



11

RESULTADOS EN SALUD EN REUMATOLOGÍA

EMILIO MONTE BOQUET, KARLA ARÉVALO RUALES,
JORGE JUAN FRAGÍO GIL, ROXANA GONZÁLEZ MAZARÍO,
MARTA DE LA RUBIA NAVARRO, CRISTÓBAL PAVEZ PERALES

■ 11.1. RESULTADOS COMUNICADOS POR LOS CLÍNICOS (CLINICIAN REPORTED OUTCOMES)

El conocimiento cada vez más amplio de la fisiopatología de las distintas enfermedades reumáticas, como la artritis reumatoide (AR), la espondilitis anquilosante (EA) o la artritis psoriásica (APs), ha permitido el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas, que permiten mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes, así como reducir la morbilidad (Ugarte-Gil *et al.*, 2013).

El conjunto de estos tratamientos se conoce como “terapia biológica” y se dirige a dianas celulares concretas, como pueden ser: marcadores solubles (citoquinas, quimioquinas, complemento), líneas celulares (célula T o B), moléculas que permiten la supervivencia de dichas células (BLySS, BAFF), receptores de superficie (CTLA4, BAFF-R) y vías de señalización intracelular (Tirosinkinasa de Bruton) (Catay y Soriano, 2014).

El primer fármaco biológico aprobado fue el etanercept (proteína de fusión que impide la acción del TNF-alfa), en el año 1998. Desde ese momento, no ha cesado la investigación y el desarrollo en torno a estas enfermedades y sus potenciales dianas terapéuticas. En la actualidad existe un amplio abanico de fármacos disponibles con diferentes estructuras y mecanismos de acción (Catay y Soriano, 2014).

Este capítulo abordará datos de efectividad clínica, tolerabilidad, seguridad, cumplimiento y grado de persistencia de los fármacos biológicos utilizados en pacientes diagnosticados de AR, EsA y APs.

■ 11.1.1. Efectividad clínica

■ 11.1.1.1. Artritis reumatoide

La AR es una enfermedad crónica, inflamatoria, inmunomediada, cuyo órgano diana es la membrana sinovial que envuelve las articulaciones sinoviales. Se postula que en su patogenia está implicada una disregulación del sistema inmunitario, que da lugar a inflamación crónica y persistente, causante de la destrucción

articular. Sin embargo, la articulación no es el único órgano afecto, pudiendo afectarse también otros niveles (manifestaciones extraarticulares) como piel, pulmón, riñón, hueso, corazón, ojos, etc.

El tratamiento tiene como objetivo principal la remisión de la enfermedad o, en su defecto, alcanzar la mínima actividad posible, en un periodo de seis meses. El tratamiento de esta enfermedad está basado en la utilización de los FAME (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad) sintéticos o tradicionales, destacando el metotrexato (MTX), asociado a corticoterapia. En caso de fracaso terapéutico, se puede asociar a otros FAME, como, por ejemplo, leflunomida, hidroxicloroquina, sulfasalazina o bien iniciar terapia biológica, asociada o no a MTX (Sociedad Española de Reumatología, 2018; Aletaha y Smolen, 2018).

En pacientes *naive* a MTX con elevada actividad de la enfermedad, las respuestas ACR70 para el tratamiento con biológicos más MTX se encuentran entre 35-40 %, considerándose ACR70: mejoría igual o superior al 70 % en el recuento de articulaciones dolorosas y en el recuento de articulaciones tumefactas, así como en al menos tres de los siguientes parámetros: VSG o PCR, valoración global del médico, valoración global del paciente, valoración del paciente del grado de dolor, discapacidad física). En pacientes con insuficiente respuesta a MTX la respuesta está en torno al 20 % y si además no responden adecuadamente a anti-TNF, el porcentaje se sitúa en torno al 10-15 %. Con esta información, se puede afirmar inicialmente que los fármacos biológicos combinados con MTX parecen los más efectivos en pacientes en los que no se ha utilizado MTX previamente, pero no se deben utilizar antes que este último, ya que los datos mencionados anteriormente incluyen pacientes que podían haber respondido a MTX en monoterapia. Este es el motivo por el cual el tratamiento biológico no se recomienda como opción inicial. Por otra parte, en caso de no alcanzar la remisión o la mínima actividad de la enfermedad, es posible cambiarlo a otro que sí tenga beneficio (Aletaha y Smolen, 2018).

En el momento actual, hay múltiples fármacos biológicos aprobados para el tratamiento de la AR. Todos ellos tienen una eficacia similar de forma indirecta y ésta depende realmente de las características de la enfermedad, más que del fármaco empleado. Hoy, no es posible recomendar un fármaco por encima de otro en ningún caso, dada la falta de estudios comparativos entre los mismos. La elección por tanto está basada en la situación del enfermo, la forma de administración del fármaco, la experiencia clínica, el fallo o no a otros biológicos, enfermedades concomitantes que presente el enfermo, reacciones adversas y preferencias del propio paciente (Sociedad Española de Reumatología, 2018).

Estas terapias previenen el daño articular irreversible hasta en el 90 % de los pacientes, especialmente si el inicio del tratamiento es precoz. La historia natural de la enfermedad se caracteriza por la destrucción articular, que está directamente asociada a la progresión de la enfermedad, asociación que desaparece con el trata-

miento biológico. Esto conlleva a una prevención de la discapacidad funcional y una mejora en la calidad de vida de los enfermos. La estrategia terapéutica dirigida a la diana reduce la actividad de la enfermedad hasta en un 50 % en los tres primeros meses, permitiendo alcanzar la remisión dentro de los 6 meses, con la consecuente mejoría en la calidad de vida y la prevención de la discapacidad funcional (Aletaha y Smolen, 2018).

■ 11.1.1.2. *Espondilitis anquilosante*

La EA es una enfermedad inflamatoria articular, crónica, perteneciente al grupo de las espondiloartritis, cuya característica principal es la afectación de las articulaciones sacroilíacas y del esqueleto axial, aunque puede afectar también a otras articulaciones periféricas, fundamentalmente de miembros inferiores. Además, puede acompañarse de otras manifestaciones fuera del sistema musculoesquelético, como uveítis, fibrosis pulmonar, psoriasis o enfermedad inflamatoria intestinal (Sociedad Española de Reumatología, 2018).

La etiología de la enfermedad no está del todo esclarecida, pero actualmente la investigación se sitúa especialmente en torno al eje IL-23/IL-17.

En este contexto, el tratamiento inicial de los pacientes con EA, son los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluso si fuera necesario a dosis elevadas, de forma mantenida. En caso de que se obtenga buena respuesta y control de la sintomatología, podrán ser utilizados a demanda, para minimizar los efectos secundarios (Sociedad Española de Reumatología, 2018). El objetivo principal es, como en el caso de la AR, la optimización de la calidad de vida, reducción del daño estructural y de la discapacidad funcional.

La terapia con AINE fracasa en un 20-30 % de los pacientes o bien debe ser discontinuada por efectos secundarios (gastrointestinales, cardiovasculares, renales). En este punto deben plantearse otras opciones terapéuticas como la terapia biológica, ya que los FAME convencionales como el MTX o la sulfasalazina no se han mostrado eficaces para el tratamiento de la afectación axial de la EA (De La Forest Divonne, Gottenberg y Salliot, 2017).

Desde la publicación de un metaanálisis por parte de la Cochrane en el año 2015, que no encontró diferencias en cuanto a eficacia entre los distintos anti-TNF (infliximab, adalimumab, golimumab y etanercept), han surgido diferentes estudios con otros anti-TNF (certolizumab) y con otros fármacos no pertenecientes a la familia anti-TNF como secukinumab (anti-IL17), ustekinumab (anti-IL23), apremilast (inhibidor de la fosfodiesterasa 4) y tofacitinib (inhibidor de la JAK kinasa).

Hasta el momento, únicamente existen comparaciones indirectas entre los distintos biológicos, por lo que ante fallo de AINE, cualquiera de ellos puede ser utilizado, atendiendo a su perfil de seguridad y las características de cada enfermo (De

La Forest Divonne, Gottenberg y Salliot, 2017). De hecho, en comparación con placebo se ha visto que tanto los anti-TNF como el secukinumab alcanzan la respuesta ASAS20 (definida como la mejoría de al menos el 20 % y mejoría absoluta de al menos 10 unidades en una escala del 0-100 en tres de los siguientes: percepción global del paciente, dolor, función [BASFI] e inflamación [dos últimas preguntas del BASDAI]) con un *Ods* ratio de 4,31 (95 % CI 3,57-5,20) y 3,47 (95 % CI 2,23-5,35) respectivamente.

■ 11.1.1.3. Artritis psoriásica

La APs es una enfermedad inflamatoria articular, crónica, mediada por el sistema inmune y también perteneciente al grupo de las espondiloartritis (Sociedad Española de Reumatología, 2018). En esta entidad se afectan fundamentalmente el sistema musculoesquelético y la piel, pudiendo producir artritis erosiva, dactilitis, entesitis, lesiones cutáneas eritemato-descamativas e hiperqueratósicas, que afectan sobre todo a las áreas extensoras como codos o rodillas. Los enfermos pueden desarrollar múltiples comorbilidades, fundamentalmente de tipo cardiovascular. Además, la enfermedad no diagnosticada y no tratada adecuadamente, puede producir importante destrucción articular, lo que conlleva discapacidad funcional, deterioro de la calidad de vida y aumento de los costes sociosanitarios (Sociedad Española de Reumatología, 2018).

La fisiopatología de la APs comparte muchas similitudes con la EA, por lo que las moléculas que constituyen dianas terapéuticas son, en términos generales, las mismas. Junto al anti-TNF ha cobrado gran importancia el eje IL-23/IL-17, al igual que en la EA, por lo que actualmente existe una gran variedad de fármacos disponibles y también nuevas moléculas en desarrollo, que aumentan el abanico de opciones terapéuticas (Caso *et al.*, 2015).

Al igual que en la espondilitis, hoy en día no es posible afirmar categóricamente que un fármaco sea más efectivo o eficaz que otro, ya que no existe evidencia de que esto sea así. El uso de los fármacos biológicos, al igual que en la AR o en la EA, ha abierto un nuevo horizonte a los pacientes, reduciendo la comorbilidad, discapacidad y mejorando la calidad de vida (Caso *et al.*, 2015).

■ 11.1.2. Tolerabilidad y seguridad: efectos adversos producidos

Como ya se ha comentado, la reumatología ha experimentado un gran cambio en cuanto a opciones de tratamiento en las últimas décadas. Actualmente se dispone de corticoides, FAME sintéticos, fármacos biológicos y recientemente pequeñas moléculas de terapia dirigida. Este cambio ha generado un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes. Los corticoides tienen todavía un rol importante en el tratamiento de las enfermedades reumáticas, aunque posiblemente en menor dosis que en el pasado. En el tratamiento de AR, APs y en EA las dosis de corti-

coides suelen ser medias o bajas (van der Goes, Jacobs y Bijlsma, 2014). Existen varios efectos secundarios asociados a su uso, entre los más importantes se destacan la osteoporosis inducida por esteroides, osteonecrosis, aumento de peso, supresión del eje hipotálamo-hipofisis-adrenal, aumento de la tasa de infecciones, aparición de cataratas, efectos neuropsiquiátricos, entre otros. A pesar de sus efectos secundarios, la tolerabilidad de estos fármacos es buena y en varios estudios se ha mostrado que sus efectos secundarios pueden reducirse con dosis menores a 10 mg/día (Da Silva *et al.*, 2006).

En cuanto a los FAME sintéticos, sus efectos adversos más comunes son la intolerancia gastrointestinal y reacciones cutáneas (Cummins *et al.*, 2015). De este grupo se puede destacar el MTX, que es conocido además de sus efectos adversos gastrointestinales, la elevación de enzimas hepáticas, por lo que requiere monitorización de forma periódica. Asimismo, puede producir toxicidad medular y afectación pulmonar.

En relación a los anti-TNF, infliximab puede causar reacciones infusionales, y los de administración subcutánea pueden causar reacciones locales. Es conocido que estos fármacos puedan aumentar el riesgo de infecciones o reactivar infecciones latentes como tuberculosis o hepatitis, por lo que se recomienda tomar medidas profilácticas en los pacientes en riesgo.

Existen otros fármacos biológicos no anti-TNF que tienen indicación en ciertas patologías. Por ejemplo, en AR, abatacept es bastante bien tolerado, siendo sus efectos secundarios más comunes la cefalea y las náuseas, aunque se ha visto también un cierto incremento de las infecciones de tracto respiratorio superior (Blair y Deeks, 2017). Otro fármaco usado en AR es el rituximab, que también puede presentar reacciones infusionales y mayor riesgo de infecciones. También tiene indicación tocilizumab que suele presentar efectos adversos a nivel analítico con aumento de colesterol y triglicéridos y de enzimas hepáticas. También son comunes la neutropenia y leucopenia con su uso (Mora Arias, Ortega y Bourlon, 2010).

Por otra parte, para la APs y la EA también tiene indicación secukinumab, cuyos efectos secundarios más importantes son el aumento en la tasa de infecciones de tracto respiratorio superior y la cefalea. También se han reportado casos de infección fúngica candidiásica esofágica, oral y genital (Pavelka *et al.*, 2018). Ustekinumab tiene indicación para APs, su tolerabilidad es buena y los efectos secundarios son similares a los del resto de biológicos (aumento del riesgo de infecciones, cefalea, artralgias). Otros efectos asociados a su uso que han sido reportados han sido eventos cardiovasculares y malignidad (Krulig E y Gordon, 2010).

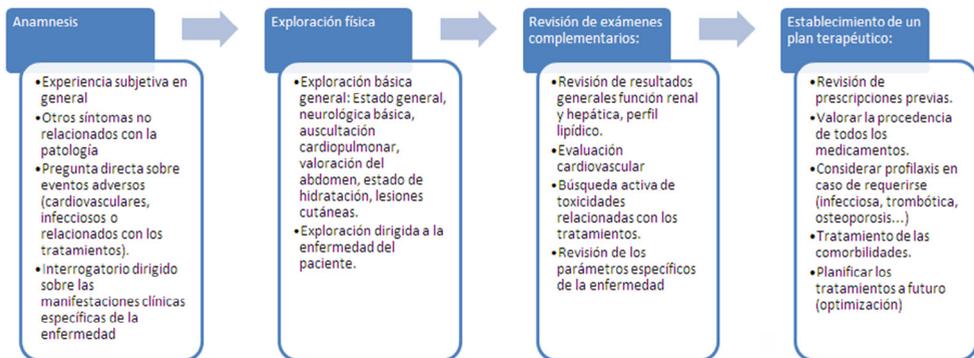
■ 11.1.3. Síntomas y signos clínicos

Desde el punto de vista del clínico, en cada acto médico (ya sea en consultas, hospital de día u hospitalización) se debe hacer siempre una valoración general

que comience por la experiencia subjetiva del paciente, dirigiendo progresivamente la anamnesis hacia las manifestaciones clínicas específicas del proceso que adolezca. Del mismo modo, se seguiría el mismo esquema de actuación a la hora de realizar una exploración física, la revisión de exámenes complementarios y el establecimiento de un plan terapéutico (Figura 1). El manejo desde lo general a lo particular es siempre recomendable para realizar una valoración multidimensionalidad de la enfermedad.

Figura 1.

VALORACIÓN MULTIDIMENSIONAL DE LA ENFERMEDAD Y ABORDAJE DEL PACIENTE



Fuente: Elaboración propia.

En muchas ocasiones, la valoración de una enfermedad inflamatoria crónica incluye el empleo de índices de actividad clínicos, analíticos, de imagen o más frecuentemente y extendido, combinados. El estandarizar la medida de actividad de la enfermedad es extraordinariamente útil y necesario por diferentes motivos.

- A nivel individual: permite un adecuado seguimiento del paciente, pudiendo medir el efecto que están teniendo las diferentes intervenciones sobre la enfermedad.
- A nivel del equipo asistencial: permite la comunicación en un “mismo lenguaje” que prima lo objetivo sobre lo subjetivo, sabiendo siempre que los índices van a tener un componente subjetivo.
- A nivel gestor e investigador: permite valorar a nivel colectivo el trabajo del equipo. Además, facilita la explotación de la información.

Más allá de la medición de la actividad de la enfermedad, en la actualidad existen numerosos índices que permiten evaluar múltiples facetas de cada entidad, a continuación, se exponen diferentes medidas extendidas en AR, APs, espondilitis anquilosante (EA) o psoriasis cutánea:

- Artritis reumatoide: DAS28 (*Disease Activity Score* que evalúa, entre otros, dolor y tumefacción en 28 articulaciones), CDAI (*Clinical Disease Activity Index*), SDAI (*Simplified Disease Activity Index*), para medir actividad clínica, HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) como medida de discapacidad.
- Artropatía psoriásica: DAPSA (*Disease Activity for Psoriatic Arthritis*), MDA (*Minimal Disease Activity*).
- Espondilitis anquilosante: BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*), BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*).
- Psoriasis cutánea: PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*).

Además, también se dispone de herramientas para evaluar otros aspectos específicos como el cansancio o el riesgo cardiovascular. Estos y otros índices se comentarán más adelante en el apartado de resultados reportados por el paciente.

■ 11.1.4. Adherencia terapéutica

En la actualidad la literatura presenta diversos términos que se refieren al mismo concepto: observancia, adherencia o cumplimiento terapéutico, son algunas de ellos. También existen múltiples definiciones. De manera simple podemos definirlo como la concordancia existente entre las instrucciones que el facultativo entrega y las conductas que sigue el paciente. Una de las definiciones más aceptadas es la que estableció la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2003, a partir de la definición previa de Haynes y Sackett, en la cual la adherencia o cumplimiento terapéutico se refiere a “el grado en el que la conducta del paciente, en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de los hábitos se corresponde con las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario” (Dillaa *et al.*, 2009).

En la mayoría de los estudios el buen cumplimiento terapéutico se define como tomar o aplicarse el 80 % o más de la medicación durante la duración del estudio (Lavielle *et al.*, 2018).

En cuanto a los fármacos biológicos, como ya se ha comentado anteriormente, son ampliamente utilizados como tratamiento de la AR, PsA y EA, con buenos resultados. No obstante, los beneficios demostrados en los estudios clínicos dependen de manera crucial de que los pacientes adhieran al tratamiento en la práctica clínica real (Bhoi *et al.*, 2017). En efecto, la falta de cumplimiento terapéutico en estas

enfermedades impacta negativamente en los resultados en salud (progresión de la enfermedad, necesidad de tratamientos más agresivos, etc.) y se asocia al aumento del coste sanitario (López-González *et al.*, 2015).

En el caso de los fármacos biológicos, en general, en los estudios existentes, la adherencia se ha medido a través de métodos indirectos, siendo los principales la tasa de posesión de la medicación (MPR) y el porcentaje de días cubiertos por receta (PDC) (Murage *et al.*, 2018). Sin embargo, en la práctica clínica diaria se pueden usar herramientas más simples como, por ejemplo, la evaluación por el profesional sanitario (juicio clínico, evolución de la enfermedad, etc.) y el autoreporte de los pacientes (por ejemplo, mediante el cuestionario de Morisky-Green) (Áreas Del Águila y Monte Boquet, 2017).

En cuanto a la AR, la adherencia varía sustancialmente entre estudios, estimándose que la adherencia a biológicos está entre el 11 % y el 88 % (López-González *et al.*, 2015). En lo que refiere a la PsA y EA, la literatura es escasa. Para EA el estudio de Hromadkova *et al.*, mostró una adherencia del 38.3 % para fármacos biológicos en general. En el caso de PsA el estudio de Ellis *et al.*, mostró una adherencia del 76 % para golimumab (Hromadkova, Soukup y Vlcek, 2015; Ellis, Bolge y Rice, 2014).

Se ha estudiado cuáles son los factores predisponentes al incumplimiento terapéutico. Dentro de estos existen los no modificables, que sirven para identificar a aquellos pacientes con más riesgo de no adherir al tratamiento, y así poder supervisarlos. Por otro lado, están los factores potencialmente modificables, que además de identificar pacientes, puede intentar controlarse para evitar el incumplimiento. Dentro de estos últimos se encuentran: la frecuencia de dosificación (algunos estudios han demostrar mejor adherencia a golimumab versus otros anti-TNF por su posología menos frecuente), la vía de administración (probablemente más adherencia de la vía subcutánea versus la intravenosa), el conocimiento del paciente sobre la enfermedad, la ansiedad y depresión, las creencias sobre la medicación y el pertenecer a asociaciones de pacientes (Áreas Del Águila y Monte Boquet, 2017).

Por otro lado, la no adherencia se puede clasificar en no intencionada e intencionada. La primera tiene que ver con olvidos, poca destreza en el manejo del fármaco o no disponibilidad de éste. La segunda es una decisión propia del paciente y se basa en las creencias del paciente sobre la enfermedad y el tratamiento; el paciente hace un análisis riesgo-beneficio, basado en las preocupaciones en relación con el tratamiento (dependencia y efectos adversos del fármaco) y los beneficios percibidos (alivio sintomático, preservación de la funcionalidad y cura de la enfermedad) (Van den Bemt, Zwikker y Van den Ende, 2012).

Los factores psicosociales, como las preocupaciones acerca del tratamiento, la falta de percepción de mejoría, la poca creencia en la necesidad del tratamiento, la comorbilidad depresiva o una deficiente relación entre el profesional sanitario y el paciente, son los factores para los que se ha encontrado mayor evidencia de impacto negativo sobre el cumplimiento terapéutico. La evidencia es menor sobre la

asociación entre los factores relacionados con el tratamiento y la no adherencia. No se ha evidenciado una relación con los factores demográficos y clínicos (Áreas Del Águila y Monte Boquet, 2017).

Diversos estudios han propuesto intervenciones para mejorar el cumplimiento terapéutico, las cuales se pueden clasificar en: cognitivo-conductuales, conductuales, educacionales y multifactoriales (Lavielle *et al.*, 2018):

- **Cognitivo-conductuales:** intentan producir en el paciente patrones de pensamiento que optimicen la adherencia. Proporcionan al paciente herramientas para identificar los factores personales de no adherencia y hallar las soluciones que puedan superar aquellos factores y, por lo tanto, mejorar el cumplimiento terapéutico.
- **Conductuales:** buscan mejorar la adherencia mediante acciones concretas sobre el paciente. Por ejemplo, simplificar la posología, sistemas de recordatorio o sistemas de recompensa.
- **Educacionales:** se basan en la entrega de información escrita (folletos, revista, etc.) u oral (entrevistas, sesiones grupales, etc) al paciente, con objeto de mejorar su conocimiento sobre la enfermedad y su tratamiento.
- **Multifactoriales:** son combinaciones de algunas de las anteriores.

Menos de la mitad de los estudios que han evaluado estrategias para mejorar adherencia en enfermedades reumáticas han mostrado algún impacto. Las intervenciones que incluyen educación han evidenciado mejorar la adherencia. Las intervenciones educacionales deben basarse en la literatura médica con evidencia y recomendando al paciente las fuentes de las que puede informarse sobre su patología. Se debe educar al paciente sobre los beneficios del tratamiento farmacológico, ya que los pacientes que consideran que el beneficio del tratamiento es alto, están mejor preparados para afrontar los riesgos de este. Estas intervenciones tienen como requisito mínimo para su funcionamiento la implicación activa y constante del profesional de salud y del paciente (Áreas Del Águila y Monte Boquet, 2017). Además, implicar al paciente en las decisiones que se toman con relación a su tratamiento es beneficioso, pues se ha demostrado que aumenta el nivel de cumplimiento terapéutico en AR y PsA (Lofland *et al.*, 2017).

Por último, un metaanálisis de Demonceau, J. *et al.*, ha reportado beneficio de retroalimentar a los pacientes sobre su grado de adherencia al tratamiento (medido a través de dispositivos electrónicos), asociando posteriormente intervenciones cognitivo-conductuales (Demonceau *et al.*, 2013).

■ 11.1.5. Grado de persistencia

Se define el grado de persistencia o supervivencia de una molécula como el tiempo que pasa desde la prescripción de un producto hasta su discontinuación. Las

causas que pueden motivar dicho evento pueden ser diversas, pero principalmente van a estar relacionadas con la seguridad y la durabilidad de la eficacia de una terapia a lo largo del tiempo.

Este concepto tiene especial relevancia en el ámbito del empleo de terapias de alto impacto económico (anticuerpos monoclonales, proteínas de fusión u otras terapias dirigidas de síntesis química). Este tipo de fármacos están supeditados a una vigilancia especial desde todos los puntos de vista y en esta línea, las sociedades científicas han elaborado registros multicéntricos a fin de conocer datos “de vida real” del empleo de estos fármacos. Las principales variables que se ha visto que motivan la suspensión de un tratamiento son:

- Falta de eficacia: en el supuesto de que el tratamiento nunca llegue a generar una respuesta clínica (conocido como fallo primario).
- Pérdida de eficacia: tras una buena respuesta clínica inicial, ésta se pierde con el tiempo (conocido como fallo secundario).
- Efectos adversos: infecciones, reacciones de hipersensibilidad, toxicidades.
- Mala adherencia: olvidos u omisiones de dosis.
- Otros factores.

El empleo racional de este tipo de fármacos debe incluirse en la medición de diferentes variables en el paciente. Desde un punto de vista filosófico, debemos entender la enfermedad como un problema a resolver mediante una intervención (el tratamiento) y para demostrar que dicha intervención tiene efecto, debemos medir variables de respuesta que sean lo más objetivas posibles y, sobre todo, estandarizadas.

Las sociedades científicas, como por ejemplo en el ámbito de la reumatología la American College of Rheumatology (ACR), la European League Against Rheumatology (EULAR) o la Sociedad Española de Reumatología (SER), suelen emitir documentos de consenso o de recomendación sobre el empleo de este tipo de valoraciones estandarizadas que permiten realizar un seguimiento multidimensional de cada enfermedad. Algunos ejemplos son los siguientes:

- Artritis reumatoide: principalmente se emplean el DAS28 como medida de actividad clínica y el HAQ como medida de discapacidad.
- Espondiloartropatías (EA, APs, etc): BASDAI, BASFI, ASDAS, DAPSA.
- Lupus Eritematoso Sistémico: SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*).
- Síndrome de Sjögren: clinESSDAI (*Clinical European League Against Rheumatism Sjögren's Syndrome Diseases Activity Index*), ESSPRI (*Sjögren Syndrome Patient Reported Index*).

Cada enfermedad tiene una naturaleza patogénica única y por tanto la respuesta se mide y se evalúa de manera diferente en cada una de ellas. Derivado de ello también el concepto de respuesta terapéutica difiere entre entidades, pero en general hay cierta homogeneidad con los conceptos de fallo primario y secundario, que ya se han mencionado previamente como causas de discontinuación de tratamientos. Este tipo de definiciones son objeto de controversia científica continua y en ocasiones es difícil saber a qué definiciones acogerse, aunque en el campo de la artritis reumatoide se acepta en general las siguientes definiciones:

- Respuesta clínica: descenso ≥ 1.2 puntos en el índice DAS28.
- Fallo primario: ausencia de respuesta clínica en las primeras 16 semanas de tratamiento.
- Fallo secundario: Incremento del índice DAS28 ≥ 0.6 puntos en los últimos seis meses.

Los factores que más se han vinculado al fallo primario son la obesidad, el tabaquismo, la elevada actividad clínica al diagnóstico, la larga evolución de la enfermedad previamente al inicio del tratamiento y factores genéticos, entre otras variables. Respecto al fallo secundario, sobre todo destacan la obesidad y el tabaquismo (Emery, 2012).

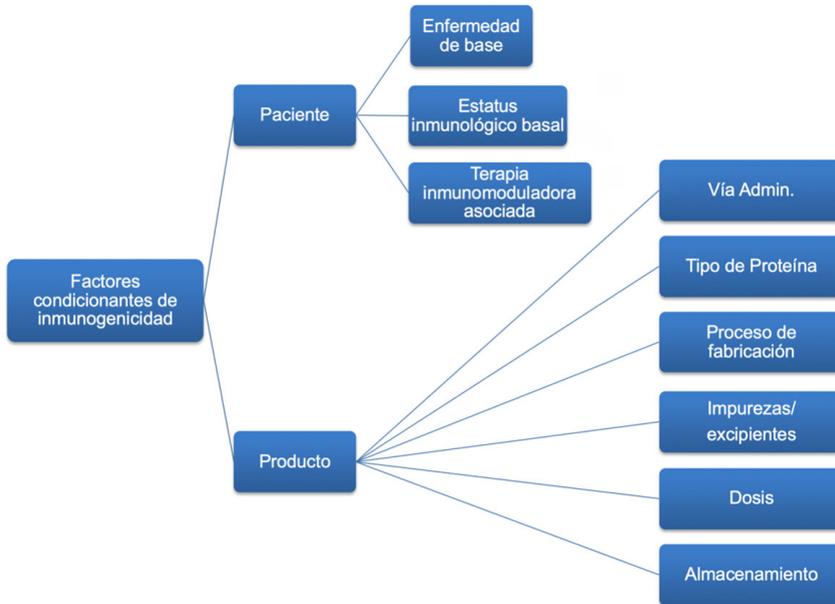
Parte de las causas de discontinuación que se han ido introduciendo se enmarcan en un concepto que se aplica a las terapias biológicas, a saber, la inmunogenicidad, definida como la capacidad de una sustancia para desencadenar una respuesta inmunitaria de tipo celular y humoral, con el desarrollo de memoria inmunológica. Esta propiedad es especialmente provechosa cuando se habla de inmunizaciones, pues gracias a la inmunogenicidad de dichos productos, se prepararía a un individuo frente a posteriores exposiciones a un agente nocivo (virus, bacterias encapsuladas) tras haber sido vacunado. Paradójicamente este atributo supone un problema cuando se emplean moléculas de síntesis biotecnológica basadas en proteínas, puesto que podría ser causa no sólo de una pérdida de respuesta, sino también una fuente de eventos adversos (Porter, 2001).

La hipótesis de que la inmunogenicidad pudiera ser un problema surge a principios de este siglo con el comienzo de la expansión del empleo de proteínas recombinantes (eritropoyetinas, insulinas, factores de crecimiento), cuando ya se comienza a demostrar que dichos productos generan respuestas inmunes en el individuo en forma de anticuerpos antifármaco (AAF) que podían comportarse como neutralizantes o no neutralizantes en función del determinante antigénico reconocido (Koren, Zuckerman y Mire-Sluis, 2002).

Pronto surgió la pregunta de qué factores influían en tal inmunogenicidad, identificándose tanto variables dependientes del paciente (peso, enfermedad, otros tratamientos asociados) como del producto (naturaleza, quimerismo, vía de admi-

Figura 2.

FACTORES CONDICIONANTES DE LA INMUNOGENICIDAD



Fuente: Elaboración propia.

nistración...). Algunos de estos factores se muestran en la Figura 2 (Sharma, 2007; Schellekens, 2005).

La mayor fuente de evidencia en el campo de la reumatología proviene del empleo de los fármacos inhibidores de la acción del factor de necrosis tumoral (TNF-alfa), especialmente con infliximab (anticuerpo monoclonal quimérico murino-humano), etanercept (proteína de fusión) y adalimumab (anticuerpo monoclonal humano). Los AAF neutralizantes disminuyen la acción farmacológica del tratamiento debido a que se dirigen frente al idiotipo y por tanto bloquearían la unión del anticuerpo monoclonal con su diana. El efecto de los anticuerpos no neutralizantes, más frecuentes, es heterogéneo y principalmente alterarían las propiedades farmacocinéticas del producto, por ejemplo, aumentando su aclaramiento. En general la incidencia de AAF es superior en moléculas quiméricas que, en tratamientos humanizados o humanos y especialmente baja en el caso de las proteínas de fusión, por carecer éstas de idiotipo (Kalden y Schulze-Koops, 2017). Así, en los diferentes registros de terapias biológicas esto ha quedado patente en tanto en cuanto las moléculas quiméricas como infliximab han demostrado tener menor persistencia que adalimumab o etanercept (Maneiro, Salgado y Gomez-Reino, 2013).

La inmunogenicidad y por tanto la producción de AAF es inferior también en el caso del empleo de inmunosupresión concomitante, con gran evidencia respaldando el uso de MTX concomitante o, en su defecto, otros fármacos como leflunomida o sulfasalazina (Krieckaert, Nurmohamed y Wolbink, 2012; Burmester *et al.*, 2015; Vogelzang *et al.*, 2015; Jani *et al.*, 2014).

Cabe mencionar que la inmunogenicidad es específica de cada producto y por tanto en el caso de haberse desarrollado AAF frente a un fármaco innovador, también reconocerían a una molécula biosimilar (Ben-Horin *et al.*, 2016).

11.2. RESULTADOS PERCIBIDOS POR LOS PACIENTES (PATIENT REPORTED OUTCOMES) EN REUMATOLOGÍA

Históricamente la reumatología, tanto en su ámbito clínico como de investigación, ha estado en la vanguardia de la medición de resultados percibidos por

Tabla 1.

PRO UTILIZADOS EN ENFERMEDADES REUMÁTICAS

Enfermedad	PRO habitualmente utilizados			Otros PRO
	Dolor	Función física	VGP	
Artritis reumatoide	Sí	Sí	Sí	Fatiga
Espondilitis anquilosante	Sí	Sí	Sí	Rigidez espinal
Artritis psoriásica	Sí	Sí	Sí	CVRS
Gota crónica	Sí	Sí	Sí	CVRS Limitación de la actividad
Gota aguda	Sí	No	Sí	Limitación de la actividad
Osteoartritis	Sí	Sí	Sí	CVRS
Lupus	No	No	No	CVRS
Vasculitis	No	No	No	CVRS
Esclerosis sistémica	Sí	Sí	Sí	CVRS Transición de salud (*) Sensibilidad
Fibromialgia	Sí	Sí	Sí	Fatiga Trastornos del sueño Depresión Deterioro cognitivo
Osteoporosis	No	No	No	Ninguno
Artritis idiopática juvenil	No	Sí	Sí	Ninguno
Miositis	No	Sí	Sí	Ninguno

Notas: VGP: valoración global del paciente de la actividad de su enfermedad; CVRS: calidad de vida relacionada con la salud.

(*): definido como el cambio de VGP a lo largo del tiempo

Fuente: Adaptado de van Tuyl y Boers, 2015.

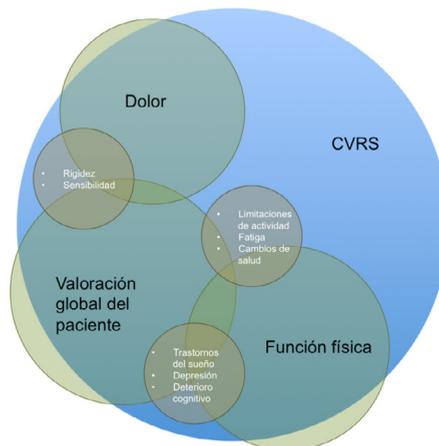
los pacientes (*patient reported outcomes* – PRO), promoviendo el cambio de paradigma de un estrecho modelo biomédico hacia un modelo biopsicosocial de la salud mucho más amplio. Si bien inicialmente los PRO se utilizaban fundamentalmente en investigación, en los últimos 15-20 años se han realizado importantes esfuerzos para poner en valor su utilidad en la práctica clínica y, aunque todavía no se ha alcanzado una situación óptima, son cada vez más aceptados y utilizados (Callahan, 2016).

El número de PRO utilizados en el campo de las enfermedades reumáticas en la actualidad es abundante y sigue creciendo, lo que implica que cada vez existe mayor dificultad para identificar cuáles son los más importantes y priorizar así su medición. En este sentido, se han propuesto algunos dominios que, como mínimo, deberían ser medidos (Tabla 1), identificándose tres PRO claves en reumatología, que son el dolor, la función física y la valoración global del paciente de la actividad de su enfermedad (van Tuyl y Boers, 2015). Estos tres PRO coinciden con los tres grandes dominios a tener en cuenta, los cuales, además, se solapan entre sí (tanto la función física como el dolor se reflejan en buena medida en la valoración global del paciente de la actividad de su enfermedad), así como con el concepto amplio de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) (Figura 3). Además, en algunas enfermedades reumáticas concretas, también es importante medir otros dominios específicos (van Tuyl y Boers, 2015).

Teniendo en cuenta lo expuesto, la cuestión que se plantea es qué es preferible medir, la valoración global del paciente de la actividad de su enfermedad, la

Figura 3.

RELACIONES ENTRE PRO EN ENFERMEDADES REUMÁTICAS



Fuente: Adaptado de van Tuyl y Boers, 2015.

CVRS o medidas específicas para cada dominio identificado. Y la respuesta a esta pregunta seguramente dependerá de la enfermedad de que se trate y el ámbito en el que se realice la medición (investigación o práctica clínica, evaluación de intervenciones dirigidas a dominios específicos, etc.) (van Tuyl y Boers, 2015).

Por otra parte, además de para medir el impacto de la enfermedad en el paciente y el efecto del tratamiento, los PRO se muestran como una herramienta de utilidad para medir la calidad de los cuidados prestados en el área de reumatología (Wahl y Yazdany, 2016).

■ 11.2.1. Artritis reumatoide

Las actuales guías para el manejo de la AR inciden en la necesidad de un diagnóstico y una intervención temprana, así como de instaurar un tratamiento con un objetivo concreto (estrategia *treat to target*) que debe ser la remisión clínica o, alternativamente, un estado de bajo nivel de actividad de la enfermedad. En los últimos años esta estrategia ha sido extremadamente efectiva en el control de la enfermedad, pero, paradójicamente, no lo ha sido tanto en la mejora del bienestar del paciente en relación con diferentes PRO como el dolor, la fatiga, la rigidez matutina o la percepción de la actividad de la enfermedad, probablemente debido a sus elevadas expectativas en relación con estos dominios. Una reciente revisión sobre las necesidades no cubiertas en los pacientes con AR demostró que, a pesar de estar con un tratamiento efectivo, muchos pacientes experimentan dolor y fatiga significativos, con un importante impacto negativo sobre su CVRS. Además, muchos pacientes presentan síntomas mentales (ansiedad, depresión) que no son tenidos en cuenta, así como problemas sexuales o de participación social o laboral que también impactan negativamente sobre su calidad de vida. En este sentido, otro estudio cifra en un 36 % el grado de discordancia entre pacientes y reumatólogos con relación a la percepción del grado de actividad de la enfermedad (Fautrel *et al.*, 2018).

Por ello, en la actualidad el reto es mejorar las percepciones individuales de cada paciente en relación a su enfermedad y su tratamiento y conseguir una asistencia más centrada en el paciente, mediante la toma de decisiones compartidas y la mejora de resultados considerados importantes por los propios pacientes. En este sentido, una buena utilización de PRO puede ser de gran utilidad para alinear los objetivos de los profesionales sanitarios (reducción de la inflamación, prevención del daño articular, mejoría de la función física y reducción de la mortalidad) con la perspectiva de los pacientes (control del dolor y fatiga y mantenimiento de la función física y de la CVRS). Adicionalmente, los PRO se pueden utilizar como señales de alarma de que el paciente no está controlando bien la situación y que es necesaria una visita con el reumatólogo (Fautrel *et al.*, 2018).

En la actualidad existe consenso internacional sobre la importancia de medir los tres dominios clave en el área de reumatología citados previamente: la función

física, el dolor y la valoración global del paciente de la actividad de la enfermedad (van Tuyl y Michaud, 2016). Una revisión sistemática publicada en 2016 reveló que estos tres dominios son medidos en la mayoría de los estudios (función física en el 68 %, valoración global del paciente en el 49 % y dolor en el 40 %), muy por encima de cualquier otro PRO (Kilic *et al.*, 2016). Sin embargo, otros muchos PRO también pueden ser utilizados (brotes, la remisión, rigidez, capacidad para trabajar, productividad laboral, automanejo del paciente, trastornos del sueño y el distrés emocional...). En la tabla 2 se recogen algunos ejemplos de mediciones de PRO en AR agrupados por dominios (van Tuyl y Michaud, 2016).

Tabla 2.

EJEMPLOS DE PRO UTILIZADOS EN ARTRITIS REUMATOIDE

	Dominio	Medidas de PRO
Medidas clave del ACR	Función física	HAQ, HAQ-II, MDHAQ, AIMS2, PROMIS PF-10, PF-20, and PF-CAT
	Dolor	VAS, NRS, RAPS, RPS, PROMIS pain intensity and pain interference
	Valoración global del paciente	PGA, NRS
Potenciales medidas clave	Fatiga	VAS, NRS, MAF, SF-36 vitality, FACITFS, PMS, BRAF NRS
	Rigidez	Morning stiffness duration, severity
	Brotes	Patient reported flare, worsening, and treatment change
Medidas multidimensionales de actividad de la AR		PAS, PAS-II, RAPID-3, RADAI, RAID
Otras	Sueño	VAS, NRS, AIS, MOS Sleep Measure, Pittsburgh Sleep Diary, WHI Insomnia Rating Scale
	Depresión	HADS, PHQ-8/9, BDI, MHI
	Trabajo	WLQ, WALs, SPS-6, EWPS, RA WIS, disability/work status

Notas: HAQ: Health Assessment Questionnaire; MDHAQ: modified HAQ; AIMS: Arthritis Impact Measurement Scales; PROMIS: Patient Reported Outcomes Measurement Information System; PF-10: physical function 10-item, PF-20: physical function 20-item; CAT: computerized adaptive test; VAS: visual analog scale; NRS: Numerical Rating Scale; RAPS: Rheumatoid Arthritis Pain Scale; RPS: Regional Pain Scale; PGA: Patient's Global Assessment of Disease Activity; MAF: Multidimensional Assessment of Fatigue scale; SF-36: Cuestionario de Calidad de Vida Relacionada con la Salud (Short-form 36); FACTIFS: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale; PMS: Profile of Mood States; BRAF: Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue; PAS: Patient Activity Scale; RAPID-3: Routine Assessment of Patient Index Data with 3 measures; RADAI: Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index; RAID: Rheumatoid Arthritis Index of Disease Activity; AIS: Athens Insomnia Scale; MOS: Medical Outcome Study; WHI: Women's Health Initiative; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; PHQ: Patient Health Questionnaire; BDI: Beck Depression Inventory; MHI: Mental Health Inventory; WLQ: Work Limitations Questionnaire; WALs: Workplace Activity Limitations Scale; SPS-6: 6-item Stanford Presenteeism Scale; EWPS: Endicott Work Productivity Scale; WIS: Work Instability Scale; RA: Rheumatoid Arthritis.

Fuente: Van Tuyl y Michaud, (2016).

Para la medición de la valoración global de la enfermedad por el paciente existen instrumentos como el PGA (*Patient's Global Assessment of Disease Activity*), el RAPID-3 (*Routine Assessment of Patient Index Data with 3 measures*) o el RAID (*Rheumatoid Arthritis Index of Disease Activity*). El PGA está fuertemente recomendado tanto por ACR como por EULAR y abarca dos conceptos, la salud y la actividad globales de la enfermedad. Se valora mediante una escala numérica (NRS), una escala numérica verbal o una escala visual analógica (VAS). El RAPID-3 incluye tres PRO de dolor (VAS), de actividad de la enfermedad (PGA VAS) y función física (HAQ: *Health Assessment Questionnaire*). El RAID contiene siete dominios (dolor, función física, fatiga, sueño, bienestar físico y emocional y afrontamiento de la enfermedad) y fue desarrollado por EULAR con el objetivo de combinar los PRO más importantes en una sola medida. El RAPID-3 muestra una buena correlación con el DAS28, el CDAI y el SDAI y puede utilizarse para predecir la progresión del daño estructural. Además, es más rápido de obtener que hacer un recuento de articulaciones, lo que puede ahorrar tiempo al reumatólogo, y puede ser utilizado por el propio paciente en su domicilio. Por su parte, el RAID muestra buena correlación con el PGA, el DAS28 y los componentes físicos y mentales del cuestionario de calidad de vida SF-36 (*Medical Outcomes Survey Short Form-36*). Además, muestra buena fiabilidad y sensibilidad al cambio, siendo capaz de discriminar entre enfermedad activa y no activa (Fautrel *et al.*, 2018).

La función física puede medirse mediante el HAQ o cualquiera de sus versiones. Aunque no es un cuestionario específico de AR, es muy sensible a los cambios, especialmente en caso de elevada actividad de la enfermedad, por lo que es un instrumento recomendado tanto por ACR como por EULAR. Es capaz de predecir presencia de comorbilidades, mortalidad, utilización de recursos sanitarios (incluyendo utilización de fármacos o la necesidad de cirugía), necesidad de medidas de soporte social, probabilidad de pérdida de empleo o productividad y costes (Fautrel *et al.*, 2018).

Para medir el dolor en pacientes con AR existen dos tipos de herramientas: simples, que miden la intensidad del dolor (VAS, NRS), y compuestas, que abarcan diferentes aspectos del dolor (severidad, frecuencia, duración y localización), tales como AIMS (*Arthritis Impact Measurement Scales*) o la subescala de dolor del SF-36. En la práctica, las herramientas simples suelen ser las más utilizadas y proporcionan una información global del dolor, reservándose las compuestas para objetivos más específicos (Fautrel *et al.*, 2018).

La CVRS puede verse seriamente comprometida en los pacientes con AR, por lo que cada vez es más recomendada su evaluación en la práctica clínica. Diferentes herramientas pueden ser de utilidad, tales como el SF-36, el RAQoL (*RA Quality of Life Scale*) el EuroQoL-5D o el HUI3 (*Health Utilities Index-Mark 3*). La medición de la CVRS proporciona información valiosa acerca del bienestar general, tanto físico como mental, del paciente. Además, algunas dimensiones del SF-36 (vitalidad, función emocional) pueden predecir la remisión, mientras que una disminución de la CVRS podría indicar una mayor probabilidad de abandono de la actividad

laboral o pérdida de productividad, lo que conlleva consecuencias importantes tanto para el propio paciente como para la sociedad (Fautrel *et al.*, 2018).

Otros PRO menos utilizados, pero que también pueden proporcionar información de valor en AR, son la fatiga, la productividad laboral, la sintomatología aceptable por el paciente o la presencia de señales de alerta.

■ 11.2.2. Artritis psoriásica

La APs es una enfermedad compleja asociada con la psoriasis en la que los pacientes pueden presentar una gran variedad de manifestaciones (artritis inflamatoria, espondilitis, entesitis, dactilitis, psoriasis, afectación ungueal...), con un impacto significativo sobre su función física, nivel de energía, relaciones sociales, carácter y calidad de vida. El tipo de manifestaciones que aparecen es muy variable y pueden hacerlo en distinto grado, de modo que la forma en que cada paciente experimenta la enfermedad y el modo en que esta afecta a su vida diaria es extremadamente variable. Por este motivo resulta difícil la evaluación de la enfermedad por parte del médico y, en este sentido, se considera que los PRO pueden tener una especial utilidad para complementar la información aportada por las medidas reportadas por el médico y por los datos de laboratorio (Orbai y Ogdie, 2016).

Son escasos los PRO que han sido validados en APs y todavía son menos los que han sido desarrollados específicamente para esta enfermedad. Por este motivo, la mayoría de PRO que se utilizan en APs han sido desarrollados para otras patologías o son genéricos, dirigidos a evaluar de forma general la salud de la población. Se considera que deben medirse PRO dirigidos a evaluar la valoración global del paciente de la actividad de su enfermedad, el dolor, la función física y la CVRS. Aparte de estos PRO, existen otros destinados a valorar la productividad laboral, la fatiga, aspectos psicológicos y otros síntomas. Algunos de los utilizados, agrupados por dominios, son los siguientes (Orbai y Ogdie, 2016):

- Dolor
 - Escala visual analógica
- Valoración global
 - Valoración global del paciente:
 - Piel
 - Articulaciones
 - Piel y articulaciones
- CVRS
 - Medical Outcomes Study Short Form-36

- Euro-Qol 5 Dimensions
- PsA Quality of Life Index
- Dermatologic Life Quality Index (DLQI)
- Ankylosing Spondylitis Quality of Life Index
- Impacto de la enfermedad
 - Arthritis Impact Measurement Scales
 - Psoriatic Arthritis Impact of Disease
- Actividad de la enfermedad
 - Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID)
 - Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI)
 - Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)
- Discapacidad y función física
 - Health Assessment Questionnaire Disability Index
 - Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)
 - Disabilities of Arm, Shoulder, and Hand Questionnaire
- Piel
 - Psoriasis Symptom Inventory
 - Worst Itch Numerical Rating Scale
- Fatiga
 - Functional Assessment Chronic Illness Therapy-Fatigue
 - Fatigue Visual Analog Scale/Numerical Rating Scale
- Productividad
 - Work Productivity Survey (arthritis specific)

■ 11.2.3. Espondiloartritis axial

Tanto la espondiloartritis axial (axEA) como su forma severa y prototípica, la EA, suponen un desafío desde el punto de vista de definición de PRO dada la ausencia de datos obtenidos de estudios epidemiológicos longitudinales y a la naturaleza inespecífica de los marcadores inflamatorios de laboratorio que se utilizan para monitorizar la actividad de la enfermedad. Las manifestaciones clínicas son muy variables y se asocian con dificultad para llevar a cabo actividades de la vida diaria, con la productividad laboral y con la CVRS. Por este motivo los PRO constituyen

una fuente de información eficiente para estimar la calidad de vida del paciente y la actividad de la enfermedad en el contexto de la práctica clínica (Nhan y Caplan, 2016; Kwan *et al.*, 2017; Png *et al.*, 2018).

Se ha identificado un elevado número de PRO, tanto generales como específicos, que pueden ser de utilidad en axEA. Sin embargo, en la práctica son muy pocos los utilizados, siendo el ASQoL (*Ankylosing Spondylitis Quality of Life*) y el BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) los más utilizados en EA (Nhan y Caplan, 2016; Kwan *et al.*, 2017; Png *et al.*, 2018).

En la tabla 3 se recogen algunos ejemplos de PROs utilizados en axEA.

Tabla 3.

EJEMPLOS DE PRO UTILIZADOS EN ESPONDILOARTRITIS AXIAL

PRO	Componentes
ASDAS	Dolor de espalda, duración de la rigidez matutina, dolor/inflamación en articulaciones periféricas, bienestar general, PCR/VSG
ASQoL	Impacto de la enfermedad sobre sueño, estado de ánimo, motivación, actividades de la vida diaria, relaciones sociales
BASDAI	Dolor de espalda, fatiga, dolor/inflamación en articulaciones periféricas, sensibilidad, grado y duración de la rigidez matutina
BASFI	Anatomía funcional y capacidad para llevar a cabo actividades de la vida diaria
BAS-G	Bienestar en la última semana y en los 6 meses previos
BASMI	Rotación cervical, flecha nucal, flexión lumbar, flexión lumbar lateral, distancia intermaleolar
DFI	Actividades de la vida diaria
HAQ-S	Capacidad para vestirse, comer, caminar, desarrollar trabajos rutinarios, cuello y postura

Notas: ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; PCR: Proteína C Reactiva; VSG: Velocidad de Sedimentación Globular; ASQoL: Ankylosing Spondylitis Quality of Life; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BAS-G: Bath Ankylosing Spondylitis Global score; BASMI: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; DFI: Dougados Functional Index; HAQ-S: Health Assessment Questionnaire for the Spondyloarthropathies.

Fuente: Nhan y Caplan, 2016.

REFERENCIAS

- ALETAHA, D., y SMOLEN, J. S. (2018). Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA*, 320(13), pp. 1360-1372.
- ÁREAS DEL ÁGUILA, V. L. y MONTE BOQUET, E. (2017). Adherencia en enfermedades inflamatorias crónicas. En: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (ed.). En: O. IBARRA BARRUETA y R. MORILLO VERDUGO (coords.), *Lo que debes sobre la adherencia al tratamiento*. Badalona: Euromedice Vivactis.
- VAN DEN BEMT, B. J., ZWIKKER, H. E. y VAN DEN ENDE, C. H. (2012). Medication adherence in patients with rheumatoid arthritis: a critical appraisal of the existing literature. *Expert Rev Clin Immunol*, 8(4), pp. 337-351.

- BEN-HORIN, S., YAVZORI, M., BENHAR, I. *et al.* (2016). Cross-immunogenicity: antibodies to infliximab in remicade-treated patients with IBD similarly recognise the biosimilar remsima. *Gut*, 65, pp.1132–1138.
- BHOI, P., BESSETTE, L., BELL, M. J. *et al.* (2017). Adherence and dosing interval of subcutaneous antitumour necrosis factor biologics among patients with inflammatory arthritis: analysis from a Canadian administrative database. *BMJ Open*, 7(9), p. e015872.
- BLAIR, H. A. y DEEKS, E. D. (2017). Abatacept: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs*, 77(11), pp. 1221-1233.
- BURMESTER, G. R., KIVITZ, A. J., KUPPER, H. *et al.* (2015). Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised CONCERTO trial. *Ann Rheum Dis*, 74(6), pp. 1037–1044.
- CALLAHAN, L. F. (2016). The History of Patient-Reported Outcomes in Rheumatology. *Rheum Dis Clin North Am*, 42(2), pp. 205-217.
- CASO, F., COSTA, L., DEL PUENTE, A. *et al.* (2015). Psoriatic arthritis and TNF inhibitors: advances on effectiveness and toxicity. *Expert Opin Biol Ther*, 15(1), pp. 1-2.
- CATAY, E. R. y SORIANO, E. (2014). Tratamiento biológico en reumatología. *Rev. Hosp. Ital*, 34(3), pp. 76-83.
- CUMMINS, L. y KATIKIREDDI, V. S., SHANKARANARAYANA, S. *et al.* (2015). Safety and retention of combination triple disease-modifying anti-rheumatic drugs in new-onset rheumatoid arthritis. *Intern Med J*, 45(12), pp. 1266-1273.
- DEMONCEAU, J., RUPPAR, T., KRISTANTO, P. *et al.* (2013). Identification and assessment of adherence-enhancing interventions in studies assessing medication adherence through electronically compiled drug dosing histories: a systematic literature review and meta-analysis. *Drugs*, 73(6), pp. 545-562.
- DILLAA, T., VALLADARES, A., LIZÁN, L. *et al.* (2009). Adherencia y persistencia terapéutica: causas, consecuencias y estrategias de mejora. *Aten Primaria*, 41(6), pp. 342–348.
- ELLIS, L., BOLGE, S. y RICE, P. (2014). Golimumab utilization patterns and refill adherence in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. *Value Health*, 17(3): pp. A49–A50.
- EMERY, P. (2012). Optimizing outcomes in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-TNF treatment. *Rheumatology*, 51(Suppl 5), pp. v22-30.
- FAUTREL, B., ALTEN, R. y KIRKHAM, B. *et al.* (2018). Call for action: how to improve use of patient-reported outcomes to guide clinical decision making in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*, 38(6), pp. 935-947.
- DE LA FOREST DIVONNE, M., GOTTENBERG, J. E. y SALLIOT, C. (2017). Safety of biologic DMARDs in RA patients in real life: A systematic literature review and meta-analyses of biologic registers. *Joint Bone Spine*, 84(2), pp. 133-140.
- VAN DER GOES, M. C., JACOBS, J. W. y BIJLSMA, J. W. (2014). The value of glucocorticoid co-therapy in different rheumatic diseases--positive and adverse effects. *Arthritis Res Ther*, 16(Suppl 2), p. S2.
- HROMADKOVA, L., SOUKUP, T. y VLCEK, J. (2015). Quality of life and drug compliance: their interrelationship in rheumatic patients. *J Eval Clin Pract*, 21(5), pp. 919–924.
- JANI, M., BARTON, A., WARREN, R. B. *et al.* (2014). The role of DMARDs in reducing the immunogenicity of TNF inhibitors in chronic inflammatory diseases. *Rheumatology*, 53(2), pp. 213-222.
- KALDEN, J. R. y SCHULZE-KOOPS, H. (2017). Immunogenicity and loss of response to TNF inhibitors: implications for rheumatoid arthritis treatment. *Nat Rev Rheumatol*, 13(12), pp. 707-718.
- KILIC, L., ERDEN, A., BINGHAM, C. O. *et al.* (2016). The Reporting of Patient-reported Outcomes in Studies of Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review of 250 Articles. *J Rheumatol*, 43(7), pp. 1300-1305.

- KOREN, E., ZUCKERMAN, L. A. y MIRE-SLUIJ, A. R. (2002). Immune responses to therapeutic proteins in human-clinical significance, assessment and prediction. *Curr Pharm Biotechnol*, 3(4), pp. 349-360.
- KRIECKAERT, C. L., NURMOHAMED, M. T. y WOLBINK, G. J. (2012). Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. *Ann Rheum Dis*, 71(11), pp. 1914-1915.
- KRULIG, E. y GORDON, K. B. (2010). Ustekinumab: an evidence-based review of its effectiveness in the treatment of psoriasis. *Core Evid*, 5, pp. 11-22.
- KWAN, Y. H., FONG, W., TAN, V. I. C. *et al.* (2017). A systematic review of quality-of-life domains and items relevant to patients with spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum*, 47(2), pp. 175-182.
- LAVIELLE, M., PUYRAIMOND-ZEMMOUR, D., ROMAND, X. *et al.* (2018). Methods to improve medication adherence in patients with chronic inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review. *RMD Open*, 4(2), p. e000684.
- LOFLAND, J. H., JOHNSON, P. T., INGHAM, M. P. *et al.* (2017). Shared decision-making for biologic treatment of autoimmune disease: influence on adherence, persistence, satisfaction, and health care costs. *Patient Prefer Adherence*, 11, pp. 947-958.
- LÓPEZ-GONZÁLEZ, R., LEÓN, L., LOZA, E. *et al.* (2015). Adherence to biologic therapies and associated factors in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol*, 33(4), pp. 559-569.
- MANEIRO, J. R., SALGADO, E. y GÓMEZ-REINO, J. J. (2013). Immunogenicity of monoclonal antibodies against tumor necrosis factor used in chronic immune-mediated inflammatory conditions: systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*, 173(15), pp. 1416-1428.
- MORA ARIAS, T. T., ORTEGA, L. A. y BOURLON, R. A. (2010). Medicamentos biológicos en artritis reumatoide. *Med Int Mex*, 26(3), pp. 259-268.
- MURAGE, M. J., TONGBRAM, V., FELDMAN, S. R. *et al.* (2018). Medication adherence and persistence in patients with rheumatoid arthritis, psoriasis, and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *Patient Prefer Adherence*, 12, pp. 1483-1503.
- NHAN, D. T. y CAPLAN, L. (2016). Patient-Reported Outcomes in Axial Spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, 42(2), pp. 285-299.
- ORBAI, A. M. y OGDIE, A. (2016). Patient Reported Outcomes in Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, 42(2), pp. 265-283.
- PAVELKA, K., KIVITZ, A., DOKOUPILOVA, E. *et al.* (2018). Efficacy, safety, and tolerability of secukinumab in patients with active ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind phase 3 study, MEASURE 3. *Arthritis Res Ther*, 19(1), p. 285.
- PNG, K., KWAN, Y. H., LEUNG, Y. Y. *et al.* (2018). Measurement properties of patient reported outcome measures for spondyloarthritis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*, 48(2), pp. 274-282.
- PORTER, S. (2001). Human immune response to recombinant human proteins. *J Pharm Sci*, 90(1), pp. 1-11.
- SCHELLEKENS, H. (2005). Factors influencing the immunogenicity of therapeutic proteins. *Nephrol Dial Transplant*, 20(Suppl 6), p. vi3-9.
- SHARMA, B. (2007). Immunogenicity of therapeutic proteins. Part 1: Impact of product handling. *Biotechnol Adv*, 25(3), pp. 310-317.
- DA SILVA, J. A., JACOBS, J. W., KIRWAN, J. R. *et al.* (2006). Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis*, 65(3), pp. 285-293.
- SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA. (2018). *Tratado de Enfermedades Reumáticas de la SER*. Madrid, España: Editorial Panamericana.

- VAN TUYL, L. H. y BOERS, M. (2015). Patient-reported outcomes in core domain sets for rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*, 11(12), pp. 705-712.
- VAN TUYL, L. H. y MICHAUD, K. (2016). Patient-Reported Outcomes in Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, 42(2), pp. 219-237.
- UGARTE-GIL, M. F., ACEVEDO-VÁSQUEZ, E. *et al.* (2013). Terapia biológica en enfermedades reumatológicas. *Rev Med Hered*, 24(2), pp. 141-155.
- VOGELZANG, E., POWW, M. F., NURMOHAMED, M. H. *et al.* (2015). Adalimumab trough concentrations in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis treated with concomitant disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*, 74(2), pp. 474-475.
- WAHL E.R. y YAZDANY, J. (2016). Challenges and Opportunities in Using Patient-reported Outcomes in Quality Measurement in Rheumatology. *Rheum Dis Clin North Am*, 42(2), pp. 363-375.