas, hipertensión, náuseas, hepatitis, exantema, trastornos en el lugar de la administración, pirexia, dolor, astenia, prurito.	<u>Graves</u> : las mismas que las descritas para adalimumab <u>Notificadas con mayor frecuencia</u> : reacciones en la zona de inyección (dolor, hinchazón, picor, enrojecimiento y sangrado), infecciones (tracto respiratorio alto, bronquitis, infecciones vesicales e infecciones cutáneas), reacciones alérgicas, desarrollo de autoanticuerpos, picor y fiebre.	<u>Graves</u> : las mismas que las descritas para adalimumab <u>Notificadas con mayor frecuencia</u> : infección del tracto respiratorio superior.	<u>Graves</u> : las mismas que las descritas para adalimumab <u>Notificadas con mayor frecuencia</u> : reacciones en la zona de inyección (dolor, hinchazón, picor, enrojecimiento y sangrado), infecciones (tracto respiratorio alto, bronquitis, infecciones vesicales e infecciones cutáneas), reacciones alérgicas, desarrollo de autoanticuerpos, picor y fiebre.

AIJ: artritis idiopática juvenil; APs: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide; CU: colitis ulcerosa; EA: espondilitis anquilosante; EC: enfermedad de Crohn; Fab: fragmento de unión al antígeno; Fc: fragmento cristalizante; HS: hidradenitis supurativa; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; IH: insuficiencia hepática; IR: insuficiencia renal; IV: intravenosa; MTX: metotrexate; NYHA: New York Heart Association; PSO: psoriasis; SC: subcutánea; TNF- α : factor de necrosis tumoral- α ; VHB: virus de hepatitis B.

¹Datos extraídos de las fichas técnicas de las especialidades farmacéuticas de las Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html>.

Todos los fármacos anti-TNF- α están aprobados en AR, EA y APs y se utilizan en pacientes con fracaso a la terapia convencional. No existe evidencia de que ninguno de ellos sea superior al otro en eficacia y seguridad (Burden AD. *et al.*, 2010, Sanmartí Sala R., 2014 y Smolen JS. *et al.*, 2017). Por ello, en la práctica clínica habitual, la elección entre los diferentes anti-TNF- α se suele basar en la preferencia de administración de los pacientes y en criterios de eficiencia, con base en los precios de cada hospital. No obstante, la diferencia en la vía de administración de los diferentes anti-TNF- α podría tener influencia en la adherencia al tratamiento y esto, a su vez, podría tener un efecto sobre la efectividad del fármaco (Schwartzman S. *et al.*, 2004).

En general, si el paciente no responde tras 3 meses de tratamiento (fallo primario) es improbable que mejore. En la mayoría de los casos, tiene lugar una respuesta terapéutica inicial favorable y posteriormente, normalmente al cabo de varios años, el paciente empeora (fallo secundario). Tras el fracaso del primer anti-TNF- α , puede optarse por el empleo de un segundo fármaco anti-TNF- α o bien por una TB dirigida contra una diana terapéutica distinta (Burden AD. *et al.*, 2010 y Smolen JS. *et al.*, 2017). En general, teniendo en cuenta que existen otras alternativas, la opción de la intensificación de la dosis del fármaco (aumento de la dosis o reducción del intervalo entre dosis) no se considera una práctica coste-efectiva y además puede aumentar el riesgo de efectos adversos (Bongartz T. *et al.*, 2006 y Pavelka K. *et al.*, 2009).

En caso de que el paciente consiga remisión de la enfermedad durante un largo período de tiempo, se ha implantado en la práctica clínica la optimización de la dosis del fármaco (reducción de la dosis o aumento del intervalo entre dosis) y en algunos casos hasta la interrupción temporal de la TB, siempre de forma experimental ya que ninguna de ellas está contemplada en la ficha técnica de los fármacos (Janta I. *et al.*, 2015, Lau CS. *et al.*, 2017 y Osman MS. *et al.*, 2017). En el año 2015 se publicó el Documento de Consenso entre la Sociedad Española de Reumatología (SER) y la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria que recoge recomendaciones sobre el momento de iniciar la reducción de dosis, la duración de la optimización, el porcentaje de dosis que debe reducirse inicialmente (20-50%), el seguimiento a realizar y qué hacer en el caso de que el paciente experimente una recaída (González-Álvaro I. *et al.*, 2015).

1.3.1.3.2.2. Terapias biológicas con otra diana terapéutica (no anti- TNF α)

Las TB que actúan frente a otras dianas terapéuticas diferentes al TNF- α son, en general, utilizadas como una 2^a ó 3^a línea de tratamiento de las AIC, cuando la terapia con anti-TNF- α ha fracasado o ha habido algún efecto adverso.

El tocilizumab es un AcMo que se liga al receptor de la IL-6, impidiendo su unión con la IL-6 (Conti F. *et al.*, 2013). De esta manera, el tocilizumab bloquea la acción de la dicha citocina pleiotrópica que juega un papel importante en el proceso de inflamación tras la inducción de la activación de varias células que intervienen en la respuesta inmune.

El abatacept es un fármaco modulador selectivo del complejo CD80/86-CD28, esencial para la activación de las células T. El abatacept bloquea específicamente la unión entre el CD28 y el CD80/CD86, inhibiendo así la transmisión de la respuesta inmune y produciendo una señal negativa para la activación de las linfocitos T (Conti F. *et al.*, 2013).

El ustekinumab actúa frente a la IL-12 e IL-23 inhibiendo su actividad y presumiblemente las vías de células T en las que influyen (TH1 y TH17), respectivamente (Mease PJ *et al.*, 2015).

El secukinumab es una TB que actúa frente a la IL-17. Puesto que este fármaco no estaba comercializado en el momento del inicio de este estudio, no ha sido incluido en el mismo.

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que se une de forma específica a la molécula CD20 humana, actuando frente a las células B, CD-20+. Esta TB tampoco fue incluida en el estudio debido a que su amplio margen de dosificación (dosis de 1 ó 2 veces al año), no permite la realización de una adecuada evaluación de la adherencia, seguridad y coste.

En la Tabla 8 se exponen las características más importantes de las TB con mecanismo de acción diferente a anti-TNF- α que son analizadas en este estudio.

Tabla 8. Características principales de las terapias biológicas analizadas en este estudio cuya diana terapéutica no es el factor de necrosis tumoral- α .

Nombre	ABATACEPT ¹	TOCILIZUMAB ¹	USTEKINUMAB ¹
Presentación	Orencia® 250mg vial Orencia® 125mg jeringa o pluma	Roactemra® 20mg/ml vial de 80mg, 200mg y 400mg Roactemra® 162mg jeringa	Stelara® 45mg jeringa
Estructura	Proteína de fusión formada por el dominio extracelular del CTLA-4 asociado al linfocito-T citotóxico humano unido a un fragmento modificado de la Fc de la Ig G1 humana. Se obtiene mediante tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino	Anticuerpo monoclonal humanizado que se une al receptor celular de la IL-6	Anticuerpo monoclonal humano frente a la subunidad proteica p40 de las IL-2 e IL23
Posología	Vía IV, las semanas 0, 2 y 4 y cada 4 semanas. <60kg: 50mg 60-100kg: 750mg >100kg: 1.000mg Vía SC: 125mg/semana	Vía IV: 8 mg/kg, cada 4 semanas (máximo 800mg). Vía SC: 162mg/semana	Vía SC: 45mg las semanas 0 y 4 y cada 12 semanas. Se usarán 90mg si peso >100Kg.
Posología en situaciones especiales	IR: sin datos. IH: sin datos	IR leve: sin ajuste. Sin datos en IR moderada o grave. IH: sin datos. Modificar la dosis en función de los valores de enzimas hepáticas y del recuento neutrófilos y plaquetas.	IR: sin datos. IH: sin datos
Indicaciones aprobadas en ficha técnica¹	AR, AIJ, APs Sólo o en combinación con MTX	AR en combinación con MTX, AIJ, ACG. Se puede administrar sin MTX en caso de intolerancia.	APs, PSO (adultos y pediátrica).
Mecanismo de acción	Modula selectivamente una señal coestimuladora clave necesaria para la activación completa de los linfocitos T que expresan CD28. Inhibe selectivamente la vía de coestimulación de los linfocitos T mediante su unión específica a CD80 y CD86.	Se une específicamente al receptor de IL-6 tanto solubles como unidos a membranas (IL-6Rs e IL-6Rm). Inhibe la señalización mediada por IL-6Rs e IL-6Rm.	Se une específicamente a la subunidad proteica p40 que comparten las IL-12 e IL-23. Inhibe la bioactividad de la IL-12 e IL-23 al impedir la unión de p40 a la proteína receptora IL-12R β 1, expresada en la superficie de las células inmunitarias.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Infecciones graves y no controladas.	Las mismas que abatacept.	Las mismas que abatacept.

Nombre	ABATACEPT ¹	TOCILIZUMAB ¹	USTEKINUMAB ¹
Efectos adversos	<p><u>Graves:</u> neoplasias benignas, malignas y no especificadas; trastornos de la sangre y del sistema linfático.</p> <p><u>Notificadas con mayor frecuencia:</u> cefaleas, náuseas e infecciones de las vías respiratorias superiores (incluyen sinusitis).</p>	<p><u>Graves:</u> infecciones graves, complicaciones de la diverticulitis y reacciones de hipersensibilidad</p> <p><u>Notificadas con mayor frecuencia:</u> infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, cefalea, hipertensión y elevación de la ALT; trastornos en relación con la administración: pirexia, dolor, astenia, prurito y reacción en el lugar de la inyección.</p>	<p><u>Graves:</u> reacción de hipersensibilidad (anafilaxia).</p> <p><u>Notificadas con mayor frecuencia:</u> nasofaringitis y cefalea.</p>

ACG: arteritis de células gigantes; ADN: ácido desoxirribonucleico; AIJ: artritis idiopática juvenil; ALT: alanino aminotransferasa; APs: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide, Fc: fragmento cristalizante; IL: interleucina; IH: insuficiencia hepática; IR: insuficiencia renal; IV: intravenosa; MTX: metotrexate; PSO: psoriasis; SC: subcutánea; TNF- α : factor de necrosis tumoral- α

¹Datos extraídos de las fichas técnicas de las especialidades farmacéuticas de las Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html>.

1.3.1.3.3. Fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos dirigidos

Los FAME sintéticos dirigidos son fármacos de origen no biológico cuya acción está dirigida contra las proteínas JAK. Estas enzimas son fundamentales en la señalización de las células del sistema inmune, particularmente controlando la respuesta a múltiples citoquinas (Rivellese F. *et al.*, 2018). Los inhibidores de las JAK son pequeñas moléculas y han demostrado su eficacia tanto en monoterapia como en combinación con FAME-c tradicionales (Smolen J. *et al.*, 2017). Los actuales representantes de este grupo, el tofacitinib y baricitinib fueron comercializados en España en el año 2017.

1.3.1.3.4. Apremilast

El apremilast es un nuevo fármaco comercializado en el año 2016 para su uso por vía oral en el tratamiento de la PSO y la APs. Tiene un mecanismo de acción novedoso ya que actúa a nivel intracelular, modulando el nivel de citocinas inflamatorias a través de la inhibición de la PDE4, impidiendo el paso de AMP cíclico a AMP. Esta enzima es predominante en las células inflamatorias del sistema inmunitario y los mediadores que se ven afectados por su inhibición son predominantes en APs y PSO (Torres T. *et al.*, 2018). El apremilast constituye

una alternativa a las TB tanto en 2^a como en 3^a línea con un perfil de seguridad diferente (Costa L., et al, 2017). Dado que no estaba comercializado en el momento de inicio de este estudio, no ha sido incluido en el mismo.

1.3.2. MANEJO ACTUAL DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

Los principios generales para el manejo de la AR son (Larry W. *et al.*, 2018):

- I. Diagnóstico temprano de la enfermedad.
- II. Manejo y tratamiento por un especialista en Reumatología.
- III. Uso precoz de FAME en todos los pacientes diagnosticados de AR.
- IV. Control estricto de la enfermedad mediante el empleo de “tratamientos por objetivos” con el fin de alcanzar la remisión o de disminuir la actividad de la enfermedad.
- V. Uso de AINEs y GC sólo como terapia adyuvante.

1.3.2.1. Manejo no farmacológico de la artritis reumatoide

Las terapias no farmacológicas y otras intervenciones médicas son fundamentales para el manejo de la AR en cualquiera de los estados de la enfermedad.

Las principales terapias no farmacológicas y medidas preventivas para los pacientes con AR son: a) educación al paciente sobre la enfermedad y sus tratamientos, b) ejercicio aeróbico, ejercicio que aumente la fuerza muscular, ejercicios de resistencia o yoga que también ha demostrado mejorar la calidad de vida y el dolor en los pacientes con AR e c) intervenciones psicológicas: consejo, intervenciones psicosociales o reuniones, que han demostrado ser efectivas en los aspectos psicológicos en estos pacientes y para el control del dolor y la fatiga (Büssing A. *et al.*, 2012; Cramp F. *et al.*, 2013; Schur PH., *et al.*, 2018 y Zautra AJ. *et al.*, 2008).

El tratamiento quirúrgico en los pacientes con AR se utiliza para mantener la funcionalidad en el caso de que exista daño severo en las articulaciones o un control no satisfactorio de los síntomas con el tratamiento médico. Las cirugías más comunes son el reemplazo de rodilla y de cadera (Wasserman AM. *et al.*, 2011).

1.3.2.2. Tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide

En general, antes de iniciar cualquier tratamiento que pueda tener efecto sobre el sistema inmune debe realizarse al paciente un análisis con VSG, PCR, hemograma, bioquímica, serologías de VIH, VHB y VHC, test de detección de tuberculosis latente y radiografía de tórax (Balsa- Criado A. 2014).

Para el tratamiento de la AR se puede utilizar una combinación de las siguientes terapias (Balsa-Criado A., 2014 y Smolen JS. *et al.*, 2017).

- AINEs: se utilizan para reducir el dolor en las articulaciones y la inflamación, pero no producen mejora en la progresión de la enfermedad o en el daño articular.
- GC: las dosis bajas de GC sistémicos (prednisona <10 mg/día) se utilizan, sobre todo en fases tempranas de la AR, para aliviar los síntomas y enlentecer el daño en las articulaciones. Los pacientes con GC deben tomar calcio y vitamina D e incluso puede valorarse el uso de bisfosfonatos para prevenir la osteoporosis. El uso de inyecciones locales de GC también puede ayudar a mejorar los síntomas.
- FAME-c como el MTX, la leflunomida o la sulfasalazina se recomiendan tan pronto como se diagnostica la AR con el objetivo de lograr la remisión de la enfermedad o disminuir su actividad. Al cabo de 1 a 3 meses del inicio del tratamiento, se debe monitorizar la actividad de la AR y ajustar el tratamiento si es preciso. La máxima efectividad terapéutica se alcanza tras 6 meses de tratamiento. Se recomienda la monitorización analítica (hemograma y bioquímica hepática y renal) en todos los pacientes que reciben estos FAMEs, aproximadamente cada mes durante los 3 primeros meses o tras el aumento de dosis y posteriormente cada 2-3 meses.
- Los FAME-b se recomiendan generalmente tras fallo de los FAME-c, especialmente si la enfermedad tiene una actividad alta u otros marcadores de pronóstico desfavorable (autoanticuerpos, erosiones articulares precoces o fallo de dos FAME-c). En general, los FAME-b se utilizan en combinación con MTX y los más empleados en primera línea son los anti-TNF- α . En el caso de fallo a los mismos, se puede utilizar otra TB del mismo grupo o

utilizar otra con un mecanismo de acción diferente (abatacept, rituximab o tocilizumab) (Smolen JS. *et al*, 2017).

- Los FAME sintéticos dirigidos son los inhibidores de la JAK: tofacitinib y baricitinib. Su uso está indicado en situaciones clínicas similares a aquellas en que están indicados los FAME-b. Sin embargo, la práctica clínica actual los sitúa habitualmente tras fallo de la TB.

Para el tratamiento de los pacientes con AR en la práctica de clínica habitual, en los hospitales del Servicio Gallego de Salud se siguen las recomendaciones de la Comisión Autónoma de Farmacia y Terapéutica (CAFT). Su contenido no es público para profesionales de fuera del Sistema de Salud Gallego y por ello no se ha podido reflejar el documento en esta tesis. Además de contemplar las recomendaciones de la CAFT, en el ámbito del CHUVI se dispone de un documento aprobado por la Comisión de Farmacia y Terapéutica (CFT) para el manejo de los pacientes con AR del hospital. En él se recoge el *check list* de comprobación de indicación y prevención de posibles de riesgos en relación a las TB. Dicho *check list* se puede consultar en el Anexo 1.

1.3.3. MANEJO ACTUAL DE LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

El objetivo fundamental del tratamiento de la EA es el alivio de la sintomatología articular, la prevención del daño radiológico y la mejora de la calidad de vida del paciente.

1.3.3.1. Manejo no farmacológico de la espondilitis anquilosante

El manejo de los pacientes con EA requiere una combinación de estrategias farmacológicas y no farmacológicas. Las terapias no farmacológicas incluyen educación a los pacientes, el ejercicio y las terapias físicas (Collantes-Estévez E., 2014).

La cirugía de recambio articular, normalmente de cadera, puede considerarse como una opción en pacientes con dolor refractario o incapacidad y con evidencia radiográfica de daño estructural (Collantes- Estévez E., 2014).

1.3.3.2. Tratamiento farmacológico de la espondilitis anquilosante

Dentro del tratamiento farmacológico, la primera línea de tratamiento son los fármacos AINEs en pacientes con dolor y rigidez. No existe evidencia que apoye

el uso de unos AINEs frente a otros, aunque en la práctica clínica se tiende a utilizar los de vida media larga. Los GC constituyen la segunda línea de tratamiento. Tanto los GC orales como los de administración intraarticular pueden ser de utilidad en caso de afectación periférica, ya que pueden reducir la actividad de la enfermedad en pacientes refractarios a AINEs. Los FAME-c apenas se utilizan en la EA, salvo en ciertos casos con predominio de la afectación articular periférica (metotrexate o salazopirina). Los fármacos anti-TNF- α se recomiendan cuando existe un alto grado de actividad a pesar del tratamiento previo con varios AINEs. Los anti-TNF- α han demostrado reducir el dolor, la rigidez matinal y mejorar la función física, así como retrasar la progresión radiográfica (Collantes-Estévez E., 2014).

Existen múltiples manifestaciones extra-articulares, como la afectación cutánea, uveítis o la enfermedad inflamatoria intestinal, que deben ser manejadas en colaboración con otros especialistas (Collantes-Estévez E., 2014 y van der Heijde, D. et al, 2017).

Al igual que con el tratamiento de la AR, se sigue el dictamen de la CAFT para el tratamiento de la EA y el protocolo aprobado por el CFT del CHUVI, junto con el *check list* para gestión de posibles riesgos de la TB (Anexo 1).

1.3.4. MANEJO ACTUAL DE LA ARTRITIS PSORIÁSICA

El objetivo del tratamiento de la APs es la remisión de la enfermedad o en su defecto, reducir al mínimo la actividad inflamatoria para disminuir los síntomas y signos, preservar la capacidad funcional, controlar el daño estructural y mantener una buena calidad de vida (Queiro- Silva, R. 2014).

1.3.4.1. Manejo no farmacológico de la artritis psoriásica

En general, el manejo no farmacológico de la APs se basa en los mismos principios que en la AR o la EA.

1.3.4.2. Tratamiento farmacológico de la artritis psoriásica

Se recomienda la intervención farmacológica precoz con FAME-c en pacientes con mal pronóstico basal, con la finalidad de mejorar los signos y síntomas, la capacidad funcional y la calidad de vida del paciente. Se recomienda el empleo

de MTX, leflunomida o sulfasalazina para la APs periférica activa y, en general, el MTX como primera elección frente al resto por sus efectos sobre la artritis y la PSO. En caso de fracaso a los FAME-c, según las recomendaciones de la SER (Torre-Alonso JC. et al., 2017), podría utilizarse el apremilast, si se considera más apropiado que la TB, normalmente en pacientes con mayor comorbilidad.

El uso de TB estaría indicado en el caso de pacientes refractarios o intolerantes a FAME-c. En general, aunque no existen ensayos comparativos, basándose en la experiencia de la práctica clínica de varios años, se recomienda el uso de fármacos anti-TNF- α como primera elección, ya en monoterapia como en combinación con MTX. A diferencia de la AR, no hay datos concluyentes de que el uso combinado con MTX mejore la efectividad de la monoterapia (Torre-Alonso JC. et al., 2017).

En pacientes con APs periférica, tras fracaso de un anti-TNF- α , se recomienda la utilización de otro fármaco anti-TNF- α o el cambio de diana terapéutica, utilizando un anti-IL-12/23 (ustekinumab), un anti-IL-17 (secukinumab) o apremilast (Torre-Alonso JC. et al., 2017). Tanto el apremilast como el secukinumab no han sido incluidos en este estudio dado que la fecha de su comercialización y autorización en el formulario del hospital es posterior al estudio.

En pacientes con APs y entesitis o dactilitis se recomienda la utilización en primer lugar de AINEs, fisioterapia e infiltraciones locales perientésicas con GC. Si con los tratamientos anteriores no se consigue respuesta, se valorará en uso de FAME-b o apremilast (el apremilast fue aprobado por la CAFT tras su comercialización en el año 2016 pero siempre cuando los FAME-b ya hayan sido utilizados o exista contraindicación para la utilización de los mismos).

En el caso de pacientes con APs y formas predominantemente axiales, se recomienda el uso de FAME-b (anti-TNF- α o anti-IL17).

Para el tratamiento de la APs se sigue el dictamen de la CAFT y el protocolo aprobado por el CFT del CHUVI, junto con el *check list* para gestión de posibles riesgos de la TB (Anexo 1).

1.4 ADHERENCIA TERAPÉUTICA

La adherencia terapéutica ha sido definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como “el grado en que el comportamiento de una persona (tomar el medicamento, seguir un régimen alimentario y ejecutar cambios del modo de vida) se corresponde con las recomendaciones acordadas con un prestador de asistencia sanitaria” (*World Health Organization, 2003*). Asimismo, la adherencia es definida como el acto por el que las recomendaciones sobre la toma de medicación realizadas por el profesional de salud son seguidas en cuanto a tiempo, dosis y frecuencia (Cramer JA. *et al.*, 2008). En general, la adherencia es mayor en aquellos pacientes que toman la medicación para problemas agudos, en comparación con aquellos pacientes que toman medicación para enfermedades crónicas (Osterberg L. *et al.*, 2005). Según estudios realizados en los Estados Unidos, la baja adherencia a la medicación puede producir empeoramiento de la enfermedad, muerte e incremento de los costes sanitarios (McDonnell PJ. *et al.*, 2002 y Schiff GD. *et al.*, 2003).

Debido al carácter crónico de las AIC, los fármacos empleados suelen ser mantenidos en el tiempo, lo cual hace que la adherencia a los tratamientos pueda ser un factor relevante en el éxito del manejo de la enfermedad.

En el ámbito del cumplimiento adecuado de un régimen terapéutico destacan dos conceptos (Cramer JA *et al.*, 2008 y Dilla T *et al.*, 2009):

- **Adherencia:** refleja la comparación entre la prescripción médica y la conducta terapéutica respecto a la toma de esa medicación.
- **Persistencia o supervivencia del fármaco:** período de tiempo durante el cual el paciente cumple su prescripción.

Los métodos para medir la adherencia se pueden dividir en:

- a) **Métodos directos:** basados en la determinación del fármaco en sangre u otro fluido. Son métodos objetivos, medibles y cuantificables. Tienen como desventaja la necesidad de la presencia continua del paciente y su coste.
- b) **Métodos indirectos:** basados en la obtención de la información sobre la toma de la medicación por parte del paciente. Entre ellos se encuentra

la entrevista personalizada o autocuestionario, el recuento de la medicación sobrante, el control de la dispensación, la monitorización electrónica (tecnología de alto coste utilizada normalmente en el seno de ensayos clínicos) o la evaluación del resultado terapéutico.

Los métodos más ampliamente utilizados para la medición de la adherencia y de la persistencia son la ratio media de posesión (RMP) y el tiempo de supervivencia, respectivamente (Steiner JF. *et al.*, 1997).

La RMP es el cociente entre el número de días cubiertos por la medicación suministrada y el número total de días de seguimiento. Para la extracción de estos datos es necesario tener registros de las dispensaciones de los medicamentos. En general, se considera que un paciente es adherente a su medicación si el valor de RMP es $\geq 0,8$ (Dilla T. *et al.*, 2009).

La OMS categoriza los determinantes de no-adherencia en 5 dimensiones: social/económica, relacionada con el sistema sanitario, relacionada con el tratamiento, relacionada con la enfermedad o relacionada con el paciente (World Health Organization, 2003). No existen factores predictores validados y consistentes que expliquen la adherencia de los pacientes. Sin embargo, la identificación de los factores que pueden predecir una adherencia terapéutica inadecuada es clave para los profesionales sanitarios a la hora de priorizar aquellos pacientes que necesitan estrategias de refuerzo en torno a la toma de medicación. Posibles factores predictores de baja adherencia son la presencia de problemas psicológicos, alteraciones cognitivas, tratamiento para enfermedades no sintomáticas, un inadecuado seguimiento de la medicación al alta hospitalaria, efectos adversos, falta de percepción de la enfermedad por parte del paciente, falta de creencia en el beneficio de la medicación por parte del paciente, mala relación entre el paciente y el médico, problemas para conseguir la medicación, no acudir a las visitas médicas, complejidad del tratamiento y el coste (copago) de los tratamientos (Osterberg L. *et al.*, 2005).

1.5. LAS REDES SOCIALES EN RELACIÓN CON LA SALUD

Los sistemas de información a través de las tecnologías de las redes sociales o los portales web han reemplazado a los sistemas tradicionales en un amplio

grupo de población. El uso de internet como fuente de información sobre la salud está aumentando en la actualidad. Aproximadamente, un 35% de los adultos en Estados Unidos afirman utilizar internet de forma específica para diagnosticar una enfermedad (*Pew Research Center Health Online, 2013*). En Europa, un 70% de los usuarios de internet realizan búsquedas sobre salud (*Andreassen HK. et al., 2007*) y, de estos, el 58% utilizan redes sociales. Según un estudio realizado en 2013, los pacientes utilizan Twitter para aumentar su conocimiento y compartir consejos y Facebook para buscar apoyo social e intercambiar consejos (*Antheunis ML. et al., 2013*).

El análisis de las redes sociales se ha utilizado para analizar las opiniones y percepciones de los pacientes. Nos puede proporcionar una valiosa información sobre cuáles son las necesidades de los pacientes y la distribución de la información a nivel mundial (*Carbonell P. et al., 2015; Dyar OJ. et al., 2014; Jones JB. et al., 2015; Kalf RR. et al., 2018; McGregor F. et al., 2014; Ramagopalan S. et al., 2014; Sinnenberg L. et al., 2016 y Tsuya A. et al., 2014*).

Recientemente, ha sido publicado un estudio en el que se utiliza una herramienta llamada *Treato* para analizar la publicidad disponible en varias redes sociales, incluyendo Facebook, Twitter, blogs, etc. (*Curtis JR. et al, 2017 [1]*). A través de ella, se analizaron todos los mensajes publicados durante octubre de 2015, en relación con AR y varios de los tratamientos empleados en esta enfermedad (abatacept, tocilizumab y tofacitinib). Se evaluó el interés relativo entre estos fármacos y palabras clave de interés, sobre todo la seguridad de las terapias mencionadas. Asimismo, se analizó la relación existente entre la publicidad y el número de entradas o mensajes en las redes sociales con respecto a esta enfermedad. Los hallazgos de este estudio en el que consiguen identificar problemas de seguridad como el herpes zoster en el tofacitinib o la perforación gastrointestinal en el tocilizumab, corroboran la importancia de la investigación de la información de las redes sociales, como complementaria a la investigación tradicional.

CAPÍTULO I: Estudio de las terapias biológicas en pacientes con artropatías inflamatorias crónicas en el “mundo real”

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Este estudio se divide en dos fases. En la primera fase se realiza un estudio clínico y económico sobre cuál es la situación en el “mundo real” de los pacientes con AIC tratados con TB, teniendo en cuenta la práctica clínica habitual en el cuidado de estos pacientes en Atención Especializada. En la segunda fase, se analiza el contenido de la información en la web (Google y Twitter) sobre estas enfermedades y las TB.

I.1.1 JUSTIFICACIÓN DE LA PRIMERA FASE DEL PROYECTO

Los ensayos clínicos randomizados aportan la máxima evidencia para demostrar la eficacia y seguridad de los nuevos medicamentos. Sin embargo, en estos ensayos los pacientes se reclutan de acuerdo con criterios de inclusión y exclusión estrictos y normalmente son seguidos a corto plazo. El contexto clínico de los ensayos es altamente selectivo, frente a la práctica clínica diaria en la que los pacientes son más heterogéneos. Las mujeres embarazadas, los niños, los ancianos y los pacientes con comorbilidades pueden necesitar estos nuevos medicamentos, aunque generalmente este tipo de pacientes hayan sido excluidos de dichos ensayos clínicos. Esto hace que los resultados sobre eficacia demostrada en los ensayos clínicos pivotaes que conducen a la aprobación de los tratamientos no se puedan trasladar directamente a los datos de efectividad de la práctica clínica diaria (Nikiphorou E. *et al.*, 2017). Por ello, es cada día más habitual que los investigadores recurran a datos del “mundo real” como una fuente suplementaria de evidencia para evaluar la efectividad y seguridad de los fármacos.

Debido a este hecho, han sido muchos los países a nivel europeo que han desarrollado registros de pacientes con AR u otras AIC que han generado relevantes publicaciones sobre la seguridad de las TB (Dreyer L. *et al.*, 2018, Frisell T. *et al.*, 2017, Rutherford AI. *et al.*, 2018 [1], Rutherford AI. *et al.*, 2018 [2], Wadström H. *et al.*, 2017 y Watson K. *et al.*, 2005), la persistencia y adherencia de las TB (Fargeli KM. *et al.*, 2018, Glintborg B *et al.*, 2013, Hetland ML. *et al.*, 2005, Jørgensen TS *et al.*, 2015 y Neovius M. *et al.*, 2015) o el consumo de recursos sanitarios (Bengtsson K. *et al.*, 2016 y Johansson K *et al.*, 2015). En España disponemos del Registro Español de Acontecimientos Adversos de Terapias Biológicas en Enfermedades Reumáticas (BIOBADASER;

<https://biobadaser.ser.es/default.aspx>) que ha generado importantes publicaciones sobre la seguridad de las TB en España (Busquets N. *et al.*, 2011; Cobo-Ibáñez T. *et al.*, 2014 [2]; Fernández-Espartero MC. *et al.*, 2011; Gómez-Reino JJ. *et al.*, 2012 y Hernández, MV. *et al.*, 2013). Sin embargo, un inconveniente de los registros es que necesitan la introducción voluntaria de la información por parte de los clínicos y la imposibilidad en muchos casos de poder cruzar información del paciente con otros aspectos de su enfermedad.

La forma de medir y de expresar la adherencia en pacientes con AIC tratados con TB no es uniforme entre los diferentes estudios, lo que impide que se pueda hacer una comparación adecuada entre ellos (López-González R. *et al.*, 2015). Se han encontrado publicaciones acerca de la adherencia a las TB en pacientes con AR (Calvo-Alén J. *et al.*, 2017; Chu LH. *et al.*, 2015; Jones G. *et al.*, 2017; Jørgensen TS. *et al.*, 2015; Lathia U. *et al.*, 2017; Marras C. *et al.*, 2017; Mena-Vázquez N. *et al.*, 2017 y Tkacz J. *et al.*, 2014), EA (Arturi P. *et al.*, 2013 y Machado MA. *et al.*, 2016) y APs (Fagerli KM. *et al.*, 2018; Glintborg B *et al.*, 2013; Harrold LR. *et al.*, 2017; Stober C *et al.*, 2018 y Walsh JA *et al.*, 2018 [1]).

Sin embargo, algunos de estos estudios aunque han evaluado los posibles factores de riesgo de no adherencia a las TB en pacientes con AIC, no han evaluado las consecuencias clínicas o económicas de la no adherencia al tratamiento (Bhoi P *et al.*, 2017, Calvo-Alén J. *et al.*, 2017; Marras C. *et al.*, 2017 y Mena-Vázquez N. *et al.*, 2017). Otros investigadores han relacionado el uso de recursos hospitalarios en pacientes con AR con la adherencia a las TB pero sin tener en cuenta posibles factores como las diferentes líneas de tratamiento, aspectos socioeconómicos o la edad (Lathia U. *et al.*, 2018).

Con respecto a la supervivencia (persistencia) de las TB en las AIC, se han publicado estudios retrospectivos basados en el “mundo real”, que normalmente tienen limitaciones puesto que en muchos de ellos no se han tenido en cuenta aspectos como las comorbilidades de los pacientes, no realizan comparaciones entre las diferentes TB o no analizan la influencia de otros FAME-c concomitantes (Batteux B. *et al.*, 2016; Busquets N. *et al.*, 2011, Calip GS. *et al.*, 2017, Carmona L. *et al.*, 2006, Favalli EG. *et al.*, 2017; Gómez-Reino JJ. *et al.*, 2012, Jones G. *et al.*, 2017, Jørgensen TS. *et al.*, 2015, Strand V. *et al.*, 2017 y Thomas K. *et al.*, 2017) o las causas de finalización de los tratamientos (Degli

Esposti L. *et al.*, 2014 y Takabayashi K. *et al.*, 2018). Con respecto a las consecuencias de una menor persistencia a las TB, se echa de menos información sobre las causas de su retirada, la adherencia y los costes de los fármacos (Dalen J *et al.*, 2017). Además, las publicaciones sobre persistencia de la TB en APs y la EA son escasas (Fagerli KM. *et al.*, 2018; Glinborg B. *et al.*, 2013; Harrold LR. *et al.*, 2017; Machado MA. *et al.*, 2016, Stober C. *et al.*, 2018 y Walsh JA. *et al.*, 2018 [1]).

Por otra parte, son escasos los estudios que comparan la seguridad de los fármacos anti-TNF- α frente a las TB con otro mecanismo de acción (abatcept, tocilizumab, etc) (Frisell T. *et al.*, 2017 y Hou LQ. *et al.*, 2018) y las que comparan la seguridad de las TB entre las AIC y otras enfermedades (García-Doval I. *et al.*, 2017). Por otra parte, los estudios publicados generalmente no incluyen datos sobre infecciones u otros efectos adversos leves. No se ha encontrado información sobre los posibles factores de riesgo de efectos adversos en pacientes con TB y AIC.

El creciente coste económico de la TB tiene un importante impacto en los sistemas sanitarios y constituye una de las mayores preocupaciones de los países desarrollados, tanto por el número de pacientes susceptibles a recibir esta terapia, como por el coste de la misma (Bengtsson K. *et al.*; 2016; Grabner M. *et al.*, 2017; Homik JE. *et al.*, 2004, Johansson K. *et al.*, 2015, Ramírez-Herráiz E. *et al.*, 2013 y Strand V. *et al.*, 2018).

Asimismo, la dosis de las TB utilizada para las AIC en la práctica clínica diaria es generalmente menor que la utilizada en los ensayos clínicos (Delate T. *et al.*, 2017; González-Álvaro I. *et al.*, 2015 Greenberg JD. *et al.*, 2016, Gu T. *et al.*, 2016; Howe A. *et al.*, 2014, Martínez-Cutillas J. *et al.*, 2015, Ollendorf DA. *et al.*, 2009; Sauer BC. *et al.*, 2016; Schabert VF. *et al.*, 2013; Sugiyama N. *et al.*, 2016 y Wu N. *et al.*, 2014) y no existen datos comparativos entre las diferentes TB, que nos den una imagen real de la práctica clínica.

Existen datos controvertidos sobre los factores que podrían influir en un aumento de gasto en pacientes con AR (Chevreul K. *et al.*, 2014; Furneri G. *et al.*, 2012 León L. *et al.*, 2018 y Metsios GS *et al.*, 2011) y muy escasa

información en EA y la APs (Burgos-Pol R., *et al.*, 2016, D'Angiolella LS. *et al.*, 2018, Lee S. *et al.*, 2010, Olivieri I. *et al.*, 2008 y Petříková A. *et al.*, 2013).

Teniendo en cuenta los datos hasta ahora publicados sobre adherencia, persistencia, seguridad y costes en pacientes con AIC y a tratamiento con TB, creemos que nuestro estudio puede ser de interés científico porque:

- La utilización de información de una cohorte de pacientes de nuestro hospital seguidos durante 8 años, es una fortaleza en comparación con los datos extraídos de los ensayos clínicos, con períodos de tiempo de seguimiento limitados o frente a la información recogida en los registros nacionales en los que muchos de los factores que pueden influir en la adherencia o efectos adversos no se recogen de forma habitual.
- Además, el programa informático de dispensación del propio Servicio del Farmacia y la historia electrónica del hospital (conjunta de Atención Primaria y Especializada) son herramientas altamente fiables donde se registra cada una de las fechas de dispensación de los medicamentos, la posología exacta en cada momento y cualquier circunstancia en la que el paciente requiere atención por parte del Sistema Sanitario. Estas herramientas no están disponibles cuando se realizan estudios basados en datos de registros.
- La posible desventaja de ser un estudio retrospectivo puede convertirse en una ventaja, en el caso de la medición de la adherencia, si tenemos en cuenta que el paciente no se ha visto estudiado con respecto a su comportamiento frente a este aspecto.
- Existe poca información publicada en población española con respecto a los posibles factores predictores de mala adherencia, riesgo de efectos adversos o de mayores costes en pacientes con AIC y TB.
- Los estudios publicados hasta el momento en España no han evaluado las posibles consecuencias que la no adherencia o la menor persistencia podrían tener en estos pacientes, tanto desde el punto de vista clínico como económico.
- El seguimiento con respecto a la seguridad tanto a nivel de Atención Especializada como de Atención Primaria ha permitido realizar un

análisis más minucioso de todos los efectos adversos tanto graves como leves. Creemos que los resultados obtenidos pueden dar una visión global y completa de la seguridad de las TB en pacientes con AIC.

- Dada la escasa información sobre los costes de las AIC en España, tanto sobre los recursos hospitalarios utilizados como sobre el coste de las TB, puede ser de gran interés el análisis de los motivos por los que los pacientes con AIC consumen recursos hospitalarios. Estos datos pueden ayudar a realizar un manejo más eficiente de los pacientes con AIC que permita evitar complicaciones de la enfermedad o futuros ingresos.

I.1.2. HIPÓTESIS DE LA PRIMERA FASE DEL PROYECTO

La extracción y análisis de datos de una cohorte de pacientes con AIC tratados con TB y seguidos durante un período de tiempo 8 años, aporta información relevante basada en el “mundo real” sobre adherencia terapéutica, efectos adversos y consumo de recursos hospitalarios. Este análisis permitirá conocer los factores que influyen en la no adherencia, y la relación de ésta con los problemas de seguridad de los fármacos y con el coste de las TB. Este conocimiento generado permitirá optimizar el uso de estas terapias e incorporar resultados validados en el árbol de decisión terapéutica en favor de la sostenibilidad del sistema sanitario.

I.1.3. OBJETIVOS DE LA PRIMERA FASE DEL PROYECTO

Evaluar la adherencia, seguridad y coste de las TB en una cohorte de pacientes diagnosticados de AIC, en el Área Sanitaria de Vigo durante 8 años, desde el punto de vista de la práctica clínica diaria.

- I. **Estudio de la adherencia a los fármacos:** abatacept, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, tocilizumab y ustekinumab.
- II. **Estudio de la persistencia** de las diferentes TB en estos pacientes.
- III. **Estudio de la seguridad** de las TB en estos pacientes.
- IV. **Estudio del empleo de recursos sanitarios y costes asociados** a las AIC y las TB.

MATERIAL Y MÉTODOS

I.2.1 MATERIAL Y MÉTODOS DE LA PRIMERA FASE DEL PROYECTO: ESTUDIO OBSERVACIONAL, RETROSPECTIVO Y TRANSVERSAL

I.2.1.1. TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional, unicéntrico, descriptivo y retrospectivo. Además, se realizó un estudio transversal, observacional con recogida de datos en una entrevista presencial en un subgrupo de pacientes que estaban en el año 2014 con alguna de las TB del estudio y a su vez estaban incluidos en el estudio retrospectivo.

Los datos que se recogieron sobre las AIC y la utilización de los medicamentos se correspondieron con el patrón de la práctica clínica habitual, para ello se realizó la revisión de las historias clínicas de los pacientes.

I.2.1.2. DURACIÓN DEL ESTUDIO

- I. El **estudio retrospectivo** recogió información correspondiente a un período de ocho años (enero de 2009 a diciembre de 2016).
- II. Para el **estudio transversal** los pacientes fueron citados para una entrevista presencial a lo largo del año 2014.

I.2.1.3. ÁMBITO DEL ESTUDIO

El presente estudio se desarrolló en el CHUVI que pertenece a la Estructura Organizativa de Xestión Integrada (EOXI) de Vigo. Esta EOXI proporciona cobertura sanitaria a una población de 564.452 ciudadanos (datos del año 2016), perteneciente a 26 ayuntamientos. El grupo de edad entre 15- 64 años es el más numeroso (372.248 ciudadanos) representando el 65,9% de la población. En el momento del inicio del estudio (año 2009), el Servicio de Farmacia del CHUVI disponía de consultas en el Hospital Xeral Cíes y en el Hospital Meixoeiro para la atención de los pacientes ambulatorios con AIC en tratamiento con cualquiera de las TB que se administran por vía subcutánea. Estas consultas externas del Servicio de Farmacia eran atendidas por farmacéuticos especialistas en Farmacia Hospitalaria. En el año 2015, tras la apertura del Hospital Álvaro Cunqueiro, estas consultas fueron unificadas

quedando bajo coordinación de un farmacéutico, creándose en el Hospital Meixoeiro una única consulta “monográfica” para la atención de todos los pacientes de la EOXI de Vigo con AIC y tratamiento con TB. En el Servicio de Farmacia, en el año 2016 se efectuaron un total de 2.944 consultas de pacientes con AIC y TB, lo que representó un 7% de la actividad total del Servicio de Farmacia en el área de consultas externas (43.000 consultas presenciales).

En el momento del inicio del estudio, los Servicios de Reumatología del Hospital Xeral Cíes y del Hospital Meixoeiro ya habían sido unificados, desarrollando toda su actividad de atención ambulatoria a los pacientes de la EOXI de Vigo en el Hospital Meixoeiro. En el año 2016, este servicio realizó un total de 11.094 consultas presenciales y unas 2.000 teleconsultas. Desde el año 2015, todos los pacientes con AIC en tratamiento con TB de administración intravenosa son atendidos en el Hospital de día del Hospital Meixoeiro.

I.2.1.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes adultos diagnosticados de AR, EA o APs en seguimiento por el Servicio de Reumatología de la EOXI de Vigo.
- Cumplimiento de los criterios de clasificación de AR del *ACR 1987* (Arnett FC. *et al.*, 1988) o de los criterios de clasificación de EA de Nueva York modificados o de la *Assessment of SpondyloArthritis International Society* (ASAS) (Rudwaleit M. *et al.*, 2009 [1] y Rudwaleit M. *et al.*, 2009 [2]) o de los criterios CASPAR de clasificación de APs (Taylor W. *et al.*, 2006).
- Inicio de una TB con abatacept, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, tocilizumab o ustekinumab, a partir del 1 de enero de 2009 y hasta 6 meses antes de la fecha de fin de estudio (enero de 2017). Para el estudio de adherencia y costes sólo se tuvieron en cuenta pacientes con más de 6 meses de TB. Para el estudio de seguridad se tuvo en cuenta el total de los pacientes tratados con las mencionadas TB.
- Los pacientes incluidos en el estudio transversal fueron aquellos que en el año 2014 estaban con alguna de las TB del estudio, estaban incluidos en el análisis retrospectivo y accedieron a acudir

voluntariamente al hospital a responder el cuestionario tras la firma del consentimiento informado.

I.2.1.5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que no cumplieran alguno de los criterios de inclusión.
- Pacientes en seguimiento por un servicio diferente a Reumatología.
- Pacientes que participaban en un ensayo clínico durante el período de estudio o tres meses antes de iniciar el estudio.

I.2.1.6. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

I.2.1.6.1. Variables socio- demográficas

- Demográficas: edad, sexo.
- Socioculturales (en el momento de inicio de la TB): situación laboral, nivel cultural, hábito tabáquico, tipo de población de residencia, distancia entre el domicilio y el hospital.

I.2.1.6.2. Variables clínicas generales

- Tipo de AIC.
- Años de evolución de la enfermedad hasta el inicio de la TB.
- Comorbilidades: evaluadas y puntuadas según el índice de Charlson que se describe en el Anexo 2 (Charlson ME. *et al.*, 1987). Se asignó, un valor de 1 punto a aquellos pacientes con una puntuación entre 0 y 3, un valor de 2 a aquellos con una puntuación entre 4 y 9, y un valor de 3 a aquellos con una puntuación ≥ 10 .
- Tratamientos con algún fármaco perteneciente a los grupos: NO5B (ansiolíticos), NO5C (hipnóticos y sedantes), NO6A (antidepresivos), NO6B (psicoestimulantes y nootrópicos), NO6C (psicoanalépticos y psicoanalépticos en combinación) y NO6D (drogas contra la demencia) según la clasificación ATC (Sistema de clasificación Anatómica, Terapéutica, Química, del inglés *Anatomical, Therapeutic, Chemical*) de sustancias farmacéuticas para uso humano.
- Relacionadas con ingresos hospitalarios durante el período de tratamiento con la TB (excluyendo aquellos ingresos que originaron el

diagnóstico de la AIC): número de ingresos, causa del ingreso según la Clasificación Internacional de Enfermedades (Clasificación Internacional de Enfermedades, Novena revisión, Modificación Clínica, CIE-9 MC) servicio médico de ingreso y días de estancia hospitalaria. Asimismo, la causa de ingreso se subclasificó en función de si era debida a empeoramiento de la enfermedad, a efectos adversos de la TB, a una intervención quirúrgica relacionada con la enfermedad o a otras causas.

- Visitas al Servicio de Urgencias durante el período de tratamiento con la TB: número de visitas y causa de la visita (según la clasificación CIE-9 MC), indicando su relación o no con la AIC o sus tratamientos.
- Número de visitas a la consulta de Reumatología durante el período de estudio. Se especificó el número de visitas al Servicio de Reumatología a las que el paciente no acudió.
- Número de pruebas de imagen realizadas durante el período de estudio: radiografías, resonancia magnética nuclear y de Medicina Nuclear.
- Número de visitas a otras consultas en Atención Especializada.
- Número de visitas a la consulta externa del Servicio de Farmacia
- Número de visitas al Hospital de Día para la administración de la TB.

1.2.1.6.3. Variables en relación con la enfermedad

Se valoraron al inicio de la TB:

- Parámetros de actividad de la enfermedad: DAS28 (*Disease Activity Index*) en pacientes con AR y APs con enfermedad periférica (Fuchs HA. *et al.*, 1989) y BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) en pacientes con EA y APs con afectación axial (Garret S. *et al.*; 1994).
- Parámetros analíticos: VSG, PCR y hemoglobina.

1.2.1.6.4. Variables en relación con el tratamiento

- Tratamientos concomitantes al inicio de la TB: FAME-c y GC.
- Terapia biológica: pauta posológica inicial y variaciones a lo largo del período de tratamiento, vía de administración y fecha de inicio y fin.
- Número de líneas previas de TB.

- Causa de finalización de la TB en aquellos pacientes que la suspendían de forma definitiva antes de la fecha de fin del estudio:
 - Fracaso primario: suspensión de la TB antes de 6 meses de tratamiento.
 - Fracaso secundario: suspensión de la TB tras más de 6 meses de tratamiento.
 - Efecto adverso debido a la TB.
 - Remisión clínica.
 - Falta de adherencia a la TB.
 - Abandono del tratamiento por parte del propio paciente.
 - Cambio de la vía de administración manteniendo el mismo principio activo.
 - Embarazo.
 - Exitus.
 - Otras causas.

1.2.1.6.5. Variables en relación con la evaluación de la adherencia a la terapia biológica

- Número teórico (de acuerdo con la ficha técnica de cada TB) de unidades que el paciente debería recoger en el período de estudio en la consulta externa del Servicio de Farmacia o de viales que deberían ser administrados en el Hospital de Día.
- Número real (de acuerdo con la práctica clínica diaria) de unidades de medicamento recogidas por el paciente en el período de estudio en la consulta externa del Servicio de Farmacia o viales administrados en el Hospital de día.
- Supervivencia o persistencia de cada línea de TB: tiempo que el paciente permanece con la misma TB.

1.2.1.7. MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE LA ADHERENCIA Y DE LA PERSISTENCIA

Para el cálculo de la adherencia se empleó el registro electrónico del programa de dispensación ambulatoria del Servicio de Farmacia, revisando la recogida de las TB en el período de estudio o los viales administrados en el Hospital de día.

El índice de adherencia se calculó mediante la RMP. Esta ratio se calcula sumando el número de días para los que se ha recogido medicación desde la primera recogida hasta la fecha de la última dividido entre el número de días entre la primera y última recogida. Se consideró que el paciente era adherente si el valor de RMP era $\geq 0,8$. Para los pacientes cuya TB era administrada en el Hospital de día, se procedió de la misma manera teniendo en cuenta en este caso el día en el que el paciente acudía al Hospital de Día a administrarse la TB.

Es decir, si un paciente recoge 21 jeringas de etanercept entre el 1 de enero y el 30 de junio de 2016, teniendo en cuenta que el etanercept se administra 1 vez por semana, debería haber recogido 24 jeringas. La RMP para este medicamento y paciente sería: $RMP = 147 \text{ días} / 180 \text{ días} = 0,81$.

Para la evaluación de los posibles factores que podían predecir una mejor adherencia a las TB y las consecuencias de una mala adherencia, se dividió la muestra en 2 grupos, pacientes adherentes ($RMP \geq 0,8$) y no adherentes ($RMP < 0,8$).

Se evaluó la persistencia de la TB mediante el cálculo de supervivencia del fármaco, considerando el tiempo en días que el paciente estaba con la TB. Para valorar los factores que podían influir en la supervivencia de las TB y las consecuencias de una menor persistencia a las TB, se dividieron los pacientes en 2 grupos: persistentes (aquellos con una duración de la TB ≥ 365 días) y no persistentes (aquellos con una duración de la TB < 365 días), teniendo en cuenta sólo aquellos pacientes que habían finalizado la TB en el momento del cierre del estudio.

I.2.1.8. VARIABLES RECOGIDAS EN LA ENTREVISTA PRESENCIAL A UN GRUPO DE PACIENTES

Con el objetivo de comparar las opiniones de los pacientes con la realidad clínica de las TB, en el año 2014 se realizaron encuestas a un grupo de pacientes con AIC en tratamiento activo con TB. Para la realización de las encuestas, los pacientes fueron citados presencialmente fuera del horario de trabajo asistencial. El médico especialista en Reumatología fue el responsable de la cumplimentación del cuestionario, tras la exposición de las características del

estudio y la solicitud del consentimiento informado firmado. A los pacientes se les realizaron las siguientes cuestiones:

1ª Para evaluar la adherencia al tratamiento: “¿Tiene problemas para acordarse de ponerse la medicación?” (Posibles respuestas: “no”, “a veces”, “a menudo”).

2ª Para evaluar la facilidad de la administración de las terapias: “¿Tiene dificultades para administrarse la medicación?” (Posibles respuestas: “no”, “a veces”, “sí”).

3ª Para evaluar la percepción de los pacientes sobre los efectos adversos: “¿Le preocupan los efectos adversos?” (Posibles respuestas: “no”, “algo”, “mucho”).

I.2.1.9. EFECTOS ADVERSOS EN RELACIÓN CON LA TERAPIA BIOLÓGICA

Se consideró efecto adverso relacionado con la TB cualquier suceso indeseable que le sucedió al paciente mientras estaba recibiendo la TB y existiese la sospecha de ser causado por el medicamento según los datos de las fichas técnicas de las especialidades farmacéuticas de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html>.

Los efectos adversos se clasificaron como: graves (requirieron ingreso hospitalario, prolongación de la estancia hospitalaria, invalidez permanente o muerte) y no graves (Criterios de la Unión Europea. Directiva 2000/38/CE).

Se realizó una clasificación general según el tipo de efecto adverso: infecciones bacterianas, infecciones fúngicas, infecciones víricas, tuberculosis, tumores sólidos, tumores hematológicos, reacciones secundarias a la infusión o inyección de la TB, anafilaxia, síntomas generales, enfermedad pulmonar intersticial, toxicidad dérmica, alteraciones cardíacas, trastornos vasculares, alteraciones del aparato respiratorio y otros.

Se codificó de forma específica cada uno de los efectos adversos según la clasificación CIE-9 MC.

En el caso de infecciones se especificó la localización de la infección, el germen causante, si se conocía, y la resolución clínica de la misma.

Se detalló para cada uno de los efectos adversos cuál fue el impacto de dicho evento a nivel clínico y asistencial: ingreso hospitalario, visita al Servicio de Urgencias, visita urgente a las consultas de Reumatología o manejo del efecto adverso desde Atención Primaria.

I.2.1.10. DEFINICIÓN DE LOS COSTES Y FUENTES DE INFORMACIÓN

Nuestro análisis incluyó solamente los costes directos relacionados con las enfermedades de estudio: AR, APs y EA. Se utilizó la perspectiva del Sistema Nacional de Salud, teniendo en cuenta sólo los costes farmacológicos (sólo de las TB) a nivel de Atención Especializada y por otro lado, los costes no farmacológicos en relación con los recursos hospitalarios utilizados por los pacientes del estudio, todo ello durante un período de 8 años. La evaluación económica se realizó según las recomendaciones encontradas en la bibliografía consultada (López Bastida J. *et al.*, 2010).

I.2.1.10.1. Costes directos farmacológicos

- La estimación de los costes y patrones de dosis fue individualizada. Se obtuvo un dato de dosis y coste para cada paciente. A partir de éstos, se obtuvo la media por indicación y por TB.
- Para un paciente dado, su período de estudio comprendió entre la fecha de la primera dispensación registrada en el período de estudio y la fecha de la última dispensación.
- Se restaron los períodos de interrupción temporal del cómputo total de tiempo en tratamiento en el caso de hospitalización por cualquier causa o embarazo.
- Los costes de los medicamentos estudiados se expresaron en euros (€). Se utilizó el precio de venta del laboratorio (PVL) para la compra de medicamentos con cargo a fondos públicos del Sistema Nacional de Salud vigentes en el año 2016. No se tuvieron en cuenta los descuentos comerciales.
- Los costes derivados de la administración intravenosa de las TB fueron tenidos en cuenta como costes no farmacológicos por la atención en el Hospital de día.

I.2.1.10.2. Costes directos no farmacológicos

Se consideraron los costes derivados de ingresos hospitalarios, visitas al Servicio de Urgencias, visitas a la Consulta de Reumatología, visitas a otras consultas de especialistas, visitas a la consulta externa del Servicio de Farmacia, visitas al Hospital de día y pruebas de imagen realizadas durante el período de estudio. Para el cálculo de estos costes, se aplicaron las tarifas especificadas en el Decreto 56/2014 del 30 de abril del Servicio Gallego de Salud (no se encontraron actualizaciones más recientes).

I.2.1.11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó mediante el programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS). Se realizó un análisis descriptivo por enfermedad y por TB en el que se incluyeron todas las variables descritas. Las variables cuantitativas se expresaron como media \pm desviación estándar (DE) en el caso de que tuvieran una distribución normal, o mediana y rango intercuartílico (RI) para la distribución no normal de los datos. Las variables categóricas se expresaron como valores absolutos y porcentajes. Para establecer diferencias entre las variables cuantitativas, se utilizaron el test de t-student (para 2 variables) o el de Mann Whitney y, en el caso de variables cualitativas, se empleó el test de chi-cuadrado. Se consideró un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Para la evaluación de los posibles factores que podrían afectar a la adherencia, persistencia y efectos adversos, se realizó un estudio de regresión logística multivariante con aquellas variables que en el estudio univariante resultaron significativas. En el apartado de evaluación de los costes se realizó un análisis de regresión lineal múltiple. Para el análisis de las curvas de supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier y el test de Log-Rank para la comparación entre grupos.

I.2.1.12. ASPECTOS ÉTICOS DEL ESTUDIO

Todos los datos fueron registrados en una base de datos Excel, a la cual sólo tenían acceso los investigadores. A cada línea de TB se le asignó un número de codificación de manera que no se pudiesen identificar los pacientes.

En la primera fase del estudio, en su fase retrospectiva, no fue preciso la obtención de consentimiento informado del paciente debido a la existencia de pacientes ya fallecidos y a la encriptación de los datos. Para la cumplimentación de los datos de la fase transversal (encuesta) se requirió consentimiento informado por escrito de cada paciente tras haberle explicado las características del estudio.

El estudio cumplió la Ley 15/1999 del 13 de diciembre, sobre la Protección de Datos Personales. Los datos se han empleado exclusivamente para la investigación de este estudio y permanecen anónimos y confidenciales.

El estudio en su fase retrospectiva y transversal fue aprobado por el Comité Ético de la Investigación de Pontevedra, Vigo y Orense.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

I.3.1 RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE LA PRIMERA FASE DEL PROYECTO

I.3.1.1. PERFIL DE LOS PACIENTES CON ARTROPATÍAS INFLAMATORIAS CRÓNICAS TRATADOS CON TERAPIAS BIOLÓGICAS

El número total de pacientes estudiados fue de **388** pacientes, 209 mujeres (53,8%) y 179 varones (46,1%). Esto correspondió a un total de **515** líneas de TB estudiadas. Este dato se corresponde con una media \pm DE de $1,72 \pm 1,06$ líneas de TB por paciente (mínimo= 1; máximo=6). La media de edad \pm DE fue de $49,2 \pm 14,1$ años. La media \pm DE de evolución de la enfermedad hasta el momento de inicio de la TB fue de $8,2 \pm 7,9$ años.

La enfermedad más prevalente fue la AR, seguida de la APs, la EA y otras espondiloartropatías. En la Figura 5, se muestran el número de líneas de TB analizadas en cada enfermedad.

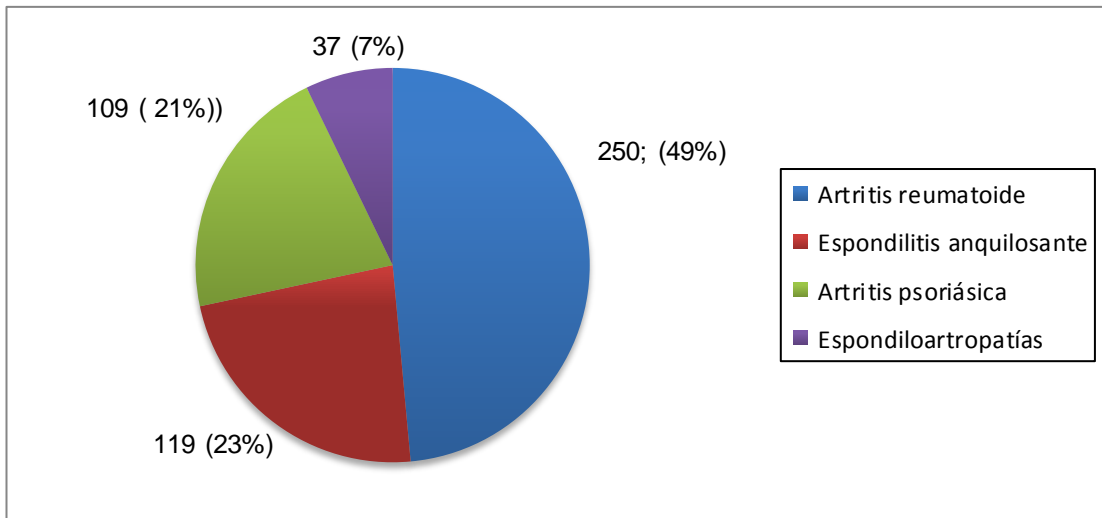


Figura 5. Número de líneas de TB por cada AIC en la población de estudio

Dado que la prevalencia de pacientes con otras espondiloartropatías fue muy inferior al resto de las enfermedades estudiadas y representaban un grupo muy heterogéneo de pacientes, se decidió excluir a este grupo de pacientes del resto de los análisis. Finalmente, la muestra la constituyeron **362** pacientes que supusieron **478** líneas de TB.

Las características clínicas, sociodemográficas y farmacológicas de los pacientes incluidos en el estudio se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9. Características generales de la población estudiada dividida según enfermedad: artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y artritis psoriásica

	AR n= 250 (52,5%)	EA n=119 (24,9%)	APs n=109 (22,8%)	Valor- p¹
Edad en años; Media ± DE	53,8 ± 13,9	42,6 ± 12,2	47,6 ± 12,1	0,000
Sexo, n (%)				n.s.
Mujer	173 (69,2)	25 (21,0)	58 (53,2)	
Varón	77 (30,8)	94(79,0)	51 (46,8)	
Años de evolución de la enfermedad Media ± DE	8,6 ± 7,8	7,6 ± 8,2	8,0 ± 8,1	n.s.
Nivel de estudios, n (%)				n.s.
Universitarios	18 (7,2)	12 (10,1)	12 (11,0)	
Bachillerato/FP	33 (13,2)	15 (12,6)	23 (21,1)	
Educación básica	72 (28,8)	33 (27,7)	38 (34,8)	
Sin estudios	3 (1,2)	1 (0,8)	1 (0,9)	
Sin datos	124 (49,6)	58 (48,7)	35 (32,1)	
Situación laboral, n (%)				0,000
Ama de casa	24 (9,6)	5 (4,2)	11 (10,1)	
Parado	8 (3,2)	14 (11,7)	9 (8,2)	
Jubilado	78 (31,2)	15 (12,6)	18 (16,5)	
Trabajando	69 (27,6)	42 (35,3)	33 (30,2)	
De baja médica	28 (11,2)	19 (15,9)	12 (11,0)	
Estudiante	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,9)	
Sin datos	42 (16,8)	24 (20,1)	25 (22,9)	
Tamaño de la población dónde reside el paciente, n (%)				0,011
< 5.000 habitantes	23 (9,2)	1 (0,8)	6 (5,5)	
5.000- 20.000 habitantes	80 (32,0)	38 (31,9)	26 (23,9)	
> 20.000 habitantes	147 (58,8)	80 (67,2)	77 (70,6)	
Distancia entre el domicilio y el hospital, n (%)				n.s.
< 10 km	130 (52,0)	69 (58,0)	68 (62,4)	
≥ 10 km	120 (48,0)	50 (42,0)	41 (37,6)	
Comorbilidades (Índice de Charlson)²				0,000
Entre 0-3	70 (28,0)	56 (47,4)	45 (41,3)	
Entre 4-9	121 (48,4)	51 (42,8)	52 (47,7)	
>10	59 (23,6)	12 (10,0)	12 (11,0)	
Fumador³, n (%)				0,017
Sí	40 (16,0)	32 (26,8)	23 (21,1)	
No	135 (54,0)	54 (45,3)	38 (34,8)	
Sin datos	75 (30,00)	33 (27,7)	48 (44,0)	
En tratamiento con algún fármaco psicoactivo⁴, n (%)				0,046
Sí	82 (32,8)	36 (30,2)	48 (44,0)	
No	168 (67,2)	82 (68,9)	59 (54,1)	
Sin datos	0 (0)	1 (0,8)	2 (1,8)	

	AR n= 250 (52,5%)	EA n=119 (24,9%)	APs n=109 (22,8%)	Valor- p¹
Terapia biológica, n (%)				n.s.
Adalimumab	82 (32,8)	58 (48,7)	56 (51,4)	
Etanercept	65 (26,0)	43 (36,1)	29 (26,6)	
Abatacept	34 (13,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Tocilizumab	28 (11,2)	0 (0,0)	3 (2,8)	
Infliximab	7 (2,8)	1 (0,8)	4 (3,7)	
Golimumab	15 (6,0)	13 (10,9)	11 (10,1)	
Certolizumab	19 (7,6)	4 (3,4)	3 (2,8)	
Ustekinumab	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,8)	

APs: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide; DE: desviación estándar; EA: espondilitis anquilosante; n: número de líneas de TB; n.s.: no significativo; FP: Formación Profesional, km: kilómetros.

¹Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

²Índice validado para medir comorbilidad pronóstica en estudios clínicos.

³Fumador activo en el momento de inicio del tratamiento biológico

⁴Pacientes en tratamiento con algún fármaco perteneciente a los grupos: NO5B (Ansiolíticos), NO5C (Hipnóticos y sedantes), NO6A (Antidepresivos), NO6B (Psicoestimulantes y nootrópicos), NO6C (Psicoanalépticos y psicoanalépticos en combinación) y NO6D (Drogas contra la demencia) según clasificación Sistema de clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC).

Se puede observar que existen diferencias entre las características de los pacientes con cada una de las AIC estudiadas. Los pacientes con AR destacaron por ser una población más frágil: con más edad (un mayor porcentaje de ellos estaban jubilados) y más comorbilidades. Asimismo, los pacientes con AR eran menos fumadores. Los pacientes con APs destacaron por ser los que más medicamentos psicoactivos tomaban, lo que podría indicar una mayor influencia de la enfermedad en la salud mental de estos pacientes.

Al inicio de la TB, se evaluaron las variables clínicas de cada paciente y la administración concomitante de otros FAME-c (MTX y leflunomida) o GC. Los datos de actividad de la enfermedad y de medicamentos concomitantes al inicio de la TB fueron estadísticamente diferentes entre las enfermedades estudiadas. La AR fue la enfermedad en la que los marcadores biológicos de actividad (VSG, PCR y Hb al inicio de la TB) estaban más alterados y en la que con más frecuencia los pacientes llevaron MTX, leflunomida o GC de manera concomitante. En la Tabla 10 se detallan las diferencias en cuanto a la actividad de la enfermedad y los tratamientos concomitantes entre las distintas enfermedades estudiadas.

Tabla 10. Actividad de la enfermedad y tratamientos concomitantes al inicio de la terapia biológica

Variable	AR (n= 250)	EA (n=119)	APs (n=109)	Valor- p ¹
DAS28/BASDAI Media ± DE	n=134 5,2 ± 1,1	n=67 6,0 ± 1,6	n= 36 5,2 ± 1,5	No procede
VSG (mm/h) Mediana (RI)	n=235 28 (2-140)	n=112 13 (1-140)	n=100 19 (1-101)	0,000
PCR (mg/l), mediana (RI)	n=232 9 (0-114)	n= 116 7 (0-120)	n=96 5 (0-143)	0,039
Hemoglobina(mg/dl), media ± DE	n=243 13,1 ± 1,5	n=115 14,2 ± 1,5	n=103 13,2 ± 1,6	0,000
MTX concomitante; n (%)	n=247 126 (51,0)	n=76 6 (7,9)	n=109 54 (49,5)	0,000
Leflunomida concomitante; n (%)	n=237 32 (13,5)	n=116 1(0,9)	n=108 8 (7,4)	0,000
GC concomitante; n (%)	n=242 204 (84,3)	n=117 19 (16,2)	n=104 62 (59,6)	0,000
Dosis diaria (mg) media ± DE de GC	n=242 7,4 ± 5,7	n=117 1,4 ± 3,6	n=104 4,6 ± 5,1	0,000

APs: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide; BASDAI: *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*; DAS28: *Disease Activity Index 28*; DE: desviación estándar; EA: espondilitis anquilosante; GC: glucocorticoide; MTX: metotrexate; n: número de líneas de TB; PCR: proteína C reactiva; RI: rango intercuartílico; VSG: velocidad de sedimentación globular

¹Se consideró estadísticamente significativo un valor de p <0,05.

I.3.1.2. PATRÓN DE TRATAMIENTO DE LAS ARTROPATÍAS INFLAMATORIAS CRÓNICAS EN LOS PACIENTES CON TERAPIAS BIOLÓGICAS

Con respecto a la distribución de las TB, el adalimumab y el etanercept fueron los fármacos más frecuentemente utilizados. La suma de ambos se correspondió casi con el 70 % de las líneas de TB de nuestra población de estudio. La distribución de la utilización de las TB se muestra en la Figura 6.

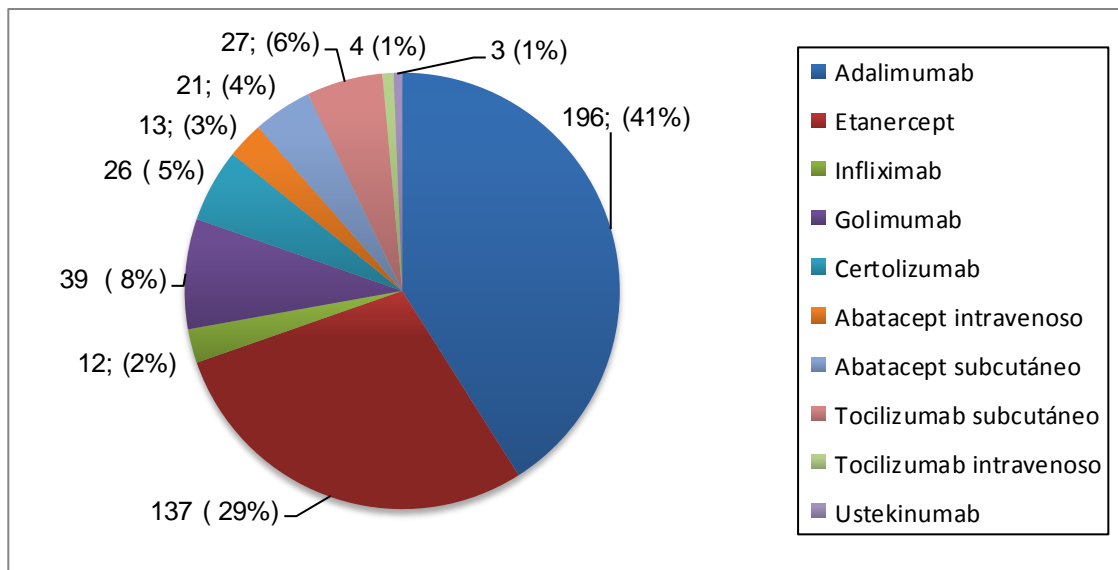


Figura 6. Distribución de las TB utilizadas en la población de estudio.

El 100% de los pacientes iniciaron la TB según las recomendaciones establecidas en ficha técnica. Las pautas iniciales de las TB fueron: una inyección cada 7 días en 162 (33,9%) pacientes, una inyección cada 14 días en 221 (46,2%) pacientes y una inyección cada 28 días o más en 95 (19,9%) pacientes. Un total de 424 (88,7%) líneas de TB se correspondieron con medicación administrada por vía subcutánea que los pacientes recogieron en la Consulta de Farmacia. En 54 (11,3%) líneas de TB, los pacientes acudieron al Hospital de día para la administración intravenosa del tratamiento. De los pacientes que acudieron al Hospital de día, 46 (85,2%) tenían diagnóstico de AR.

Con respecto al número de primeras líneas de tratamiento, 131 (47,5%), 77 (27,9%) y 68 (24,6%) correspondieron a pacientes con AR, EA y APs respectivamente. Como primera línea de tratamiento se utilizaron fármacos del

grupo de los anti-TNF- α en 270 (97,8%) pacientes y sólo en 6 (2,2%) pacientes se inició tratamiento de primera línea con un fármaco no anti-TNF- α (abatacept, tocilizumab o ustekinumab). En líneas sucesivas, también fue más frecuente la utilización de fármacos anti-TNF- α : 140 (69,3%) *vs.* 62 (30,7%) casos. En la Figura 7 se representa el análisis del número de líneas de TB analizados.

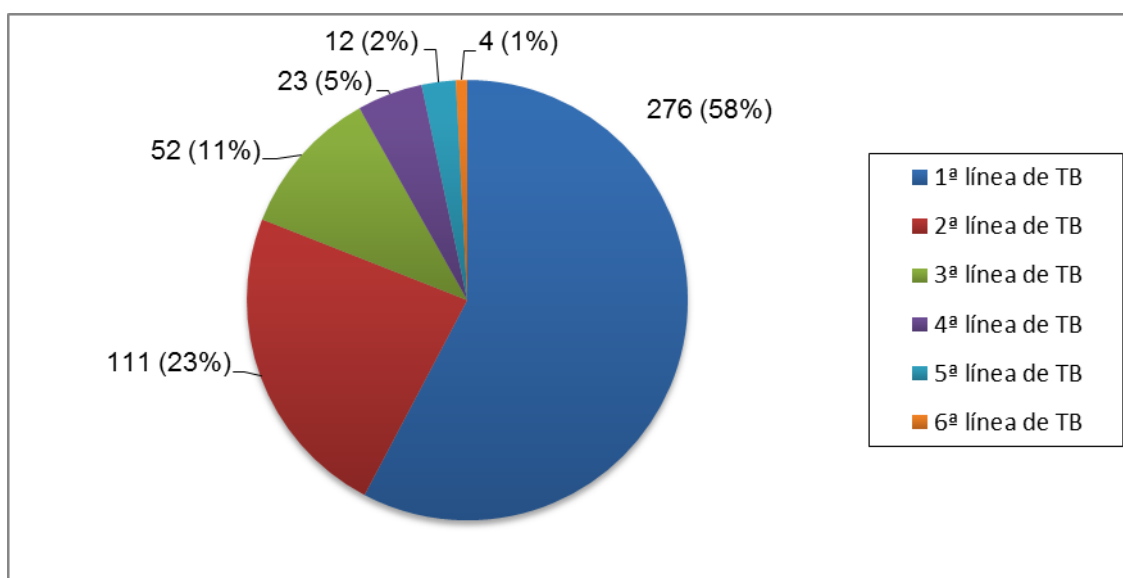


Figura 7. Número de líneas de terapia biológica.

TB: terapia biológica.

Los pacientes con AR tuvieron una mayor frecuencia de líneas sucesivas de TB: 119 (58,9%) *vs.* 42 (20,8%) en EA y 41 (20,3%) en APs ($p=0,044$ para ambas comparaciones). Esto correspondió a un número medio \pm DE de líneas de TB de: AR $1,9 \pm 1,2$, EA $1,5 \pm 0,8$ y APs $1,6 \pm 1,0$. Los pacientes con AR, en líneas sucesivas, llevaron concomitantemente menos MTX (por probable agotamiento de líneas): 123 (49,2%) en 1ª línea *vs.* 63 (34,6%) en 2ª líneas y sucesivas ($p=0,002$). El número de pacientes con AR y GC concomitantes aumentó en la 2ª línea y sucesivas: 157 (57,9%) pacientes *vs.* 128 (66,7%) en la primera línea ($p=0,035$).

I.3.1.3 ADHERENCIA A LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS

En el análisis de la adherencia se incluyeron sólo aquellos pacientes con una duración de TB mayor de 180 días, según lo descrito en el apartado de métodos. Estos fueron 353 pacientes, que correspondieron a un total de 423 líneas de TB evaluadas.

I.3.1.3.1. Adherencia medida según la ratio medio de posesión

La media \pm DE de adherencia medida según la RMP para el total de la muestra de pacientes fue de $0,89 \pm 0,16$. No hubo diferencias entre las enfermedades: la media \pm DE en AR fue de $0,90 \pm 0,17$, en EA $0,89 \pm 0,16$ y en APs $0,89 \pm 0,15$. El porcentaje de pacientes con un $RMP \geq 0,8$ fue similar entre las enfermedades: AR: 86,6%, EA: 85% y APs 84%.

En la Tabla 11 se muestran los datos de RMP para cada una de las TB por separado. Dada la diferencia de número de líneas entre las diferentes TB no se pudo realizar un análisis estadístico que demostrase diferencias estadísticamente significativas entre ellas.

Tabla 11. Adherencia medida según RMP de cada una de las TB utilizadas en el estudio.

Terapia biológica	N ^a de líneas de TB analizadas	RMP Media \pm DE
Abatacept ¹	29	$0,86 \pm 0,19$
Adalimumab	197	$0,88 \pm 0,17$
Certolizumab	20	$0,92 \pm 0,15$
Etanercept	131	$0,88 \pm 0,17$
Golimumab	38	$0,94 \pm 0,11$
Infliximab	14	$0,91 \pm 0,15$
Tocilizumab ¹	26	$0,93 \pm 0,11$
Ustekinumab	2	$0,89 \pm 0,16$

DE: desviación estándar; RMP: ratio medio de posesión; TB: terapia biológica

¹ resultados conjuntos de TB con administración intravenosa y subcutánea

I.3.1.3.2. Factores que influyen en la adherencia

Se dividió la muestra en 2 grupos: adherentes ($RMP \geq 0,8$; $n=362$) y no adherentes ($RMP < 0,8$; $n=61$), siempre teniendo en cuenta una duración de tratamiento con la TB de al menos 180 días. Se analizaron todas las posibles variables recogidas en el estudio que podrían influir en una adherencia inadecuada a la TB.

Con respecto a la posible influencia que podría tener la actividad de la enfermedad al inicio de la TB, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se evaluó el grupo de adherentes frente a los no adherentes: hemoglobina (media \pm DE): $13,3 \pm 1,6$ mg/ dL vs. $13,3 \pm 1,6$ mg/dL; el valor (mediana (RI)) de PCR al inicio de la TB: 8 (0-120) vs. 8 (0-105) mg/L o el valor (mediana (RI)) de VSG al inicio: 21 (1-140) vs. 31 (5-96) mm/h),

respectivamente. Los posibles factores sociodemográficos, relacionados con la enfermedad o con las características de la TB se detallan en la Tabla 12.

Tabla 12. Posibles factores que pueden influir en la no adherencia a las terapias biológicas. Estudio univariante.

	Pacientes adherentes (RMP\geq0,8); n=362	Pacientes no-adherentes (RMP<0,8); n=61	Valor-p¹
ASPECTOS RELACIONADOS CON LAS CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS O LA ENFERMEDAD			
Edad en años; Media \pm DE	49,7 \pm 13,8	49,8 \pm 14,3	n.s
Sexo, n (%)			n.s
Mujer	201 (55,5)	27 (44,3)	
Varón	161 (44,5)	34 (55,7)	
Años de evolución de la enfermedad; Media \pm DE	8,2 \pm 8,0	8,5 \pm 9,4	n.s
Nivel de estudios, n (%)			n.s
Universitarios	35 (16,9)	0 (0,0)	
Bachillerato/FP	57 (27,5)	8 (36,4)	
Educación básica	111 (53,6)	13 (59,1)	
Sin estudios	4 (1,9)	1 (4,5)	
Situación laboral, n (%)			n.s
Parado/ De baja/ Estudiante	64 (21,2)	15 (31,3)	
Jubilado	86 (28,6)	15 (31,3)	
Trabajando/ Ama de casa	151 (50,2)	18 (37,5)	
Tamaño de la población dónde reside el paciente, n (%)			n.s
< 5.000 habitantes	24 (6,6)	0 (0,0)	
5.000- 20.000 habitantes	109 (30,1)	18 (29,5)	
> 20.000 habitantes	229 (63,3)	43 (70,5)	
Distancia entre el domicilio y hospital, n (%)			n.s
< 10 km	207 (57,2)	31 (50,8)	
\geq 10 km	155 (42,8)	30 (49,2)	
Comorbilidades (Índice de Charlson), n (%)²			n.s
Entre 0-3	135 (37,4)	19 (31,1)	
Entre 4-9	174 (48,2)	27 (44,3)	
\geq10	52 (14,4)	15 (24,6)	
Fumador³, n (%)			0,011
Sí	67 (27,6)	19 (47,5)	
No	176 (72,4)	21 (52,5)	
En tratamiento con algún fármaco psicoactivo⁴, n (%)			n.s
Sí	120 (33,4)	21 (34,4)	
No	239 (66,6)	40 (65,6)	
Patología			n.s
AR	187 (51,7)	29 (47,5)	
EA	91 (25,1)	16 (26,2)	
APs	84 (23,2)	16 (26,2)	
ASPECTOS RELACIONADOS CON LAS TB Y LA ESTRUCTURA SANITARIA			
Número de línea de tratamiento, n (%)			n.s
1^a línea	217 (59,9)	34 (55,7)	
Líneas sucesivas	145 (40,1)	27 (44,3)	

	Pacientes adherentes (RMP≥0,8); n=362	Pacientes no-adherentes (RMP<0,8); n=61	Valor-p¹
Tipo de TB, n (%)			n.s
Grupo de anti TNFα	315 (87,0)	52 (85,2)	
No anti TNFα	47 (13,0)	9 (14,8)	
MTX concomitante al inicio, n (%)			n.s
Sí	148 (45,0)	18 (35,3)	
No	181 (55,0)	33 (64,7)	
GC concomitantes al inicio, n (%)			n.s
Sí	214 (60,6)	33 (56,9)	
No	139 (39,4)	25 (43,1)	
Dosis de GC, mg; Media ± DE	5,2 ± 5,5	5,2 ± 6,2	n.s
Leflunomida concomitante, n (%)			n.s
Sí	27 (8,3)	2 (3,9)	
No	298 (91,7)	49 (96,1)	
Pauta de la TB al inicio, n (%)			n.s
Cada 7 días	120 (33,1)	23 (37,7)	
Cada 14 días	171 (47,2)	29 (47,5)	
Cada 28 días o mas	71 (19,6)	9 (14,8)	
Lugar de administración de la TB, n (%)			n.s
Fuera del Hospital	324 (89,5)	55 (90,2)	
En el Hospital de Día	38 (10,5)	6 (9,8)	
Pacientes con efectos adversos, n° (%)			n.s
Sí	224 (61,9)	42 (68,9)	
No	138 (38,1)	19 (31,1)	
Nª visitas a Consulta de REU/ año TB; Media ± DE	2,50 ± 1,40	2,40 ± 1,90	n.s
Nº de visitas paciente no acude a Consulta de REU, por paciente y año de TB; Media±DE	0,05± 0,15	0,17±0,38	0,004
Nº visitas a la Consulta de Farmacia por paciente y años de TB; Media±DE	7,97± 3,19	5,5±3,02	<0,001

El cálculo de los porcentajes se calculó respecto a cada grupo de pacientes adherentes o no adherentes (para los que había datos de cada variable).

ABA: abatacept; ADA: adalimumab; Anti-TNF-α: anti factor de necrosis tumoral; APs: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide; CER: certolizumab; EA: espondilitis anquilosante; ETA: etanercept; IFX: infliximab; n=número de pacientes; n.s: no significativo; REU: reumatología; RMP: ratio medio de posesión; TB: terapia biológica; TOC: tocilizumab; UST: ustekinumab.

¹Se consideró estadísticamente significativo un valor de p <0,05.

²Índice validado para medir comorbilidad pronóstica en estudios clínicos.

³Fumador activo en el momento de inicio del tratamiento biológico.

⁴Pacientes en tratamiento con algún fármaco perteneciente a los grupos: NO5B (Ansiolíticos), NO5C (Hipnóticos y sedantes), NO6A (Antidepresivos), NO6B (Psicoestimulantes y nootrópicos), NO6C (Psicoanalépticos y psicoanalépticos en combinación) y NO6D (Drogas contra la demencia) según Sistema de clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC).

Se realizó un análisis de regresión logística para analizar qué factores podrían ser predictores de la adherencia a las TB. El acudir con más frecuencia a la consulta de Farmacia Hospitalaria resultó ser un factor predictivo de buena adherencia: OR de 1,2 (IC95%: 1,1-1,3, p <0,001). Como factor predictor de mala adherencia únicamente fue significativo el no acudir a las consultas de Reumatología en la fecha prevista: OR de 0,2 (IC 95%: 0,7-0,9, p <0,001).

I.3.1.3.3. Consecuencias de la no adherencia

Cuando se compararon el grupo de adherentes frente al grupo de no adherentes con el objetivo de conocer las posibles consecuencias de la no adherencia la TB, no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa, excepto la suspensión de la TB debido a fracaso secundario. El coste fue mayor en el grupo de los adherentes, como consecuencia de un mayor coste farmacológico. Las posibles consecuencias analizadas se resumen en la Tabla 13.

Tabla 13. Consecuencias de la no adherencia a las terapias biológicas

	Adherentes (RMP\geq0,8) n= 362	No adherentes (RMP<0,8) n= 61	Valor- p¹
Nº de ingresos/año TB; Media \pm DE	0,13 \pm 0,34	0,24 \pm 0,56	n.s.
Nº de visitas a urgencias/año TB; Media \pm DE	0,31 \pm 0,56	0,56 \pm 1,07	n.s.
Nª resonancias/año TB; Media \pm DE	0,15 \pm 0,33	0,15 \pm 0,37	n.s.
Nª pruebas de Medicina nuclear/año TB; Media \pm DE	0,06 \pm 0,42	0,05 \pm 0,29	n.s.
Nª pruebas radiológicas/año TB; Media \pm DE	1,50 \pm 1,93	2,10 \pm 3,19	n.s.
Nª visitas a Atención Especializada/año TB, Media \pm DE	3,50 \pm 4,63	4,80 \pm 6,22	n.s.
Nª visitas a REH/año TB; Media \pm DE	0,23 \pm 0,87	0,17 \pm 0,68	n.s.
Suspensión de tratamiento por fracaso secundario; n (%)	65 (52)	10 (28,6)	0,011
Efectos adversos; n (%)	224 (61,9)	42 (68,9)	n.s.
Coste farmacológico (real, €), Media \pm DE	10.783,0 \pm 1656,1	6.841,2 \pm 2.988,2	< 0,001
Coste no farmacológico (€), Media \pm DE	1.800,0 \pm 2.627,0	2.468,3 \pm 4.368,9	n.s.
Coste total (farmacológico+ no farmacológico) (€), Media \pm DE	12.583,0 \pm 3.160,9	9.309,5 \pm 5.364,2	< 0,001

Para el cálculo de los porcentajes se dividió el número de eventos por el número de adherentes o no adherentes.

REH: rehabilitación; REU: reumatología; RMP: Ratio Medio de Posesión; DE: Desviación Estándar; n.s.: no significativo; TB: terapia biológica

¹Se consideró significativo un valor p < 0,05.

²En el Anexo 3 de este documento se especifican todos los diagnósticos causantes de ingreso en los pacientes del estudio.

I.3.1.3.4. Discusión sobre el análisis de la adherencia

En general, se considera que un paciente es adherente a su tratamiento si la RMP \geq 0,8, aunque en algunos estudios se ha valorado la utilización de una RMP \geq 0,95 para definir los pacientes adherentes (Osterberg L *et al.*, 2015). Sin embargo, dado que la mayoría de los estudios publicados en el ámbito de las enfermedades reumatológicas y adherencia utilizaban el índice de RMP \geq 0,8, este valor fue el elegido en nuestro estudio. Los datos que obtuvimos sobre

porcentaje de pacientes adherentes son similares a los publicados en AR, que oscilan entre un 85,7% y un 88,8% de los pacientes (Calvo-Alén J, *et al.*, 2017 y Mena-Vázquez N. *et al.*, 2017). El porcentaje de pacientes adherentes en APs y EA (89% para ambas enfermedades) fue similar al de los pacientes con AR.

Con respecto a los factores que podrían ser predictores de no adherencia a las TB, un estudio español encontró que una mayor actividad de la AR con una OR de 1,45 (IC95%: 1,03-2,03) y un valor de $p=0,032$ y la vía de administración subcutánea con una OR de 3,70 (IC95%: 1,02-13,48) y un valor de $p=0,04$ podrían ser importantes factores predictores de no adherencia (Mena-Vázquez N. *et al.*, 2017). Otro estudio español analizó los factores que podrían influir en la adherencia a las TB subcutáneas en pacientes con AR (Calvo- Alén J., *et al.*, 2017). Este estudio, encontró diferencias en la no adherencia a la TB entre la administración mensual y la semanal (6,4% *vs.* 17,4%, respectivamente; $p=0,034$), pero sin diferencias significativas entre la administración semanal y quincenal (17,4% *vs.* 14,4%; $p=0,102$). En este estudio, el análisis de regresión múltiple concluyó que la duración de la enfermedad y el uso de dosis de TB de carga (aquella que se realiza al inicio de la TB con una dosis normalmente doble de la que se va administrar durante el mantenimiento) eran factores predictores de no adherencia.

En nuestro estudio, no encontramos diferencias en los aspectos anteriormente expuestos como la frecuencia de administración, la duración de la enfermedad o la utilización de dosis de carga. Esta discrepancia puede ser debido a que nuestro estudio realizó un análisis conjunto de los pacientes con AR, APs y EA y esos estudios fueron realizados únicamente en pacientes con AR. En estos estudios españoles, al igual que en nuestros resultados, no hubo diferencias en cuanto a la edad, sexo o n° de línea de TB.

Sin embargo, en otro estudio publicado en pacientes con TB y AIC, si se encontró una relación entre la no adherencia y los factores sociodemográficos como: la edad (los pacientes entre 35-54 tenían más probabilidad de ser no adherentes que los pacientes de más de 55 años) (OR de 0,78, IC95%: 0,75-0,81; $p < 0,001$), ser mujer (OR de 0,80, IC95%: 0,81-0,88; $p < 0,001$) y tener un índice de *Charlson* mayor de 2 (OR de 0,60, IC95%: 0,57-0,64; $p < 0,001$) (Calip GS. *et al.*, 2017).

En un estudio basado en un registro canadiense, se compararon los datos de adherencia a adalimumab, certolizumab, etanercept y golimumab en las AIC con un seguimiento de 4.035 pacientes con estas terapias durante 24 meses. La proporción de pacientes adherentes fue mayor en los tratados con golimumab (595 de 683, 87%) frente a adalimumab (1044 de 1400, 75%), etanercept (1285 de 1765, 73%) y certolizumab (132 de 187, 71%) de forma estadísticamente significativa ($p < 0,0001$). Al igual que en nuestros pacientes, no hubo diferencia entre primeras líneas de TB y líneas sucesivas (Bhoi P. *et al.*, 2017). En nuestro estudio, la comparación entre todas las TB con respecto a la adherencia no pudo realizarse, dada la diferencia en cuanto al número de líneas entre adalimumab y etanercept y el resto de las TB. Por ello, se realizó una agrupación de la TB en función del mecanismo de acción: anti-TNF- α frente a no anti-TNF- α , sin encontrarse diferencias entre ellos.

Según los datos obtenidos en nuestro estudio, los factores de tipo sociodemográfico relacionados con las TB o aquellos relacionados con la enfermedad o su actividad no influyen en la adherencia a las TB. Una posible explicación podría estar relacionada con la homogeneidad de la muestra: dado que en nuestro hospital, el inicio de una TB está protocolizado por la CFT y la CAFT, se puede asumir que todos los pacientes que inician una TB tienen datos similares de gravedad de la enfermedad. Además, la primera TB suele ser un anti-TNF- α y la dosis de inicio, aquella recomendada en ficha técnica. Por ello, es posible que sea más difícil encontrar factores que predigan una peor adherencia.

No hemos encontrado ningún estudio en pacientes con AIC y con TB que relacione el no acudir a las consultas de Reumatología en la fecha prevista, y acudir con menos frecuencia a la consulta de Farmacia a recoger la medicación con la adherencia. Sin embargo, este factor sí ha sido estudiado como predictor de adherencia en otras enfermedades como el VIH (Boeke CE. *et al.*, 2018), lo cual indica que aquellos pacientes más ligados al sistema sanitario, y probablemente con una mayor confianza en los profesionales sanitarios, son más adherentes a sus tratamientos.

Según nuestros datos, la no adherencia a las TB no produce un empeoramiento clínico de la enfermedad que se traduzca en un mayor número de visitas a

urgencias, consultas hospitalarias o ingresos. Sin embargo, estos datos no coinciden con los publicados en otros estudios, que analizan los recursos hospitalarios medidos como visitas médicas, visitas al servicio de urgencias, hospitalización, hospitalización a domicilio y rehabilitación. Estos estudios sobre pacientes con AIC observan que los pacientes no adherentes (RMP <0,8) frente a los adherentes, tienen un uso significativamente mayor de todos estos recursos sanitarios (Calip GS. *et al.*, 2017 y Lathia U. *et al.*, 2017). Por tanto, según nuestros datos, el uso de una posología por debajo de lo recomendado en ficha técnica no se traduce en un aumento del número de ingresos por empeoramiento de la enfermedad o un mayor consumo de recursos hospitalarios.

Debido al alto coste que las TB suponen, el coste total fue mayor en los pacientes adherentes. Dado que existe un apartado que analiza los aspectos económicos de las AIC y las TB, la discusión sobre este resultado se valora ampliamente en ese punto (I.3.1.7.5).

I.3.1.4. PERSISTENCIA DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS

I.3.1.4.1. Análisis de la supervivencia

Del total de 478 líneas de TB, 269 (56,3%) líneas continuaban activas en el momento de cierre del estudio. De ellas, 125 (50,0%) correspondían a pacientes con AR, 77 (64,7%) a pacientes con EA y 67 (61,5%) a pacientes con APs ($p=0,013$). Tras un año de TB, la supervivencia del total de la muestra fue de 341 (71,3%) de 478 líneas de TB. En el análisis de supervivencia de las TB, se censuraron todos aquellos pacientes que habían finalizado la TB en el momento de cierre del estudio. Se realizó un análisis de Kaplan- Meier para conocer la persistencia de las TB. La mediana de del tiempo de supervivencia para el total de la muestra fue de 1.489 días (IC95%: 1.195- 1.783). En la Figura 8 se representa la supervivencia de las TB.

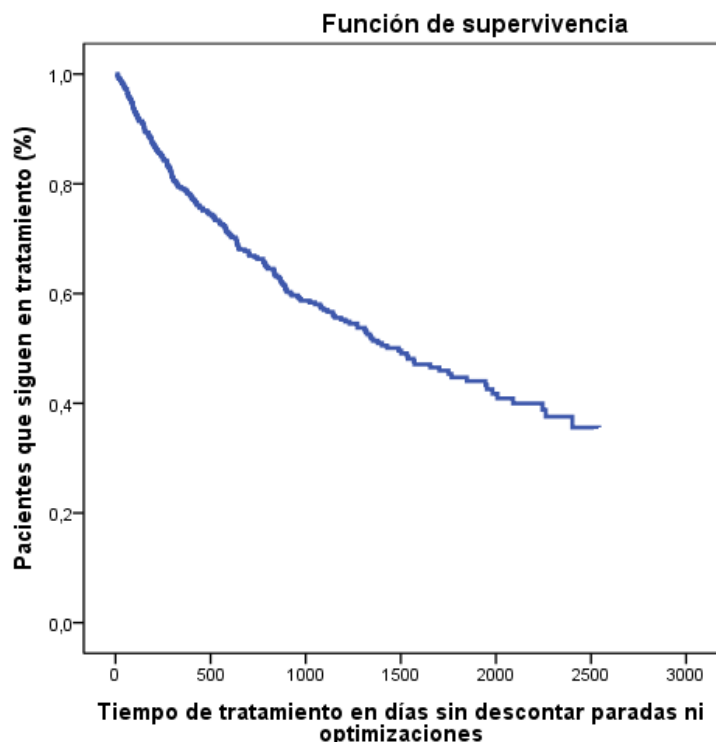


Figura 8. Supervivencia de las TB durante el tiempo de seguimiento (8 años).

Este análisis de supervivencia se realizó también comparando las AIC y el número de líneas de TB

Cuando se comparó la persistencia de las TB entre las diferentes AIC, se vio que la supervivencia de las TB en la AR era estadísticamente inferior que la de EA y APs: tras un año, 168 (67,2%) de 250 líneas de TB continuaban en pacientes con AR, 90 (75,6%) de 119 líneas de TB continuaban activas en pacientes con EA y 83 (76,1%) de 109 líneas de TB continuaban en pacientes con APs ($p=0,014$). En la Figura 9 se representa la diferencia entre las patologías. Según el análisis de Kaplan Meier, la mediana de tratamiento fue de 1.094 días (IC 95%: 786-1.402) en AR, de 2.402 días (IC95%: 1.604- 3.200) en EA y de 1.489 días (IC95%: 1.195- 1.783) en APs ($p=0,014$).

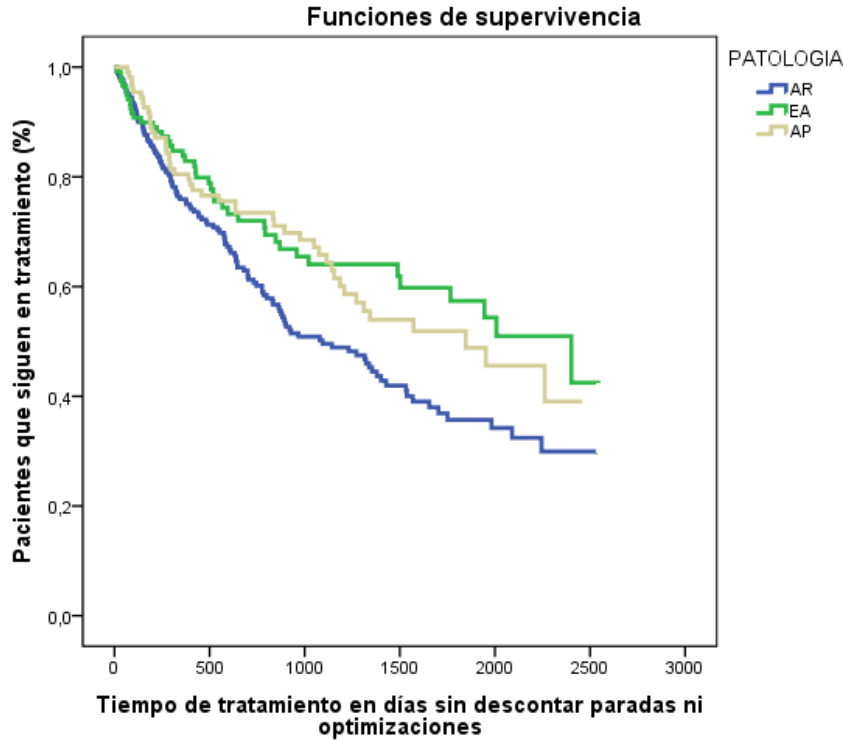


Figura 9. Supervivencia de las TB en las diferentes AIC.

APs: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide; EA: espondilitis anquilosante.

Cuando se comparó la supervivencia de una 1ª línea de TB frente a 2ª líneas de TB o sucesivas, se vio que las 1ªs líneas de TB tenían una supervivencia estadísticamente superior a las 2ªs líneas o sucesivas. La mediana de supervivencia de las 1ªs líneas de TB fue de 1.945 días (IC95%: 1.532- 2.367) y la mediana de supervivencia de las líneas sucesivas fue de 902 días (IC95% 646-1.158), $p < 0,001$. En la Figura 10 se detalla la curva de supervivencia de cada grupo.

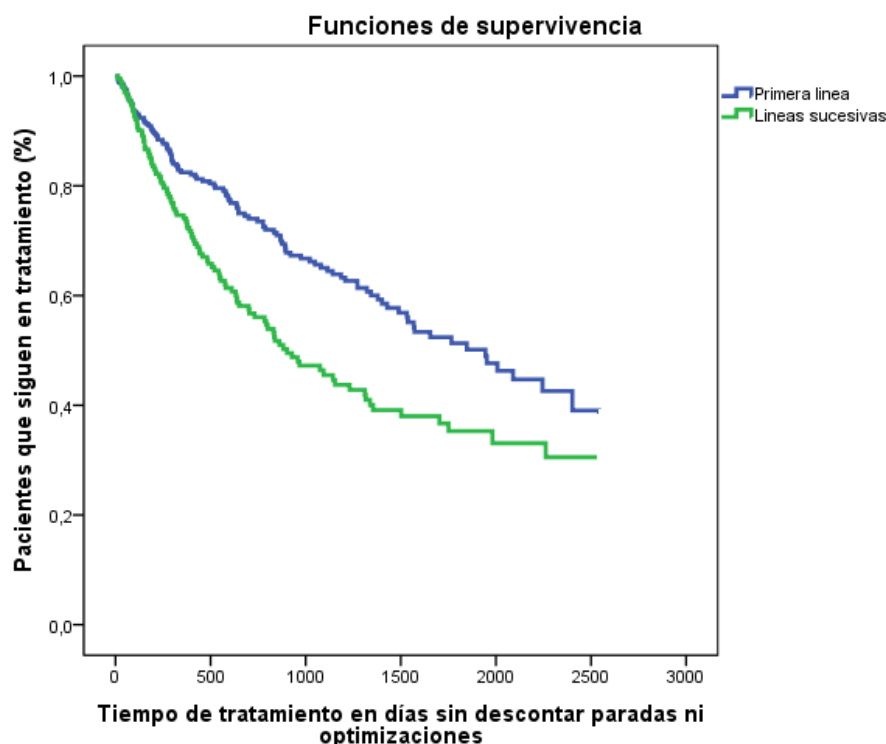


Figura 10. Supervivencia de las 1^{as} líneas de terapia biológica frente a líneas sucesivas.

Diferencias estadísticamente significativas: $p < 0,0001$.

Teniendo en cuenta sólo aquellas TB que habían finalizado en el momento del cierre del estudio, se analizó la supervivencia de cada uno de los fármacos. No se pudo realizar un análisis estadístico para comprobar diferencias, pero destaca sobre todo una mayor duración de tratamiento en el adalimumab e infliximab. En la Tabla 14 se especifica la mediana de tratamiento de cada TB.

Tabla 14. Supervivencia de las diferentes terapias biológicas incluidas en el estudio

Fármaco	Duración mediana (RI)
Abatacept (n=17), días	322,0 (64-1.982)
Adalimumab (n=87), días	595,0 (13-2.402)
Certolizumab (n=11), días	256,4 (33-867)
Etanercept (n= 52), días	301 (12-2.090)
Golimumab (n=15), días	305,0 (61-1.033),
Infliximab (n=10), días	622,5 (13-2.245)
Tocilizumab (n=16), días	280,0 (47-1.751),
Ustekinumab (n= 1), días	153,0

Cálculo realizado solamente en aquellas líneas de TB que habían finalizado antes de la fecha de cierre del estudio. RI: rango intercuartílico.

I.3.1.4.2. Análisis de causas de finalización de las terapias biológicas

Se analizó el motivo de suspensión de las TB, con el objetivo de detectar si había alguna diferencia entre las enfermedades. Las causas de finalización de la TB fueron: efectos adversos (73 (15,3%) líneas de TB), fracaso secundario (61 (12,8%) líneas de TB), fracaso primario (42 (8,8%) líneas de TB), falta de adherencia según criterio médico (10 (2,1%) líneas de TB), abandono de la TB por el paciente (9 (1,9%) líneas de TB), remisión clínica (7 (1,5%) líneas de TB), cambio de la vía de administración (5 (1,0%) líneas de TB) y otras causas (9 (1,9%) líneas de TB). En los pacientes con AR y EA la causa más frecuente de fin de TB fueron los efectos adversos mientras que en los pacientes con APs las causas más frecuentes de finalización de tratamiento fueron el fracaso primario y secundario. En la Tabla 15 se muestran las diferentes causas de finalización de la TB.

Tabla 15. Causa de finalización de la TB en los pacientes con las distintas AIC

Variable	AR (n=125) nº (%)	EA (n=42) nº (%)	APs (n=42) nº (%)	Total (n=209) nº (%)
Efecto adverso	45 (36,0)	19 (45,2)	9 (21,4)	73 (34,9)
Fracaso secundario	32 (25,6)	15 (35,7)	14 (33,3)	61 (29,2)
Fracaso primario	24 (19,2)	4 (9,5)	14 (33,3)	42 (20,1)
Falta de adherencia¹	5 (4,0)	2 (4,8)	3 (7,1)	10 (4,8)
Abandono de la TB²	7 (5,6)	1 (2,4)	1 (2,4)	9 (4,3)
Otros³	7 (5,6)	0 (0,0)	2 (4,8)	9 (4,3)
Remisión clínica	2 (1,6)	2 (4,8)	3 (7,1)	7 (3,3)
Cambio de vía de administración	5 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (2,4)

El cálculo del porcentaje se realizó dividiendo el número de líneas de TB suspendida por ese motivo dividido en el número total de líneas de TB suspendidas en cada AIC.

APs: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide; EA: espondilitis anquilosante; TB: terapia biológica.

¹Según criterio médico

²Abandono del tratamiento por parte del paciente

³Otros: 1 embarazo, 2 diagnósticos de enfermedad de Crohn, 2 de causa desconocida y 4 traslados a otro centro.

I.3.1.4.3. Factores que pueden influir en la persistencia

Se consideraron persistentes a aquellos pacientes con TB ≥ 365 días y no persistentes a aquellos con duración de la TB < 365 días. En el análisis univariante, no hubo diferencias en cuanto a los años de evolución de la enfermedad: media \pm DE de $9,2 \pm 8,4$ años vs. $8,4 \pm 7,5$ años ni en los valores

de PCR al inicio de la TB: mediana (RI) de 9,9 (1-114) vs. 8 (0-143) mg/L ni de VSG al inicio: mediana (RI) de 31,5 (2-140) vs. 23 (2-112) mm/h, en los persistentes y no persistentes, respectivamente. Los pacientes persistentes tuvieron un valor de Hb (media \pm DE) al inicio de la TB menor que los no persistentes: 13,0 \pm 1,7 mg/dL vs. 13,5 \pm 1,6 mg/dL (p=0,037). En la Tabla 16 se describen el resto de los factores analizados.

Tabla 16. Diferencias entre los pacientes persistentes y no persistentes a las TB. Estudio univariante.

	Pacientes persistentes (TB \geq365 días); n= 110	Pacientes no persistentes (TB <365 días); n= 99	Valor-p¹
ASPECTOS RELACIONADOS CON LAS CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS O LA ENFERMEDAD			
Edad, n (%)			n.s
< 65 años	85 (77,3)	80 (80,8)	
\geq 65 años	25 (22,7)	19 (19,2)	
Sexo, n (%)			n.s
Mujer	60 (54,5)	53 (53,5)	
Varón	50 (45,5)	46 (46,5)	
Nivel de estudios, n (%)			n.s
Universitarios	7 (12,1)	10 (19,6)	
Bachillerato/FP	14 (24,1)	10 (19,6)	
Educación básica	36 (62,1)	31 (60,8)	
Sin estudios	1 (1,7)	0 (0,0)	
Situación laboral, n (%)			n.s
Parado/ De baja/ Estudiante	16 (20,6)	22 (31,4)	
Jubilado	34 (42,5)	18 (25,7)	
Trabajando/ Ama de casa	30 (37,5)	30 (42,9)	
Tamaño de la población dónde reside el paciente, n (%)			n.s
< 5.000 habitantes	4 (3,6)	11 (11,1)	
5.000- 20.000 habitantes	35 (31,8)	27 (27,3)	
> 20.000 habitantes	71 (64,5)	61 (61,6)	
Distancia entre el domicilio y el hospital, n (%)			n.s
< 10 km	56 (50,9)	55 (55,6)	
\geq 10 km	54 (49,1)	44 (44,4)	
Fumador², n (%)			n.s
Sí	20 (25,0)	18 (24,3)	
No	60 (75,0)	56 (75,7)	
En tratamiento con algún fármaco psicoactivo³, n (%)			n.s
Sí	39 (35,8)	42 (42,4)	
No	70 (64,2)	57 (57,6)	
Patología			n.s
AR	66 (60,0)	59 (59,6)	
EA	23 (20,9)	19 (19,2)	
APs	21 (19,1)	21 (21,2)	

	Pacientes persistentes (TB ≥365 días); n= 110	Pacientes no persistentes (TB <365 días); n= 99	Valor-p¹
Comorbilidades (Índice de Charlson), n (%)⁴			n.s
Entre 0-3	30 (27,3)	26 (26,3)	
Entre 4-9	48 (43,6)	49 (49,5)	
≥10	32 (29,1)	24 (24,2)	
ASPECTOS RELACIONADOS CON LAS TB Y LA ESTRUCTURA SANITARIA			
Tipo de TB, n (%)			n.s
Grupo de anti TNFα	95 (86,4)	80 (80,8)	
No anti TNFα	15 (13,6)	19 (19,2)	
Pauta de la TB al inicio, n (%)			0,048
Cada 7 días	24 (21,8)	35 (35,4)	
Cada 14 días	59 (53,6)	38 (38,4)	
Cada 28 días o mas	27 (24,5)	26 (26,3)	
Adherencia, n (%)			n.s
RMP ≥ 0,8	83 (75,5)	77 (77,8)	
RMP < 0,8	27 (25,5)	22 (22,2)	
Lugar de administración de la TB, n (%)			n.s
Fuera del Hospital	90 (81,8)	82 (82,8)	
En el Hospital de Día	20 (18,2)	17 (17,2)	
Número de línea de tratamiento, n (%)			n.s
1ª línea	57 (51,8)	48 (48,5)	
Líneas sucesivas	53 (48,2)	51 (51,5)	
MTX concomitante al inicio, n (%)			n.s
Sí	40 (40,8)	37 (40,7)	
No	58 (59,2)	54 (59,3)	
GC concomitantes al inicio, n (%)			n.s
Sí	69 (64,5)	66 (69,5)	
No	38 (35,5)	29 (30,5)	
Leflunomida concomitante, n (%)			n.s
Sí	4 (4,1)	6 (6,8)	
No	93 (95,9)	82 (93,2)	
Nº visitas Servicio de Farmacia; Media ± DE	6,77±4,10	9,56±6,82	< 0,001
Nº visitas a REU/año TB; Media ± DE	2,27 ± 1,70	5,67 ± 5,20	< 0,001
Nº visitas <u>no acude</u> a REU/año TB; Media ± DE	0,09±0,22	0,12±0,67	0,03
Efectos adversos, n (%)			n.s
Sí	71 (64,5)	60 (60,6)	
No	39 (39,4)	39 (36,5)	

Para el cálculo de los porcentajes se dividió el número de eventos por el número de adherentes o no adherentes

ABA: abatacept; ADA: adalimumab; Anti TNF-α: anti factor de necrosis tumoral α; APs: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide; CER: certolizumab; EA: espondilitis anquilosante; ETA: etanercept; IFX: infliximab; n=número de pacientes; n.s.: no significativo, REU: reumatología; RMP: ratio medio de posesión; TB: terapia biológica; TOC: tocilizumab; UST: ustekinumab.

¹Se consideró estadísticamente significativo un valor de p < 0,05.

²Fumador activo en el momento de inicio del tratamiento biológico

³Pacientes en tratamiento con algún fármaco perteneciente a los grupos: NO5B (Ansiolíticos), NO5C (Hipnóticos y sedantes), NO6A (Antidepresivos), NO6B (Psicoestimulantes y nootrópicos), NO6C (Psicoanalépticos y psicoanalépticos en combinación) y NO6D (Drogas contra la demencia) según clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC).

⁴Índice validado para medir comorbilidad pronóstica en estudios clínicos.

En el análisis de regresión logística multivariante, la variable que podía predecir una mayor supervivencia de las TB fue: tener la residencia en una población >5.000 habitantes, con una OR de 5,4 (IC95%: 1,1-25,9) y un valor de p=0,036. La persistencia se correlacionó de forma inversa con los siguientes factores: tener un valor de Hb inicial más alta: OR de 0,78 (IC95%: 0,63- 0,989) y un valor de p=0,027; acudir más veces a la consulta de Reumatología: OR de 0,64 (IC95%: 0,55- 0,76) y p< 0,001 y acudir más frecuentemente a la consulta de Farmacia: OR de 0,82 (IC95%: 0,74- 0,90) y p< 0,001.

1.3.1.4.4. Consecuencias de la no persistencia

Asimismo, se evaluó si una menor persistencia a las TB podría tener algún tipo de consecuencia a nivel clínico o económico. En la Tabla 17 se describen todas las variables analizadas de manera comparativa entre los dos subgrupos de pacientes (persistentes vs. no persistentes).

Tabla 17. Diferencias entre las TB en cuanto a persistencia (mayor o menor de 365 días). Estudio univariante.

	Pacientes persistentes (TB ≥365 días); n= 110	Pacientes no persistentes (TB < 365 días); n= 99	Valor-p¹
Nº de ingresos/año TB; Media ±DE	0,22 ±0,35	1,23 ±4,68	0,01
Nº de visitas a urgencias/año TB; Media ± DE	0,16 ± 0,32	0,16 ± 0,69	n.s.
Nª resonancias/año TB; Media ± DE	0,20 ± 0,41	0,06 ± 0,29	<0,001
Nª pruebas de Medicina nuclear/año TB; Media ± DE	0,09 ± 0,38	0,14 ± 0,83	n.s.
Nª pruebas radiológicas/año TB; Media ±DE	1,80 ±1,90	3,12 ± 9,28	0,02.
Nª visitas a Atención Especializada/año TB, Media ± DE	3,95 ± 5,18	5,57 ± 8,78	n.s.
Nª visitas a Rehabilitación/año TB; Media ± DE	0,18 ± 0,75	0,27 ± 1,11	n.s.
Efectos adversos; n (%)			
Si	71 (64,5)	60 (60,6)	n.s.
No	39 (35,5)	39 (39,4)	
Coste farmacológico (real, €), Media ± DE	9.781,7±3.159,3	12.322,6±5.734,4	<0,001
Coste no farmacológico (€), Media ± DE	2.701,7± 3.508,6	7.202,7 ± 22.719,9	n.s.
Coste total (farmacológico+ no farmacológico) (€), Media ± DE	12.483,5 ±4.948,8	19.525,3 ±24.483,6	<0,001

DE: desviación estándar; n.s: no significativo; TB: terapia biológica.

¹Se consideró estadísticamente significativo un valor de p <0,05.

A diferencia de los datos de adherencia, los pacientes no persistentes tienen un mayor uso de recursos hospitalarios, basado en una mayor frecuencia de ingresos. Esto conlleva un aumento del coste de las AIC, debido principalmente a un mayor coste farmacológico. Por otra parte, una mayor persistencia de las TB no conduce a un aumento de los efectos adversos.

1.3.1.4.5. Discusión sobre el análisis de persistencia

Nuestros datos sobre la persistencia de las TB en las diferentes AIC obtenidos tras el seguimiento durante 8 años, coinciden con los datos de otros estudios en los que compararon la persistencia de los fármacos anti-TNF- α (adalimumab, etanercept e infliximab) en pacientes con espondiloartritis frente a AR. Un estudio español mostró que la supervivencia de las terapias analizadas era mayor en las espondiloartritis que en la AR al cabo de 1, 2 y 3 años. La Hazard Ratio de discontinuación en las espondiloartropatías frente a AR fue de 0,66 (IC95%: 0,57-0,76), tras ajustar por edad, sexo y uso de infliximab (Carmona L. *et al.*, 2006). De forma similar, en un estudio retrospectivo realizado en 4 centros hospitalarios griegos durante un período de 4 años, se comparó la adherencia en forma de supervivencia del golimumab durante 3 años de seguimiento en pacientes con AR, EA y APs. La mayor supervivencia fue la de los pacientes con EA (79% y 76% a los 2 y 3 años, respectivamente) en comparación con AR (69% y 60% a los 2 y 3 años, respectivamente) y con APs (58% y 53% a los 2 y 3 años, respectivamente) con un valor de $p=0,001$ (Thomas K. *et al.*, 2017).

En concreto, según estudios en población no española, los pacientes con AR tuvieron una mediana de tiempo hasta discontinuación de unos 25,1 meses (26,5 meses si están con anti-TNF- α y 20,5 meses con otros fármacos; $p < 0,0001$) y, tras un año de tratamiento, el 67,3% de los pacientes continuaban con el tratamiento (Strand V, *et al.*, 2017). Estos datos son muy similares a los obtenidos en nuestro estudio, en el cual observamos que, tras un año de TB, el 67,2% de los pacientes con AR continuaban con el tratamiento.

En un estudio italiano en pacientes con AIC (AR, APs, EA y AIJ), la ratio de retención a los 10 años fue de 32,1 % en los pacientes adultos y 30,2% en los pacientes con AIJ, sin diferencias significativas. Etanercept fue el fármaco con

una mayor ratio de retención en pacientes adultos *vs.* infliximab y adalimumab (Favalli EG. *et al.*, 2017). En otro estudio, infliximab fue la TB con un mayor riesgo de abandono de tratamiento frente a adalimumab, etanercept o tocilizumab: HR 2,53 (IC 95% 1,70-3,77); $p < 0,001$ (Jørgensen TS. *et al.*, 2015).

Sin embargo, en un estudio australiano que midió la persistencia de las TB en pacientes con AR, a diferencia de los estudios europeos o americanos, el tocilizumab intravenoso fue el fármaco que alcanzó un mayor porcentaje (76%) de pacientes persistentes tras un año de tratamiento y el que tuvo una mediana de tiempo de tratamiento mayor (40 meses) en comparación con abatacept e infliximab (Jones G *et al.*, 2017). De forma similar, en el registro japonés, el tocilizumab fue la TB con mayor ratio de retención (Takabayashi K *et al.*, 2018). Es posible que dichas diferencias sean debidas a que, en nuestro estudio, el uso de tocilizumab estaba restringido a 2^{as} o 3^{as} líneas de tratamiento, que, tal como se ha indicado anteriormente, tienen significativamente menos supervivencia. Desconocemos si el resultado habría variado si se llega a utilizar como una 1^a línea de TB. Debido a la amplitud de los intervalos de confianza y a la diferencia de número de líneas entre las diferentes TB, no se pudo evaluar si había diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes TB, pero al igual que en el caso de la adherencia, no hubo diferencias entre los fármacos del grupo de los anti-TNF- α y no anti-TNF- α .

Con respecto a las causas de finalización de la TB y teniendo en cuenta el total de las enfermedades, la causa más frecuente de finalización en nuestros pacientes fueron los efectos adversos. Estos datos no coinciden en su totalidad con lo publicado en la literatura. En un estudio español basado en el registro BIOBADASER, se analizan los patrones de discontinuación de la TB de 2.907 pacientes. Los autores compararon las ratios de discontinuación en el primer año de los fármacos anti-TNF- α (año 2000) frente al año 2009, siendo en los años recientes más frecuente la discontinuación del tratamiento debido a falta de efectividad. Sin embargo, la suspensión debida a efectos adversos permanece estable a lo largo de los diferentes períodos analizados. Los autores atribuyen estas diferencias en la causa de suspensión de las TB entre los años 2000 y 2009 a que actualmente se realiza un inicio más precoz de los fármacos anti-TNF- α y a que los criterios de discontinuación por falta de efectividad están más

protocolizados y son más estrictos (Gómez-Reino JJ. *et al.*, 2012). En nuestro estudio, si sumamos la discontinuación debida a fracaso primario y a fracaso secundario nos da un porcentaje del 21,6% frente a un 15,3% de suspensiones debidas a efectos adversos. Los datos de dicho registro fueron también utilizados en otro estudio, que analiza las curvas de retención de fármacos anti-TNF- α en AR, APs y EA en distintos grupos de edad. Así, en el caso de pacientes ≥ 65 años, la causa más frecuente de discontinuación de TB fueron los efectos adversos frente a los más jóvenes, en los que la causa más frecuente fue la ineficacia del tratamiento (Busquets N. *et al.*, 2011). En nuestro estudio no analizamos separadamente las causas de finalización en función de la edad pero los datos de persistencia en >65 años son similares a los de pacientes con <65 años.

En otro estudio, las razones más frecuentes de finalización de TB fueron la falta de efectividad (35,8%), la preferencia del médico (27,8%), la seguridad (20,1%), la preferencia del paciente (17,9%) y los problemas de acceso al tratamiento (9,0%) (Strand V, *et al.*, 2017).

En pacientes con APs, la media \pm DE de persistencia de la primera TB fue de 246 ± 128 días y sólo un 44,5% de los pacientes continuaron con la TB tras 12 meses de tratamiento. Los autores atribuyen estos resultados a un alto índice de comorbilidades (Walsh JA *et al.*, 2018 [1]).

En otro estudio se comparará la persistencia de las TB en pacientes con EA frente a AR. Tras un año de TB, 63,49% de los pacientes con AR continuaban con la TB frente a 78,97% de los pacientes con EA (Machado MA *et al.* 2016)

Uno de los factores que, según los datos de nuestro análisis de supervivencia de Kaplan-Meier, puede influir en una mayor supervivencia de la TB es estar tratado en 1ª línea frente a líneas sucesivas. Sin embargo, otros estudios no encontraron diferencias en cuanto a la persistencia entre pacientes en primera líneas y sucesivas (Thomas K. *et al.*, 2017), aunque este estudio en concreto solamente evaluó los factores que influían en una mayor persistencia al golimumab.

Según nuestros resultados, el factor que podría influir en una mayor persistencia de la TB es el vivir en poblaciones de más de 5.000 habitantes. No

encontramos que factores como las comorbilidades, el uso de FAME-c concomitantes o una menor adherencia a la TB tuviesen influencia en la supervivencia. No existen datos similares publicados en la literatura. En el caso del golimumab, se ha descrito la correlación entre la supervivencia del fármaco y la seropositividad con una HR de 0,5 (IC95%: 0,025-1,1; p=0,05) (Thomas K *et al*, 2017). Otro estudio encontró como factores en relación con una mayor persistencia de la TB los tratamientos administrados por vía subcutánea frente a la vía intravenosa y la combinación de abatacept junto con metotrexate y otros FAME-c (Jones G. *et al*, 2017). El estudio del registro danés, teniendo en cuenta solamente pacientes con TB en monoterapia (sin otros FAME), concluyó que los pacientes varones con una HR de 0,73 (IC 95% 0,54-0,99; p=0,045) y el uso concomitante de prednisolona con una HR de 1,41 (IC 95% 1,07-1,86; p=0,015) eran factores predictores de finalización de la TB (Jørgensen TS. *et al.*, 2015).

Varios estudios sobre pacientes con APs tratados con TB describieron el sexo femenino, un bajo número de comorbilidades o primeras líneas de TB como factores predictores de una supervivencia mayor de las TB (Fargeli KM. *et al.*, 2018, Harrold LR. *et al.*, 2017 y Stober C. *et al.*, 2018). Otro estudio, también estableció el sexo femenino, una corta duración de la enfermedad y una puntuación mayor al inicio en el *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) y el DAS28, escala visual analógica del dolor (EVA) y escala de fatiga como factores predictores de mayor supervivencia (Glintborg B. *et al.*, 2013). En nuestro caso, no se han evaluado los factores de cada enfermedad de forma separada con lo que resulta difícil la comparación. Sin embargo, sí parece repetirse el hecho de que una segunda línea o sucesivas implica una menor supervivencia de la TB.

Otros factores que según nuestro estudio pueden ser predictivos de una menor persistencia son el tener un valor de hemoglobina más alto al inicio de la TB y el acudir más frecuentemente a las consultas de Reumatología y de Farmacia, hecho probablemente en relación con el empeoramiento de la enfermedad, el mayor porcentaje de efectos adversos o el mayor número de ingresos hospitalarios.

Con respecto a las consecuencias de la no persistencia a las TB, según nuestros resultados, los pacientes persistentes supusieron un menor coste farmacológico y total (teniendo en cuenta los costes no farmacológicos) para el Sistema

Sanitario. Otros estudios obtuvieron resultados similares, observando que los pacientes persistentes ocasionan un menor coste en recursos de salud (Dalén et al., 2017, Degli- Esposti L, et al., 2014). Sin embargo, el coste de las TB suele ser mayor en los pacientes persistentes frente a los no persistentes al año de tratamiento excepto en el caso de pacientes con reducción de la posología debido a optimización (Degli- Esposti L, et al., 2014). En nuestro caso, probablemente la persistencia esté relacionada con una mayor respuesta a la TB y, por tanto, con una consecuente reducción de la posología.

Otro estudio basado en una encuesta a pacientes con AIC sobre los motivos para abandonar su TB, mostró que no tener dolor, ser líneas de TB sucesivas, la autoadministración de la TB, la falta de creencia en el tratamiento y la falta de soporte médico o social fueron las principales causas de abandono (Betegnien AL, et al. 2016). Estos datos son diferentes a las causas de finalización de las TB que nosotros hemos identificado en la práctica clínica habitual.

I.3.1.5. RESULTADOS DE LA ENCUESTA A PACIENTES CON ARTROPATÍAS INFLAMATORIAS CRÓNICAS Y TERAPIAS BIOLÓGICAS

A 152 pacientes incluidos en el estudio retrospectivo les realizamos una encuesta, con preguntas clave sobre su TB y sus posibles problemas de adherencia, técnica de administración y efectos adversos. La media \pm DE de edad de estos pacientes fue de $49,6 \pm 13,6$ años y una media \pm DE de evolución de la enfermedad de $9,2 \pm 8,5$ años. El 50,7% de los pacientes eran varones. El número de pacientes con cada enfermedad fue: AR 72 (47,4 %), EA 37 (24,3 %) y APs 43 (28,3 %).

Cuando se les preguntó sobre si tenían dificultades para acordarse de tomar la medicación, 139 (91,4%) pacientes respondieron “nunca”, 11 (7,2%) “a veces” y 2 (1,3%) contestaron “a menudo”. Estos datos se relacionaron con la adherencia medida como RMP, puesto que vimos que el grupo de pacientes que manifestaban no olvidarse “nunca” (n= 139) frente a los que se olvidaban “a veces” o “a menudo” (n=13) tenían datos de RMP media \pm DE significativamente mejores: $0,90 \pm 0,10$ vs. $0,80 \pm 0,10$, respectivamente

($p=0,03$). Sin embargo, cuando se evaluó la supervivencia de las TB en ambos grupos de pacientes, no se encontraron diferencias.

A la pregunta de si tenían dificultad para administrarse la medicación, 108 (72,0%) pacientes respondieron “no” y 42 (28,0%) respondieron que tenían dificultades para la administración “a veces” o “siempre”. Cuando se compararon estas respuestas con los datos de adherencia medida como RMP no se encontraron diferencias. Los pacientes sin dificultad para la administración de las TB tuvieron una media \pm DE de RMP de $0,90 \pm 0,10$ y los que tenían dificultad a veces o siempre tuvieron una media \pm DE de RMP de $0,90 \pm 0,20$, sin diferencias entre ellos, con lo que no parece que este aspecto sea decisivo en la adherencia a TB.

La tercera pregunta que se realizó a los pacientes fue sobre su preocupación sobre los posibles efectos adversos a las TB. Setenta y un (47,9%) pacientes respondieron no tener “nunca” preocupación por los efectos adversos, 51 (34,2%) tenían preocupación por los efectos adversos “a veces” y 26 (18,7%) tenían preocupación por los efectos adversos “a menudo”. Se evaluó si estas respuestas podían tener alguna influencia en una menor adherencia a la TB, y no se encontraron diferencias en cuanto a la RMP ni en la supervivencia de la TB. Se compararon estas respuestas con los efectos adversos que estos pacientes tenían (según lo recogido en el estudio retrospectivo) y no se encontró ninguna relación entre el temor a posibles efectos adversos y el haber tenido algún efecto adverso: 57 pacientes (66,2%) *vs.* 54 (70,1%) pacientes con efectos adversos entre los que no temían y los que sí temían a los efectos adversos de las TB, respectivamente.

Según las respuestas de nuestros pacientes, las dificultades con respecto a las TB aparecen en relación con la administración y los efectos adversos, en un porcentaje similar para todas las TB (sin diferencias estadísticamente significativas). En la Tabla 18 se especifican las respuestas a la encuesta, separadas por TB.

Tabla 18. Respuestas de los pacientes a la encuesta sobre adherencia, problemas de administración y preocupación por efectos adversos según terapia biológica.

	¿Tiene dificultades para acordarse de la medicación?	¿Tiene dificultad para administrarse la medicación?	¿Le preocupan los efectos adversos de la medicación?
Adalimumab n (%)	No: 58 de 63 (92,1%) A veces: 4 de 63 (6,3%) A menudo: 1 de 63 (1,6%)	No: 45 de 62 (71,4%) A veces: 7 de 62 (11,1%) Siempre: 10 de 62 (15,9%)	No: 27 de 62 (42,8%) A veces: 22 de 62 (34,9%) A menudo: 13 de 62 (20,6%)
Etanercept n (%)	No: 45 de 51 (88,2%) A veces: 5 de 51 (9,8%) A menudo: 1 de 51 (2,0%)	No: 31 de 51 (60,8%) A veces: 3 de 51(5,9%) Siempre: 17 de 51 (33,3%)	No: 24 de 50 (47,1%) A veces: 20 de 50 (39,2%) A menudo: 6 de 50 (11,8%)
Infliximab n (%)	No: 4 de 4 (100,0%)	No: 3 de 3 (100%)	No: 3 de 4 (75,0%) A menudo: 1 de 4 (25%)
Golimumab n (%)	No: 9 de 10 (90,0%) A veces: 1 de 10 (10,0%)	No: 7 de 10 (70,0%) A veces: 1 de 10 (10,0%) Siempre: 2 de 10 (20,0%)	No: 4 de 10 (40,0%) A veces: 4 de 10 (40,0%) A menudo: 2 de 10 (20,0%)
Certolizumab n (%)	No: 7 de 7 (100,0%)	No: 7 de 7 (100,0%)	No: 4 de 7 (57,1%) A menudo: 2 de 7 (28,6%)
Abatacept IV n (%)	No: 3 de 3 (100,0%)	No: 3 de 3 (100,0%)	No: 2 de 3 (66,6%) A veces: 1 de 3 (33,3%)
Abatacept SC n (%)	No: 2 de 3 (66,6%) A veces: 1 de 3 (33,3%)	No: 1 de 3 (33,3%) Siempre: 2 de 3 (66,6%)	A menudo: 3 de 3 (100,0%)
Tocilizumab IV	No:11 de 11 (100,0%)	No:11 de 11(100,0%)	No: 7 de 11 (63,6%) A veces: 4 de 11 (36,4%)

IV: intravenoso; SC: subcutáneo.

I.3.1.6. SEGURIDAD DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS

I.3.1.6.1. Análisis descriptivo de los efectos adversos atribuidos a las terapias biológicas

Se analizaron un total de 478 líneas de TB que supusieron un total de 1.192 años de seguimiento, correspondientes a 58,4 años de abatacept; 550,4 años de adalimumab; 39,2 años de certolizumab; 355,3 años de etanercept; 75,3 años de golimumab; 33,4 años de infliximab; 78,6 años de tocilizumab y 1,5 años de ustekinumab. En 301 (63%) de líneas de TB se produjo algún tipo de efecto adverso en probable relación con la TB. En total, se contabilizaron 683 efectos adversos (57 efectos adversos por cada 100 pacientes y año de TB) de los cuales 58 se consideraron graves (4,8 casos de efectos adversos graves por cada 100 pacientes y año de TB). En la Tabla 19 se detallan los efectos adversos de cada

una de las TB, calculados como número de efectos adversos por 100 pacientes y año de TB, teniendo en cuenta los años de seguimiento de cada TB en particular.

Tabla 19. Número efectos adversos por 100 pacientes y año de TB detectados durante el tiempo de estudio.

Descripción	ABA N=55	ADA N=196	CER N=26	ETA N=137	GOL N=39	INF N=12	TOC N=31	UST N=3	Total N=478
Infección bacteriana; n(e)	40 (68,5)	209 (38,0)	32 (81,5)	123 (34,6)	33 (43,8)	8 (24,0)	23 (29,3)	1 (66,7)	469 (39,3)
Infección vírica; n(e)	5 (8,6)	22 (4,0)	7 (17,8)	9 (2,5)	3 (4,0)	3 (9,0)	2 (2,5)	0 (0)	51 (4,3)
Infección fúngica; n(e)	5 (8,6)	0 (0)	2 (5,1)	17 (4,8)	6 (8,0)	0 (0)	2 (2,5)	0 (0)	52 (4,3)
Reacción relacionada con la infusión / pinchazo; n(e)	2 (3,4)	15 (2,7)	0 (0)	13 (3,7)	1 (1,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	31 (2,6)
Alteraciones cardiovascular-vasculares n(e)	7 (12,0)	0 (0)	1 (2,5)	9 (2,5)	2 (2,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	28 (2,3)
Toxicidad dérmica; n(e)	1 (1,7)	6 (1,1)	0 (0)	3 (0,8)	2 (2,7)	0 (0)	1 (1,3)	0 (0)	13 (1,1)
Síntomas generales; n(e)	3 (5,1)	3 (0,5)	2 (5,1)	3 (0,8)	0 (0)	1 (3,0)	0 (0)	0 (0)	12 (1,0)
Tumor sólido; n(e)	0 (0)	4 (0,7)	0 (0)	1 (0,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (0,4)
Tuberculosis n(e)	0 (0)	0 (0)	1 (2,5)	1 (0,3)	0 (0)	2 (6,0)	0 (0)	0 (0)	4 (0,3)
Enfermedad intersticial; n(e)	0 (0)	3 (0,5)	0 (0)	1 (0,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (0,3)
Toxicidad hematológica n(e)	0 (0)	0 (0)	1 (2,5)	3 (0,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (0,3)
Tumor hematológico n(e)	0 (0)	2 (0,3)	0 (0)	0 (0,00)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0,2)
Toxicidad hepática; n(e)	0 (0)	1 (0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,3)	0 (0)	2 (0,2)
Alteraciones del aparato respiratorio; n(e)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,3)	1 (1,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0,2)

Descripción	ABA N=55	ADA N=196	CER N=26	ETA N=137	GOL N=39	INF N=12	TOC N=31	UST N=3	Total N=478
Anafilaxia n (e)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,1)
Alteraciones psiquiátricas n (e)	0 (0)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,1)
Alteraciones lipídicas n (e)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,3)	0 (0)	1 (0,1)
TOTAL n (e)	63 (107,9)	266 (48,3)	46 (117,2)	186 (52,3)	48 (63,8)	14 (41,9)	30 (38,2)	1 (66,7)	683 (57,3)

ABA: Abatecept; ADA: Adalimumab; CER: Certolizumab; ETA: Etanercept; GOL: Golimumab; INF: Infiximab; N: número de líneas de TB; n(e): número de efectos adversos (número de efectos adversos por 100 pacientes y año de TB); TOC: Tocilizumab; UST: Ustekinumab.

En general, todos las TB tuvieron un perfil de seguridad similar, siendo las infecciones bacterianas el efecto adverso más frecuente durante el tiempo de estudio. Se produjeron en 147 (53,3%) de 276 infecciones en los pacientes en 1ª línea de TB *vs.* 88 (43,6%) de 202 infecciones en segundas líneas de TB o sucesivas ($p=0,023$). El certolizumab y el abatacept fueron los fármacos con más infecciones bacterianas y el infliximab fue la TB con menos infecciones bacterianas (sin datos de significación estadística).

Las infecciones fúngicas y las infecciones víricas fueron los segundos efectos adversos más frecuentes en nuestra población de estudio aunque la mayoría de ellas no fueron graves y sólo un paciente tuvo un ingreso debido a esta causa. Los efectos adversos cardiovasculares se produjeron con una frecuencia de 2 por 100 pacientes y año de TB, siendo el abatacept el fármaco que ocasionó más efectos adversos de esta clase.

En la Figura 12 se detalla la localización de las infecciones reportadas en Atención Especializada y Atención Primaria.

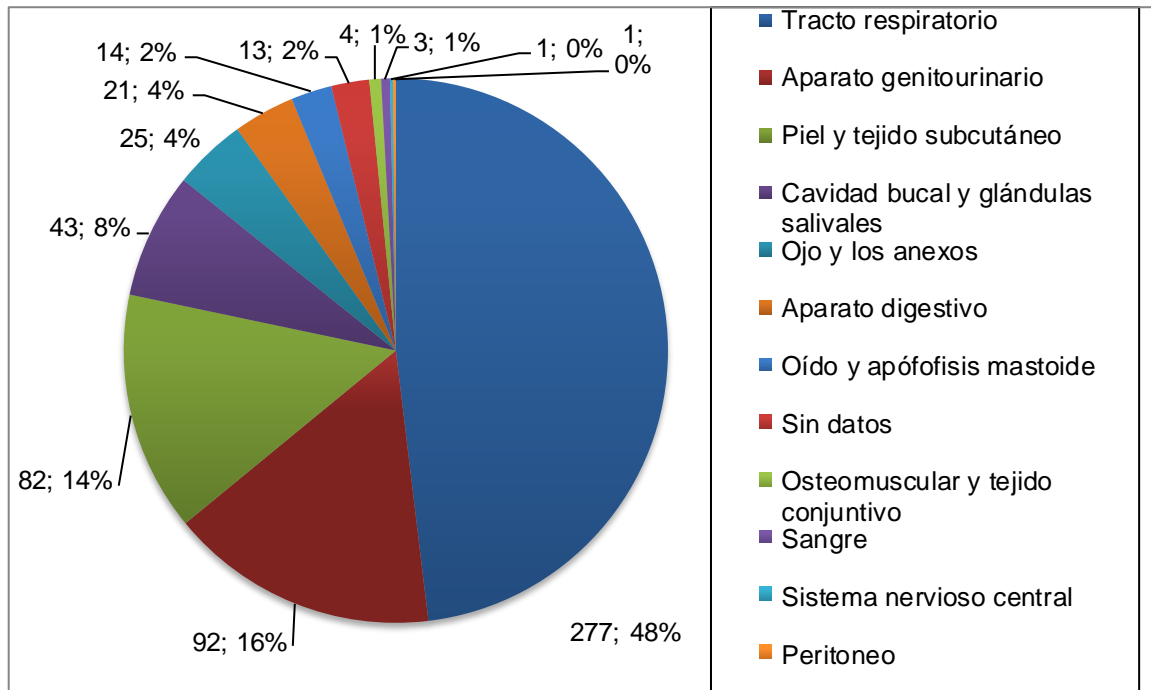


Figura 12. Localización de las infecciones en pacientes con AIC y TB

La localización más frecuente de infecciones fue el tracto respiratorio, siendo casi la mitad de las infecciones encontradas. En 13 (2,3%) de los casos no se pudo localizar el origen de la infección. En 538 (94,9%) de los casos se logró la curación de la infección. En 455 (79,0%) infecciones no había información sobre el patógeno causante de la infección y en 16 casos el cultivo fue negativo (2,8%). Las bacterias más frecuentemente aisladas fueron *Escherichia coli* (21 infecciones, 3,6%), *Streptococcus sp.* (12 infecciones, 2,1%) y *Staphylococcus sp.* (7 infecciones, 1,2%). Se produjeron 57 infecciones oportunistas, siendo la más frecuente la debida a *Herpes zoster* (13 infecciones, 2,3%).

Aproximadamente el 50% de los pacientes tuvieron una única infección a lo largo del tratamiento con la TB. Sin embargo, la otra mitad de los pacientes tuvieron infecciones repetidas. En la Figura 13 se detalla el número de pacientes con una o más infecciones.

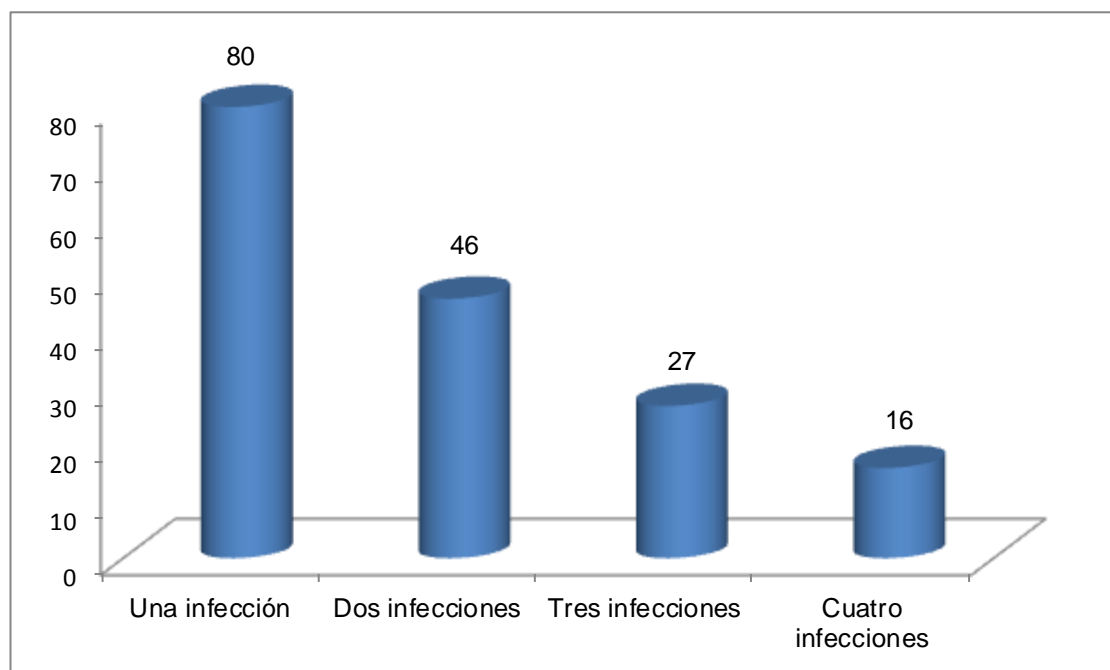


Figura 13. Número de infecciones bacterianas por paciente

1.3.1.6.2. Factores que influyen en el desarrollo de efectos adversos

Se dividió la muestra de estudio en los que habían tenido algún efecto adverso y los que no y, por otra parte, en los que habían tenido algún efecto adverso grave y los que no lo habían tenido. En el caso de los efectos adversos de cualquier gravedad, en el análisis univariante no influyeron los aspectos relacionados con la enfermedad, como la duración de la misma o los valores de Hb, PCR o VSG al inicio de la TB. Sin embargo, cuando se valoraron sólo los efectos adversos graves, sí que hubo diferencias con respecto a la gravedad inicial de la enfermedad: los pacientes con efectos adversos graves *vs.* los que no tuvieron efectos adversos graves tenían una duración de la enfermedad media \pm DE de $10,2 \pm 8,8$ años *vs.* $8,0 \pm 7,9$ años ($p=0,043$) y un valor medio \pm DE de Hb inicial de $13,0 \pm 1,3$ mg/dl *vs.* $13,4 \pm 1,6$ mg/dL ($p=0,043$). No hubo diferencias significativas en el valor de PCR o VSG al inicio de la TB. El resto de las variables analizadas se presentan en la Tabla 20.

Tabla 20. Diferencias entre el grupo de líneas de TB en las que se ha producido cualquier efecto adverso vs. ningún efecto adverso y algún efecto adverso grave vs. ningún efecto adverso grave. Estudio univariante.

	Total de efectos adversos		Valor- p ¹	Efectos adversos graves		Valor- p ¹
	Sí n= 301	No n= 177		Sí n=58	No n=420	
Edad, n (%) < 65 años ≥ 65 años	250 (83,1) 51 (16,9)	148 (83,6) 29 (16,4)	n.s	38 (65,5) 20 (34,5)	360 (85,7) 60 (14,3)	<0,001
Sexo, n (%) Mujer Varón	167 (55,5) 134 (44,5)	89 (50,3) 88 (49,7)	n.s	33 (56,9) 25 (43,1)	223 (53,1) 197 (46,9)	n.s
Fumador², n (%) Sí No	60 (28,8) 148 (71,2)	35 (30,7) 79 (69,3)	n.s	6 (13,0) 40 (87,0)	89 (32,2) 187 (67,8)	0,005
Patología, n (%) AR EA APs	164 (54,5) 69 (22,9) 68 (22,6)	86 (48,6) 50 (28,2) 41 (23,2)	n.s	38 (65,5) 9 (15,5) 11 (19,0)	212 (50,5) 110 (26,2) 98 (23,3)	n.s
Comorbilidades (Índice de Charlson)³, n (%) Entre 0-9 ≥10	242 (80,7) 58 (19,3)	152 (85,9) 25 (14,1)	n.s	30 (51,7) 28 (48,3)	364 (86,9) 55 (13,1)	<0,001
Tipo de TB, n (%) Grupo de anti TNF-α No anti TNF-α	258 (85,7) 43 (14,3)	152 (85,9) 25 (14,1)	n.s	45 (77,6) 13 (22,4)	365 (86,9) 55 (13,1)	0,049
Optimización de la pauta de TB, n (%) Optimizados No optimizados	79 (26,2) 222 (73,8)	43 (24,3) 134 (75,5)	n.s	16 (27,6) 42 (72,4)	106 (25,2) 314 (74,8)	n.s
Pauta de la TB al inicio, n (%) Cada 7 días o 14 días Cada 28 días o mas	251 (83,4) 50 (16,6)	132 (74,6) 45 (25,4)	0,014	46 (79,3) 12 (20,7)	337 (80,2) 83 (19,8)	n.s

	Total de efectos adversos		Valor- p ¹	Efectos adversos graves		Valor- p ¹
	Sí n= 301	No n= 177		Sí n=58	No n=420	
Lugar de administración de la TB, n (%)						
Fuera del Hospital	271 (90,0)	153 (86,4)	n.s	49 (84,5)	375 (89,3)	n.s
En el Hospital de Día	30 (10,0)	24 (13,6)		9 (15,5)	45 (10,3)	
MTX concomitante al inicio, n (%)						
Sí	120 (44,9)	66 (40,0)	n.s	29 (55,8)	157 (41,3)	0,035
No	147 (55,1)	99 (60,0)		23 (44,2)	223 (58,7)	
GC concomitantes al inicio, n (%)						
Sí	176 (60,7)	109 (63,0)	n.s	37 (68,5)	248 (60,5)	n.s
No	114 (39,3)	64 (37,0)		17 (31,5)	161 (39,4)	
Leflunomida concomitante, n (%)						
Sí	21 (8,0)	9 (5,6)	n.s	5 (9,8)	25 (6,7)	n.s
No	242 (92,0)	153 (94,4)		46 (90,2)	349 (93,3)	
Número de línea de TB, n (%)						
1ª línea	184 (61,1)	92 (52,0)	0,032	30 (51,7)	246 (58,6)	n.s
2ª línea y sucesivas	117 (38,9)	85 (48,0)		28 (48,3)	174 (41,4)	

Los porcentajes fueron calculados dividiendo el número de eventos entre el número total de efectos adversos o no efectos efectos adversos.

Anti-TNF- α : anti-factor de necrosis tumoral α ; APs: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide; EA: espondilitis anquilosante; GC: glucorticoide; MTX: metotrexate; n=número de pacientes; RMP: ratio medio de posesión; TB: terapia biológica.

¹Se consideró estadísticamente significativo un valor de p <0,05.

²Fumador activo en el momento de inicio de la TB.

³Índice validado para medir comorbilidad pronóstica en estudios clínicos.

Según el modelo de regresión logística multivariante, los pacientes con una pauta de administración de la TB cada 7 ó 14 días tienen un riesgo de tener un efecto adverso de cualquier tipo 1,7 veces mayor que los que tienen una pauta de administración cada más de cada 28 días: OR de 1,7 (IC 95% 1,1- 2,7, p=0,021). En el análisis de regresión logística multivariante, para los efectos adversos graves, el único factor predictor de efecto adverso grave fue tener un índice de Charlson >10, con una OR de 6,2 (IC95%: 3,4-11,1, p <0,001).

1.3.1.6.3. Consecuencias de los efectos adversos

Se produjeron ingresos debidos a efectos adversos en un total de 50 líneas de TB, lo que supuso 668 estancias y un coste asociado al ingreso hospitalario de 351.054€. En la Tabla 21 se especifican las consecuencias de los efectos adversos encontrados en el estudio desde el punto de vista clínico y en cuanto al impacto en la continuación de la TB. Se produjeron 5 exitus en probable relación con los efectos adversos, 2 de ellos debidos a infecciones bacterianas. Más de la mitad de los efectos adversos fueron manejados desde Atención Primaria. Aproximadamente un 15% de los pacientes con efectos adversos ingresaron y un 25% fueron atendidos en urgencias hospitalarias. La suspensión de la TB o el cambio a otra TB fue variable en función del efecto adverso. En general, los EA que más frecuentemente llevaron a la interrupción de la TB fueron las enfermedades oncológicas y los relacionados con toxicidad dérmica. Aunque más de la mitad de las infecciones bacterianas fueron manejadas desde Atención Primaria, supusieron una causa muy frecuente de ingreso hospitalario (46% de los ingresos hospitalarios debidos a efectos adversos) y de visita a urgencias hospitalarias (52% de las visitas a urgencias debidas a efectos adversos). Hubo pocos efectos adversos que originasen visitas urgentes a la consulta de Reumatología, probablemente porque fueron vistos directamente en el Servicio de Urgencias.

Tabla 21. Consecuencias clínicas de los efectos adversos relacionados con la terapia biológica detectados durante el tiempo de estudio.

Efecto adverso	Exitus	Ingreso	Visita a URG	Visita urgente a REU	Manejo en AP	Fin de la TB	Cambio de la TB
Infección bacteriana (n=235), n (%)	2 (0,85)	33 (14,0)	59 (25,1)	5 (2,1)	155 (65,9)	19 (8,1)	5 (2,1)
Infección vírica (n=42), n (%)	0 (0)	7 (16,7)	13 (30,9)	8 (19,0)	37 (88,1)	4 (9,5)	5 (11,9)
Infección fúngica (n=40), n (%)	0 (0)	1 (2,5)	1 (2,5)	1 (2,5)	40 (100)	1 (2,5)	0 (0)
Reacción relacionada con la infusión o pinchazo (n=37), n (%)	0 (0)	5 (13,5)	11 (29,7)	8 (21,6)	21 (56,7)	7 (18,9)	17 (45,9)
Alteraciones cardiovasculares (n=23), n (%)	1 (4,3)	15 (65,2)	13 (56,5)	4 (17,4)	1 (4,3)	4 (17,4)	2 (8,7)
Toxicidad dérmica (n=13), n (%)	0 (0)	1 (7,7)	2 (15,3)	6 (46,1)	1 (7,7)	5 (38,4)	5 (38,4)
Síntomas generales (n=12), n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (8,3)	5 (41,6)	1 (8,3)	1 (8,3)	7 (58,3)
Otros¹ (n=7), n (%)	0 (0)	0 (0)	6 (85,7)	1 (14,3)	0 (0)	2 (28,6)	3 (42,9)
Tumor sólido (n=5), n (%)	2 (40)	3 (60)	2 (40)	1 (20)	0 (0)	4 (80)	0 (0)
Enfermedad intersticial (n=4), n (%)	0 (0)	1 (25,0)	3 (75,0)	0 (0)	0 (0)	1 (25,0)	3 (75,0)
Toxicidad hematología (n=4), n (%)	0 (0)	1 (25,0)	1 (25,0)	2 (50,0)	0 (0)	1 (25,0)	2 (50,0)
Tuberculosis (n=3), n (%)	0 (0)	2 (66,7)	1 (33,3)	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)	3 (100)
Tumor hematológico (n=2), n (%)	0 (0)	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	0 (0)
Total (n=427), n (%)	5 (1,2)	71 (16,6)	113 (26,5)	42 (9,83)	256 (59,9)	51 (11,9)	52 (12,2)

El cálculo del porcentaje se realizó dividiendo la variable especificada en la 1ª fila entre el n° de efectos adversos de cada clase.

AP: Atención Primaria; n= número de efectos adversos; REU: reumatología; TB: terapia biológica; URG: urgencias.

¹Otros; alteraciones del aparato respiratorio, toxicidad hepática, toxicidad a nivel del sistema nervioso central, alteraciones lipídicas y anafilaxia.

I.3.1.6.4. Discusión sobre el análisis de seguridad de las terapias biológicas

Los datos de nuestro estudio han sido contrastados con varias publicaciones fruto de registros o estudios clínicos sobre la seguridad de las TB en las AIC.

Los pacientes con AR tienen un mayor riesgo de tener cualquier infección que la población normal, con una OR de 1,88 (IC95%: 1,71-2,07) y, en concreto, un riesgo mucho mayor de padecer artritis séptica y osteomielitis. Asimismo, determinadas infecciones como neumonía, urinarias, de piel, gastroenteritis e intraabdominales pueden ser más frecuentes en pacientes con AR (Doran MF. *et al.*, 2002). Además, hay que tener en cuenta que en pacientes con AR, si estas infecciones son graves, como por ejemplo una sepsis, la mortalidad está aumentada con respecto a la población normal (Barrett O. *et al.*, 2017) Existe cierta controversia sobre si el uso de las TB podría incrementar el riesgo de infecciones en pacientes con AIC. Algunos estudios indican que sí (Listing J. *et al.*, 2013 y Minozzi S. *et al.*, 2016). En concreto, existen estudios que muestran un incremento del riesgo de artritis séptica en pacientes con fármacos anti-TNF- α frente al uso de FAME-c (Galloway JB. *et al.*, 2011). Sin embargo, otros estudios sugieren que el uso de TB en pacientes con AR podría reducir la mortalidad en comparación con el uso de FAME-c en pacientes con sepsis (Richter A. *et al.*, 2016). Según los datos del registro español BIOBADASER (Pérez-Sola MJ. *et al.*, 2011), el número de infecciones por cada 1.000 pacientes y año es de 53,1. En dicho estudio, las infecciones más frecuentes eran las de piel, neumonía, cistitis, tuberculosis y articulares. El porcentaje de infecciones es menor que el estimado en nuestro estudio (39 infecciones bacterianas por 100 pacientes y año de TB) posiblemente porque son datos de un registro que depende de la notificación de los clínicos. Ello lleva a que todas esas infecciones posiblemente sean graves y no se hayan notificado infecciones tratadas a nivel de Atención Primaria. El perfil de infecciones también varía con respecto a nuestros datos (en nuestro caso las infecciones respiratorias y genitourinarias fueron las más frecuentes) posiblemente debido a la misma causa.

Las infecciones víricas y fúngicas fueron la segunda y tercera causa más frecuente de efecto adverso a la TB (51 y 52 por 100 pacientes y año de TB, respectivamente). No hemos encontrado en la literatura ninguna información al

respecto dado que los datos publicados se refieren a efectos adversos graves. Sin embargo, sí que se ha demostrado un aumento de las infecciones oportunistas en estos pacientes siendo el herpes zoster el más frecuente en dichos casos (Rutherford AI. *et al.*, 2018 [1]). En nuestro estudio, hubo un total de 4 pacientes con diagnóstico de tuberculosis, dato similar a los publicados, que sitúan la frecuencia de tuberculosis en 783 casos por 100.000 habitantes y año (Rutherford AI. *et al.*, 2018 [1]) o en España 3,5 casos por 1.000 habitante y año (Pérez- Sola MJ. *et al.*, 2011).

Las reacciones dermatológicas y las relacionadas con el pinchazo o con la infusión tras la administración de la TB constituyen una parte muy importante de los efectos adversos de estas terapias pues todas las TB comparten cierta toxicidad de ese tipo (Otani IM. *et al.*, 2018). En el caso de las TB que se administran por vía intravenosa, están descritas reacciones infusionales con una frecuencia de 0,6 casos por cada 100 pacientes y año para abatacept y de 1 caso por cada 100 pacientes y año con el tocilizumab (Salmon JH. *et al.*, 2018). Estos datos son similares a los obtenidos en nuestro estudio. En el caso de infliximab, otra TB de administración intravenosa, no se detectó ninguna reacción infusional en nuestros pacientes a pesar de que está descrita en la literatura (Vultaggio A. *et al.*, 2010). En las TB de administración subcutánea también están descritas las reacciones dermatológicas (Murdaca G. *et al.*, 2013). En nuestro estudio, tanto adalimumab como etanercept tuvieron un número similar de eventos adversos relacionados con el pinchazo, no encontrándose este efecto adverso en TB de más reciente comercialización (abatacept, certolizumab, golimumab, tocilizumab o ustekinumab). Una posible explicación podría ser la mejora del dispositivo de administración de las TB de más reciente comercialización.

Los pacientes con AR tienen un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular (48% sobre la población sin AR) debido al proceso inflamatorio que presentan estos pacientes y a sus alteraciones lipídicas (England BR. *et al.*, 2018). El uso de anti- TNF- α , en algunos estudios ha conseguido demostrar una reducción del riesgo cardiovascular evaluado según marcadores subrogados de la enfermedad (tensión arterial o índice de masa ventricular) (Daïen CI. *et al.*, 2013 y Klarenbeek NB. *et al.*, 2010). Sin embargo, los niveles de HDL- colesterol

y LDL-colesterol aumentan según datos de dos meta-análisis publicados que analizan unos 28 estudios (Daïen CI. *et al.*, 2012 y van Sijl AM. *et al.*, 2011). En el caso de TB no anti-TNF- α , existe controversia sobre su efecto cardiovascular, debido a que al inicio de la comercialización de tocilizumab se produjeron varios casos de aumento de los parámetros lipídicos, aunque sin que esto se tradujese en eventos cardiovasculares (Charles-Schoeman C. *et al.*, 2016). Este es el caso de nuestro estudio, en el cual un paciente tuvo alteraciones significativas de los parámetros lipídicos tras el tratamiento con tocilizumab aunque esto no conllevó ningún problema clínico cardíaco. Apenas existen estudios que comparen los efectos cardiovasculares de las diferentes TB, aunque parece que podrían ser similares entre fármacos anti-TNF- α y tocilizumab (Kim SC., *et al.*, 2017). En otro estudio, comparando abatacept frente a los antagonistas del TNF- α , se concluye que estos últimos tienen un riesgo a nivel cardiovascular incrementado en un 28% frente a abatacept (Gabay C. *et al.*, 2016). En nuestro estudio, las TB que se asociaron a un mayor número de eventos cardiovasculares fueron el etanercept y el abatacept, lo que hace pensar que los efectos cardiovasculares no son un efecto de clase.

Otro aspecto de seguridad que caracteriza a los pacientes con AIC es el del mayor riesgo de malignidad. Existe controversia sobre el aumento del riesgo de tumores sólidos en pacientes con TB. Una revisión sistemática analizó recientemente los datos de cáncer de estudios publicados en pacientes con AR, APs y EA tratados con fármacos anti-TNF- α en comparación con placebo o ningún fármaco. En los 20.631 pacientes analizados, no se pudo demostrar la asociación entre el tratamiento con inhibidores del TNF- α y cáncer. En el caso de pacientes con una neoplasia de base y tratados con TB, tampoco parece que el riesgo de una segunda neoplasia aumente (Bonovas S. *et al.*, 2016). Un estudio resultado de un proyecto colaborativo entre varios registros europeos tampoco encontró un aumento del riesgo de melanoma en pacientes con AR tratados con fármacos anti-TNF- α , rituximab o sin TB (Mercer LK. *et al.*, 2017). Sin embargo, en el caso de cánceres hematológicos, sí parece que podría haber una influencia del uso de antagonistas del TNF- α . En un estudio reciente, en un total de 55.446 pacientes con enfermedades reumatológicas, se diagnosticaron 101 linfomas no-Hodgkin. El uso de terapias anti-TNF α supuso un aumento del riesgo de desarrollo de dicha enfermedad en casi 2 veces: OR de 1,93 (IC95%:

1,16-3,20) (Calip GS. *et al.*, 2018). En nuestro estudio, se produjeron 5 tumores sólidos (2 carcinomas de pulmón, 1 cáncer de próstata, 1 cáncer de mama y 1 leiomioma uterino benigno) todos ellos en pacientes con anti-TNF- α . Durante el tiempo de nuestro estudio, se diagnosticaron un total de 2 cánceres hematológicos (1 leucemia mieloide aguda y 1 linfoma folicular). Aunque no queda clara la asociación entre el desarrollo de estos cánceres y las TB, es vital el seguimiento de este tipo de pacientes para seguir teniendo datos de su seguridad a largo plazo.

La posibilidad de enfermedad desmielinizante es otro de los efectos adversos que se cita en la ficha técnica de los fármacos anti-TNF- α . El registro BIOBADASER ha descrito casos de esclerosis múltiple, neuritis óptica y polineuropatías, aunque con una frecuencia muy baja (Fernández-Espartero MC. *et al.*, 2011). La incidencia encontrada en este registro, en comparación con la población normal, no clarifica si los inhibidores del TNF- α pueden aumentar la incidencia de enfermedad desmielinizante. En nuestro caso, no se detectó ningún paciente que desarrollase este tipo de enfermedades durante el tiempo de estudio.

No hemos encontrado ninguna publicación que nos sirva para comparar los factores predictores de efectos adversos a TB y las consecuencias que en la práctica de clínica diaria pueden tener a nivel del Sistema Sanitario. Pero según nuestros datos el impacto a nivel asistencial es importante y deberían tenerse en cuenta estos aspectos en el manejo cotidiano de estos pacientes.

I.3.1.7 RECURSOS SANITARIOS Y COSTES EN PACIENTES CON ARTROPATÍAS INFLAMATORIAS CRÓNICAS Y TERAPIAS BIOLÓGICAS

I.3.1.7.1. Ingresos hospitalarios: causas y factores

En el total del periodo analizado, se produjeron 153 ingresos hospitalarios, correspondientes a 98 líneas de TB, que supusieron un total de 1.341 estancias. Un total de 19 pacientes tuvieron más de un ingreso, estando motivados en 7 (36,8%) casos por efectos adversos de la TB y en 3 (15,8%) casos por cirugía relacionada con la enfermedad. La media \pm DE de ingresos por año de TB fue de $0,37 \pm 2,18$. La AR fue la enfermedad que se asoció a un mayor número de

ingresos hospitalarios por año de tratamiento: $0,58 \pm 2,96$, en comparación con la EA: $0,08 \pm 0,23$ y la APs: $0,20 \pm 0,72$ ($p=0,010$).

Se realizó un análisis sobre las causas de ingreso, los servicios donde ingresaron los pacientes y el tiempo de estancia hospitalaria.

En la Tabla 22 se detallan las causas generales de ingreso en función de la enfermedad. La causa más frecuente de ingreso fueron los efectos adversos de la TB, excepto en el caso de los pacientes con EA en los que los ingresos más frecuentes fueron los debidos a causas no relacionadas con la enfermedad. Los pacientes con AR ingresaron significativamente más que las otras enfermedades debido a cirugía ortopédica relacionada con la enfermedad. El ingreso debido a empeoramiento de la AIC fue, en general, el menos frecuente en todas las enfermedades.

Tabla 22. Ingresos hospitalarios en función de la AIC

Causa de ingreso	AR (n= 250) nº (%)	EA (n=119) nº (%)	AP (n=109) nº (%)	Total (n=478) nº (%)
Empeoramiento de la AIC	5 (2,0)	1 (0,8)	4 (3,7)	10 (2,1)
Efecto adverso del fármaco biológico	43 (17,2)	11 (9,2)	12 (11,1)	66 (13,8)
Cirugía ortopédica relacionada con la AIC	25 (10,0)*	3 (2,5)	3 (2,8)	31 (6,5)
Otra causa no relacionada con la AIC	27 (10,8)	13 (10,9)	6 (5,5)	46 (9,6)
Nº total de ingresos	100 (40,0)	28 (23,5)	25 (22,9)	153 (32,0)

El porcentaje se calculó teniendo en cuenta el % de episodios que ingresan por esa causa con respecto al número total de episodios de cada enfermedad.

AIC: artropatía inflamatoria crónica; APs: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide; EA: espondilitis anquilosante; n.s.: no significativo.

* Diferencias estadísticamente significativas: valor de $p < 0,05$.

En la Figura 14 se observan los principales servicios clínicos en los que ingresaron los pacientes de nuestro estudio. Los ingresos en Traumatología, Medicina interna, Reumatología y Cirugía general supusieron el 61% del total. El resto de los servicios tuvieron un número similar de ingresos excepto Neumología, servicio en el que se produjeron un total de 11 ingresos (7% del total). El 52,9% de los ingresos se produjeron en servicios médicos.

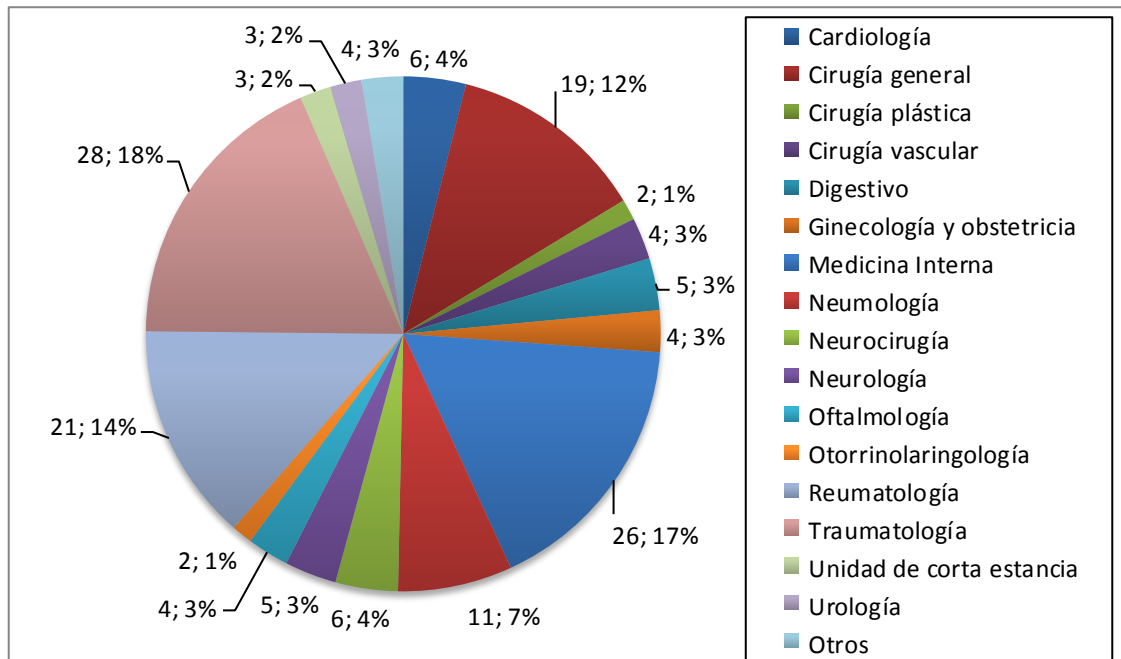


Figura 14. Servicios en los que ingresaron los pacientes del estudio.

Se codificaron los diagnósticos principales que causaron el ingreso hospitalario de cada uno de los pacientes según el código de la Clasificación Internacional de Enfermedades, Novena Revisión, Modificación Clínica (CIE-9-MC). En la Anexo 3 se detallan los códigos. Las infecciones fueron la causa de ingreso más frecuente, suponiendo un total de 71 ingresos (46 % de los episodios de ingreso hospitalario).

Se analizaron los factores que podrían influir en un ingreso hospitalario. En la Tabla 23 se detallan todos los factores analizados en el análisis univariante. Se encontró correlación entre el valor de Hb y de VSG al inicio de la TB. Sin embargo, la probabilidad de ingreso fue independiente del valor inicial de PCR.

Tabla 23. Factores que pueden influir en los ingresos hospitalarios en pacientes con AIC. Estudio univariante.

	Nº ingresos por año de TB	Valor-p ¹
Sexo, Media ± DE Mujer Varón	0,48 ± 2,91 0,22 ± 0,67	n.s
Situación laboral, Media ± DE Parado/de baja/estudiante Jubilado Trabajando/ama de casa	0,20 ± 0,66 0,84 ± 3,52 0,82 ± 0,34	<0,001
Fumador², Media ± DE Sí No	0,17 ± 0,46 0,50 ± 2,53	n.s
Patología, Media ± DE AR EA APs	0,57 ± 2,96 0,08 ± 0,23 0,20 ± 0,72	0,010
Comorbilidades (Índice de Charlson)³, Media ± DE Entre 0-3 Entre 4-9 ≥10	0,08 ± 0,48 0,31 ± 2,00 1,07 ± 3,96	<0,001
Tipo de TB; Media ± DE Grupo de anti-TNF-α No anti-TNF-α	0,33 ± 2,29 0,56 ± 1,41	0,017
Número de línea de tratamiento, Media ± DE 1ª línea Líneas sucesivas	0,32 ± 2,21 0,43 ± 2,14	n.s
Adherencia, Media ± DE RMP <0,80 RMP ≥0,8	0,36 ± 0,96 0,37 ± 2,34	n.s
Persistencia, Media ± DE TB <180 días TB ≥180 días	2,02 ± 6,15 0,15 ± 0,38	n.s
MTX concomitante al inicio, Media ± DE Sí No	0,36 ± 1,82 0,41 ± 2,60	n.s
Leflunomida concomitante, Media ± DE Sí No	0,23 ± 0,41 0,41 ± 2,39	n.s
GC concomitantes al inicio, Media ± DE Sí No	0,13 ± 0,52 0,49 ± 2,76	0,042
Efectos adversos totales, Media ± DE Sí No	0,50 ± 2,69 0,14 ± 0,72	< 0,001

Anti TNF-α: anti-factor de necrosis tumoral-α; APs: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide; EA: espondilitis anquilosante; GC: glucocorticoide; n=número de pacientes; MTX: metotrexate; RMP: ratio medio de posesión; TB: terapia biológica.

¹Se consideró estadísticamente significativo un valor de p < 0,05.

²Fumador activo en el momento de inicio del tratamiento biológico.

³Índice validado para medir comorbilidad pronóstica en estudios clínicos.

Para el estudio multivariante, se realizó una regresión logística en la que la variable dependiente fue el ingreso hospitalario. Los resultado mostraron que

los factores predictivos de ingreso en pacientes con AIC son: tener una puntuación del índice de Charlson entre 4-9: OR de 2,61 (IC95%: 1,35-5,04), tener una puntuación del índice de Charlson ≥ 10 : OR de 7,99 (IC95%: 3,71-17,22), uso concomitante de MTX al inicio de la TB: OR de 1,91 (IC95%: 1,13-3,22) y tener algún efecto adverso: OR de 3,31 (IC95%: 1,79-6,12).

1.3.1.7.2. Visitas a urgencias hospitalarias

Se produjeron un total de 372 visitas al Servicio de Urgencias durante el tiempo de estudio. Los pacientes con AR realizaron 194 visitas, correspondientes a una media \pm DE de 0,58 \pm 1,56 visitas por paciente y año de TB. Los pacientes con EA realizaron 101 visitas, con una media de 0,39 \pm 1,04 visitas por paciente y año de TB. Finalmente, los pacientes con APs realizaron 77 visitas, que supusieron una media de 0,29 \pm 0,58 visitas por paciente y año de TB. No hubo diferencias en el número y tipo de visitas al Servicio de Urgencias entre las distintas enfermedades, ni entre las diferentes TB (anti-TNF- α vs. no anti-TNF- α) o entre las diferentes líneas de tratamiento. En la Figura 15 se especifican el número de visitas por causa no relacionada con las AIC y aquellas otras visitas que estuvieron relacionadas con las AIC o las TB empleadas. En nuestro estudio, las visitas relacionadas con empeoramiento de la enfermedad o efectos adversos en probable relación con las TB fueron en general la causa más frecuente de visitas al Servicio de Urgencias.

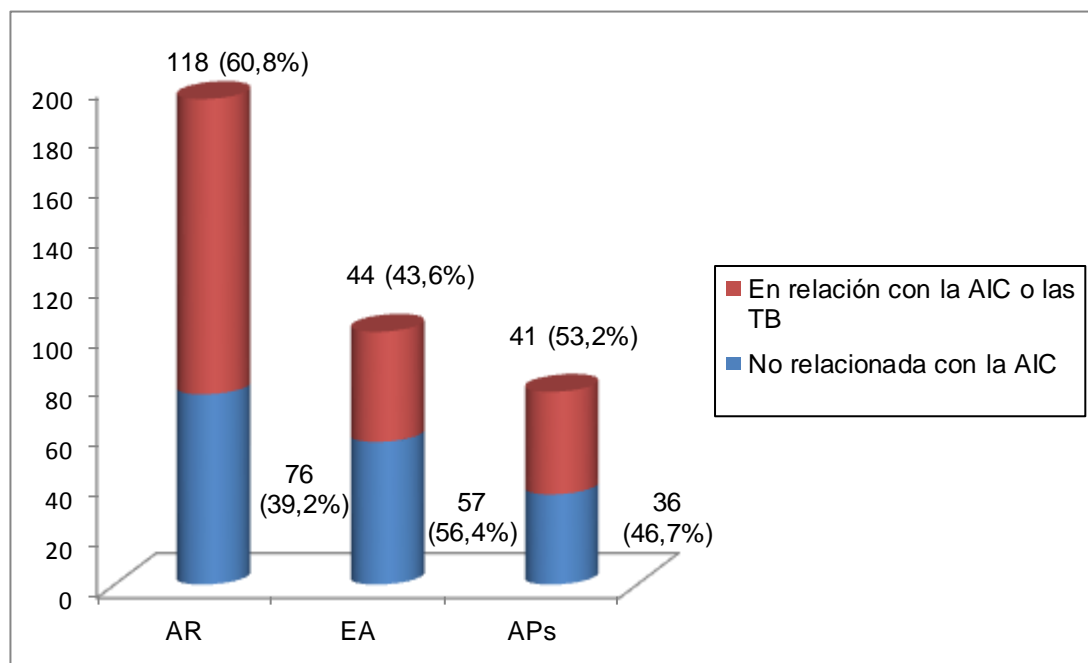


Figura 15. Visitas al Servicio de Urgencias hospitalarias en función de la AIC. AIC: artropatía inflamatoria crónica; APs: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide; EA: espondilitis anquilosante

Se codificó la causa específica de visita al Servicio de Urgencias a través de la clasificación CIE 9-MC. En el Anexo 4 se detallan los motivos, separados por cada AIC. La causa más frecuente de visita al Servicio de Urgencias en los pacientes con AR fueron las infecciones urinarias mientras que en los pacientes con EA y APs fue el dolor musculoesquelético.

1.3.1.7.3. Análisis de los costes directos (farmacológicos y de recursos hospitalarios)

Los costes utilizados para la realización de este análisis económico se detallan en el Anexo 5.

El coste que supusieron las AIC en nuestro estudio, teniendo en cuenta todos los costes directos (de las TB y de los recursos hospitalarios utilizados por estos pacientes) durante los 8 años de seguimiento, fue de 13.788.166 €. El coste de las TB supuso el 85,0% del gasto en el total del periodo analizado. En la Figura 16 se representa la distribución de costes durante los 8 años que duró el estudio.

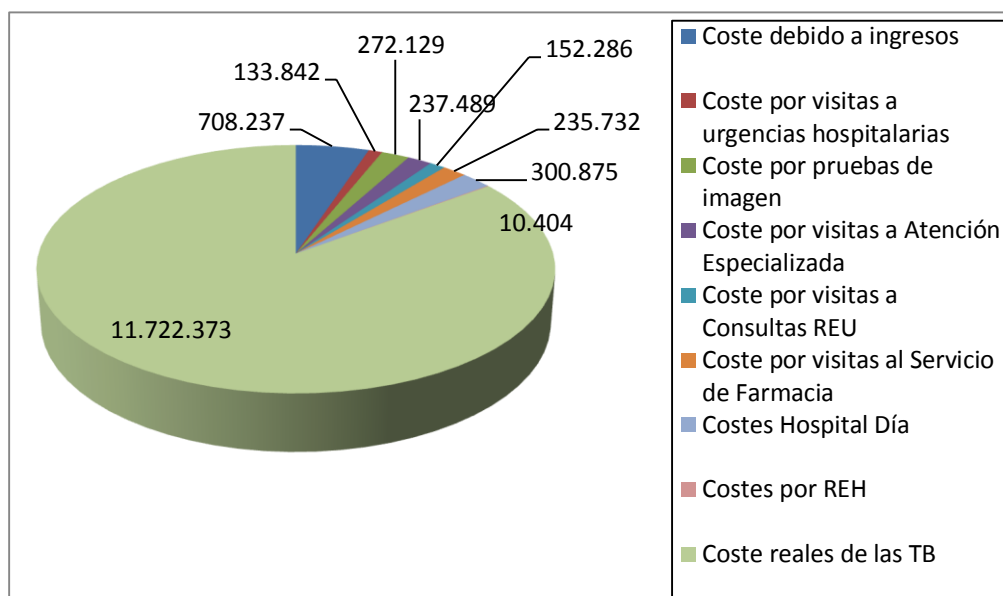


Figura 16. Costes farmacológicos y de recursos hospitalarios (€) durante los 8 años de estudio en pacientes con AIC.

REH: Rehabilitación; REU: Reumatología.

Para poder realizar una comparación entre las diferentes TB y enfermedades, se calculó el coste de las TB por año de tratamiento en de cada una de las AIC. Se excluyeron los pacientes con duración de tratamiento menor a 180 días (55 episodios) y aquellos que en el momento del análisis habían fallecido debido a que el sistema informático del hospital no dejaba recuperar información sobre las consultas externas a las que el paciente había acudido. El coste total (farmacológico+ no farmacológico) medio \pm DE por año de TB fue de 11.887,3 \pm 2.693,9€ para la AR (n=123), de 11.059,0 \pm 2.293,9€ para la EA (n=76) y de 11.558,9 \pm 2.127,3€ para la APs (n=63), sin diferencias significativas.

Los costes farmacológicos reales en la práctica clínica habitual fueron menores que los teóricos (los esperados de acuerdo a su empleo en posología fija de acuerdo con la ficha técnica) para todos los fármacos excepto para el tocilizumab subcutáneo aunque en este caso sólo había 3 pacientes, lo que hace difícil interpretar este dato. En la Tabla 24 se detallan las diferencias entre el coste teórico y el coste real por TB. El abatacept, etanercept y golimumab administrados por vía subcutánea fueron los fármacos con menor coste farmacológico en nuestro estudio. Los fármacos que se administran vía intravenosa, y por tanto en el Hospital de día (abatacept, infliximab y

tocilizumab), resultaron más costosos para el sistema. Es posible que esto sea debido a que su coste depende del peso del paciente. Sólo pudo evaluarse el coste de un paciente con ustekinumab y, dado que el primer año de tratamiento con este fármaco es ostensiblemente mayor, no puede realizarse adecuadamente una comparación.

Tabla 24. Costes farmacológicos teóricos frente al coste farmacológico real de cada una de las terapias biológicas.

	ABA IV n=11	ABA SC n= 16	ADA n= 180	CER n= 20	ETA n= 121	GOL n= 35	INF n= 11	TOC IV n= 21	TOC SC n= 3	UST n= 1
Coste farmacológico teórico por paciente y año de TB¹										
Media ± DE, €,	13.517,7 ± 4.701,4	12.020,3 ± 6.457,5	12.003,2 ± 651,7	10.512,7 ± 632,6	10.800,6 ± 590,6	9.901,5 ± 266,9	12.060,4 ± 3.764,4	11.347,1 ± 3.142,5	11.654,9 ± 1.290,5	20.756,4
Coste farmacológico real por paciente y año de TB²										
Media ± DE, €	11.557,8 ± 3.375,5	9.777,8 ± 2.098,9	10.534,2 ± 2.284,4	10.023,1 ± 1.664,4	9.357,9 ± 2.106,9	9.643,0 ± 1.488,7	11.876,9 ± 3.324,8	11.158,7 ± 2.192,3	12.621,3 ± 905,4	17.854,9
€, Dif.	-1.959,9	-2.242,5	-1.469	-489,6	-1.442,6	-258,5	-183,5	-188,4	+966,3	-2.901,4

ABA: Abatecept; ADA: Adalimumab; CER: Certolizumab; DE: desviación estándar; Dif.: diferencia entre la media del coste teórico y del coste real; ETA: Etanercept; GOL: Golimumab; INF: Infliximab; IV: intravenoso; SC: subcutáneo; TOC: Tocilizumab; UST: Ustekinumab.

¹El coste teórico se ha calculado teniendo en cuenta el número de unidades que el paciente debería recoger o debería haberse administrado en el Hospital de día durante el periodo de estudio dividido por 365 días. Se han restado los tiempos de parada temporales.

²El coste real se ha calculado teniendo en cuenta el número de unidades recogidas por el paciente o administradas en el Hospital de día durante el periodo de estudio dividido por 365 días. Se han restado los tiempos de parada temporales.

Teniendo en cuenta los datos de la historia electrónica del hospital, se calculó el coste en recursos hospitalarios utilizados por los pacientes del estudio durante el tiempo en que estaban siendo tratados con TB. En la Tabla 25 se describen estos costes en función de la enfermedad y calculados por año de TB.

Tabla 25. Costes directos no farmacológicos en pacientes con AIC y TB

Variable	AR (n= 205)	EA (n=105)	APs (n=100)	Valor p ¹
Costes no farmacológicos por año de tratamiento²				
Costes por pruebas de imagen³, € Media ± DE	277,0 ± 421,8	219,6 ± 303,4	310,5 ± 644,7	n.s
Costes por consultas en Atención especializada (excluyendo REU y Farmacia), €; Media ± DE	205,5 ± 208,1	201,5 ± 224,3	285,2 ± 438,5	n.s.
Costes por consultas de REU, €; Media ± DE	154,0 ± 88,1	132,1 ± 75,4	158,4 ± 94,8	0,001
Costes por consultas de Farmacia, €; Media ± DE	197,1 ± 102,0	220,0 ± 61,7	213,7 ± 79,1	n.s
Coste por consultas de REH, €; Media ± DE	7,0 ± 32,9	10,6 ± 42,8	12,2 ± 41,1	n.s
Costes de Hospital día, €; Media ± DE	338,7 ± 808,5	10,4 ± 106,3	129,1 ± 497,1	<0,001
Costes por ingresos hospitalarios, €; Media ± DE	1.822,9 ± 5.129,3	1.007,5 ± 3.338,4	1.031,6 ± 4.550,3	0,038
Costes por visitas a urgencias hospitalarias, €; Media ± DE	110,5 ± 193,6	130,9 ± 283,7	111,9 ± 214,6	n.s
COSTES TOTALES NO FARMACOLÓGICOS, €; Media ± DE	2.146,1 ± 2.986,6	1.310,1 ± 1.624,4	1.762,3± 3.536,9	0,004

APs: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide; DE: desviación estándar; EA: espondilitis anquilosante; n.s.: no significativo, REH: Rehabilitación, REU: Reumatología.

¹Se consideró estadísticamente significativo un valor de p <0,05.

²Los costes no farmacológicos se obtuvieron a través de la historia clínica electrónica del paciente (IANUS). Los datos sobre costes empleados fueron los publicados en el Decreto 56/2014, de 30 de abril, por el que se establecen las tarifas de los servicios sanitarios prestados en los centros dependientes del Servicio Gallego de Salud y en las fundaciones públicas sanitarias.

³Se incluyeron las siguientes pruebas de imagen: pruebas radiológicas, resonancias magnéticas y pruebas de Medicina nuclear.

El coste por ingresos hospitalarios supuso en la AR el 85% del total de los costes no farmacológicos, en la EA el 77% y en la APs el 58%. El consumo de recursos hospitalarios por parte de los pacientes con AR fue significativamente mayor que en la EA y la APs en pruebas de imagen realizadas, asistencia a consultas de Reumatología, visitas al Hospital de día e ingresos hospitalarios. El coste no farmacológico de un paciente con AR fue hasta tres veces mayor que el de un paciente con EA y dos veces mayor que el de un paciente con APs.

I.3.1.7.4. Factores predictivos de mayores costes directos

Se realizó un análisis sobre qué factores podrían influir en un mayor coste farmacológico, no farmacológico y total (ambos conjuntamente). No realizamos una comparación del coste entre todas las TB debido a la diferencia entre el número de líneas de cada TB. Por ello, se decidió agrupar las TB en dos grupos: anti-TNF- α y no anti-TNF- α . En el análisis univariante, no hubo diferencias en el coste total por paciente año de TB en función de la edad de los pacientes, de los años de evolución de la enfermedad ni de los datos analíticos (PCR o VSG) al inicio de la TB. Sin embargo, sí se encontró correlación entre el valor de Hb al inicio de la TB y un mayor coste total por paciente y año de TB (correlación de Pearson: -0,140, $p=0,026$). En el análisis univariante, se identificó también una correlación entre el número de visitas a la consulta de Reumatología y un mayor coste total por paciente y año de TB ($p=0,000$). En este análisis, las mujeres supusieron un mayor coste total debido a un mayor consumo de recursos hospitalarios. En general, la disminución del coste farmacológico implicó una disminución del coste total de la TB por paciente y año. El uso de fármacos no anti-TNF- α y el empleo concomitante de GC se asociaron con un mayor coste para el sistema, tanto en recursos hospitalarios utilizados como en coste farmacológico. En la Tabla 26 se muestran en detalle los factores analizados en el análisis univariante.

Tabla 26. Costes por año de TB en pacientes con AIC y con TB. Análisis univariante.

	Coste farmacológico	p	Coste no farmacológico	p	Coste total por paciente año TB	p[†]
Sexo, media ± DE, € Mujer Varón	10.409,1 ± 2.048,2 9.982,0 ± 1.670,1	n.s	1.530,7 ± 1.634,7 1.166,4 ± 1.445,3	0,001	11.939,7 ± 2.623,0 11.148,4 ± 2.221,1	0,004
Situación laboral, media ± DE, € Parado/de baja/estudiante Jubilado Trabajando/ama de casa	10.149,6 ± 1.620,0 9.950,3 ± 2.427,4 10.354,0 ± 1.664,6	n.s	1.463,3 ± 1.320,9 1.578,7 ± 1.831,2 1.209,5 ± 1.468,0	0,021	11.613,0 ± 2.099,0 11.528,9 ± 3.017,6 11.563,6 ± 2.284,5	n.s
Fumador², media ± DE, € Sí No	10.041,5 ± 1.814,0 10.442,0 ± 2.042,5	n.s	1.469,3 ± 1.991,3 1.477,7 ± 1.636,9	n.s	11.510,7 ± 2.863,0 11.919,7 ± 2.579,2	n.s
Consumo de fármacos psicoactivos³, media ± DE, € Sí No	10.387,0 ± 2.56,9 10.140,4 ± 1.803,4	0,002	1.525,6 ± 1.421,6 1.263,1 ± 1.587,8	0,004	11.922,6 ± 2.531,5 11.403,6 ± 2.441,7	n.s
Patología, media ± DE, € AR EA APs	10.188,3 ± 1.787,5 9.964,0 ± 1.972,6 10.543,2 ± 1.958,0	n.s	1.699,0 ± 1.977,9 1.095,5 ± 1.142,7 1.015,8 ± 697,7	0,002	11.887,3 ± 2.693,0 11.059,4 ± 2.293,9 11.558,9 ± 2.127,3	n.s
Comorbilidades⁴, media ± DE, € Entre 0-3 Entre 4-9 ≥10	10.219,5 ± 1.764,4 10.292,4 ± 1.590,5 9.862,5 ± 3.302,3	n.s	924,9 ± 1.024,5 1.515,4 ± 1.507,1 2.364,9 ± 2.652,5	< 0,001	11.144,4 ± 2.062,0 11.807,8 ± 2.289,5 12.227,3 ± 4.261,0	n.s
Tipo de TB, media ± DE, € Grupo de anti- TNFα No anti- TNFα	10.062,2 ± 1.716,2 11.190,1 ± 2.610,7	0,006	1.222,0 ± 1.471,6 2.282,5 ± 1.804,4	< 0,001	11.284,2 ± 2.223,0 13.472,5 ± 3.156,1	<0,001
Número de línea de tratamiento, media ± DE, € 1 ^a línea Líneas sucesivas	10.062,4 ± 1.772,2 10.461,2 ± 2.060,2	n.s	1.181,1 ± 1.372,8 1.668,4 ± 1.797,3	0,006	11.243,5 ± 2.143,2 12.129,7 ± 2.877,4	0,017
Administración de la TB, media ± DE, € Fuera del hospital Hospital de día	10.144,2 ± 1.874,3 11.135,7 ± 1.909,1	n.s	1.244,0 ± 1.519,6 3.026,5 ± 1.069,9	< 0,001	11.388,2 ± 2.400,1 14.162,2 ± 2.005,2	<0,001

	Coste farmacológico	p	Coste no farmacológico	p	Coste total por paciente año TB	p¹
Optimización de la TB, media ± DE, €						
Sí	9.206,6 ± 1.613,2	<0,001	1.249,1 ± 1.546,3	n.s	10.455,7 ± 2.266,7	<0,001
No	10.724,0 ± 1.815,3		1.416,5 ± 1.563,1		12.140,5 ± 2.378,7	
Adherencia, media ± DE, €						
RMP < 0,80	7.833,8 ± 3.238,4	<0,001	1.582,7 ± 1.475,4	n.s	9.416,6 ± 3.772,1	<0,001
RMP ≥ 0,8	10.459,1 ± 1.489,5		1.336,1 ± 1.565,9		11.795,2 ± 2.181,2	
MTX concomitante al inicio, media ± DE, €						
Sí	10.205,2 ± 2.024,6	n.s	1.269,9 ± 1.288,7	n.s	11.475,1 ± 2.426,8	n.s
No	10.467,7 ± 1.514,3		1.443,6 ± 1.770,9		11.911,2 ± 2.273,6	
Leflunomida concomitante, media ± DE, €						
Sí	10.227,3 ± 1.304,5	n.s	2.017,3 ± 2.851,5	n.s	12.244,7 ± 3.219,2	n.s
No	10.350,1 ± 1.856,2		1.302,5 ± 1.370,8		11.652,6 ± 2.287,8	
GC concomitantes al inicio, media ± DE, €						
Sí	10.460,0 ± 1.918,2	0,022	1.475,8 ± 1.690,4	0,032	11.935,8 ± 2.521,5	0,002
No	9.855,3 ± 1.852,7		1.110,7 ± 1.128,7		10.966,0 ± 2.184,0	
Efectos adversos totales, media ± DE, €						
Sí	10.063,0 ± 1.861,7	n.s	1.530,9 ± 1.655,1	0,002	11.583,9 ± 2.475,1	n.s
No	10.053,0 ± 1.893,8		1.077,8 ± 1.339,7		11.542,5 ± 2.473,7	
Ingreso hospitalario, media ± DE, €						
Sí	9.725,8 ± 2.186,7	n.s	3.314,2 ± 2.519,4	<	13.040,1 ± 3.622,2	<0,001
No	10.322,4 ± 1.798,4		898,7 ± 635,4	0,001	11.221,1 ± 2.007,6	
Visitas a urgencias, media ± DE, €						
Si	9.818,1 ± 1.969,4	0,020	1.707,9 ± 1.336,8	<	11.526,0 ± 2.509,6	n.s
No	10.478,1 ± 1.788,2		1.119,2 ± 1.653,2	0,001	11.597,4 ± 11.235,5	

APs: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide; DE: desviación estándar; EA: espondilitis anquilosante; GC: glucocorticoide, MTX: metotrexate; n.s.: no significativo; TB: terapia biológica.

¹Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

²Fumador activo en el momento de inicio del tratamiento biológico.

³Pacientes en tratamiento con algún fármaco perteneciente a los grupos: NO5B (Ansiolíticos), NO5C (Hipnóticos y sedantes), NO6A (Antidepresivos), NO6B (Psicoestimulantes y nootrópicos), NO6C (Psicoanalépticos y psicoanalépticos en combinación) y NO6D (Drogas contra la demencia) según clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC).

⁴Índice validado para medir comorbilidad pronóstica en estudios clínicos.

En el análisis de regresión lineal múltiple se incluyeron todas las variables descritas en la tabla anterior junto con las variables relacionadas con la gravedad de la enfermedad y la edad con el objetivo de identificar las variables asociadas de manera independiente con un mayor coste.

Se detectaron distintas variables que incrementaron significativamente el coste no farmacológico: a) el aumento en una unidad del número de visitas a la consulta de Reumatología, que incrementó anualmente el coste en 348,2 € (IC95%: 220,5- 475,8); b) el estar en tratamiento con una TB en segunda línea o sucesiva, lo que produjo un incremento anual de 341,9 € (IC95%: 51,8-632,0) y c) sufrir algún ingreso hospitalario, lo que incrementó el coste anual en 2.146,4 € (IC95%: 1.801,9-2.490,9). Al contrario, estar en tratamiento con una TB que no se administra en el hospital de día se asoció a una reducción del coste anual de -1.457,3 € (IC 95%: -2.027,1- -887,5).

También detectamos distintas variables que se asociaron significativamente a un mayor coste farmacológico: a) el número de visitas a la consulta de Reumatología, que supuso un incremento anual de 273,7 € (IC95%: 86,7-460,9) y b) ser adherente a la TB, que supuso un aumento anual de 2.698,0 € (IC95%: 2.047,6-3.348,4). Las variables asociadas a una disminución del coste farmacológico fueron: a) la optimización de la TB: -1.315,6 € (IC95%: -1.730,0- -901,2) y b) estar en tratamiento con TB anti-TNF- α : -891,4 € (IC95%: -1.462,8- -319,9).

Los factores que se asociaron significativamente a un aumento del coste total (farmacológico + no farmacológico) fueron: a) el aumento en una unidad en el número de visitas a la consulta de Reumatología, que supuso un aumento de 660,6€ (IC95%: 405,2-856,0); b) ser adherente a la TB: 2.665,1€ (IC95%: 1.881,1-3.449,1 €) y c) sufrir algún ingreso hospitalario: 1.816,0€ (IC95%: 1.224,9-2.407,1). El uso de TB que no se administran en el Hospital de día disminuyó el coste anual en -1.877,9 € (IC95%: -3.029,5- -726,3), tener la TB en pauta optimizada disminuye el coste anual en -1.400,3 € (IC 95%: -1.896,3- -904,2) y estar tratado con antagonistas del TNF- α se asoció a una disminución del coste anual de -876,9 € (IC 95%: -1.713,5- -30,4).

1.3.1.7.5. Discusión sobre el análisis de recursos sanitarios y coste de las terapias biológicas

No se han encontrado estudios que hayan estudiado los posibles factores de riesgo de hospitalización en pacientes con TB y AIC. En un estudio publicado en el año 2017, se realizó una revisión retrospectiva de los ingresos hospitalarios en pacientes con AR, independientemente de que llevaran o no TB. El tratamiento con GC y la toma de más de 5 medicamentos fueron los factores de riesgo de hospitalización en estos pacientes (Filkova M. *et al.*, 2017). En otro estudio en pacientes con AR, con y sin TB, sólo la actividad de la enfermedad y la baja actividad física fueron factores predictores de ingreso hospitalario y de una mayor duración de la estancia (Metsiol GS. *et al.*, 2011). Nuestros resultados en cuanto a la influencia de las comorbilidades, el uso concomitante de MTX o los efectos adversos como factores independientes de ingreso hospitalario son por tanto novedosos.

En nuestro estudio, la dosis de las TB en la práctica clínica diaria fue menor que la descrita según la ficha técnica. Esta reducción de la dosis de TB fue debida a optimizaciones realizadas por los médicos prescriptores o porque el propio paciente no recogía toda la medicación que debiera según la prescripción médica. En concreto el adalimumab, en el “mundo real” tuvo una reducción del coste de un 14% (61 líneas de TB optimizadas y 2 líneas de TB intensificadas), etanercept de un 15% (42 líneas de TB optimizadas), abatacept entre un 17% y un 20% (4 líneas de TB optimizadas), certolizumab un 5% (2 líneas de TB optimizadas) y golimumab un 3% (4 líneas de TB optimizadas). En el caso de infliximab (2 líneas de TB intensificadas y 2 TB optimizadas), tocilizumab (3 líneas de TB optimizadas) o ustekinumab el coste real fue similar al teórico. En general, los estudios publicados con el objetivo de conocer el tipo de TB utilizada, la dosis y el coste, coinciden con nuestro estudio: el adalimumab y etanercept son las TB más frecuentemente utilizadas y, en general, su coste es menor que el de infliximab (Gu T. *et al.*, 2016, Ollendorf DA. *et al.*, 2009, Sauer BC. *et al.*, 2016, Schabert VF. *et al.*, 2013 y Wu N. *et al.*, 2014) debido principalmente al número de optimizaciones e intensificaciones. En concordancia con nuestros resultados, otro estudio mostró que el infliximab tenía un menor coste que el tocilizumab (Sugiyama N. *et al.*, 2016). Sin

embargo, en un estudio sobre el uso de las TB en AR, APs, EA y PSO realizado en Estados Unidos, el coste en la práctica clínica diaria era menor con adalimumab, seguido de infliximab y, por último, de etanecept (Howe A. *et al.*, 2014). Por tanto, estos datos son diferentes a los anteriormente descritos y que probablemente estén relacionados con las costes oficiales de las TB en cada país.

Un estudio estimó en 2005 el coste de la AR en 3.845€ por año de tratamiento (desde 318€ hasta 36.783€), aunque sólo 17 de los 301 pacientes incluidos llevaban TB. La distribución de costes directos fue similar a la nuestra, representando el coste por ingresos un 11% y el coste de visitas médicas un 21% del coste total (Ruiz- Montesinos MD. *et al.*, 2005). Según nuestros datos, los costes no farmacológicos directos de la AR, por paciente y año de TB, son significativamente mayores que los de la APs y EA. Sin embargo, cuando tenemos en cuenta los costes totales, que incluyen el coste de las TB, no hay diferencias entre las enfermedades. Existen otros estudios que reflejan un coste menor de la APs frente a la AR o la EA, aunque posiblemente esto sea debido a que no todos los pacientes incluidos están a tratamiento con TB (Lee S. *et al.*, 2010). En otro estudio también realizado en España, se compararon los costes directos en pacientes con AR y tratamiento con adalimumab, etanercept e infliximab, llegando a la conclusión de que el etanercept es la TB con menor coste para el Sistema Sanitario. En este estudio, el perfil de recursos hospitalarios utilizados es similar al nuestro y la diferencia principal entre las TB se centró en el coste del fármaco y en un menor número de ingresos hospitalarios (Rubio- Terrés C. *et al.*, 2007). En un estudio americano se comparó el coste de los pacientes con APs frente a pacientes sin esta enfermedad con características demográficas similares, resultando que los pacientes con APs tenían un mayor número de comorbilidades, medicaciones concomitantes (antidiabéticos, antidepresivos o cardiovasculares), un mayor uso de recursos hospitalarios como ingresos hospitalarios, visitas a urgencias o visitas médicas, suponiendo para el sistema un coste anual de 26.883\$ (Merola JF. *et al.*, 2018). Un estudio con un diseño similar al anterior evaluó los costes de la EA en pacientes americanos, observando que la enfermedad ocasionaba un aumento significativo de los costes de estos pacientes, suponiendo un coste anual de 24.978\$. Estos pacientes tenían un mayor uso concomitante de antidepresivos y antihipertensivos, pero menos antidiabéticos que la población

control. Al igual que en el caso de APs, los pacientes con EA utilizaban significativamente más los recursos hospitalarios que los controles (Walsh JA. *et al.*, 2018 [2]). Los datos de costes de estas enfermedades según los estudios expuestos son muy superiores a los calculados en nuestro estudio, aunque hay que tener en cuenta las peculiaridades de cada sistema sanitario y que el coste de los fármacos en EEUU puede llegar a ser hasta un 40% mayor que en España. Un estudio alemán comparó pacientes con y sin EA y, al igual que el estudio estadounidense, el coste en los pacientes con EA fue muy superior. Este mayor coste fue debido a un mayor número de ingresos y al coste de la medicación, aunque sólo un 10% de los pacientes llevaba TB. La media \pm DE de costes anuales en los pacientes con EA en este estudio fue de 5.190 \pm 9.516€ (Krüger K. *et al.*, 2018).

En nuestro caso, no se incluyeron los datos sobre costes indirectos, quedando fuera de los objetivos del estudio. Sin embargo, una revisión sistemática sobre los costes directos e indirectos de la PSO y APs estimó un coste anual total ente 10.924\$ y 17.050\$, respectivamente, siendo los costes directos los más importantes (Burgos-Pol R, *et al.* 2016). Este dato es similar al obtenido en un estudio español que evaluó los costes de pacientes con AR, un 74% de los cuales correspondió a costes directos y un 26% a costes indirectos (Ruiz-Montesinos MD. *et al.*, 2005).

Una revisión de estudios farmacoeconómicos en pacientes con AR estableció la gravedad de la enfermedad, la actividad, la edad y el status socioeconómico como factores predictores de un mayor gasto (Furneri G. *et al.*, 2012). Estos datos no se corresponden con los nuestros, lo que podría ser debido a que en nuestro caso se analizaron conjuntamente pacientes con AR, APs y EA y sólo pacientes en tratamiento con TB, los cuales probablemente, tienen datos de gravedad de la enfermedad y de años de evolución de la enfermedad similares entre sí. En otro estudio cuyo objetivo fue valorar la influencia de la gravedad de la AR en los costes sanitarios, no se encontró relación entre la actividad inicial de la enfermedad en el paciente con AR y TB y los posibles costes para el sistema (Johansson K. *et al.*, 2015).

Otros autores observaron que los pacientes con AR en remisión son menos costosos para el sistema sanitario, en cuanto a ingresos hospitalarios, visitas a

urgencias y mortalidad pero que si sólo se tienen en cuenta los costes directos, y se considera que para lograr la remisión es necesario iniciar una TB, el coste actual de los fármacos es tan alto que no compensa los beneficios económicos de la remisión (Curtis JR. et al., 2017 [3]). Nuestros datos sobre la importancia de los costes farmacológicos de las TB frente al resto de costes directos concuerdan con los de otros estudios que compararon pacientes respondedores frente a no respondedores tras un año de TB (Grabner M. et al., 2017 y Strand V. et al., 2018). Los pacientes respondedores fueron menos costosos para el sistema sanitario en cuanto a visitas a urgencias, ingresos hospitalarios o consultas en terapias ocupacionales. Sin embargo, cuando se tuvieron en cuenta los costes farmacológicos, los pacientes respondedores tuvieron un coste significativamente mayor. Esto supone que un mayor consumo de TB (por ejemplo, debido a una buena adherencia) implica un aumento del coste total. Por ello, la optimización de la dosificación de las TB resulta coste-efectiva (Vanier A. et al., 2017). En nuestro caso, esta disminución de la dosis de la TB, ya debida a la optimización de la dosificación por parte del prescriptor o a la no adherencia, no implicó un aumento del consumo de recursos hospitalarios. Sin embargo, otros autores observaron que ser persistente a las TB fue un factor favorable en cuanto a los costes en recursos hospitalarios como consultas externas, ingresos o uso de medicación fuera del grupo de los FAME-c. Sin embargo, dichos autores no evaluaron los costes de las TB (Dalén L. et al., 2017). Otro estudio español identificó el uso de TB, las comorbilidades y la edad del paciente como factores predictores de un mayor gasto en AR. Cuando se analizó el subgrupo de pacientes con TB, los factores predictores de un mayor gasto fueron la edad, la actividad de la enfermedad, el ser mujer (mayores costes en recursos hospitalarios, dato similar a nuestro estudio) y la duración de la enfermedad (León L. et al., 2018). En nuestro estudio, el uso de TB en 2ª línea o sucesivas, representó un mayor consumo de recursos hospitalarios. Este dato es similar al obtenido en un estudio americano que incluyó 4.903 pacientes tratados en 1ª línea y 845 pacientes tratados en 2ª línea de TB. Los pacientes en 2ª línea de TB tuvieron un mayor coste en recursos hospitalarios debido a una mayor frecuencia de consulta médicas, aunque el coste de la TB fue similar entre la 1ª y la 2ª línea de TB (Svedbom A. et al., 2017).

Con respecto a los factores que podrían influir en un mayor coste en la EA y la APs, el uso de una TB en vez de un FAME-c, la edad y un mayor número de comorbilidades, tanto en pacientes con EA como en APs, fueron predictores de un mayor gasto según un estudio realizado en EEUU (Greenberg JD. et al., 2016).

CONCLUSIONES

PERFIL DE LOS PACIENTES CON AIC Y TB:

1. Aproximadamente la mitad de las TB utilizadas lo fueron para tratar la AR. Los pacientes con AR que reciben TB son de mayor edad, fuman menos y presentan mayor comorbilidad que aquellos con EA y APs.
2. Adalimumab y etanercept constituyen el 70% de las líneas de TB que reciben nuestros pacientes con AIC. El 97,8% de las primeras líneas de TB en nuestros pacientes con AIC son fármacos anti-TNF- α .
3. Los pacientes con AR tienen líneas sucesivas de TB con mayor frecuencia (más del doble que en la EA y APs). En los pacientes con AR, las segundas líneas y sucesivas de TB se caracterizaron por una menor frecuencia de uso concomitante de MTX pero mayor de GC.

ADHERENCIA Y SUPERVIVENCIA DE LA TB EN LOS PACIENTES CON AIC

1. La adherencia media a la TB es similar (90%) en los pacientes con AR, EA y APs.
2. Los pacientes más ligados al sistema sanitario (que no faltan a sus citas en la consulta de Reumatología y acuden con más frecuencia a las consultas de Farmacia) tienen mejor adherencia a la TB.
3. Una menor adherencia a la TB no se ha traducido en un aumento del número total de ingresos o visitas a urgencias hospitalaria.
4. La supervivencia de la TB es significativamente menor en los pacientes con AR que en aquellos con EA y APS y significativamente mayor en las primeras líneas de TB que en las sucesivas.
5. Las causas más frecuentes de finalización de la TB son los efectos adversos y el fallo secundario a la misma.
6. Los factores predictivos de una mayor supervivencia de la TB son residir en una población con más de 5.000 habitantes y la pauta de administración cada 14 días.
7. Las consecuencias principales de la menor supervivencia de la TB son un mayor número de ingresos y un mayor coste económico.
8. La adherencia a las TB no es un problema para los pacientes con AIC, ya que afirman no tener problemas para acordarse de la administración. Sin embargo, los aspectos relacionados con la seguridad sí parecen inquietar a una mayor proporción de pacientes.

EFFECTOS ADVERSOS DE LA TB EN LOS PACIENTES CON AIC

1. La incidencia de efectos adversos de la TB en los pacientes con AIC fue de 57 por cada 100 pacientes y año y la de efectos adversos graves fue de 4,8 por cada 100 pacientes y año.
2. El efecto adverso más frecuente fue la infección bacteriana.
3. El único factor de riesgo de efecto adverso grave fue el mayor número de comorbilidades (índice de Charlson >10) con una OR de 6,2.
4. Un 15% de los efectos adversos ocasionan un ingreso hospitalario lo que incrementa significativamente los costes. Por otra parte, casi la mitad de los ingresos de los pacientes con AIC que reciben TB están relacionados con los efectos adversos.
5. Una de cada 5 líneas de TB se asoció con al menos un ingreso hospitalario. La AR se asoció a un número anual de ingresos significativamente mayor que la EA y la APs. La causa más frecuente de ingreso fueron los efectos adversos asociados a la TB, principalmente las infecciones.
6. Los factores predictivos de ingreso en pacientes con AIC que reciben TB son una mayor comorbilidad, el tratamiento concomitante con MTX al inicio de la TB y el tener algún efecto adverso.

COSTES DE LAS AIC EN LOS PACIENTES QUE RECIBEN TB

1. Los costes directos (de la TB y los recursos hospitalarios utilizados) que supusieron las AIC durante los 8 años estudiados fueron de 13.788.166 €. El coste de las TB supuso el 85% de esa cifra.
2. Los principales factores asociados a un mayor coste anual total fueron la adherencia a la TB y el sufrir algún ingreso hospitalario. Los principales factores asociados a un menor coste anual total fueron la administración de la TB fuera del hospital de día, la optimización de la TB y el tratamiento con fármacos anti-TNF- α (frente a los no anti-TNF- α).

CAPÍTULO II: Estudio de las terapias biológicas en pacientes con artropatías inflamatorias crónicas en las tecnologías 2.0

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

II.1.1. JUSTIFICACIÓN DE LA SEGUNDA FASE DEL PROYECTO

Los registros de pacientes y los registros electrónicos de salud son ejemplos establecidos de fuentes de datos sobre el “mundo real”. Otra posible fuente de datos pueden ser las redes sociales.

En el momento de inicio de esta investigación, no conocíamos la existencia de un proyecto con características similares en el ámbito de las enfermedades reumáticas. Sin embargo, el ámbito sanitario es uno de los sectores donde *big data* está teniendo mayor impacto en la actualidad y donde sus aplicaciones crecerán de un modo espectacular. El terreno de aplicación del modelo de estudio que aquí se presenta puede aplicarse y validarse en cualquier patología crónica. La obtención de información a través de las redes sociales ofrece ventajas en cuanto a inmediatez y obtención de datos a gran escala, todo ello con un bajo coste. Su validación abriría el camino para su utilización sistemática en la práctica clínica asistencial de manera sencilla. Permitiría además, acercar a los profesionales a la realidad social y diaria de sus pacientes, trabajando de manera multidisciplinar con las asociaciones de enfermos, lo que enriquecería y fomentaría a su vez el empoderamiento del paciente. Esta información podría orientar al sistema sanitario sobre las deficiencias o puntos débiles en el proceso de atención de pacientes con AIC u otras patologías.

II.1.2. HIPÓTESIS DE LA SEGUNDA FASE DEL PROYECTO

El análisis del contenido de las redes sociales en relación con las AIC y sus TB aportará información sobre cuestiones prácticas o de especial interés para el paciente que no estén siendo tratadas o respondidas por los profesionales sanitarios.

II.1.3. OBJETIVOS DE LA SEGUNDA FASE DEL PROYECTO

Evaluar la información expuesta en la red social Twitter y en Google en relación con las AIC y sus TB.

- **Analizar las inquietudes, necesidades y cuestiones planteadas por los pacientes** en Twitter y Google en relación las AIC y las TB (sus efectos secundarios, percepción de la efectividad, etc.).

- **Valorar las necesidades de información que los pacientes** tienen para establecer nuevas estrategias de educación en el Sistema Sanitario en función de los resultados.

MATERIAL Y MÉTODOS

II.2.1. MATERIAL Y MÉTODOS DE LA SEGUNDA FASE

Se recogió información relacionada con las AIC y las TB que pudiese aparecer en Google o en Twitter.

II.2.2.1. TIPO DE ESTUDIO

Estudio exploratorio sobre la información expuesta en el motor de búsqueda Google y en la red social Twitter sobre artropatías inflamatorias crónicas (AR, APs y EA) y sus TB.

II.2.2.2. DURACIÓN DEL ESTUDIO

La búsqueda en Google fue realizada entre el 1 de enero de 2004 hasta mayo de 2015.

El análisis en Twitter se realizó entre el 25 de mayo de 2015 y el 25 de junio de 2015.

II.2.2.3. MÉTODOS PARA LA DESCARGA DE LA INFORMACIÓN DESDE GOOGLE Y TWITTER

Para la descarga desde Google de toda la información relacionada con las AIC y sus TB se utilizó “*Google Trends*”, que es una herramienta pública y gratuita facilitada por *Google Inc.* que nos permite comparar la popularidad de búsqueda de varias palabras o frases. De esta manera, podemos conocer el nivel de búsqueda de un determinado término durante un período de tiempo determinado y en un área geográfica determinada (se puede obtener cualquier búsqueda realizada en Google desde enero de 2004). Además, permite identificar las variaciones en las búsquedas en valores relativos basados en una escala de 0 a 100, donde 100 representa el punto más alto en niveles de búsquedas realizadas respecto a un término o palabra clave. Esta comparación se hace mediante un gráfico, que existe sobre los términos buscados desde 2004 hasta la actualidad, permitiéndonos ver los patrones y cambios en el tiempo o apreciar la variación según la zona geográfica. También nos facilita un mapa de calor global que nos muestra gráficamente el índice de volumen de búsquedas

en las distintas regiones de cada país o una lista de las palabras relacionadas con cada término buscado que presentan un mayor crecimiento. Además, *Google Trends* nos da la posibilidad de comparar hasta 5 términos a la vez y así apreciar la evolución del interés por cada uno de esos términos a lo largo de un período de tiempo. El sistema elimina aquellas búsquedas repetidas provenientes del mismo usuario en un corto período de tiempo con lo cual se aumenta la fiabilidad de los resultados sobre el interés de esas búsquedas. Aquellas búsquedas con muy poca frecuencia no aparecen en los resultados.

Para la descarga de la información expuesta en Twitter sobre las AIC y sus TB se diseñó una aplicación en Java que se conectó a la *Application Programming Interface* (en español Interfaz de Programación de Aplicaciones) (API) de Twitter. Twitter Inc. es una red social que ofrece un servicio de microblogging, que permite al usuario enviar comentarios (tuits), sobre cualquier tema con un máximo de 140 caracteres. El interfaz de la API de Twitter consiente el acceso al texto de los tuits, el momento en el que se ha realizado y las coordenadas geográficas asociadas al tuit en caso de que tenga activado el Global Positioning System (en español Sistema de Posicionamiento Global) (GPS). El acceso a los tuits públicos es del 1% de los tuits publicados durante la semana anterior.

II.2.2.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN EMPLEADOS EN LAS BÚSQUEDAS

II.2.2.4.1. Análisis de Google

Se propuso una búsqueda con las siguientes palabras clave, en 7 países, en inglés y español:

Palabras relacionadas con la enfermedad:

- Artritis reumatoide - *Rheumatoid arthritis*.
- Espondilitis anquilosante - *Ankylosing spondylitis*.
- Artritis psoriásica - *Psoriatic arthritis*.

Palabras relacionadas con los medicamentos (principio activo o nombre comercial):

- Abatacept - Oencia®.
- Adalimumab - Humira®.

- Certolizumab - Cimzia®.
- Etanercept - Enbrel®.
- Golimumab - Simponi®.
- Infliximab - Remicade®.
- Tocilizumab - Roactemra®.

II.2.2.4.2. Análisis de Twitter

Se descargaron los datos en formato *JavaScript Object Notation* (JSON). Se realizó el conteo de tuits.

Se realizó la búsqueda por las palabras clave relacionadas con las enfermedades y fármacos (ver Apartado de análisis de Google).

Se descargaron los tuits geolocalizados en formato GeoJSON.

El 100% de los tuits descargados según las palabras clave (en inglés y en español) fueron leídos y codificados utilizando el programa estadístico QDA (*qualitative data analysis*) Miner Lite en función de cada AIC y de cada TB. Finalmente, la búsqueda con la palabra clave Simponi® fue excluida del estudio ya que era utilizada con frecuencia en búsquedas con otro tipo de contenido (música normalmente).

Dado que el objetivo del análisis era conocer cuáles son las áreas de interés de los pacientes en la red social Twitter, tras la lectura y codificación de los tuits se realizó un filtrado y eliminación de:

- I. Aquellos tuits que no se consideraban relacionados con la salud.
- II. Los retuits, para evitar duplicados.
- III. Tuits relacionados con la industria farmacéutica. Se eliminaron aquellos tuits que contenían los términos: “Roche”, “Merck”, “Bristol”, “biotech”, “UCB”, “Novartis”, “Lilly”, “Amgen”, “Astra Zeneca”, “Wyeth”, “Hospira”, “Abbvie”, “Eisai”, “Pratap pharmaceuticals”, “Janssen” y “Celgene”.
- IV. Los tuits que contenían novedades publicadas por universidades, sociedades científicas o “spams”. Se eliminaron tuits que contenían las palabras: “ACRheum”, “APMnews.com”, “Biosimilar”, “BioToday”, “CME/CE”, “controlled study”, “Curso”, “Docplexus”, “Doctor Dulux”, “DTR Medical®”, “ERAEDTA”, “EULAR”, “Gaceta Médica”, “Health Econ Bot”, “HIINSURANCE”, “interview”, “pubmed”, “JSDTOnline”,

“Ledcenter”, “MD Hotline”, “MDLinx”, “MSC NOTICIAS”, “News”, “NICE”, “NIH_NCCIH”, “Omixon”, “Pharmacy XL”, “Pharmanews”, “Pharmareview”, “Reuma Caribe”, “RheumNow”, “RotReuma”, “SER”, “society”, “University” y “pharma”.

- V. Los tuits en los que aparecía cualquiera de las TB analizadas junto con otra enfermedad diferente a las AIC estudiadas. Se eliminaron tuits que contenían los términos: “hidradenitis”, “IBD”, “Crohn's”, “ulcerative colitis”, “psoriasis”, “gastro”, “GI” y “juvenile idiopathic arthritis”.

Además del análisis temático, los tuits fueron clasificados según la naturaleza de su contenido en 5 categorías: “historias personales”, “compartir información”, “cuestiones sobre enfermedades o fármacos”, “asociaciones de pacientes” o “necesidad de ayuda”.

II.2.2.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los datos fueron recogidos en una tabla Excel que fue utilizada para el análisis descriptivo. Los tuits fueron volcados y analizados con el programa QDA Miner Lite.

II.2.2.6 ASPECTOS ÉTICOS DEL ESTUDIO

El estudio cumplió la Ley 15/1999 del 13 de diciembre, sobre la Protección de Datos Personales. Los datos se han empleado exclusivamente para la investigación de este estudio y permanecen anónimos y confidenciales.

El estudio fue enviado para su valoración por el Comité Ético de la Investigación de Pontevedra, Vigo y Orense pero fue considerado exento.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

II.3.1. RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE LA SEGUNDA FASE DEL PROYECTO

II.3.1.1. ANÁLISIS DE LAS BÚSQUEDAS DE GOOGLE

Entre enero de 2004 y mayo de 2015 se recogieron un total de 88.900 búsquedas en Google con las palabras claves de las enfermedades: “artritis reumatoide - *rheumatoid arthritis*”, “espondilitis anquilosante - *ankylosing spondylitis*” y “artritis psoriásica - *psoriatic arthritis*” y las TB.

II.3.1.1.1. Distribución geográfica

La base de datos que se obtuvo tras el volcado de las búsquedas fue geográficamente diversa ya que las búsquedas fueron hechas en todo el mundo. Las búsquedas en inglés fueron las más populares. En español, aquellas búsquedas que contenían las palabras clave: “artritis psoriásica”, “etanercept/Enbrel®”, “certolizumab/Cimzia®”, “golimumab” e “infliximab/Remicade®” fueron más comunes en Europa que en América Latina. Las búsquedas más usuales en América Latina fueron “artritis reumatoide” y “espondilitis anquilosante”. En los Estados Unidos, las búsquedas utilizando las palabras clave “*rheumatoid arthritis*”, “*ankylosing spondylitis*”, “*psoriatic arthritis*”, “adalimumab/Humira®” y “abatecept/Orencia®” fueron las más frecuentes. La única búsqueda significativa en África fue con el término “*ankylosing spondylitis*” y en Asia con “*psoriatic arthritis*” y “adalimumab/ Humira®”. Toda esta información sobre la distribución geográfica de las búsquedas se detalla en la Tabla 27. Es importante destacar que Google no vuelca el número absoluto de búsquedas sino que, tal como se describe en el apartado de métodos, permite identificar las variaciones en las búsquedas en valores relativos basados en una escala de 0 a 100, donde 100 representa el punto más alto en niveles de búsquedas realizadas respecto a un término o palabra clave. Es por ello, que el mapa sólo muestra países con alto interés relativo de las búsquedas.

Tabla 27. Distribución geográfica de las búsquedas en Google con las palabras clave.

BÚSQUEDAS RELACIONADAS CON LAS ENFERMEDADES						
AR	EA	AP	RA¹	AS²	PA³	
Méjico, 100	España, 100	España, 100	Estados Unidos, 100	Australia, 100	Estados Unidos 100	
Puerto Rico, 70	Méjico, 80	-	Jamaica, 95	Nueva Zelanda, 95	Irlanda, 68	
Chile, 55	Chile, 54	-	Trinidad y Tobago, 84	Irlanda, 88	Australia, 68	
España, 54	Colombia 49	-	Australia, 82	Estados Unidos 84	Reino Unido, 67	
Ecuador, 44	Venezuela 46	-	Reino Unido, 77	Reino Unido, 83	Canadá, 64	
Panamá, 42	Perú, 43	-	Nueva Zelanda, 69	Canadá, 83	Nueva Zelanda, 60	
Peru, 42	Argentina, 27	-	Irlanda, 68	Sudáfrica, 59	India, 21	
BÚSQUEDAS RELACIONADAS CON LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS						
ABA	ADA	CER	ETA	GOL	INF	TOC
Estados Unidos, 100	Estados Unidos, 100	Estados Unidos, 100	Estados Unidos, 100	Reino Unido, 100	Estados Unidos, 100	Reino Unido, 100
Canadá, 49	Puerto Rico, 97	Bélgica, 90	Irlanda, 66	Alemania, 80	Canadá, 96	Alemania, 99
Australia, 34	Canadá, 65	Reino Unido, 38	Canadá, 60	Reino Unido, 80	Holanda, 68	Italia, 81
Holanda, 30	Irlanda, 65	Canadá, 38	Noruega, 53	-	Suecia, 66	Francia, 69
India, 30	Nueva Zelanda, 57	Alemania, 36	Suecia, 51	-	Noruega 59	España, 66
Alemania 27	Netherland 54	India, 25	Holanda, 50	-	Bélgica 58	Estados Unidos, 42
España, 26	Suecia, 54	Francia, 23	Suecia, 44	-	Dinamarca, 57	-

¹Término en inglés para artritis reumatoide, ² Término en inglés para espondilitis anquilosante, ³Término en español para artritis psoriática.

ABA: Abatecept/Orencia®; ADA: Adalimumab/Humira®; APs: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide; AS: *ankylosing spondylitis*; CER: Certolizumab/Cimzia®; EA: espondilitis anquilosante; ETA: Etanercept/Enbrel®; GOL: Golimumab; INF: Infliximab/Remicade®; PA: *psoriatic arthritis*; RA: *rheumatoid arthritis*; TOC: Tocilizumab/Roactemra®.

II.3.1.1.2. Búsquedas en el tiempo sobre enfermedades y terapias biológicas en Google

Cuando se evaluaron las búsquedas en Google desde el año 2004 hasta el año 2015 con sus palabras claves, se vio que el término “*rheumatoid arthritis*” (artritis reumatoide en inglés) fue el más frecuentemente buscado. En la Figura

17 se muestra la evolución de las búsquedas de las enfermedades en el idioma inglés y español desde enero de 2004 hasta 2015.

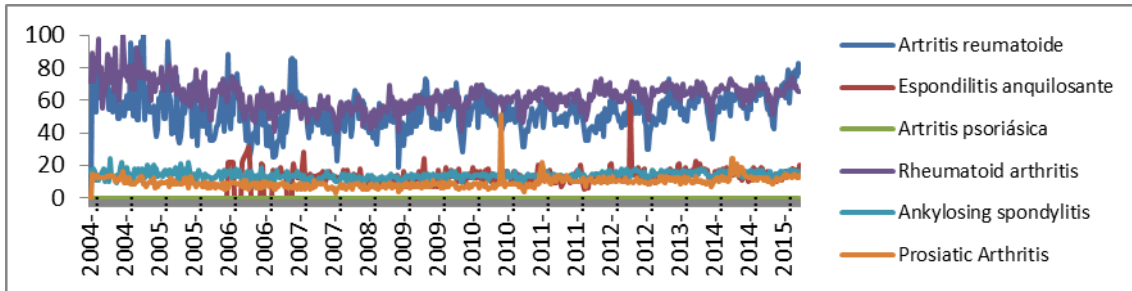


Figura 17. Búsquedas relacionadas con las enfermedades desde enero de 2004 hasta mayo de 2015.

Esta misma estrategia fue aplicada a los términos de búsqueda de las TB. En la Figura 18 se representan las búsquedas desde 2004 hasta 2015. Destacan determinados picos a lo largo de este periodo, como el de octubre de 2004 con búsquedas entorno a “infiximab” y en junio de 2008, un pico de búsquedas con “etanercept”.

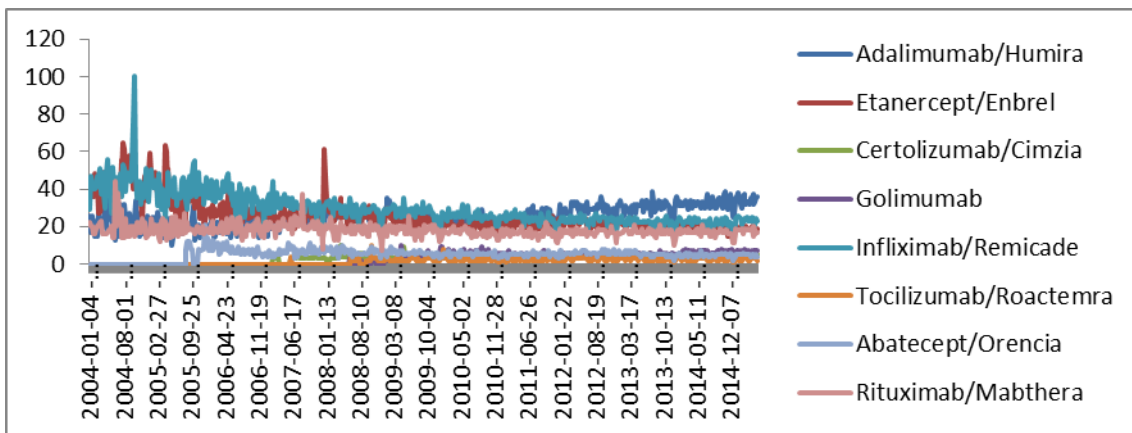


Figura 18 .Búsquedas relacionadas con las TB desde enero de 2004 hasta 2015.

II.3.1.2. ANÁLISIS DE LOS MENSAJES DE TWITTER

Con respecto a Twitter, en la búsqueda realizada durante un mes (de 25 de mayo de 2015 a 25 de junio de 2015) se obtuvieron 25.441 tuits que contenían

las palabras claves de las enfermedades (tal como se indica en la búsqueda en Google) y las palabras claves de las terapias biológicas: “abatacept/Orencia®”, “adalimumab/Humira®”, “certolizumab/Cimzia®”, “etanercept/Enbrel®”, “golimumab”, “infliximab/Remicade®”, “tocilizumab/Roactema® y “ustekinumab/Stelara®”. Un total de 7.366 retuits fueron eliminados del análisis, 929 se retiraron del análisis porque incluían nombre de laboratorios farmacéuticos, 12.003 fueron excluidos porque se consideraron “spam” o contenían nombres de sociedades científicas, universidades o hacían referencia a artículos científicos y por último, se eliminaron 2.664 tuits por contener información sobre otras enfermedades diferentes a las del estudio.

Finalmente, se analizaron un total de 2.479 tuits que se consideraron que con alta probabilidad podían proceder de pacientes. De éstos, 181 estaban escritos en español y sólo 17 estaban geo-localizados.

II.3.1.2.1. Mensajes sobre enfermedades y terapias biológicas en Twitter

La enfermedad más tuiteada fue la AR, tanto en español como en inglés, siendo la EA la segunda en idioma español y la APs la segunda en idioma inglés. El número de tuits por enfermedad y TB tras el filtrado se muestra en la Tabla 28.

Tabla 28. Número de tuits por enfermedad y fármaco tras la eliminación de tuits no procedentes de pacientes.

TUITS SOBRE LAS ENFERMEDADES	
Artritis reumatoide, n (%)	119 (7,9)
Artritis psoriásica, n (%)	14 (0,9)
Espondilitis anquilosante, n (%)	16 (1,1)
Rheumatoid arthritis ¹ , n (%)	990 (66,2)
Psoriatic arthritis ² , n (%)	219 (14,6)
Ankylosing spondylitis ³ , n (%)	139 (9,2)
Número total de tuits sobre enfermedades, n (%)	1.496 (100)
TUITS SOBRE LAS TB	
Abatacept (Orencia®), n (%)	60 (6,1)
Adalimumab (Humira®), n (%)	359 (36,5)
Certolizumab (Cimzia®), n (%)	60 (6,1)
Etanercept (Enbrel®), n (%)	205 (20,8)
Golimumab ⁴ , n (%)	9 (0,9)
Infliximab (Remicade®), n (%)	12 (1,2)
Tocilizumab (Roactemra®), n (%)	278 (28,3)
Número total de tuits sobre terapias, n (%)	983 (100)

¹Término en inglés para artritis reumatoide, ²Término en inglés para artritis psoriásica, ³Término en inglés para espondilitis anquilosante. ⁴ La combinación del término “Simponi®” no se llevó a cabo debido a que es una palabra que utiliza mucha gente para buscar álbumes musicales lo cual podría mal interpretar los datos

La mayoría de los tuits de nuestro análisis se utilizaron para expresar conocimiento o para contar historias personales (1.944 tuits: 78,4%). Doscientos ocho tuits (8,4%) se realizaron a través de información redactada en blogs, videos de internet o el canal de YouTube. Sesenta y un tuits (2,5%) fueron redactados para preguntar cuestiones sobre la enfermedad y 140 tuits (5,6%) fueron escritos para realizar preguntas sobre tratamientos. Ochenta y siete tuits (3,5%) fueron realizados como medio para pedir ayuda económica para las TB o para solicitar información sobre la autorización de los mismos y 39 tuits (1,6%) fueron hechos desde el seno de fundaciones para conseguir recursos para la enfermedad.

II.3.1.2.2. Contenido de los tuits

El contenido de los tuits varió en función de la enfermedad y la TB. El tema más comentado en los tuits relacionados con las enfermedades fue “terapias alternativas”, “nutrición”, “diagnóstico” y “dolor”. En relación con los tuits sobre

los tratamientos, los temas más frecuentemente expuestos fueron “efectos adversos relacionados con la administración o infusión del fármaco” y “autoadministración”. La información sobre todos los temas, tanto de los tuits sobre las AIC como los de las TB, se recogen en las Tablas 29 y 30.

Tabla 29. Contenido semántico de los tuits sobre terapias biológicas

	ABA n=60	ADA n=359	CER n=60	ETA n=205	GOL n=9	INF n=278	TOC n=12	Total n=983
ASPECTOS DE SEGURIDAD								
Efectos adversos relacionados con la administración ¹ , n	4	51	18	35		28		136
Efectos adversos generales, n		16	2	11		7		36
Infecciones, n	6	9	3	1		5		24
Reacciones dérmicas, n		12		11				23
Reacciones alérgicas, n		2	4	4	1	10		21
Inmunosupresión, n		7		3		1		11
Toxicidad neurológica, n		5				6		11
Toxicidad gastrointestinal, n		3			1	2		6
Lupus inducido por fármacos, n		1	2			3		6
Fatiga, n		1		2		2		5
Dolor de cabeza, n					1	3		4
Toxicidad pulmonar, n		2			2			4
Enfermedad onco- hematológica, n		3				1		4
Muerte relacionada con la terapia, n		3						3
Pérdida de cabello, n				1		2		3
Toxicidad hepática, n		3						3
Toxicidad cardiovascular, n				2				2
Toxicidad genitourinaria, n				1		1		2
TOTAL DE TUIITS SOBRE SEGURIDAD, n (% del total de tuits de cada terapia)	10 (16,7)	118 (32,9)	29 (48,3)	71 (34,6)	5 (55,6)	71 (25,5)	0	304 (30,9)
POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN								
Infusión de la terapia, n	3					57		60
Autoadministración, n	1	35	3	18				57

	ABA n=60	ADA n=359	CER n=60	ETA n=205	GOL n=9	INF n=278	TOC n=12	Total n=983
Posología, n		1		2				3
TOTAL DE TUI TS SOBRE POSOLOGÍA, n (%del total de tuits de cada terapia)	4 (6,7)	36 (10,0)	3 (5,0)	20 (9,8)		57 (20,5)		120 (12,2)
ASPECTOS GENERALES SOBRE LAS TB								
Coste de las terapias, n	1	19		7		9	1	37
Biosimilares, n		8		3		5		16
Cirugía y retraso en la administración, n	2		4	1		5		12
Test sobre anticuerpos, n		3				8		11
Infecciones y retraso en la administración, n		1		3		6		10
Adherencia, n		5				3		8
Vacunas e interacción con las terapias, n		2		2		1		5
Embarazo, n		2	1	1				4
Conservación de las terapias, n		3						3
TOTAL DE TUIS SOB RE COMENTARIOS GENERALES, n (%del total de tuits de cada terapia)	3 (5,0)	43 (12,0)	5 (8,3)	17 (8,3)		37 (13,3)	1 (8,3)	106 (10,8)
ASPECTOS SOBRE EFECTIVIDAD DE LAS TB								
Fracaso del tratamiento, n		12		14		14		40
Tratamiento insuficiente, n		7		1		6		14
Persistencia, n		2		2		1		5
TOTAL DE TUI TS SOB RE EFECTIVIDAD, n (%del total de tuits de cada terapia)		21 (5,8)		17 (8,3)		21 (7,6)		59 (6,0)

¹45,60% dolor y 21,60% resaca post- tratamiento.

ABA: Abatecept/Orencia®; ADA: Adalimumab/Humira®; CER: Certolizumab/Cimzia®; ETA: Etanercept/Enbrel®; GOL: Golimumab; INF: Infliximab/Remicade®; TOC: Tocilizumab/Roactemra®

Tabla 30. Contenido semántico de los tuits sobre terapias biológicas

	AR n=119	EA n=16	AP n=14	RA n=990	AS n=139	PA n=219	total n=1.497
ASPECTOS GENERALES SOBRE ENFERMEDADES							
Terapias alternativas, n	13	3		112	6	11	145
Nutrición, n	15			102	4	7	128
Diagnóstico, n	3	1	2	64	17	19	106
Ejercicio físico, n	10	1		58	7	15	91
Factores de riesgo de enfermedad, n	5	1	1	22	1	16	46
Causa de la enfermedad, n	3			29		2	34
Herenciagenética, n	3			6	4	5	18
Vacuna para la AR, n	7			10			17
Embarazo, n	1			7		8	16
Curación, n	1	2		5		2	10
Riesgo cardiovascular , n				6	2		8
Meteorología, n				8			8
Prevención, n	2			6			8
Remisión, n				2	1	3	6
Vacaciones, n				5			5
Salud dental, n				3		1	4
Trasplante de médula ósea, n				3	1		4
Prevalencia, n	1			1		1	3
TOTAL DE TUI TS SOBRE ASPECTOS GENERALES, n (% del total de tuits de cada enfermedad)	64 (4,28)	8 (0,53)	3 (0,20)	449 (30,0)	43 (2,87)	90 (6,02)	657 (43,92)
ASPECTOS SOBRE CALIDAD DE VIDA							
Dolor, n	9			64	13	17	103
Discapacidad, n	6			33	2	6	47
Trabajo, n	1	2		15		5	23
Efectosemocionales, n	1		1	10			12
Reacionessexuales, n				4	5	2	11
Problemas de sueño, n				2	3	2	7
Relación matrimonial, n				3		2	5
Stress, n				1		2	3
TOTAL DE TUI TS SOBRE CALIDAD DE VIDA, n (% del total de tuits de cada enfermedad)	17 (14,28)	2 (12,50)	1 (7,14)	132 (13,33)	23 (16,67)	36 (16,44)	211 (14,10)
SÍNTOMAS RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD							
Manejo general de los síntomas, n	2		1	17		3	23
Inflamación de las				17	1	2	20

	AR n=119	EA n=16	AP n=14	RA n=990	AS n=139	PA n=219	total n=1.497
articulaciones, n							
Brote, n				12	1	3	16
Cansancio, n				10		1	11
Síntomas en los pies, n				8		2	10
Rigidez, n				5		2	7
Cambios en las uñas, n						6	6
Problemas pulmonares, n				3			3
Picor, n						1	1
TOTAL DE TUI TS SOBRE SÍNTOMAS GENERALES, n (%del total de tuits de cada enfermedad)	2 (1.68)		1 (7.14)	72 (7.27)	2 (1.45)	20 (9.13)	97 (6.48)

AE: *ankylosing spondylitis* (término en inglés para espondilitis anquilosante); APs: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide, EA: espondilitis anquilosante, PA: *psoriatic arthritis* (término en inglés para artritis psoriásica); RA: *rheumatoid arthritis* (término en inglés para artritis reumatoide).

Otras enfermedades citadas en los tuits fueron lupus y fibromialgia, 24 tuits (1,6 %) cada una, la PSO fue citada en 18 tuits (1,20%), enfermedad ocular en 15 tuits (1,0 %), diabetes en 11 tuits (0,7 %) y el síndrome de Sjögren en 6 tuits (0,4 %). Con respecto a los tuits sobre TB, 65 (6,6 %) de ellos hacían mención a otros tratamientos también utilizados en las enfermedades reumáticas de estudio (52 tuits sobre FAMES, 7 sobre GC, 5 sobre antihistamínicos y 1 sobre fármacos AINEs).

II.3.1.3. DISCUSIÓN SOBRE EL ANÁLISIS DE GOOGLE Y TWITTER

Según los datos obtenidos, podemos observar que la población busca y comparte información sobre temas de salud y en concreto sobre las enfermedades reumáticas y sus tratamientos con TB. Resulta un análisis novedoso puesto que, bajo nuestro conocimiento, no existen publicaciones con características similares y con el objetivo de conocer las inquietudes, intereses y problemas planteados a través de las tecnologías web con respecto a las AIC. Al contrario, sí se han realizado estudios similares para otras enfermedades como el cáncer (Kalf RR. *et al.*, 2018 y Tsuya A. *et al.*, 2014) esclerosis múltiple (Ramagopalan S. *et al.*, 2014), glaucoma (McGregor F. *et al.*, 2014), enfermedades cardiovasculares (Sinnenberg L. *et al.*, 2016) o antibióticos (Dyar OJ. *et al.*, 2014).

En nuestro estudio, el inglés fue el idioma más utilizado tanto en Google como en Twitter, lo que se relaciona claramente con el hecho de que la mayoría de las búsquedas se originaron en países de habla inglesa. La AR fue la AIC buscada con mayor frecuencia, probablemente debido a su mayor prevalencia en comparación con APs y EA (Cross M. *et al.*, 2014 y Grupo ESPOGUIA, 2009).

En el análisis de Google, observamos diferentes picos en el número de búsquedas a lo largo del periodo de estudio entre 2004 y 2015. Una posible explicación para un pico en el número de búsquedas relacionadas con infliximab en julio de 2004 podría ser que la FDA publicó una actualización en la sección de advertencia de este medicamento sobre posibles efectos adversos (leucopenia, trombocitopenia y manifestaciones del sistema nervioso central). Se observó en junio de 2008 otro pico en el número de búsquedas sobre etanercept, probablemente en relación con la información publicada por la FDA sobre nuevos casos de tuberculosis o infección detectados en pacientes tratados con dicho fármaco (Food and Drug Administration, 2016).

Al evaluar la información que obtuvimos de Twitter, encontramos que las principales áreas de interés con respecto a las AIC eran aquellas relacionadas con recomendaciones no farmacológicas, como terapias alternativas, nutrición y ejercicio. Sin embargo, no hemos encontrado ninguna referencia en la literatura que revele que estos sean temas esenciales para estos pacientes, aunque no son temas infrecuentes de interés para el paciente en la práctica clínica diaria. Los aspectos relacionados con la calidad de vida, como el dolor o la discapacidad, también se comentaban con frecuencia en los tuits. En un estudio que evaluaba la perspectiva del paciente con AR con respecto a la actividad de la enfermedad, tratando de identificar los dominios más importantes de la remisión percibida, los pacientes con AR completaron una encuesta que mostraba que el dolor, la movilidad y la función física eran los dominios calificados con mayor frecuencia como esenciales (van Tuyl LH. *et al.*, 2016). Un estudio dirigido a adoptar un enfoque centrado en el paciente para el manejo de la APs describió el dolor como el dominio más importante de la salud para los pacientes con todos los tipos de artritis, particularmente de la APs (Betteridge N. *et al.*, 2016).

En nuestro estudio, muchos de los tuits expusieron información sobre el diagnóstico, sólo para compartir información o expresar conciencia. Un hallazgo

similar se obtuvo en una investigación cualitativa llevada a cabo en pacientes con EA a través de entrevistas semiestructuradas. En este estudio, los pacientes describieron la categoría "aproximarse a un diagnóstico" como un período frustrante e incómodo. En el momento del diagnóstico, los pacientes experimentaron un período de temor por el futuro y los cambios que la enfermedad podría llevar consigo (Madsen M. *et al.*, 2015).

La seguridad de las TB, en particular los eventos adversos relacionados con la administración de medicamentos, fue un aspecto mencionado en un alto porcentaje de los tuits sobre TB. La mayoría de ellos fueron efectos adversos leves sobre el dolor en relación con la administración o los síntomas de resaca después de la administración, más que efectos adversos graves como el cáncer o la muerte, que casi no se citaron. Datos similares fueron obtenidos en un estudio que evaluó los mensajes expuestos en blogs o Facebook, sobre AR y TB. La seguridad fue uno de los aspectos más mencionados en dicho estudio, en concreto el herpes zoster y la perforación gastrointestinal. Además, este estudio detectó un mayor número de mensajes en relación con la efectividad de las nuevas TB como el tofacitinib o el tocilizumab, frente a las TB tradicionales (adalimumab, etanercept, etc.), lo que indica que el uso de esta herramienta de investigación expone claramente la tendencia de los usuarios y sus inquietudes (Curtis JR. *et al.*, 2017 [1]). Consideramos que estos hallazgos desde la perspectiva del paciente son relevantes ya que los eventos adversos son con frecuencia la razón para interrumpir las TB (Bolge SC. *et al.*, 2015), como hemos podido comprobar con nuestros propios datos de práctica de clínica diaria, que revelan que se tratan de la principal causa de finalización de la TB. Otro estudio, basado en los datos recopilados por la Fundación de Psoriasis de EE.UU. a través de encuestas bianuales en pacientes con PSO y APs, concluyó que las principales razones para la interrupción de las TB fueron los efectos adversos, la ineficacia o la imposibilidad para pagar los tratamientos (Armstrong AW. *et al.*, 2013).

Sobre la base de estos hallazgos, podemos concluir que el análisis de las redes sociales conduce a una mejor comprensión de las percepciones actuales de los pacientes con AIC y puede ser extremadamente útil al estudiar las últimas tendencias entre los usuarios de Internet. La información que se busca en

Google o se expone en Twitter procede de un entorno social informal en el que las personas intercambian sus pensamientos y sentimientos cotidianos. Esto podría significar que los pacientes tienen necesidades no satisfechas o que tienen dudas sobre la información que han recibido de sus profesionales de la salud ya sea porque está incompleta o porque hay dudas o inquietudes no resueltas en la consulta médica o farmacéutica con respecto a las TB o su enfermedad. Por lo tanto, cualquier información recopilada de las redes sociales o las búsquedas en la web podría ser de enorme valor a la hora de diseñar estrategias de mejora centradas en el paciente y dirigidas a atender sus necesidades.

CONCLUSIONES

1. Las búsquedas realizadas en Google sobre las AIC y sus TB son más frecuentemente realizadas en idioma inglés en comparación con el idioma español. La AR es la enfermedad más citada de las analizadas en nuestro estudio.
2. El análisis del contenido de Twitter mostró información de interés. Encontramos que las principales áreas de interés sobre las AIC en esta red social están relacionadas con recomendaciones no farmacológicas (terapias alternativas, nutrición y ejercicio) y no siempre se tratan en las consultas hospitalarias.
3. El aspecto en relación con la TB que más preocupa a los pacientes en Twitter es su seguridad, especialmente los “efectos adversos relacionados con la administración”, “la infusión del fármaco” y la “autoadministración”.
4. Una mayor información desde la consulta médica, de enfermería o farmacéutica sobre los citados temas, detectados como los de mayor interés de los pacientes en relación con las AIC y su TB, podría ser de gran ayuda para mejorar diferentes aspectos del tratamiento integral de estas enfermedades así como de la administración de las TB a los pacientes.

PUNTOS PRÁCTICOS

1. Es necesario un cuidado más estrecho en los pacientes con diagnóstico de AR frente a los de EA o APs debido a su mayor edad y número de comorbilidades.
2. Para mejorar la adherencia terapéutica de nuestros pacientes, los profesionales sanitarios debemos incentivar a nuestros pacientes para que colaboren en el buen seguimiento por los especialistas implicados en su cuidado.
3. La prevención y el tratamiento temprano de las comorbilidades es una prioridad en el cuidado de los pacientes con AIC y TB. Las estrategias de prevención de las infecciones (medidas higiénicas, vacunaciones) han de ser potenciadas al máximo, principalmente en pacientes con AR, con mayor número de comorbilidades y en aquellos que reciben tratamiento concomitante con MTX. Además de en una mejoría del pronóstico de nuestros pacientes con AIC y TB, esto redundará en una reducción del gasto sanitario.
4. Está justificado ofrecer una mayor información desde la consulta médica o farmacéutica sobre temas como la nutrición, el ejercicio o las terapias alternativas, así como sobre la administración de las TB; todos ellos son temas que han sido detectados como los de mayor interés de los pacientes en relación con las AIC y su TB. Esto sería de gran ayuda para la mejora de diferentes aspectos del tratamiento integral de las AIC así como de la administración de las TB a estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Reumatología. (2011). Actualización de la GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL MANEJO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE EN ESPAÑA. Consultada el 28 de abril de 2018, en: https://www.ser.es/wp-content/uploads/2015/09/GUIPCAR_2011_V7_definitiva.pdf.
2. Agencia Española del Medicamento. (2018). Centro de Información de medicamentos. Consultada el 22 de setiembre de 2018. En: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html>.
3. Alperi-López M. (2014) Artritis reumatoide precoz y artritis indeferenciada. En M. Alperi-López (Ed. Jefe). Manual de Enfermedades Reumáticas SER (pp. 223-30). Barcelona: Editado por Elsevier España, S.L.
4. Álvaro-Gracia JM. y García-Arias M. Fármacos modificadores de la enfermedad. Inmunosupresores. En M. Alperi- López (Ed. Jefe). Manual de enfermedades reumáticas SER (pp. 163-72). Barcelona: Editado por Elsevier España, S.L.
5. Anexo I: Clasificación ATC», BOE, n.º 264: 38972, 2003.
6. Andreassen HK., Bujnowska-Fedak MM., Chronaki CE., Dumitru RC., Pudule I., Santana S., *et al.* European citizens' use of E-health services: a study of seven countries. BMC Public Health. 7:53. (2007)
7. Antheunis ML., Tates K., Nieboer TE. Patients' and health professionals' use of social media in health care: motives, barriers and expectations. Patient Educ Couns. 92(3):426-431. (2013)
8. Armstrong AW., Robertson AD., Wu J., Schupp C., Lebwohl MG. Undertreatment, treatment trends, and treatment dissatisfaction among patients with psoriasis and psoriatic arthritis in the United States: findings from the National Psoriasis Foundation surveys, 2003-2011. JAMA Dermatol. 149:1180-5. (2013)
9. Arnett FC., Edworthy SM., Bloch DA., McShane DJ., Fries JF., Cooper NS., *et al.* The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 31:315- 24. (1988).
10. Arturi P., Schneeberger E., Sommerfleck F., Buschiazzo E., Ledesma C., MaldonadoCocco JA., *et al.* Adherence to treatment in patients with ankylosing spondylitis. ClinRheumatol. 32:1007-15. (2013)

11. Balsa- Criado A. Tratamiento de la artritis reumatoide. En M. Alperi-López. (Ed. Jefe). Manual de enfermedades reumáticas SER (pp. 239- 250). Barcelona: Editado por Elsevier España, S.L.
12. Barrett O., Abramovich E., Dreiherr J., Novack V., Abu-Shakra M. Short- and long-term mortality due to sepsis in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 37(6):1021-1026. (2017)
13. Batlle- Gualda E. Concepto y clasificación de las enfermedades reumáticas. En M. Alperi-López (Ed. Jefe). Manual de enfermedades reumáticas SER (pp. 3- 7). Barcelona: Editado por Elsevier España, S.L.
14. Batteux B., Devauchelle A., Boyard PL., Sejourne A., Fardellone P., Goëb V. Comparison of continuation rates with three TNF α antagonists (adalimumab, infliximab, etanercept) in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis: Retrospective 10-year study. *Joint Bone Spine.* 83(5):607-9. (2016).
15. Bengtsson K., Jacobsson LT., Rydberg B., Kvist G., Torstenson T., Dehlin M., *et al.* Comparisons between comorbid conditions and health care consumption in rheumatoid arthritis patients with or without biological disease-modifying anti-rheumatic drugs: a register-based study. *BMC Musculoskelet Disord.* 12;17(1):499. (2016).
16. Berger M., Shankar V., Vafai A. Therapeutic applications of monoclonal antibodies. *Am J Med Sci.* 324(1):14-30. (2002).
17. Betegnien AL., Gauchet A., Lehmann A., Grange L., Roustit M., Baudrant M., *et al.* Why Do Patients with Chronic Inflammatory Rheumatic Diseases Discontinue Their Biologics? An Assessment of Patients' Adherence Using a Self-report Questionnaire. *J Rheumatol.* 43(4):724-30. (2016)
18. Betteridge N., Boehncke WH., Bundy C., Gossec L., Gratacós J., Augustin M. Promoting patient-centred care in psoriatic arthritis: a multidisciplinary European perspective on improving the patient experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 30:576-85. (2016)
19. Bhoi P., Bessette L., Bell MJ., Tkaczyk C., Nantel F., Maslova K. Adherence and dosing interval of subcutaneous antitumour necrosis factor biologics among patients with inflammatory arthritis: analysis from a Canadian administrative database. *BMJ Open.* 18;7(9):e015872. (2017).

20. Boeke CE., Nabitaka V., Rowan A., Guerra K., Kabbale A., Asire B., *et al.* Assessing linkage to and retention in care among HIV patients in Uganda and identifying opportunities for health systems strengthening: a descriptive study. *BMC Infect Dis.* 18(1):138. (2018).
21. Bolge SC., Goren A., Tandon N. Reasons for discontinuation of subcutaneous biologic therapy in the treatment of rheumatoid arthritis: a patient perspective. *Patient Prefer Adherence.* 9:121-31. (2015).
22. Bongartz T., Sutton AJ., Sweeting MJ., Buchan I., Matteson EL., Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA.* 295(19):2275-85. Review. Erratum in: *JAMA.* 2006 Jun 7;295(21):2482. (2006).
23. Bonovas S., Minozzi S., Lytras T., González-Lorenzo M., Pecoraro V., Colombo S., *et al.* Risk of malignancies using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf.* 15(sup1):35-54. (2016).
24. Burden AD., Hilton Boon M., Leman J., Wilson H., Richmond R., Ormerod AD. Guideline Development Group. Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults: summary of SIGN guidance. *BMJ.* 29;341:c5623. (2010)
25. Burgos-Pol R., Martínez-Sesmero JM., Ventura-Cerdá JM., Elías I., Caloto MT., Casado MÁ.. The Cost of Psoriasis and Psoriatic Arthritis in 5 European Countries: A Systematic Review. *Actas Dermosifiliogr.* 107(7):577-90. (2016)
26. Busquets N., Tomero E., Descalzo MÁ., Ponce A., Ortiz-Santamaría V., Surís X, *et al.* BIOBADASER 2.0 Study Group. Age at treatment predicts reason for discontinuation of TNF antagonists: data from the BIOBADASER 2.0 registry. *Rheumatology (Oxford).* 50(11):1999-2004. (2011)
27. Büssing A., Ostermann T., Lüdtke R., Michalsen A. Effects of yoga interventions on pain and pain-associated disability: a meta-analysis. *J Pain.* 13(1):1-9. (2012)
28. Calip GS., Adimadhyam S., Xing S., Rincon JC., Lee WJ., Anguiano RH. Medication adherence and persistence over time with self-administered TNF-alpha inhibitors among young adult, middle-aged, and older patients

- with rheumatologic conditions. *Semin Arthritis Rheum.* 47(2):157-164. (2017).
29. Calip GS., Patel PR., Adimadhyam S., Xing S., Wu Z., Sweiss K., *et al.* Tumor necrosis factor-alpha inhibitors and risk of non-Hodgkin lymphoma in a cohort of adults with rheumatologic conditions. *Int J Cancer.* 143(5):1062-1071. (2018)
30. Calvo-Alén J., Monteagudo I., Salvador G., Vázquez-Rodríguez TR., Tovar-Beltrán JV., Vela P., *et al.* Non-adherence to subcutaneous biological medication in patients with rheumatoid arthritis: a multicentre, non-interventional study. *Clin Exp Rheumatol.* 35(3):423-430. (2017)
31. Carbonell J., Cobo T., Balsa A., Descalzo MA., Carmona L. The incidence of rheumatoid arthritis in Spain: results from a nationwide primary care registry. *Rheumatology (Oxford, England).* 47(7):1088-92. (2008).
32. Carbonell P., Mayer MA., Bravo À. Exploring brand-name drug mentions on Twitter for pharmacovigilance. *Stud Health Technol Inform.* 210:55-9. (2015).
33. Carmona L., Villaverde V., Hernández-García C., Laffon A. EPISER Study Group. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology (Oxford).* 41:88-95. (2002).
34. Carmona L, Gómez-Reino JJ; BIOBADASER Group. Survival of TNF antagonists in spondylarthritis is better than in rheumatoid arthritis. Data from the Spanish registry BIOBADASER. *Arthritis Res Ther.* 8(3):R72. (2006).
35. Charles-Schoeman C., Gonzalez-Gay MA., Kaplan I., Boy M, Geier J., Luo Z., *et al.* Effects of tofacitinib and other DMARDs on lipid profiles in rheumatoid arthritis: implications for the rheumatologist. *Semin Arthritis Rheum.* 46(1):71-80. (2016).
36. Charlson ME., Pompei P., Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis.* 40(5):373-83. (1987).
37. Chevreul K., Haour G., Lucier S., Harvard S., Laroche ML., Mariette X., *et al.* Evolution of direct costs in the first year of rheumatoid arthritis: impact of early versus late biologic initiation--an economic analysis based on the ESPOIR cohort. *PLoS One.* 9(5):e97077. (2014).

38. Chu LH., Kawatkar AA., Gabriel SE. Medication Adherence and Attrition to Biologic Treatment in Rheumatoid Arthritis Patients. *Clin Ther* 37(3):660-666. (2015).
39. Clackson T., Hoogenboom HR., Griffiths AD., Winter G. Making antibody fragments using phage display libraries. *Nature*. 352(6336):624-8. (1991)
40. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación Subdirección General de Información Sanitaria e Innovación. Clasificación Internacional de las enfermedades. 9.^a Revisión. Consultado el 1 de mayo de 2016. En: http://eciemaps.mspsi.es/ecieMaps/browser/index_9_mc.html
41. Cobo-Ibáñez T., Prats-Caelles I. Manifestaciones cutáneas de las enfermedades reumáticas. En M. Alperi-López (Ed. Jefe). Manual de enfermedades reumáticas SER (pp. 123- 30). Barcelona: Editado por Elsevier España, S.L. [1]
42. Cobo-Ibáñez T., Descalzo MÁ., Loza-Santamaría E., Carmona L., Muñoz-Fernández S. Serious infections in patients with rheumatoid arthritis and other immune-mediated connective tissue diseases exposed to anti-TNF or rituximab: data from the Spanish registry BIOBADASER 2.0. *Rheumatol Int*. 34(7):953-61. (2014) [2]
43. Collantes- Estévez E. Espondilitis anquilosante. En M. Alperi- López (Ed, jefe). Manual de enfermedades reumáticas SER (pp. 261- 270). Barcelona: Editado por Elsevier España, S.L.
44. Conti F., Ceccarelli F., Massaro L., Cipriano E., Di Franco M., Alessandri C., *et al*. Biological therapies in rheumatic diseases. *Clin Ter*. 164(5):e413-28. (2013).
45. Costa L., Perricone C., Chimenti MS., Del Puente A., Caso P., Peluso R., *et al*. Switching Between Biological Treatments in Psoriatic. Arthritis: A Review of the Evidence. *Drugs R D*. 17(4):509-522. (2017).
46. Cramer JA., Roy A., Burrell A., Fairchild CJ., Fuldeore MJ., Ollendorf DA, *et al*. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health*. 11(1):44-7. (2008).
47. Cramp F., Hewlett S., Almeida C., Kirwan JR., Choy EH., Chalder T., *et al*. Non-pharmacological interventions for fatigue in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 23;(8):CD008322. (2013)

48. Criterios de la Unión Europea. Directiva 2000/38/CE
49. Cross M., Smith E., Hoy D., Carmona L., Wolfe F., Vos T., *et al.* The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* 73(7):1316-22. (2014)
50. Crowson CS., Matteson EL., Davis JM 3rd., Gabriel SE. Contribution of obesity to the rise in incidence of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 65(1):71-7. (2013)
51. Curtis JR., Chen L., Higginbotham P., Nowell WB., Gal-Levy R., Willig J., *et al.* Social media for arthritis-related comparative effectiveness and safety research and the impact of direct-to-consumer advertising. *Arthritis Res Ther.* 7;19(1):48. (2017). [1]
52. Curtis JR., Winthrop K., O'Brien C., Ndlovu MN., de Longueville M., Haraoui B. Use of a baseline risk score to identify the risk of serious infectious events in patients with rheumatoid arthritis during certolizumab pegol treatment. *Arthritis Res Ther.* 19(1):276. (2017). [2]
53. Curtis JR., Chen L., Greenberg JD., Harrold L., Kilgore ML., Kremer JM., *et al.* The clinical status and economic savings associated with remission among patients with rheumatoid arthritis: leveraging linked registry and claims data for synergistic insights. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 26(3):310-319. (2017). [3]
54. Daïen CI., Duny Y., Barnetche T., Daurès JP., Combe B., Morel J. Effect of TNF inhibitors on lipid profile in rheumatoid arthritis: a systematic review with meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 71(6):862-8. (2012).
55. Daïen CI., Fesler P., du Cailar G., Daïen V., Mura T., Dupuy AM., *et al.* Etanercept normalises left ventricular mass in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 72:881- 7. (2013).
56. Dalén J., Svedbom A., Black CM., Kachroo S. Second-line treatment persistence and costs among patients with immune-mediated rheumatic diseases treated with subcutaneous TNF-alpha inhibitors. *Rheumatol Int.* 37(12):2049-2058. (2017).
57. D'Angiolella LS., Cortesi PA., Lafranconi A., Micale M., Mangano S., Cesana G., *et al.* Cost and Cost Effectiveness of Treatments for Psoriatic Arthritis: A Systematic Literature Review. *Pharmacoeconomics.* 36(5):567-589. (2018).

58. de Vlam K., Gottlieb AB., Mease PJ. Current concepts in psoriatic arthritis: pathogenesis and management. *Acta Derm Venereol.* 94(6):627-34. (2014)
59. Decreto 221/2012, de 31 de octubre, por el que se establecen las tarifas de los servicios sanitarios prestados en los centros del Servicio Gallego de Salud y en las funciones públicas sanitarias. Miércoles 21 de noviembre de 2012, DOG nº 222. Consultado el 1 de febrero de 2015. En: http://www.xunta.es/dog/Publicados/2012/20121121/AnuncioC3K1-091112-0002_es.html
60. Degli Esposti L., Sangiorgi D., Perrone V., Radice S., Clementi E., Perone F., *et al.* Adherence and resource use among patients treated with biologic drugs: findings from BEETLE study. *Clinicoecon Outcomes Res.* 6:401-7. (2014)
61. Delate T., Meyer R., Jenkins D. Patterns of Care for Biologic-Dosing Outliers and Nonoutliers in Biologic-Naive Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Manag Care Spec Pharm.* 23(8):798-808. (2017)
62. Dilla T., Valladares A., Lizán L., Sacristán JA. Treatment adherence and persistence: causes, consequences and improvement strategies. *Aten Primaria.* 41(6):342-8. (2009).
63. Doran MF., Crowson CS., Pond GR., O'Fallon WM., Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 46(9):2287-93. (2002)
64. Dreyer L., Cordtz RL., Hansen IMJ., Kristensen LE., Hetland ML., Mellekjaer L. Risk of second malignant neoplasm and mortality in patients with rheumatoid arthritis treated with biological DMARDs: a Danish population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 77(4):510-514. (2018).
65. Dyar OJ., Castro-Sánchez E., Holmes AH. What makes people talk about antibiotics on social media? A retrospective analysis of Twitter use. *J Antimicrob Chemother.* 69(9):2568-72. (2014).
66. Elbakri A., Nelson PN., Abu Odeh RO. The state of antibody therapy. *Hum Immunol.* 71(12):1243-50. (2010).
67. England BR., Thiele GM., Anderson DR., Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *BMJ.* 361:k1036. (2018).

68. Fagerli KM., Kearsley-Fleet L., Watson KD., Packham J, Contributors Group BR, Symmons DPM, Hyrich KL. Long-term persistence of TNF-inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis. Data from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *RMD Open*. 4(1):e000596. (2018).
69. Favalli EG., Pontikaki I., Becciolini A., Biggioggero M., Ughi N., Romano M., *et al*. Real-life 10-year retention rate of first-line anti-TNF drugs for inflammatory arthritides in adult- and juvenile-onset populations: similarities and differences. *Clin Rheumatol*. 36(8):1747-1755. (2017).
70. Fera-Rodríguez M. y Díaz-González F. Analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos y colchicina. En M. Alperi-López (Ed. Jefe) Manual de enfermedades reumáticas SER (pp. 141- 8). Barcelona: Editado por Elsevier España, S.L.
71. Fernández-Espartero MC., Pérez-Zafrilla B., Naranjo A., Esteban C., Ortiz AM., Gómez-Reino JJ., *et al*. BIOBADASER Study Group. Demyelinating disease in patients treated with TNF antagonists in rheumatology: data from BIOBADASER, a pharmacovigilance database, and a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 41(3):524-33. (2011)
72. Filkova M., Carvalho J., Norton S., Scott D., Mant T., Molokhia M., *et al*. Polypharmacy and Unplanned Hospitalizations in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 44(12):1786-1793. (2017).
73. Food and Drug Administration. Department of Health and Human Service. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2008/103795s5_359ltr.pdf. Accessed 25 April 2016.
74. Friedewald VE., Ganz P., Kremer JM., Mease PJ., O'Dell JR., Pearson TA., *et al*. AJC editor's consensus: rheumatoid arthritis and atherosclerotic cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 106(3):442-7. (2010).
75. Frisell T., Baecklund E., Bengtsson K., Di Giuseppe D., Forsblad-d'Elia H., Askling J.; ARTIS Study group. Patient characteristics influence the choice of biological drug in RA, and will make non-TNFi biologics appear more harmful than TNFi biologics. *Ann Rheum Dis*. 77(5):650-657. (2017).
76. Furneri G., Mantovani LG., Belisari A., Mosca M., Cristiani M., Bellelli S., *et al*. Systematic literature review on economic implications and pharmacoeconomic issues of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 30(4 Suppl 73):S72-84. (2012).

77. Fuchs HA., Brooks RH., Callahan LF., Pincus T. A simplified twenty-eight-joint quantitative articular index in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 32:531-7. (1989).
78. Gabay C., McInnes IB., Kavanaugh A., Tuckwell K., Klearman M., Pulley J., *et al.* Comparison of lipid and lipid-associated cardiovascular risk marker changes after treatment with tocilizumab or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 75(10):1806-12. (2016).
79. Galloway JB., Hyrich KL., Mercer LK., Dixon WG., Ustianowski AP., Helbert M., *et al.* BSR Biologics Register. Risk of septic arthritis in patients with rheumatoid arthritis and the effect of anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis.* 70(10):1810-4. (2011).
80. García-Doval I., Hernández MV., Vanaclocha F., Sellas A., de la Cueva P., Montero D.; BIOBADADERM and BIOBADASER study groups. Should tumour necrosis factor antagonist safety information be applied from patients with rheumatoid arthritis to psoriasis? Rates of serious adverse events in the prospective rheumatoid arthritis BIOBADASER and psoriasis BIOBADADERM cohorts. *Br J Dermatol.* 176(3):643-649. (2017)
81. Garrett S., Jenkinson T., Kennedy LG., Whitelock H., Gaisford P., Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 21:2286-91. (1994).
82. Grintborg B., Ostergaard M., Krogh NS., Andersen MD., Tarp U., Loft AG., *et al.* Clinical response, drug survival, and predictors thereof among 548 patients with psoriatic arthritis who switched tumor necrosis factor α inhibitor therapy: results from the Danish Nationwide DANBIO Registry. *Arthritis Rheum.* 65(5):1213-23. (2013).
83. Gómez-Reino JJ., Rodríguez-Lozano C., Campos-Fernández C., Montoro M., Descalzo MÁ., Carmona L; BIOBADASER 2.0 Study Group. Change in the discontinuation pattern of tumour necrosis factor antagonists in rheumatoid arthritis over 10 years: data from the Spanish registry BIOBADASER 2.0. *Ann Rheum Dis.* 71(3):382-5. (2012).
84. González-Álvaro I., Martínez-Fernández C., Dorantes-Calderón B., García-Vicuña R., Hernández-Cruz B., Herrero-Ambrosio A., *et al*; Spanish

- Rheumatology Society; Spanish Rheumatology Society. Spanish Rheumatology Society and Hospital Pharmacy Society Consensus on recommendations for biologics optimization in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 54(7):1200-9. (2015).
85. Gorman SD., Clark MR. Humanisation of monoclonal antibodies for therapy. *Semin Immunol*. 2(6):457-66. (1990).
86. Grabner M., Boytsov NN., Huang Q., Zhang X., Yan T., Curtis JR. Costs associated with failure to respond to treatment among patients with rheumatoid arthritis initiating TNFi therapy: a retrospective claims analysis. *Arthritis Res Ther*. 19(1):92. (2017).
87. Greenberg JD., Palmer JB., Li Y., Herrera V., Tsang Y., Liao M. Healthcare Resource Use and Direct Costs in Patients with Ankylosing Spondylitis and Psoriatic Arthritis in a Large US Cohort. *J Rheumatol*. 43(1):88-96. (2016).
88. Grupo ESPOGUIA. Guía de práctica clínica sobre el manejo de los pacientes con espondiloartritis. 2009. Consultado el 24 de abril de 2018. En: <http://www.ser.es/practicaClinica/espoguia>;
89. Gu T., Shah N., Deshpande G., Tang DH., Eisenberg DF. Comparing Biologic Cost Per Treated Patient Across Indications Among Adult US Managed Care Patients: A Retrospective Cohort Study. *Drugs Real World Outcomes*. 3(4):369-381. (2016).
90. Harrold LR., Stolshek BS., Rebello S., Collier DH., Mutebi A., Wade SW., *et al*. Impact of prior biologic use on persistence of treatment in patients with psoriatic arthritis enrolled in the US Corrona registry. *Clin Rheumatol*. 36(4):895-901. (2017).
91. Hellgren K., Smedby KE., Feltelius N., Baecklund E., Askling J. Do rheumatoid arthritis and lymphoma share risk factors? a comparison of lymphoma and cancer risks before and after diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 62(5):1252-8. (2010).
92. Hernández MV., Sanmartí R., Cañete JD., Descalzo MA., Alsina M., Carmona L., *et al*.; BIOBADASER 2.0 Study Group. Cutaneous adverse events during treatment of chronic inflammatory rheumatic conditions with tumor necrosis factor antagonists: study using the Spanish registry of

- adverse events of biological therapies in rheumatic diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 65(12):2024-31. (2013).
93. Hetland ML. DANBIO: a nationwide registry of biological therapies in Denmark. *Clin Exp Rheumatol*. 23(5 Suppl 39):S205-7. (2005).
94. Homik JE., Suarez-Almazor M. An economic approach to health care. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 18:203-18. (2004).
95. Hoogenboom HR., Marks JD., Griffiths AD., Winter G. Building antibodies from their genes. *Immunol Rev*. 130:41-68. (1992).
96. Hou LQ., Jiang GX., Chen YF., Yang XM., Meng L., Xue M., *et al*. The Comparative Safety of TNF Inhibitors in Ankylosing Spondylitis-a Meta-Analysis Update of 14 Randomized Controlled Trials. *Clin Rev Allergy Immunol*. 54(2):234-243. (2018).
97. Howe A., Eyck LT., Dufour R., Shah N., Harrison DJ. Treatment patterns and annual drug costs of biologic therapies across indications from the Humana commercial database. *J Manag Care Spec Pharm*. 20(12):1236-44. (2014).
98. Janta I., Martínez-Estupiñán L., Valor L., Montoro M., Baniandres Rodriguez O., Hernández Aragüés I., *et al*. Comparison between full and tapered dosages of biologic therapies in psoriatic arthritis patients: clinical and ultrasound assessment. *Clin Rheumatol*. 34(5):935-42. (2015).
99. Johansson K., Eriksson JK., van Vollenhoven R., Miller H., Askling J, Neovius M.; ARTIS Study Group. Does disease activity at the start of biologic therapy influence health care costs in patients with RA? *Rheumatology (Oxford)*. 54(8):1472-7. (2015).
100. Jones G., Hall S., Bird P., Littlejohn G., Tymms K., Youssef P., *et al*. A retrospective review of the persistence on bDMARDs prescribed for the treatment of rheumatoid arthritis in the Australian population. *Int J Rheum Dis*. 21(8):1581-1590. (2017).
101. Jones JB., Weiner JP., Shah NR., Stewart WF. The Wired Patient: Patterns of Electronic Patient Portal Use Among Patients With Cardiac Disease or Diabetes. *J Med Internet Res*. 17(2):e42. (2015).
102. Jørgensen TS., Kristensen LE., Christensen R, Bliddal H., Lorenzen T., Hansen MS., *et al*. Effectiveness and drug adherence of biologic monotherapy in routine care of patients with rheumatoid arthritis: a cohort

- study of patients registered in the Danish biologics registry. *Rheumatology (Oxford)*. 54(12):2156-65. (2015).
103. Kalf RR., Makady A., Ten Ham RM., Meijboom K., Goettsch WG.; IMI-GetReal Workpackage 1. Use of Social Media in the Assessment of Relative Effectiveness: Explorative Review With Examples From Oncology. *JMIR Cancer*. 4(1):e11. (2018)
104. Kamel-Reid S., Letarte M., Doedens M., Greaves A., Murdoch B., Grunberger T., *et al.* Bone marrow from children in relapse with pre-B acute lymphoblastic leukemia proliferates and disseminates rapidly in scid mice. *Blood*. 78(11):2973-81. (1991).
105. Karlson EW., Lee IM., Cook NR., Manson JE., Buring JE., Hennekens CH. A retrospective cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals. *Arthritis Rheum*. 42(5):910-7. (1999)
106. Khuder SA., Peshimam AZ., Agraharam S. Environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Rev Environ Health*. 17(4):307. (2002).
107. Kim SC., Solomon DH., Rogers JR., Gale S., Klearman M., Sarsour K., *et al.* Cardiovascular Safety of Tocilizumab Versus Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Multi-Database Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 69(6):1154-1164. (2017).
108. Klarenbeek NB., van der Kooij SM., Huizinga TJ., Goekoop-Ruiterman YP., Hulsmans HM., van Krugten MV., *et al.* Blood pressure changes in patients with recent-onset rheumatoid arthritis treated with four different treatment strategies: a post hoc analysis from the BeSt trial. *Ann Rheum Dis*. 69(7):1342-5. (2010).
109. Köhler G., Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. 1975. *J Immunol*. 174(5):2453-5. (2005).
110. Krüger K., von Hinüber U., Meier F., Tian H., Böhm K., Jugl SM., *et al.* Ankylosing spondylitis causes high burden to patients and the healthcare system: results from a German claims database analysis. *Rheumatol Int*. Aug 9. doi: 10.1007/s00296-018-4124-z. [Epub ahead of print]. (2018).
111. Lacaille D., Avina-Zubieta JA., Sayre EC., Abrahamowicz M. Improvement in 5-year mortality in incident rheumatoid arthritis compared

- with the general population-closing the mortality gap. *Ann Rheum Dis.* 76(6):1057-1063. (2017).
112. Larry W Moreland, MD Amy Cannella, MD, MS, RhMSUS. General principles of management of rheumatoid arthritis in adults. Section Editor: James R O'Dell, MD. www.uptodate.com. Consultado el 3 de mayo de 2018.
 113. Lathia U., Ewara EM., Nantel F. Impact of adherence to biological agents on health care resource utilization for patients over the age of 65 years with rheumatoid arthritis. *Patient Prefer Adherence.* 6;11:1133-1142. (2017).
 114. Lau CS., Gibofsky A., Damjanov N., Lula S., Marshall L., Jones H., *et al.* Down-titration of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatol Int.* 37(11):1789-1798. (2017).
 115. Lee S., Mendelsohn A., Sarnes E. The burden of psoriatic arthritis: a literature review from a global health systems perspective. *P T.* 35(12):680-9. (2010).
 116. León L., Abasolo L., Fernández-Gutiérrez B., Jover JA., Hernández-García C. Direct medical costs and their predictors in the EMAR-II cohort: "Variability in the management of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis in Spain". *Reumatol Clin.* 14(1):4-8. (2018).
 117. Lin Z., Xiang C., Cai Q., Wei X., He J. Alcohol consumption as a preventive factor for developing rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Rheum Dis.* 73(11):1962-7. (2014).
 118. Listing J., Gerhold K., Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology (Oxford).* 52(1):53-61. (2013).
 119. Lonberg N. Fully human antibodies from transgenic mouse and phage display platforms. *Curr Opin Immunol.* 20(4):450-9. (2008).
 120. López Bastida J., Oliva J., Antoñanzas F., García-Altés A., Gisbert R., Mar J, *et al.* Propuesta guía para la evaluación económica de tecnologías sanitarias. *Gac Sanit.* 24:154-70. (2010).
 121. López -Gonzalez R., Le N L., Loza E., Redondo M., García de Yenes MJ., Carmona L. Adherence to biologic therapies and associated factors in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol.* 33(4):559-69. (2015).

122. Love TJ., Zhu Y., Zhang Y., Wall-Burns L., Ogdie A., Gelfand JM., *et al.* Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis.* 71(8):1273-7. (2012).
123. MacGregor AJ., Snieder H., Rigby AS., Koskenvuo M., Kaprio J., Aho K., *et al.* Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum.* 43(1):30-7. (2000).
124. Machado MA., Moura CS., Ferré F., Bernatsky S., Rahme E., Acurcio Fde A. Treatment persistence in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Rev Saude Publica.* 22;50:50. (2016).
125. Madsen M., Jensen KV., Esbensen BA. Men's experiences of living with ankylosing spondylitis: a qualitative study. *Musculoskeletal Care.* 13:31-41. (2015).
126. Makol A., Wright K., Matteson EL. Safe use of antirheumatic agents in patients with comorbidities. *Rheum Dis Clin North Am.* 38(4):771-93. (2012).
127. Marras C., Monteagudo I., Salvador G., de Toro FJ., Escudero A., Alegre-Sancho JJ., *et al.* Identification of patients at risk of non-adherence to oral antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis using the Compliance Questionnaire in Rheumatology: an ARCO sub-study. *Rheumatol Int.* 37(7):1195-1202. (2017).
128. Martínez-Cutillas J., Alerany-Pardo C., Borrás-Blasco J., Broto-Sumalla A., Burgos-SanJosé A., Climent-Bolta C., *et al.* The use of adalimumab, etanercept, golimumab and infliximab in rheumatic pathologies: variation between label dosage and real-world use. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 15(5):851-8. (2015).
129. McDonnell PJ., Jacobs MR. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother.* 36(9):1331-6. (2002).
130. McGregor F., Somner JE., Bourne RR., Munn-Giddings C., Shah P, Cross V. Social media use by patients with glaucoma: what can we learn? *Ophthalmic Physiol Opt.* 34:46-52. (2014).
131. McVeigh CM., Cairns AP. Diagnosis and management of ankylosing spondylitis. *BMJ.* 16;333(7568):581-5. (2006).

132. Mease PJ. Inhibition of interleukin-17, interleukin-23 and the TH17 cell pathway in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis. *Curr Opin Rheumatol.* 27(2):127-33. (2015).
133. Medina-Luezas JA. Glucocorticoides. En M. Alperi-López (Ed. Jefe). *Manual de enfermedades reumáticas SER* (pp. 157- 62). Barcelona: Editado por Elsevier España, S.L
134. Mena-Vazquez N., Manrique-Arija S., Yunquera-Romero L., Ureña-Garnica I., Rojas-Gimenez M., Domic C., *et al.* Adherence of rheumatoid arthritis patients to biologic disease-modifying antirheumatic drugs: a cross-sectional study. *Rheumatol Int.* 37(10):1709-1718. (2017).
135. Mercado FB., Marshall RI., Klestov AC., Bartold PM. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol.* 72(6):779-87. (2001).
136. Mercer LK., Askling J., Raaschou P., Dixon WG., Dreyer L., Hetland ML., *et al.* Risk of invasive melanoma in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: results from a collaborative project of 11 European biologic registers. *Ann Rheum Dis.* 76(2):386-391. (2017).
137. Merola JF., Herrera V., Palmer JB. Direct healthcare costs and comorbidity burden among patients with psoriatic arthritis in the USA. *Clin Rheumatol.* 37(10):2751-2761. (2018).
138. Metsios GS., Stavropoulos-Kalinoglou A., Treharne GJ., Nevill AM., Sandoo A., Panoulas VF., *et al.* Disease activity and low physical activity associate with number of hospital admissions and length of hospitalisation in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 29;13(3):R108. (2011).
139. Miller RA., Maloney DG., Warnke R., Levy R. Treatment of B-cell lymphoma with monoclonal anti-idiotypic antibody. *N Engl J Med.* 4;306(9):517-22. (1982).
140. Minozzi S., Bonovas S., Lytras T., Pecoraro V., González-Lorenzo M., Bastiampillai AJ., *et al.* Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf.* 15(sup1):11-34. (2016).

141. Mok CC., Kwok CL., Ho LY., Chan PT., Yip SF. Life expectancy, standardized mortality ratios, and causes of death in six rheumatic diseases in Hong Kong, China. *Arthritis Rheum.* 63(5):1182-9. (2011).
142. Mompó SM., González-Fernández A. Antigen-specific human monoclonal antibodies from transgenic mice. *Methods Mol Biol.* 1060:245-76. (2014).
143. Murdaca G., Spanò F., Puppo F. Selective TNF- α inhibitor-induced injection site reactions. *Expert Opin Drug Saf.* 12(2):187-93. (2013).
144. Neovius M., Arkema EV., Olsson H., Eriksson JK., Kristensen LE., Simard JF., *et al*; ARTIS Study Group. Drug survival on TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis comparison of adalimumab, etanercept and infliximab. *Ann Rheum Dis.* 74(2):354-60. (2015).
145. Nesbitt A., Fossati G., Bergin M., Stephens P., Stephens S., Foulkes R., *et al*. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Inflamm B. Bowel Dis.* 13(11):1323-32. (2007).
146. Neuberger MS. Novartis Medal Lecture. Antibodies: a paradigm for the evolution of molecular recognition. *Biochem Soc Trans.* 30(4):341-50. (2002).
147. Nikiphorou E., Buch MH., Hyrich KL. Biologics registers in RA: methodological aspects, current role and future applications. *Nat Rev Rheumatol.* 13(8):503-510. (2017).
148. Ogdie A., Haynes K., Troxel AB., Love TJ., Hennessy S., Choi H., *et al*. Risk of mortality in patients with psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis and psoriasis: a longitudinal cohort study. *Ann Rheum Dis.* 73(1):149-53. (2014).
149. Okada Y., Wu D., Trynka G., Raj T., Terao C., Ikari K., *et al*; RACI consortium; GARNET consortium, Eyre S, Bowes J., Barton A., de Vries N., Moreland LW., Criswell LA., Karlson EW., *et al*. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature.* 20;506(7488):376-81. (2014).
150. Olivieri I., de Portu S., Salvarani C., Cauli A., Lubrano E., Spadaro A., *et al*; PACE working group. The psoriatic arthritis cost evaluation study: a cost-of-illness study on tumour necrosis factor inhibitors in psoriatic arthritis

- patients with inadequate response to conventional therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 47(11):1664-70. (2008).
151. Ollendorf DA., Klingman D., Hazard E., Ray S. Differences in annual medication costs and rates of dosage increase between tumor necrosis factor-antagonist therapies for rheumatoid arthritis in a managed care population. *Clin Ther*. 31(4):825-35. (2009).
 152. Osman MS., Maksymowych WP. An update on the use of tumor necrosis factor alpha inhibitors in the treatment of ankylosing spondylitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 13(2):125-131. (2017).
 153. Osterberg L., Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 353(5):487-97. (2005).
 154. Otani IM, Levin AS, Banerji A. Cutaneous Manifestations of Reactions to Biologics. *Curr Allergy Asthma Rep*. 18(2):12. (2018).
 155. Pato-Cour E. Manifestaciones oculares de las enfermedades reumáticas. En M. Alperi-López (Ed. Jefe). *Manual de enfermedades reumáticas SER* (pp. 131- 40). Barcelona: Editado por Elsevier España, S.L.
 156. Pavelka K., Jarosová 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*. 68(8):1285-9. (2009).
 157. Pepine CJ., Gurbel PA. Cardiovascular safety of NSAIDs: Additional insights after PRECISION and point of view. *Clin Cardiol*. 40(12):1352-1356. (2017).
 158. Pérez-Sola MJ., Torre-Cisneros J., Pérez-Zafrilla B., Carmona L., Descalzo MA., Gómez-Reino JJ; BIOBADASER Study Group. Infections in patients treated with tumor necrosis factor antagonists: incidence, etiology and mortality in the BIOBADASER registry. *Med Clin (Barc)*. 137(12):533-40. (2011).
 159. Petříková A., Doležal T., Klimeš J., Vocelka M., Sedová L., Kolář J. The economic burden of the ankylosing spondylitis in the Czech Republic: comparison between 2005 and 2008. *Rheumatol Int*. ;33(7):1813-9. (2013).
 160. Pew Research Center Health Online 2013. <http://pewinternet.org/Reports/2013/Health-online.aspx>. Consultado el 16 de marzo de 2015.

161. Queiro-Silva R. Artritis psoriásica. En M. Alperi-López (Ed.Jefe). Manual de enfermedades reumáticas SER (pp. 271- 78). Barcelona: Editado por Elsevier España, S.L.
162. Ramagopalan S., Wasiak R., Cox AP. Using Twitter to investigate opinions about multiple sclerosis treatments: a descriptive, exploratory study. *F1000Res*. 3:216. (2014).
163. Ramírez-Herráiz E., Escudero-Vilaplana V., Alañón-Plaza E., Trovato-López N., Herranz-Alonso A., Morell-Baladrón A., *et al*. Efficiency of adalimumab, etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis patients: dosing patterns and effectiveness in daily clinical practice. *Clin Exp Rheumatol* 31:559-65. (2013).
164. Rego-Pérez I., Fernández-Moreno M., Carreira-García V., Blanco FJ. Polimorfismos genéticos y farmacogenética en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 5:268-79. (2009).
165. Reveille JD., Hirsch R., Dillon CF., Carroll MD., Weisman MH. The prevalence of HLA-B27 in the US: data from the US National Health and Nutrition Examination Survey, 2009. *Arthritis Rheum*. 64(5):1407-11. (2012).
166. Richter A., Listing J., Schneider M., Klopsch T., Kapelle A., Kaufmann J., *et al*. Impact of treatment with biologic DMARDs on the risk of sepsis or mortality after serious infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 75(9):1667-73. (2016).
167. Rindfleisch JA., Muller D. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician*. 72(6):1037-47. (2005).
168. Rivellese F., Lobasso A., Barbieri L., Liccardo B., De Paulis A., Rossi FW. Novel therapeutic approaches in Rheumatoid Arthritis: Role of Janus Kinases Inhibitors. *Curr Med Chem*. doi: 10.2174/0929867325666180209145243. [Epub ahead of print]. (2018).
169. Rodríguez-Rodríguez L., León L., Ivorra-Cortés J., Gómez A., Lamas JR., Pato E., *et al*. Treatment in rheumatoid arthritis and mortality risk in clinical practice: the role of biologic agents. *Clin Exp Rheumatol*. 34(6):1026-1032. (2016).
170. Rubio-Terrés C., Ordovás Baines JP., Pla Poblador R., Martínez Nieto C., Sánchez Garre MJ., Rosado Souvirón MA., *et al*; Grupo de Investigadores del

- Estudio PRAXIS. Use and cost of biological disease-modifying anti-rheumatic drugs in Spain (PRAXIS study). *Farm Hosp.* 31(2):78-92. (2007).
171. Ruiz-Montesinos MD., Hernández-Cruz B., Ariza-Ariza R., Carmona L., Ballina J., Navarro-Sarabia F.; Grupo de estudio de Costes y Calidad de Vida en Artritis Reumatoide de la Sociedad Española de Reumatología. Cost analysis in a cohort of rheumatoid arthritis patients managed in rheumatology units in Spain. *Reumatol Clin.* 1(4):193-9. (2005).
172. Rudwaleit M., Landewe R., van der Heijde D., Listing J., Brandt J., Braun J, *et al.* The Development of Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) Classification Criteria for Axial Spondyloarthritis (Part I): Classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis.* 68:770-6. (2009). [1]
173. Rudwaleit M., van der Heijde D., Landewe R., Listing J., Akkoc N., Brandt J, *et al.* The Development of Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) Classification Criteria for Axial Spondyloarthritis (Part II): Validation and Final Selection. *Ann Rheum Dis.* 68:777-83. (2009). [2]
174. Rusman T., van Vollenhoven RF., van der Horst-Bruinsma IE. Gender Differences in Axial Spondyloarthritis: Women Are Not So Lucky. *Curr Rheumatol Rep.* 20(6):35. (2018).
175. Rutherford AI., Patarata E., Subesinghe S., Hyrich KL., Galloway JB. Opportunistic infections in rheumatoid arthritis patients exposed to biologic therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 57(6):997-1001. (2018). [1]
176. Rutherford AI., Subesinghe S., Hyrich KL., Galloway JB. Serious infection across biologic-treated patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis.* 77(6):905-910. (2018). [2]
177. Saag KG., Cerhan JR., Kolluri S., Ohashi K., Hunninghake GW., Schwartz DA. Cigarette smoking and rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis.* 56(8):463-9. (1997).
178. Saag KG., Teng GG., Patkar NM., Anuntiyo J., Finney C., Curtis JR., *et al.*; American College of Rheumatology. American College of Rheumatology

- 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 59(6):762-84. (2008).
179. Salmon JH., Perotin JM., Morel J., Dramé M., Cantagrel A., Ziegler LE., *et al*; French Society of Rheumatology. Serious infusion-related reaction after rituximab, abatacept and tocilizumab in rheumatoid arthritis: prospective registry data. *Rheumatology (Oxford)*. 57(1):134-139. (2018).
180. Sanmartí-Sala R. Fármacos biológicos y otras dianas terapéuticas. En M. Alperi-López (Ed. Jefe) *Manual de enfermedades reumáticas SER*. (pp. 173-182). Barcelona: Editado por Elsevier España, S.L.
181. Sauer BC., Teng CC., He T., Leng J., Lu CC., Walsh JA., *et al*. Treatment patterns and annual biologic costs in US veterans with rheumatic conditions or psoriasis. *J Med Econ.* 19(1):34-43. (2016).
182. Schabert VF., Watson C., Joseph GJ., Iversen P., Burudpakdee C., Harrison DJ. Costs of tumor necrosis factor blockers per treated patient using real-world drug data in a managed care population. *J Manag Care Pharm.* 19(8):621-30. (2013).
183. Schiff GD., Fung S., Speroff T., McNutt RA. Decompensated heart failure: symptoms, patterns of onset, and contributing factors. *Am J Med.* 1; 114(8):625-30. (2003).
184. Schur PH, MDRavinder N Maini, BA, MB BChir, FRCP, FMedSci, FRS Allan Gibofsky, MD, JD, FACP, FCLM. Nonpharmacologic therapies and preventive measures for patients with rheumatoid arthritis. Section Editor: James R O'Dell, MD Deputy Editor: Paul L Romain, MD. www.uptodate.com. Consultado el 3 de mayo de 2018.
185. Schwartzman S., Morgan GJ Jr. Does route of administration affect the outcome of TNF antagonist therapy? *Arthritis Res Ther.* 6 Suppl 2:S19-23. (2004).
186. Seoane-Mato D., Sánchez-Piedra C., Silva-Fernández L., Sivera F., Blanco FJ., Pérez Ruiz F., *et al*. Prevalence of rheumatic diseases in adult population in Spain (EPISER 2016 study): Aims and methodology. *Reumatol Clin.* pii: S1699-258X(17)30168-7. (2017).
187. Sherine E Gabriel, MD, MSc Cynthia S Crowson, MS. Epidemiology of, risk factors for, and possible causes of rheumatoid arthritis. Section

Editor: Ravinder N Maini, BA, MB BChir, FRCP, FMedSci, FRSDeputy
Editor: Paul L Romain, MD. <http://www.uptodate.com>. Consultado el 28 de abril de 2018.

188. Sinnenberg L., DiSilvestro CL., Mancheno C., Dailey K., Tufts C., Buttenheim AM., et al. Twitter as a Potential Data Source for Cardiovascular Disease Research. *JAMA Cardiol.* 1:1032-6. (2016).
189. Smolen JS., Landewé R., Bijlsma J., Burmester G., Chatzidionysiou 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.* 76(6):960-977. (2017).
190. Sparks JA., Chen CY., Hiraki LT., Malspeis S., Costenbader KH., Karlson EW. Contributions of familial rheumatoid arthritis or lupus and environmental factors to risk of rheumatoid arthritis in women: a prospective cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 66(10):1438-46. (2014).
191. Steiner JF., Prochazka AV. The assessment of refill compliance using pharmacy records: methods, validity, and applications. *J Clin Epidemiol.* 50(1):105-16. (1997).
192. Stober C., Ye W., Guruparan T., Htut E., Clunie G., Jadon D. Prevalence and predictors of tumour necrosis factor inhibitor persistence in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 57(1):158-163. (2018).
193. Strand V, Miller P, Williams SA, Saunders K, Grant S, Kremer J. Discontinuation of Biologic Therapy in Rheumatoid Arthritis: Analysis from the Corrona RA Registry. *Rheumatol Ther.* 2017 Dec;4(2):489-502.
194. Strand V., Tundia N., Song Y., Macaulay D., Fuldeore M. Economic Burden of Patients with Inadequate Response to Targeted Immunomodulators for Rheumatoid Arthritis. *J Manag Care Spec Pharm.* 24(4):344-352. (2018).
195. Sugiyama N., Kawahito Y., Fujii T., Atsumi T., Murata T., Morishima Y., et al. Treatment Patterns, Direct Cost of Biologics, and Direct Medical Costs for Rheumatoid Arthritis Patients: A Real-world Analysis of Nationwide Japanese Claims Data. *Clin Ther.* 38(6):1359-1375. (2016).

196. Svedbom A., Dalén J., Black CM., Kachroo S. Persistence and costs with subcutaneous TNF-alpha inhibitors in immune-mediated rheumatic disease stratified by treatment line. *Patient Prefer Adherence*. 16;11:95-106. (2017).
197. Takabayashi K., Ando F., Suzuki T. Comparing the effectiveness of biological disease-modifying antirheumatic drugs using real-world data. *Mod Rheumatol*. 1:1-25. (2018).
198. Tam LS., Gu J., Yu D. Pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Nat Rev Rheumatol*. 6(7):399-405. (2010).
199. Taylor W., Gladman D., Helliwell P., Marchesoni A., Mease P., Mielants H.; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 54(8):2665-73. (2006).
200. Ternant D., Paintaud G. Pharmacokinetics and concentration-effect relationships of therapeutic monoclonal antibodies and fusion proteins. *Expert Opin Biol Ther*. 5 Suppl 1:S37-47. (2005).
201. Thomas K., Flouri I., Repa A., Fragiadaki K., Sfikakis PP., Koutsianas C., *et al*. High 3-year golimumab survival in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: real world data from 328 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 36(2):254-262. (2017).
202. Tkacz J., Ellis L., Bolge SC., Meyer R., Brady BL., Ruetsch C. Utilization and adherence patterns of subcutaneously administered anti-tumor necrosis factor treatment among rheumatoid arthritis patients. *Clin Ther*. 36:737-47. (2014).
203. Toledano E., Candelas G., Rosales Z., Martínez Prada C., León L., Abásolo L., *et al*. A meta-analysis of mortality in rheumatic diseases. *Reumatol Clin*. 8(6):334-41. (2012).
204. Torre Alonso JC., Díaz Del Campo Fontecha P., Almodóvar R., Cañete JD., Montilla Morales C., Moreno M., *et al*. Recommendations of the Spanish Society of Rheumatology on treatment and use of systemic biological and non-biological therapies in psoriatic arthritis. *Reumatol Clin*. 14(5):254-268. (2017).
205. Torres T, Puig L. Apremilast: A Novel Oral Treatment for Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Am J Clin Dermatol*. 19(1):23-32. (2018).

206. Tsuya A., Sugawara Y., Tanaka A., Narimatsu H. Do cancer patients tweet? Examining the twitter use of cancer patients in Japan. *J Med Internet Res.* 16(5):e137. (2014).
207. Turesson C. Comorbidity in rheumatoid arthritis. *Swiss Med Wkly.* 5;146:w14290. (2016).
208. van der Heijde D., Ramiro S., Landewé R., Baraliakos X., Van den Bosch F., Sepriano A., *et al.* 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 76(6):978-991. (2017).
209. van Sijl AM., Peters MJ., Knol DL., de Vet RH., Sattar N., Dijkmans BA., *et al.* The effect of TNF-alpha blocking therapy on lipid levels in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 41(3):393-400. (2011).
210. van Tuyl LH., Sadlonova M., Hewlett S., Davis B., Flurey C., Goel N., *et al.* The patient perspective on absence of disease activity in rheumatoid arthritis: a survey to identify key domains of patient-perceived remission. *Ann Rheum Dis.* 76(5):855-861. (2016).
211. Vanier A., Mariette X., Tubach F., Fautrel B.; STRASS Study Group. Cost-Effectiveness of TNF-Blocker Injection Spacing for Patients with Established Rheumatoid Arthritis in Remission: An Economic Evaluation from the Spacing of TNF-Blocker Injections in Rheumatoid Arthritis Trial. *Value Health.* 20(4):577-585. (2017).
212. Vultaggio A., Matucci A., Nencini F., Pratesi S., Parronchi P., Rossi O., *et al.* Anti-infliximab IgE and non-IgE antibodies and induction of infusion-related severe anaphylactic reactions. *Allergy.* 65(5):657-61. (2010).
213. Wadström H., Frisell T., Askling J.; Anti-Rheumatic Therapy in Sweden (ARTIS) Study Group. Malignant Neoplasms in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Tumor Necrosis Factor Inhibitors, Tocilizumab, Abatacept, or Rituximab in Clinical Practice: A Nationwide Cohort Study From Sweden. *JAMA Intern Med.* 1;177(11):1605-1612. (2017).
214. Walsh JA., Adejoro O., Chastek B., Palmer JB., Hur P. Treatment Patterns Among Patients with Psoriatic Arthritis Treated with a Biologic in the United States Descriptive Analyses from an Administrative Claims Database. *J Manag Care Spec Pharm.* 20:1-11.(2018). [1]

215. Walsh JA., Song X., Kim G., Park Y. Healthcare Utilization and Direct Costs in Patients with Ankylosing Spondylitis Using a Large US Administrative Claims Database. *Rheumatol Ther.* doi: 10.1007/s40744-018-0124-4. [Epub ahead of print]. (2018). [2]
216. Wasserman AM. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician.* 84(11):1245-52. (2011).
217. Watson K., Symmons D., Griffiths I., Silman, A. The British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann. Rheum. Dis.* 64 (Suppl. 4), iv42–iv43 (2005).
218. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: Evidence for action. Geneva. World Health Organization; 2003. Disponible en: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/. Consultado el 12 de febrero de 2015.
219. Wu N., Lee YC., Shah N., Harrison DJ. Cost of biologics per treated patient across immune-mediated inflammatory disease indications in a pharmacy benefit management setting: a retrospective cohort study. *Clin Ther.* 1;36(8):1231-41, 1241. (2014).
220. Zautra AJ., Davis MC., Reich JW., Nicassario P., Tennen H., Finan P., *et al.* Comparison of cognitive behavioral and mindfulness meditation interventions on adaptation to rheumatoid arthritis for patients with and without history of recurrent depression. *J Consult Clin Psychol.* 76(3):408-21. (2008).

ANEXOS

ANEXO 1. FORMULARIO DE PETICIÓN DE TERAPIAS BIOLÓGICAS PARA ARTROPATÍAS INFLAMATORIAS CRÓNICAS EN LA EOXI VIGO



SOLICITUD DE INICIO DE TERAPIA BIOLÓGICA EN ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS

(ARTRITIS REUMATOIDE, ESPONDILITIS ANQUILOSANTE, Y ARTRITIS PSORIÁSICA)

PACIENTE: (Etiqueta)

Nombre:

Edad:

NHC:

Peso:

FECHA DE SOLICITUD:..... MÉDICO ESPECIALISTA:

TRATAMIENTO CON BIOLÓGICO:..... Posología:.....

Duración estimada:..... meses PRÓXIMA CONSULTA:.....

MOTIVO DE LA PRESCRIPCIÓN:

INICIO CAMBIO BIOLÓGICO Fecha programada de cambio:.....

1. ARTRITIS REUMATOIDE: (Marcar con una cruz)

- AR activa con DAS28..... que ha fracasado el tratamiento o es intolerante a FAMEs.
El biológico se iniciará concomitantemente a FAME: **SI / NO** ¿Cuál?.....
- AR activa con DAS28..... como 1ª línea de tratamiento debido a.....

2. E. ANQUILOSANTE: (Marcar con una cruz)

- EA axial con BASDAI.....o ASDAS.....refractaria o intolerante a tratamiento con al menos dos AINES durante al menos tres meses.
- EA periférica con artritis o entesitis en una o más localizaciones refractaria o intolerante a AINES, Sulfasalazina y uso de infiltraciones con glucocorticoides.
- EA..... como 1ª línea de tratamiento debido a.....

3. ARTRITIS PSORIÁSICA: (Marcar con una cruz)

- AP activa periférica/ mixta con patrón articular con DAS28.....que ha fracasado el tratamiento o es intolerante a FAMEs.
- AP activa axial/mixta con BASDAI..... refractaria o intolerante a tratamiento con AINES
- AP..... como 1ª línea de tratamiento debido a.....

TRATAMIENTOS ANTERIORES:

Motivo suspensión: Ineficacia Toxicidad Otros.....

GESTIÓN DE RIESGOS: Check-list

1. Exclusión de contactos tuberculosos o historia tuberculosis: SI NO . Placa de tórax: SI NO . Prueba de Mantoux: SI NO . Si Mantoux negativo, Booster: SI NO . Tratamiento profiláctico:.....Inicio:.....
2. Serología negativa VHB, VHC, HIV: SI NO
3. ¿Alguna contraindicación absoluta o relativa? SI/NO. ¿cuál?.....
4. ¿Comorbilidades de interés?.....

SERVICIO DE FARMACIA: Fecha

Recepción.....Valoración.....

OBSERVACIONES:

ANEXO 2. ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON. COMPONENTES Y PUNTUACIÓN.

Comorbilidad	Puntuación
Infarto agudo de miocardio (se excluyen cambios en ECG sin antecedentes)	1
Insuficiencia cardíaca congestiva	1
Enfermedad vascular periférica (incluye aneurisma de aorta > 6cm)	1
Enfermedad cerebrovascular	1
Demencia	1
Enfermedad pulmonar crónica	1
Enfermedad tejido conectivo	1
Úlcus péptico	1
Hepatopatía leve sin hipertensión portal (incluye hepatitis crónica)	1
Diabetes mellitus (sin evidencia de afectación de órg. Diana)	1
Hemiplejía	2
Patología del tejido conectivo	2
Enfermedad ulcerosa	2
Patología hepática ligera	2
Hemiplejía	2
Patología renal moderada o grave	2
Diabetes mellitus con afectación órganos diana	2
Neoplasias. Tumor sin metástasis (no si >5a desde dx)	2
Leucemias	2
Linfoma	2
Patología hepática moderada o grave	3
Tumor sólido con metástasis	6
SIDA	6
EDAD	
40 a 49 años	1
50 a 59 años	2
60 a 69 años	3
70 a 79 años	4
80 a 89 años	5
90 a 99 años	6
100 ó más años	7

ANEXO 3. CAUSAS ESPECÍFICAS DE INGRESOS DE LOS PACIENTES CON ARTROPATÍAS INFLAMATORIAS CRÓNICAS DURANTE EL TIEMPO DE ESTUDIO

Código CIE-9	AR (n=250) n(%)	EA (n=119) n (%)	APs (n=109) n (%)	Total (n=478) n (%)
519.8 Infección respiratoria	8 (3,2)	3 (2,5)	0 (0)	11 (2,3)
682 Celulitis y abscesos	8 (3,2)	0 (0)	3 (2,8)	11 (2,3)
486 Neumonía, microorganismo no especificado	7 (2,8)	1 (0,8)	1 (0,9)	9 (1,9)
735.0 Dedo del pie valgo	4 (1,6)	0 (0)	2 (1,8)	6 (1,3)
829.0 Fractura (cualquier sitio)	5 (2,0)	1 (0,8)	0 (0)	6 (1,3)
995.92 Sepsis severa	4 (1,6)	1 (0,8)	0 (0)	5 (1,0)
714.0 Artritis reumatoide	3 (1,2)	0 (0)	2 (1,8)	5 (1,0)
574.2 Colelitiasis	2 (0,8)	2 (1,7)	1 (0,9)	5 (1,0)
428.0 Insuficiencia cardíaca congestiva	3 (1,2)	2 (1,7)	0 (0)	5 (1,0)
550.9 Hernia inguinal	0 (0)	3 (2,5)	1 (0,9)	4 (0,8)
054.9 Herpes simple sin mención de complicación	3 (1,2)	0 (0)	0 (0)	3 (0,6)
567.9 Peritonitis no especificada	3 (1,2)	0 (0)	0 (0)	3 (0,6)
711.0 Artritis piógena	3 (1,2)	0 (0)	0 (0)	3 (0,6)
018.9 Tuberculosis miliar	1 (0,4)	2 (1,7)	0 (0)	3 (0,6)
998.5 Infección postoperatoria	2 (0,8)	0 (0)	1 (0,9)	3 (0,6)
81.40 Artroplastia de cadera (con injerto de hueso)	3 (1,2)	0 (0)	0 (0)	3 (0,6)
410.9 Infarto agudo de miocardio	3 (1,2)	0 (0)	0 (0)	3 (0,6)
715.9 Osteoartritis	2 (0,8)	1 (0,8)	0 (0)	3 (0,6)
599.0 Infección urinaria	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,9)	2 (0,4)
463 Amigdalitis aguda	1 (0,4)	1 (0,8)	0 (0)	2 (0,4)
790.7 Bacteriemia por organismo especificado	2 (0,8)	0 (0)	0 (0)	2 (0,4)
780.60 Fiebre, no especificada	0 (0)	0 (0)	2 (1,8)	2 (0,4)
81.47 Artroplastia de rodilla	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,9)	2 (0,4)
434.91 Infarto cerebral	0 (0)	0 (0)	2 (1,8)	2 (0,4)
354.0 Síndrome de túnel carpiano	2 (0,8)	0 (0)	0 (0)	2 (0,4)
839.8 Luxación articular	2 (0,8)	0 (0)	0 (0)	2 (0,4)
558.9 Otras: gastroenteritis/colitis no infecciosas y gastroenteritis y colitis no infecciosas no especificadas	0 (0)	2 (1,7)	0 (0)	2 (0,4)
288.09 Agranulocitosis	2 (0,8)	0 (0)	0 (0)	2 (0,4)
696.0 Artropatía psoriásica	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	2 (0,4)
462 Faringitis aguda	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)
053.9 Herpes zóster sin complicaciones	0 (0)	1 (0,8)	0 (0)	1 (0,2)
707.9 Úlcera sitio no especificado	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)
011.9 Tuberculosis pulmonar no especificada	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	1 (0,2)
590.1 Pielonefritis aguda	0 (0)	1 (0,8)	0 (0)	1 (0,2)
68.16 Histeroscopia diagnóstica	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	1 (0,2)
01.11 Biopsia meníngea	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	1 (0,2)
85.70 Reconstrucción de mama	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)
592.0 Cálculo renal	0 (0)	1 (0,8)	0 (0)	1 (0,2)
366.10 Catarata senil	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)
444.9 Embolia de arteria no especificada	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)
562.11 Diverticulitis de colon sin mención de hemorragia	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	1 (0,2)
427.31 Fibrilación auricular	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)
431 Hemorragia intracerebral	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)
432 Hemorragia subaracnoidea	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)
786.51 Dolor precordial	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)

Código CIE-9	AR (n=250) n(%)	EA (n=119) n (%)	APs (n=109) n (%)	Total (n=478) n (%)
202.0 Linfoma nodular	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)
415.1 Embolia pulmonar e infarto	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)
515 Enfermedad pulmonar intersticial	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)
570 Pancreatitis aguda	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)
427.89 Taquicardia supraventricular	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	1 (0,2)
455.6 Hemorroides	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)
620.9 Enfermedad inflamatoria pélvica	0 (0)	1 (0,8)	0 (0)	1 (0,2)
411.1 Síndrome coronario intermedio	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)
735.4 Dedo de pie en martillo	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)
724.0 Estenosis espinal	1(0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)
598.8 Otras causas de estenosis uretral	0 (0)	1 (0,8)	0 (0)	1 (0,2)
227.1 Neo benigna glándula paratiroidea	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	1 (0,2)
9530/o Meningioma	1(0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)
780.2 Síncope o colapso	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)
644.2 Parto prematuro	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)
344 Cuadriplejia	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	1 (0,2)
727.0 Sinovitis y tensinovitis	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)
733.40 Necrosis ósea aséptica, localización no especificada	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)
995.27 Otra alergia a fármaco	0 (0)	1 (0,8)	0 (0)	1 (0,2)
240.9 Bocio	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)
478.6 Edema laríngeo	1(0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)
729.92 Hematoma no traumático de tejido blando	0 (0)	1 (0,8)	0 (0)	1 (0,2)
541 Apendicitis	0 (0)	1 (0,8)	0 (0)	1 (0,2)
285.9 Anemia no especificada	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)
720.0 Espondilitis anquilosante	0 (0)	1 (0,8)	0 (0)	1 (0)

ANEXO 4. CAUSAS DE VISITA AL SERVICIO DE URGENCIAS HOSPITALARIAS DE LOS PACIENTES CON ARTROPATÍAS INFLAMATORIAS CRÓNICAS.

Código CIE- 9	AR (n=250) n(%)&	EA (n=119) n (%)&	APs (n=109) n (%)&	Total (n=478) n (%)&
729.1 Dolor musculoesquelético	9 (3,6)	7 (5,9)	7(6,4)	23 (4,8)
599 Infección urinaria	17 (6,8)	1 (0,8)	2 (1,8)	20 (4,2)
519.8 Infección respiratoria	7 (2,8)	4 (3,4)	7 (6,4)	18 (3,8)
959.9 Traumatismo sitio no especificado	9 (3,6)	5 (4,2)	0 (0)	14 (2,9)
364.3 Uveítis	4 (1,6)	6 (5,0)	3 (2,7)	13 (2,7)
724.1 Dolor columna torácica	8 (3,2)	3 (2,5)	1 (0,9)	12 (2,5)
574.2 Colelitiasis	1 (0,4)	9 (7,6)	1 (0,9)	11 (2,3)
729.5 Dolor de extremidad inferior/superior	7 (2,8)	2 (1,7)	1 (0,9)	10 (2,1)
719.40 Dolor articular	6 (2,4)	2 (1,7)	1 (0,9)	9 (1,9)
716.9 Artropatía no especificada	3 (1,2)	3 (2,5)	3 (2,7)	9 (1,9)
009.0 Colitis, enteritis y gastroenteritis infecciosa	6 (2,4)	1 (0,8)	1 (0,9)	8 (1,7)
592.0 Cálculo de riñón y uréter	0 (0)	6 (5,0)	2 (1,8)	8 (1,7)
924.9 Contusión	6 (2,4)	1 (0,8)	1 (0,9)	8 (1,7)
486 Neumonía, microorganismo no especificado	6 (2,4)	0 (0)	1 (0,9)	7 (1,5)
829.0 Fractura (cualquier sitio)	5 (2,0)	0 (0)	1 (0,9)	6 (1,3)
789.0 dolor abdominal	1 (0,4)	2 (1,7)	3 (2,7)	6 (1,3)
879.8 Herida incisa	4 (1,6)	1 (0,8)	1 (0,9)	6 (1,3)
780.4 Vértigo	3 (1,2)	3 (2,5)	0 (0)	6 (1,3)
v65 Otras personas que solicitan consulta	2 (0,8)	2 (1,7)	2 (1,8)	6 (1,3)
682 Otras Celulitis y abscesos	1 (0,4)	0 (0)	4 (3,7)	5 (1,1)
038.9 Septicemia	5 (2,0)	0 (0)	0 (0)	5 (1,1)
714.0 Artiritis reumatoide	5 (2,0)	0 (0)	1 (0,9)	6 (1,1)
428.0 insuficiencia cardíaca congestiva	3 (1,2)	2 (1,7)	0 (0)	5 (1,1)
784.0 Cefalea, dolor de cabeza	3 (1,2)	0 (0)	2 (1,8)	5 (1,1)
v22.2 Embarazo	5 (2,0)	0 (0)	0 (0)	5 (1,1)
995.20 Efecto adverso sustancia medicamentosa	5 (2,0)	0 (0)	0 (0)	5 (1,1)
780.60 Fiebre, no especificada	1 (0,4)	0 (0)	3 (2,7)	4 (0,8)
780.96 Dolor generalizado	2 (0,8)	2 (1,7)	0 (0)	4 (0,8)
536.8 Dolor gástrico	0 (0)	4 (3,4)	0 (0)	4 (0,8)
e888 Caída accidental	3 (1,2)	0 (0)	1 (0,9)	4 (0,8)
511.9 Derrame pleural	0 (0)	3 (2,5)	1 (0,9)	4 (0,8)
459.0 Hemorragia (no traumática)	2 (0,8)	2 (1,7)	0 (0)	4 (0,8)
682.9 Absceso cutáneo, forúnculo y ántrax	2 (0,8)	1 (0,8)	0 (0)	3 (0,6)
515 Enfermedad pulmonar intersticial	1 (0,4)	2 (1,7)	0 (0)	3 (0,6)
723.1 Dolor cervical	2 (0,8)	1 (0,8)	0 (0)	3 (0,6)
018 Tuberculosis miliar	0 (0)	2 (1,7)	0 (0)	2 (0,4)
707.9 Úlcera sitio no especificado	2 (0,8)	0 (0)	0 (0)	2 (0,4)
998.5 Infección postoperatoria	2 (0,8)	0 (0)	0 (0)	2 (0,4)
487 Gripe	2 (0,8)	0 (0)	0 (0)	2 (0,4)
372.30 Conjuntivitis no especificada	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,9)	2 (0,4)
616.10 Infección vaginal	0 (0)	1 (0,8)	1 (0,9)	2 (0,4)
079.99 Infección vírica	2 (0,8)	0 (0)	0 (0)	2 (0,4)
780.2 Síncope o colapso	2 (0,8)	0 (0)	0 (0)	2 (0,4)
995.27 Otra alergia a fármaco	0 (0)	2 (1,7)	0 (0)	2 (0,4)
871.6 Cuerpo extraño en órbita ocular	0 (0)	2 (1,7)	0 (0)	2 (0,4)
454.1 Varicoflebitis	2 (0,8)	0 (0)	0 (0)	2 (0,4)
782.0 Trastorno de la sensibilidad	1 (0,4)	1 (0,8)	0 (0)	2 (0,4)
569.3 Hemorragia recto	0 (0)	1 (0,8)	1 (0,9)	2 (0,4)

Código CIE- 9	AR (n=250) n(%)&	EA (n=119) n (%)&	APs (n=109) n (%)&	Total (n=478) n (%)&
626.6 Metrorragia	2 (0,8)	0 (0)	0 (0)	2 (0,4)
786.09 Disnea	2 (0,8)	0 (0)	0 (0)	2 (0,4)
729.90 Tendinitis	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,9)	2 (0,4)
560.32 Impactación fecal	2 (0,8)	0 (0)	0 (0)	2 (0,4)
401 Hipertensión arterial	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,9)	2 (0,4)
380.4 Cera en el oído	0 (0)	0 (0)	2 (1,8)	2 (0,4)
005.9 Infección alimentaria	0 (0)	0 (0)	2 (1,8)	2 (0,4)
998.32 Dehiscencia herida quirúrgica	0 (0)	1 (0,8)	1 (0,9)	2 (0,4)
490 Bronquitis	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)
464.0 Laringitis aguda	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	1 (0,2)
522.5 Flemón dentario	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)
494.1 Bronquiectasias con exacerbación aguda	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)
112 Candidiasis	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	1 (0,2)
428.9 Insuficiencia cardíaca no especificada	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)
999.2 Embolia y trombosis de vena no especificada	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)
493.9 Asma	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	1 (0,2)
562.11 Diverticulitis de colon sin mención de hemorragia	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	1 (0,2)
427.31 Fibrilación auricular	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)
415.1 Embolia pulmonar e infarto	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)
455.6 Hemorroides	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)
558.9 Otras gastroenteritis/colitis no infecciosas y gastroenteritis y colitis no infecciosas no especificadas	0 (0)	1 (0,8)	0 (0)	1 (0,2)
414.9 Cardiopatía isquémica crónica no especificada	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)
288.09 Agranulocitosis	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)
285.9 Anemia no especificada	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)
616.89 Otras enfermedades inflamatorias de cérvix, vagina y vulva	0 (0)	1 (0,8)	0 (0)	1 (0,2)
379.91 Dolor en ojo	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)
724.79 Dolor en cóccix	0 (0)	1 (0,8)	0 (0)	1 (0,2)
E928.7 Mecanismo de arma de fuego o aire comprimido	0 (0)	1 (0,8)	0 (0)	1 (0,2)
784.2 Bulto cuello	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)
720.0 Espondilitis anquilosante	0 (0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,2)
780.93 Pérdida de memoria	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	1 (0,2)
780.79 Otro malestar y fatiga	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	1 (0,2)
527.2 Parotiditis	0 (0)	1 (0,8)	0 (0)	1 (0,2)
755.1 Sindactilia	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	1 (0,2)
786.2 Tos	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	1 (0,2)
727.3 Bursitis	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)
782.3 Edema	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)
733.20 Quiste de hueso	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	1 (0,2)
250.8 Diabetes con otras manifestaciones no especificadas	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)
695.2 Eritema nudoso	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)
m8890/o Leiomioma	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	1 (0,2)
372.72 Hemorragia conjuntiva	0 (0)	1 (0,8)	0 (0)	1 (0,2)
388.70 Dolor de oído	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	1 (0,2)
879.8 Heridas (múltiples) de localización no especificada	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)
263 Derrame articular	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	1 (0,2)
728.71 Fasciitis plantar	0 (0)	1 (0,8)	0 (0)	1 (0,2)
300.9 Problemas psiquiátricos	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	1 (0,2)
345.9 Epilepsia no especificada	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)

Código CIE- 9	AR (n=250) n(%)&	EA (n=119) n(%)&	APs (n=109) n(%)&	Total (n=478) n(%)&
848.9 Esguince	0 (0)	1 (0,8)	0 (0)	1 (0,2)
995.80 Maltrato adulto	0 (0)	1 (0,8)	0 (0)	1 (0,2)
55.02 Nefrostomía	1 (0,04)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)
Sin datos	8 (3,2)	6 (5,0)	4 (3,7)	18 (3,8)

El porcentaje se calculó teniendo en cuenta el % de episodios por esa causa con respecto al número total de líneas de TB de cada enfermedad.

APs: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide; EA: espondilitis anquilosante;

ANEXO 5. DESCRIPCIÓN DE LOS COSTES FARMACOLÓGICOS Y LOS RECURSOS SANITARIOS CONSIDERADOS EN EL ANÁLISIS ECONÓMICO

COSTES FARMACOLÓGICOS			
Terapia Biológica	Nombre comercial y presentación	Posología¹	Coste año (€)²
Abatacept IV	Orencia® 250 mg vial	Semana 0,2 y 4 y cada 4 semanas. < 60 kg: 500 mg, entre 60- 100 kg: 750 mg ³ .	14.062,4 ⁶
Abatacept SC	Orencia® 125 mg jeringa	125 mg cada 7 días ³	10.929,4
Adalimumab	Humira® 40 mg, pluma o jeringa	40 mg cada 15 días	12.256,8
Certolizumab	Cimzia® 200 mg pluma o jeringa	En semanas 0,2 y 4: 400 mg y posteriormente 200 mg cada 15 días	10.617,2
Etanercept	Enbrel® 50 mg pluma o jeringa	50 mg cada 7 días	10.985,0
Golimumab	Simponi® 50 mg pluma	50 mg cada 30 días	9.937,7
Infliximab	Remicade® 100 mg vial	3 mg/ kg en la semana 0,2 y 6 y posteriormente cada 8 semanas	12.870,77
Tocilizumab IV	Roactemra® 80 mg y 200 mg vial	8 mg/ kg cada 4 semanas ⁴	14.239,27
Tocilizumab SC	Roactemra® 162 mg jeringa	162 mg cada 7 días ⁴	12.703,6
Ustekinumab	Stelara® 45 mg jeringa	Semana 0 y 4: 45 mg y posteriormente 45 mg cada 12 semanas ⁵	16.484,2
COSTES NO FARMACOLÓGICOS⁸			
Recurso sanitario			Coste (€)
Estancia/ día			
Ingreso convencional			526,3
Ingreso en unidad de críticos			1.136,8
Ingreso en psiquiatría			233,4
Por Quirófano se añade			1.025
Visita a urgencias hospitalaria			359,8
Coste Hospital de día, por sesión			196,0
Coste por revisión en consulta en especializada			58,1
Coste de tratamiento de rehabilitación y fisioterapia			321,6
Coste por revisión en consulta de Farmacia			27,1
<u>Pruebas de imagen</u>			
Pruebas de medicina nuclear grupo I (exploraciones básicas)			65,1
Pruebas de medicina nuclear grupo II (exploraciones especiales)			143,3
Pruebas de medicina nuclear grupo III (exploraciones de mayor complejidad)			294,3
Pruebas de medicina nuclear grupo IV (spect de perfusión cerebral)			459,5
Tomografía computerizada con o sin contraste			377,4
Resonancia magnética simple			691,3
Resonancia magnética doble sin contraste			879,4
Resonancia magnética triple			1.080,7
Ecografía			172,8
Ecocardiograma doppler			321,6
Densitometrías			172,8
Tomografía con emisión de positrones			1.323,2
Placa radiográfica hasta 2 proyecciones			40,3
Placa radiográfica con más de 2 proyecciones			78,3
Ecoendoscopia digestiva baja			611,6

Punciones o drenajes guiados por ecoendoscopia	2.808,4
--	---------

ANEXO 6. “ADVERSE EFFECTS AND THEIR CONSEQUENCES IN PATIENTS WITH CHRONIC INFLAMMATORY ARTHROPATHIES IN TREATMENT WITH BIOLOGICAL THERAPY”.

PUBLICADO EN: ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES 2018;77:1640

Results: The two groups were similar in terms of age, gender, history of diabetes and type of joint affected. SA patients had higher whole blood white blood cell counts ($p=0.03$) but similar C-reactive protein levels. Synovial fluid was more frequently turbid in septic cases than in non-septic ones.

Serum TIMP-1 ($p=0.003$), synovial MMP-9 ($p=0.002$), serum ($p=0.03$) and synovial CTX-II ($p=0.004$), and serum ($p=0.04$) and synovial CALP ($p=0.03$) were significantly higher in the septic group than in the non-septic group. The AUCs for diagnosing SA of synovial MMP-9, serum TIMP-1, synovial CTX-II, and serum and synovial CALP were, respectively, 0.84, 0.79, 0.81, 0.7 and 0.72.

A combination of serum TIMP-1 and synovial CTX-II led to 75% sensitivity and 94% specificity for diagnosing SA (AUC 0.89) and correctly classified patients in 86% of cases.

Serum TIMP-1 and synovial CTX-II did not correlate with each other ($r=0.1$) and did not correlate with C-reactive protein ($r=0.4$ and $r=0.25$, respectively) or synovial white blood count ($r=-0.04$ and $r=0.27$, respectively).

Conclusions: The combination of two laboratory measurements, serum TIMP-1 and synovial CTX-II, may make it possible to differentiate SA from other forms of arthritis in 86% of cases. These results need to be confirmed in larger samples of patients.

Disclosure of Interest: None declared

DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.2707

AB1053 ADVERSE EFFECTS AND THEIR CONSEQUENCES IN PATIENTS WITH CHRONIC INFLAMMATORY ARTHROPATHIES IN TREATMENT WITH BIOLOGICAL THERAPY

N. Martínez Lopez De Castro^{1,2}, A. Martín-Vila¹, M. Alvarez-Payero¹, M. Samarth-Ucha¹, G. Rieiro-Corralles¹, J.M. Pego-Ralagos². ¹Pharmacy; ²Institute of Biomedical Investigation of South Galicia, University Hospital of Vigo, Vigo, Spain

Background: The introduction of biological therapies (BT) for the treatment of chronic inflammatory arthropathies (CIA) has improved the prognosis of these diseases and the quality of life of patients. However, the safety of these drugs in the long term continues to be an aspect of interest.

Objectives: This study aims to review the safety of BT in patients with CIA and the consequences of these adverse effects for patients and the health system under daily clinical practice conditions.

Methods: A descriptive, observational and retrospective study was performed. All patients with CIA: rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis (AS) and psoriatic arthritis (PsA) who started BT (abatacept, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, tocilizumab and ustekinumab) from January 2009 to January 2017 in the Rheumatology Department of the Sanitary Area of Vigo (Spain) were included. Demographic variables (age, sex), variables related to CIA and their comorbidities: clinical and analytical data (CRP, ESR, haemoglobin, DAS and BASDAI) and years of disease evolution and variables about BT: concomitant treatment (glucocorticoids, methotrexate and leflunomide), persistence, adherence and number of lines were collected. Variables about the adverse effects (AEs) of BT: type and clinical consequence, requirement for additional visits to the Rheumatology clinic, visits to the Emergency Department or need for hospital admission was also collected.

Results: Three hundred sixty-two patients and 478 BT lines (250 lines in patients with RA, 119 with AS and 109 with PsA) were analysed (mean \pm SD of BT lines: 1.7 \pm 1.1 per patient). In 301 (83.0%) BT lines, some AEs occurred. In total, 683 AEs were detected (0.57 AEs per patient and year of treatment). The most frequent types of AEs were: bacterial infection (0.39 events per year of BT), viral infections (0.04 events per year of BT), fungal infections (0.04 events per year of BT), reactions related to the administration of BT (0.03 events per year of BT) and cardiovascular alterations (0.02 events per year of BT). Certolizumab and abatacept were the drugs that were more associated with bacterial infections: 0.82 and 0.69 per year of BT, respectively. Infliximab was the BT that was less associated with bacterial infections: 0.24 per year of BT. There were 7 deaths in probable relation with the AEs (4 bacterial infections, 1 cardiovascular event and 2 solid tumours). The AEs caused 71 hospital admissions (668 days of hospital stay), 113 hospital emergency room visits and 42 urgent visits to the Rheumatology Department. Sixty percent of the AE were managed from Primary Care without having to go to the hospital. The AEs caused a definitive interruption of BT in 51 episodes and a switch to a different BT in 52 episodes.

Conclusions: In our setting, patients with CIA on BT have an incidence of 0.57 AE per patient and year of BT. Infection (particularly bacterial) is the most frequent AE. Although more than 50% of these AEs are managed from Primary Care, they imply a high consumption of hospital resources.

Disclosure of Interest: None declared

DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.5626

AB1054 FACTORS ASSOCIATED WITH TUBERCULOSIS IN RHEUMATOID ARTHRITIS

O. Saidana, M. Selami, I. Mahmoud, A. Ben Tekaya, H. Ajani, R. Tekaya, L. Abdelmoula. Rheumatology, Charles Nicolle Hospital, Tunis, Tunisia

Background: Rheumatoid arthritis (RA) is associated with infections that are favoured by the disease itself or by its treatments. Tuberculosis (TB) is a severe infection that can occur in patients with RA, especially with the use of anti TNF.

Objectives: We aimed to estimate the incidence of TB in RA patients and identify factors associated with TB during RA.

Methods: This is a retrospective study of RA patients according to ACR¹ criteria²⁰¹⁰ collected in rheumatology department during the period from April 2010 to April 2015. Diagnosis of latent or patent TB was made as part of the pretreatment screening (biotherapy) or if signs of infection occurred.

Results: During the study period, 150 RA patients (124 women and 26 men) were enrolled. The mean age was 57.09 years.²⁵⁻⁴⁶ Mean disease duration was 7.52 years.¹⁻²⁶ Rheumatoid Factor was positive in 79% of cases. Eighty eight per cent of patients received corticosteroids with a mean dose of 10 mg/day.⁵⁻²⁰ All patients were treated with at least one conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug (methotrexate, sulfasalazine and leflunomide in respectively 87%, 37% and 7% cases) and only 35 (24%) patients received biotherapy. A history of patent TB treated appropriately and prior to RA, was found in 5 patients (3%): 3 pulmonary TB and 2 lymph node forms. The pretreatment test showed 11 cases of latent TB (30%). No relapsed TB was reported on RA treatment. Nine cases (25%) of new active TB were noted during biotherapy: 5 pulmonary TB (under infliximab, adalimumab and tocilizumab), 2 lymph nodes TB (under infliximab) and 2 urogenital TB (under infliximab). In our study, factors associated to TB infection were an advanced age, high level of C-reactive protein, a history of diabetes, dose of steroids \geq 7.5 mg/day and dose of infliximab \geq 3 mg/kg (table 1).

Abstract AB1054 – Table 1. Factors associated to TB in RA patients

Factors	Odds ratio	P
Age	1.7	0.02
Sex: male/female	0.3	0.5
Diabetes	1.6	0.04
Erythrocyte sedimentation rate (mm)	0.6	0.7
C-reactive protein(mg/l)	1.5	0.03
RA duration	0.29	0.31
Corticosteroid duration	0.9	0.45
Dose of steroid: 7.5 mg/day	1.1	0.01
Dose of methotrexate	0.5	0.84
Dose of infliximab: 3 mg/kg	1.7	0.04
Infliximab	0.29	0.34
Adalimumab	0.9	0.72
Tocilizumab	0.8	0.25

Conclusions: Our study showed that RA patients were exposed to a higher risk of TB, especially when using anti TNF therapy with increased incidence of extra pulmonary TB. Understanding associated factors with TB may lead to establish a continuous monitoring in order to improve the quality of care.

Disclosure of Interest: None declared

DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.4705

AB1055 BRUCELLAR SPONDYLODYSITIS: DO MRI SIGNS OF SEVERITY INFLUENCE THE DURATION OF THE TREATMENT

O. Saidana, I. Oueslat, R. Tekaya, A. Ben Tekaya, I. Mahmoud, L. Abdelmoula. Rheumatology department, Charles Nicolle hospital, Tunis, Tunisia

Background: Brucellar spondylodiscitis is rarely associated with neurological involvement. Magnetic resonance imaging has high sensitivity for detecting the paravertebral and epidural extension.

Objectives: The purpose of this study was to determine the influence of the MRI severity signs on the treatment duration.

Methods: A retrospective study of 27 patients with Brucellar spondylodiscitis during a period of 17 years [2000-2016] was performed. Diagnosis was made on clinical presentation, laboratory findings, radiographic evidence and Brucellar seroagglutination tests. Three patients underwent CT scans and a spinal MRI was carried out for 24 patients. All of them received antibiotic treatment based on a combination of Rifampicin and Doxycycline of varying duration.

Results: Ten women and 17 men were included. The mean age was 54 years. Twenty-six patients suffered from spinal pain (96.3%) and 12 patients had radiculalgia (44.4%). The lumbar spine was the most frequently involved region (59.3%), followed by the dorsal spine (18.5%) and the cervical spine (11.1%). The

ANEXO 7. “CONTENT ANALYSIS OF TWITTER IN RELATION TO BIOLOGICAL TREATMENTS FOR CHRONIC INFLAMMATORY ARTHROPATHIES: AN EXPLORATORY STUDY”.

PUBLICADO EN: EUR J HOSP PHARM PUBLISHED ONLINE FIRST: 24 JANUARY 2018. DOI: 10.1136/EJHPHARM-2017-001402

Content analysis of Twitter in relation to biological treatments for chronic inflammatory arthropathies: an exploratory study

Noemí Martínez-López De Castro,^{1,2} Marisol Samartín- Ucha,^{1,2} Alicia Martín-Vila,¹ Miriam Álvarez-Payero,^{1,2} Guadalupe Piñeiro-Corrales,¹ José M Pego-Reigosa^{2,3}

¹Department of Pharmacy, EOXI, Vigo, Spain

²Group of Investigation in Rheumatology and Immune-Mediated Diseases, Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur, EOXI, Vigo, Spain

³Rheumatology, Department of Rheumatology, EOXI, Vigo, Spain

Correspondence to

Noemí Martínez-López De Castro, Department of Pharmacy EOXI, Vigo, Spain; noemi.martinez-lopezdecastro@sergas.es

Received 13 September 2017

Revised 30 November 2017

Accepted 12 December 2017

EAHP Statement 4: Clinical Pharmacy Services.

ABSTRACT

Objective To analyse the volume and content of tweets in relation to biological treatments for chronic inflammatory arthropathies.

Methods A Twitter analysis was carried out during one month using the following keywords: 'rheumatoid arthritis', 'ankylosing spondylitis', 'psoriatic arthritis' and their biological therapies: 'abatacept', 'adalimumab', 'certolizumab', 'etanercept', 'golimumab', 'infliximab' and 'tocilizumab'. Tweets were hand-coded and filtered for content.

Results 25 441 tweets contained at least one of the keywords. After filtering, 2480 tweets were included in the analysis. Regarding the 983 tweets about therapies, the most frequently mentioned biologics were 'adalimumab' (n=359), 'infliximab' (n= 278) and 'etanercept' (n= 205). In the 1497 tweets about diseases, the term 'rheumatoid arthritis' (n= 1109) was used more frequently than 'psoriatic arthritis' (n= 233) and 'ankylosing spondylitis' (n= 155). The most commonly addressed subjects in the tweets in relation to biological therapies were related to safety/adverse events (136 of 983 (13.8%)) and to administration, particularly drug infusion (60 of 983 (6.1%)) and self-administration (57 of 983 (5.8%)). Regarding diseases, the most commonly addressed subjects were non-pharmacological recommendations such as alternative therapies (145 of 1497 (9.7%)), nutrition (128 of 1497 (8.5%)) and exercise (91 of 1497 (6.1%)).

Conclusions Twitter is widely used to search for information about biological treatments for chronic arthropathies. Learning more about the subjects dealt with in the tweets will enable us to improve our understanding of the areas of greater interest and concern among patients. This could help hospital pharmacists establish patient-focused strategies addressing the needs of the patients.

INTRODUCTION

The internet is being increasingly used as a source of information on health. About 35% of US adults reported going online at some time with the idea of diagnosing a condition for themselves or someone they knew, and 72% of US internet users reported looking online for information about health within the previous year.¹ A study based on computer-assisted telephone interviews was carried out in seven European countries, showing that 70% of internet users make health-related searches.² About 58% of internet users all over the world are also users of social networks.³ However, this attitude is not always

welcome in clinical settings, particularly when relational aspects such as mutual trust, uncertainty and vulnerability are affected because of conflicting information and views that can be found on the internet.⁴

Rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis (AS) and psoriatic arthritis (PA) are rheumatic diseases that globally affect as many as one in 100 people.⁵ Many people with these conditions experience symptoms that worsen their quality of life. They must cope with these symptoms and also with other aspects related to these diseases or their treatments. Frequently, these patients with chronic inflammatory arthropathies have different difficulties and unmet needs so they have to seek help and use online social networks to get information and support. The analysis of the social media phenomenon leads to a better understanding of patients' perceptions, as pointed out in a number of non-rheumatic studies.⁶⁻⁸

There are no data about the information that internet users share on Twitter with respect to rheumatic disorders and their treatments. To our knowledge, our current study is the first attempt to carry out a detailed content analysis of Twitter in relation to treatments for chronic inflammatory arthropathies. The aim of our study is to provide insights into how Twitter users share information about the biological treatments for RA, AS and PA, and to analyse that information so we can learn more about their main perceptions and areas of interest. Our findings may be useful in establishing patient-focused strategies to improve the pharmaceutical care for these patients.

MATERIALS AND METHODS

This is an exploratory study of Twitter data associated with biological treatments for chronic inflammatory arthropathies.

Twitter, Inc. provides an online social networking and microblogging service that allows the user to send and read comments (tweets) about any topic within a 140-character limit. The set of streaming application programming interfaces (APIs) offered by Twitter gives developers access to Twitter's global stream of Tweet data, that include the tweet text along with metadata, such as the time, the geographical coordinates associated with the tweet (if GPS is enabled) and information about the user profile such as the name and location. Access to public tweets is limited by the APIs to a random 1% sample and to those posted during the previous week.



To cite: Martínez-López De Castro N, Samartín- Ucha M, Martín-Vila A, et al. *Eur J Hosp Pharm* Epub ahead of print: [please include Day Month Year]. doi:10.1136/ejpharm-2017-001402.

Original article

The Twitter analysis was performed from 25 May 2015 to 25 June 2015. Tweets were searched in Spanish and English. Brand names were used as we thought this would be more likely to reflect patient searches. All tweets that contained the keywords 'rheumatoid arthritis', 'ankylosing spondylitis', 'psoriatic arthritis' and their biological therapies: 'Abatacept', 'Orencia', 'Adalimumab', 'Humira', 'Certolizumab', 'Cimzia', 'Etanercept', 'Enbrel', 'Golimumab', 'Simponi', 'Infliximab', 'Remicade' and 'Tocilizumab-Roactemra' were downloaded. All these tweets were transferred to QDA Miner Lite to create the dataset for analysis.

All of the tweets were read one by one by two investigators (NMLC and JMFR) and, after filtering, those which had presumably been written by patients or carers were selected.

Filtering was aimed at excluding tweets related to scientific content, company share prices/stock market news or other diseases. In order to avoid duplicate information, all retweets were removed.

Criteria for tweet exclusion were as follows:

1. Tweets related to manufacturing companies or containing their names.
2. Tweets that contained news published by universities, scientific societies, magazines or scientific articles and spams.
3. Tweets with contents suggestive of coming from doctors and other health professionals.
4. Tweets about other diseases: those containing a biological therapy keyword together with the words 'hidradenitis', 'inflammatory bowel disease', 'Crohn's', 'ulcerative colitis', 'psoriasis', 'gastrointestinal', 'juvenile idiopathic arthritis'.

To describe the content of the tweets, two investigators (NMLC and JMFR) used QDA Miner Lite to code one by one all the tweets for each biological treatment and disease. Then, the coding categories were discussed with the rest of the research team for their refinement.

In the searches connected with 'golimumab', the combined search with 'Simponi' was not carried out as that is the word that many people use to search some musical albums, which could lead to misinterpretation of the data.

In addition to the thematic analysis, tweets were classified according to the nature of the content in five categories: personal stories, information sharing, questions about therapies or diseases, fundraising or need for support.

Word frequency analysis in tweets was carried out by using QDA Miner Lite. All the data were compiled in an Excel table, which was used to calculate basic descriptive statistics.

RESULTS

From an initial sample of 25 441 tweets containing words related to the above-mentioned therapies and diseases, a total of 7366 retweets were removed. A total of 929 tweets were excluded because they included names of pharmaceutical companies. A total of 12 002 were withdrawn because they were spams or contained names of scientific associations or universities, or references to scientific papers or included contents suggestive of coming from doctors and other health professionals. Another 2664 tweets were removed because they contained information about other diseases.

Finally, 2480 tweets were selected for the analysis, 171 of them in Spanish.

Analysis of twitter messages

The most tweeted therapy was adalimumab, both in Spanish and English, with etanercept being the second one. Table 1 shows the number of tweets by treatment and disease after filtering.

Table 1 Number of tweets about treatments and diseases after filtering

	n(%)
Tweets about therapies	
Adalimumab (Humira)	359 (36.52)
Infliximab (Remicade)	278 (28.28)
Etanercept (Enbrel)	205 (20.85)
Abatacept (Orencia)	60 (6.10)
Certolizumab (Cimzia)	60 (6.10)
Tocilizumab (Roactemra)	12 (1.22)
Golimumab*	9 (0.92)
Total number of tweets about therapies	983 (100)
Tweets about diseases	
Rheumatoid arthritis	990 (66.18)
Psoriatic arthritis	219 (14.64)
Ankylosing spondylitis	139 (9.22)
Artritis reumatoide†	119 (7.95)
Espandilitis anquilosante‡	16 (1.07)
Artritis psoriásica§	14 (0.94)
Total number of tweets about diseases	1497 (100)

*The combined search with 'Simponi' was not carried out as that is the word that many people use to search some musical albums, which could lead to misinterpretation of the data.

†Spanish term for rheumatoid arthritis.

‡Spanish term for ankylosing spondylitis.

§Spanish term for psoriatic arthritis.

Most of the tweets in our analysis were used to express awareness or to tell personal stories (1944 tweets: 78.41%). Two hundred and eight tweets (8.39%) were posted to share information in blogs, internet videos or YouTube. Sixty-one tweets (2.46%) were used to ask questions about the diseases and 140 tweets (5.64%) to ask questions about the therapies. Eighty-seven tweets (3.51%) were about the need for support or problems about authorisation or availability of the treatments and 39 tweets (1.57%) were about fundraising.

Tweet content

Tweet content varied across and within therapies and diseases. The most widely coded terms in relation to therapies dealt with safety aspects such as adverse events related to drug administration, infections or general adverse effects. Comments about drug infusion or self-administration of the therapies were also common. All the information gathered can be seen in table 2 (semantic contents of tweets about therapies) and table 3 (semantic contents of tweets about diseases).

DISCUSSION

People share and search for information online about treatments and diseases. To the best of our knowledge, this is the first analysis of Twitter seeking to discover the areas of interest raised online regarding biological therapies for chronic inflammatory arthropathies. Similar studies have been conducted for other diseases such as cancer,⁶ multiple sclerosis,⁷ glaucoma⁸ and cardiovascular diseases.¹⁰

In our study, RA appeared more frequently in tweets than PA and AS, in all likelihood due to its higher prevalence.¹¹

In our analysis, safety of the therapies was mentioned in a high number of tweets, particularly adverse events related to drug administration. Most of them were mild adverse effects such as pain related to administration or post-administration hangover symptoms, more than serious adverse

Table 2 Semantic content of tweets about therapies

	AMA n=60	ADA n=359	CER n=60	EIA n=205	GOL n=9	INF n=278	TOC n=12	Total n=983
Safety aspects								
Adverse events related to the administration*, n	4	51	18	35		28		136
General adverse effects, n		16	2	11		7		36
Infections, n	6	9	3	1		5		24
Skin reactions, n		12		11				23
Allergic reaction, n		2	4	4	1	10		21
Immunosuppression, n		7		3		1		11
Neurologic problems therapy-related, n		5				6		11
Genitourinal side effects, n		3		1	1	2		6
Lupus therapy-induced, n		1	2			3		6
Fatigue, n		1		2		2		5
Headache, n					1	3		4
Pain, n					2			4
Orco-haematologic diseases therapy-related, n		3				1		4
Death therapy-related, n		3						3
Hair loss, n				1		2		3
Liver damage therapy-related, n		3						3
Cardiac side effect, n				2				2
Genitourinary toxicity therapy-related, n				1		1		2
Total tweets safety, n (% of total tweets of each therapy)	10 (16.67)	118 (32.86)	29 (48.33)	71 (34.63)	15 (55.56)	71 (25.54)	0	304 (30.93)
Pharmacology and administration								
Drug infusion, n	3					57		60
Autoadministration, n	1	35	3	18		57		114
Posology, n		1		2				3
Total tweets pharmacology, n (% of total tweets of each therapy)	4 (6.67)	36 (10.03)	3 (5.00)	20 (9.74)		57 (20.54)		120 (12.21)
General aspects about therapies								
Cost of therapies, n	1	19		7		9	1	37
Bioequivalence, n		8		3		5		16
Surgery and delay in biological administration, n	2		4	1		5		12
Antibody test, n		3				8		11
Infectious diseases, n		1		6		3		8
Adherence, n		5				3		8
Vaccines and interaction with biological therapies, n		2		2		1		5
Pregnancy, n		2	1	1		4		8
Contraception, n		3				3		6
Total tweets general comments, n (% of total tweets of each therapy)	3 (5.00)	43 (11.97)	5 (8.33)	17 (8.29)		37 (13.31)	1 (0.33)	106 (10.76)
Effectiveness aspects								
Treatment failure, n		12		14		14		40
Insufficient treatment, n		7		2		6		15
Persistence, n		2		2		1		5
Effectiveness aspects, n (% of total tweets of each therapy)		21 (5.85)		18 (8.76)		21 (7.56)		60 (6.00)

*AMA: Autoadministration; ADA: Adherence; CER: Cost of therapies; EIA: Effectiveness aspects; GOL: Genitourinary toxicity; INF: Infections; TOC: Total tweets of each therapy.

Original article

Table 3 Semantic content of tweets about diseases

	AR n=119	EA n=16	AP n=14	RA n=990	AS n=139	PA n=219	total n=1497
General aspects of the diseases							
Alternatives therapies, n	13	3		112	6	11	145
Nutrition, n	15			102	4	7	128
Diagnosis, n	3	1	2	64	17	19	106
Exercise, n	10	1		58	7	15	91
Risk factors for disease, n	5	1	1	22	1	16	46
Cause of disease, n	3			29		2	34
Heredity, n	3			6	4	5	18
Vaccine for RA, n	7			10			17
Pregnancy, n	1			7		8	16
Cure, n	1	2		5		2	10
Cardiovascular risk, n				6	2		8
Meteorology, n				8			8
Prevention, n				6			8
Remission, n				2	1	3	6
Vacation, n				5			5
Dental health, n				3		1	4
Stem cell transplantation, n				3	1		4
Prevalence, n	1			1		1	3
Total tweets general aspects, n (% of total tweets of each disease)	64 (4.28)	8 (0.53)	37 (0.20)	449 (30.01)	43 (2.87)	90 (6.02)	657 (43.92)
Quality of life aspects							
Pain, n	9			64	13	17	103
Disability, n	6			33	2	6	47
Employment, n	1	2		15		5	23
Emotional effects, n	1		1	10			12
Sexual relation, n				4	5	2	11
Sleep problems, n				2	3	2	7
Marriage relation, n				3		2	5
Stress, n				1		2	3
Total tweets related to quality of life, n (% of total tweets of each disease)	17 (14.28)	2 (12.50)	1 (7.14)	132 (13.33)	23 (16.67)	36 (16.44)	211 (14.10)
Disease-related symptoms							
General management of symptoms, n	2		1	17		3	23
Joint inflammation, n				17	1	2	20
Flare-up, n				12	1	3	16
Tired, n				10		1	11
Feet symptoms, n				8		2	10
Stiffness, n				5		2	7
Nails' changes, n						6	6
Lung problems, n				3			3
Itching, n						1	1
Total tweets about symptoms, n (% of total tweets of each disease)	2 (1.68)		1 (7.14)	72 (7.27)	2 (1.45)	20 (9.13)	97 (6.48)

Sixty-five tweets about therapies (6.61%) cited another concomitant treatment in addition to biological therapy (52 tweets of disease-modifying antirheumatic drugs, seven of steroids, five of antihistaminics and one of nonsteroidal anti-inflammatory drugs).
 AR, artritis reumatoide (Spanish term for rheumatoid arthritis), AP: artritis psoriásica (Spanish term for psoriatic arthritis) AS: ankylosing spondylitis EA: espondilitis anquilosante (Spanish term for ankylosing spondylitis), RA: rheumatoid arthritis, PA: psoriatic arthritis.

effects like death or cancer, which were barely cited. These findings are relevant because these events are frequently the reason why patients discontinue the therapies. Bolge et al¹² examined the reasons why RA patients discontinued their subcutaneous biological treatments in an attempt to understand the patient perspective. Lack of effectiveness and injection experience were the most frequent reasons for discontinuation. Another study, based on data collected by the US Psoriasis Foundation via biannual surveys in patients with psoriasis and PA, concluded that the main reasons for discontinuation of the biological treatments were adverse effects, inefficacy, drug conflict or impossibility to afford the treatments.¹³

As to tweets related to drug administration, patients often shared experiences about their visits to day hospital

to receive infliximab. In their tweets they frequently talked about how they were treated by health professionals, the duration of drug infusion and their tolerance to the drugs. The subcutaneous self-administration (particularly of adalimumab or etanercept) was often cited. Patients provided different recommendations to facilitate the administration of these therapies and reduce the risk of local reactions.

Another subject that was often discussed was the cost of the biological therapies. Most of the tweets contained comments about how much the treatments cost and how patients could sometimes barely afford them.

We found that other important areas of interest were those connected with non-pharmacological recommendations such as alternative therapies, nutrition and exercise. We have not found any references in the literature reporting the importance of such

recommendations although they are commonly brought up by patients in daily clinical practice.

Twitter is an informal social setting in which people exchange their everyday thoughts and feelings. Patients and carers often search for information, seek support and also find social networks to be an important emotional outlet. A thorough analysis of social media should give us a good idea of their main perceptions and concerns in relation to therapies, and also enable us to identify possible areas of misinformation. Consequently, any information gathered from social media could prove invaluable when devising patient-centred improvement strategies aimed at addressing the patients' needs.

Limitations

Our study must be interpreted in the light of the following limitations. First, the tools available for extracting information from Twitter only do a partial extraction of the information. Second, searches were conducted in only two languages, which can limit the results obtained, and although English and Spanish are widely spoken languages all over the world, they do not represent all people and all cultures. Third, it is also clear that not all of the tweets analysed came from patients diagnosed with chronic inflammatory arthropathies. However, we did carry out an exhaustive coding and filtering process and that enables us to reasonably assume that most of the tweets analysed were posted by patients, relatives or people close to them. It is also true, on the other hand, that some patients' tweets may have been lost during filtering. Fourth, the keywords Inflectra and Remsima (infliximab biosimilars) were not included in the search. It would have been of interest since the European Medicine Agency (EMA) approved both infliximab biosimilars Inflectra and Remsima in 2013. However, in the case of Inflectra, it was authorised by the Food and Drug Administration (FDA) in May 2016 and Remsima is still not authorised at the moment in the United States. Their inclusion would have entered a bias in the results. Despite not collecting these trade names, the term 'biosimilar' is reflected in the results. Finally, although we eliminated the re-tweets, we did

not search for multiple tweets by the same author, so it could be a bias in our results.

Further work is needed to understand the patient perspective on treatments for rheumatic diseases but our findings offer new insights into patients' areas of interest or concern. Future studies should validate the data obtained from Twitter information with surveys to patients. Furthermore, social media contains information of importance to patients and provides an emotional outlet where they can voice their thoughts. Hospital pharmacists could use the information on social media platforms to learn more about the concerns of patients in relation to biological treatments. Strategies could then be developed truly addressing all of the needs of patients with RA, AS and PA.

Contributors NM-L: concept and design (25%), data collection (25%), data interpretation (25%), writing of manuscript (50%) and revision of manuscript (0%). MS-U: concept and design (25%), data collection (25%), data interpretation (0%), writing of manuscript (25%) and revision of manuscript (0%). AM-V: concept and design (0%), data collection (25%), data interpretation (25%), writing of manuscript (25%) and revision of manuscript (0%). MA-P: concept and design (0%), data collection (25%), data interpretation (50%), writing of manuscript (0%) and revision of manuscript (0%). GP-C: concept and design (25%), data collection (0%), data interpretation (0%), writing of manuscript (0%) and revision of manuscript (25%). Jose MP-R: concept and design (25%), data collection (0%), data interpretation (0%), writing of manuscript (0%) and revision of manuscript (75%).

Funding Pfizer.

Competing interests None declared.

Ethics approval This study was certified as exempt from review by the Ethics Committee on Human Research of the University Hospital of Vigo (Spain).

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

© European Association of Hospital Pharmacists (unless otherwise stated in the text of the article) 2018. All rights reserved. No commercial use is permitted unless otherwise expressly granted.

REFERENCES

1. Pew Research Center Health Online. 2013. <http://pewinternet.org/Reports/2013/Health-online.aspx> (accessed 16 Mar 2015).
2. Andreassen HK, Bujnowska-Fedak MM, Chronaki CE, et al. European citizens' use of E-health services: a study of seven countries. *BMC Public Health* 2007;7:53.
3. Statistic Brain. Social Networking Statistics. <http://www.statisticbrain.com/social-networking-statistics> (accessed 16 Jun 2015).
4. Townsend A, Leese J, Adam P, et al. eHealth, participatory medicine, and ethical care: a focus group study of patients' and health care providers' use of health-related Internet Information. *J Med Internet Res* 2015;17:e155.
5. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2009;11:229.
6. Tsuya A, Sugawara Y, Tanaka A, et al. Do cancer patients tweet? Examining the twitter use of cancer patients in Japan. *J Med Internet Res* 2014;16:e137.
7. Ramagopalan S, Wasiak R, Cox AP. Using Twitter to investigate opinions about multiple sclerosis treatments: a descriptive, exploratory study. *PLoS One* 2014;9:e101326.
8. Carbonell P, Mayer MA, Bravo A. Exploring brand-name drug mentions on Twitter for pharmacovigilance. *Stud Health Technol Inform* 2015;210:55-9.
9. McGregor F, Sommer JE, Bourne RR, et al. Social media use by patients with glaucoma: what can we learn? *Ophthalmic Physiol Opt* 2014;34:46-52.
10. Sinenberg I, DiSilvestro CI, Mancheno C, et al. Twitter as a potential data source for cardiovascular disease research. *JAMA Cardiol* 2016;1:1032-6.
11. Sangha O. Epidemiology of rheumatic diseases. *Rheumatology* 2000;39:3-12.
12. Bolge SC, Goren A, Tandon N. Reasons for discontinuation of subcutaneous biologic therapy in the treatment of rheumatoid arthritis: a patient perspective. *Patient Prefer Adherence* 2015;9:121-31.
13. Armstrong AW, Robertson AD, Wu J, et al. Undertreatment, treatment trends, and treatment dissatisfaction among patients with psoriasis and psoriatic arthritis in the United States: findings from the National Psoriasis Foundation surveys, 2003-2011. *JAMA Dermatol* 2013;149:1180-5.

What this paper adds

What is already known on this subject

- ▶ People share and search for information online about treatments and diseases.
- ▶ Patients with chronic inflammatory arthropathies have different difficulties and unmet needs so they have to get information and support.

What this study adds

- ▶ The analysis of social networks allows learning more about the concerns and areas of interest of the patients with chronic inflammatory arthropathies in relation to biological treatments.
- ▶ Non-pharmacological recommendations such as alternative therapies, nutrition and exercise are important areas of interest for patients with chronic inflammatory arthropathies.

