

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Eventos adversos a fármacos modificadores de la enfermedad
en pacientes con artritis reumatoide de inicio**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Zulema Rosales Rosado

Directores

Benjamín Fernández Gutiérrez
Lydia Abásolo Alcázar

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

EVENTOS ADVERSOS A FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD EN
PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE DE INICIO

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Zulema Rosales Rosado

DIRECTOR

Benjamín Fernández Gutiérrez
Lydia Abásolo Alcázar

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**EVENTOS ADVERSOS A FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD
EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE DE INICIO**

PRESENTADA POR

Zulema Rosales Rosado

DIRECTORES

Benjamín Fernández Gutiérrez

Lydia Abásolo Alcázar

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA

En primer lugar, deseo expresar mi agradecimiento a mi tutor inicial, el Dr. Juan Ángel Jover Jover, por el apoyo y la confianza que depositó en mi desde mis primeros pasos en la Reumatología y a lo largo de todos estos años. Gracias por guiarme y ser un modelo a seguir en esta especialidad, por mostrarme que se puede compaginar clínica, docencia e investigación. Agradezco sinceramente también a mi tutor final y director desde el inicio, el Dr. Benjamín Fernández Gutiérrez, que amablemente cogió el testigo del Dr. Jover Jover tras su jubilación y me ayudó a finalizar con éxito este proyecto; gracias por su apoyo en este proceso y desde mis inicios en la especialidad. Pero especialmente quiero agradecer a la Dra. Lydia Abásolo Alcázar, codirectora de esta tesis, su apoyo, tiempo e inmensa paciencia con todas mis dudas no sólo durante la realización de este proyecto sino desde mis comienzos en la investigación. Con su conocimiento y dedicación me ha guiado a lo largo de este largo proceso, en todas sus etapas, me ha escuchado, enseñado, corregido y animado, sin ella no hubiera sido posible.

También quiero agradecer al Hospital Clínico San Carlos por brindarme todos los recursos necesarios para llevar a cabo esta investigación, y sobretodo agradezco a todos los miembros del Servicio de Reumatología, mi segunda familia desde que me inicié en el mundo de la Reumatología, su apoyo y cariño durante este proceso. Muy especialmente quiero expresar mi agradecimiento a nuestros pacientes que con su confianza y generosidad han contribuido a la realización de esta investigación.

Considero que un trabajo de investigación es también fruto del apoyo que nos ofrecen las personas que nos quieren, al menos así ha sido en mi caso. Por ello quiero agradecer a mi familia, a mis padres Anselmo y Marisol, y a mi hermana Clara, que siempre han estado ahí apoyándome y dándome ánimos para seguir. Gracias por enseñarme que lo importante es ser feliz y disfrutar el camino, ha sido largo hasta llegar a este punto y con muchos escollos, pero ha merecido la pena. Además, le agradezco a mi padre el tiempo que ha dedicado a revisar y corregir este proyecto, y tantos otros a lo largo de los años, con sus aportes lingüísticos y de método.

Pero, sobre todo, gracias a mi compañero de vida, Antonio, y a nuestra hija Zenobia. Gracias por vuestra paciencia y comprensión durante este proceso, por el tiempo que me habéis concedido, un tiempo robado a nuestra historia familiar. Gracias Antonio por estar siempre ahí animándome

a seguir y haciéndome salir de mi zona de confort, por escucharme y empujarme a ser mejor, por tus correcciones e ideas. Gracias Zenobia, que llegaste al mundo justo en plena realización de este proyecto, y has aguantado y asumido mis ausencias recibéndome siempre con una sonrisa.

Muchísimas gracias a todos.

Este trabajo va dedicado a mi familia porque sin su apoyo incondicional nunca se habría escrito. Sobre todo a mi abuelo Cristino cuya mayor ilusión era estar presente en la defensa de la tesis doctoral de su nieta, pero se fue antes de que sucediera.

I RESUMEN

A Español

B Inglés

II LISTADO DE ABREVIATURAS

III INTRODUCCIÓN

IV HIPÓTESIS

V OBJETIVOS

VI MATERIAL Y MÉTODOS

A Diseño

B Ubicación

C Sujetos

D Comité de ética

E Fuentes de datos

F Variables

1.- Variable principal

2.- Variables secundarias

G Análisis estadístico

VII RESULTADOS

A Flujo de pacientes

B Análisis descriptivo de la cohorte

1.- Basal

2.- A lo largo del seguimiento

C Análisis descriptivo de suspensiones

D Análisis descriptivo de los eventos adversos

1.- Características sociodemográficas basales de los pacientes que desarrollan evento adverso

2.- Características clínicas basales de los pacientes que desarrollan algún EA

3.- Comorbilidad basal de los pacientes que desarrollan EA

4.- Características de los EA

5.- Relación de los EA con el tratamiento

E Análisis longitudinal de EA

1.- Tasa de Incidencia de EA global y por gravedad

2.- Tasa de Incidencia según las causas más relevantes de EA moderado y grave

F Factores asociados al desarrollo de EA

1.- Análisis bivariado

2.- Análisis multivariado

VIII DISCUSIÓN

IX CONCLUSIONES

X BIBLIOGRAFÍA

XI ANEXOS

XII LISTADO DE FIGURAS Y TABLAS

I RESUMEN

A Español

Introducción. El pronóstico de la Artritis Reumatoide (AR) ha mejorado drásticamente en los últimos años, sobre todo con el uso de los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) pero este avance se ve ensombrecido por el riesgo de desarrollar eventos adversos (EA) a dichos fármacos. Después de más de veinte años usándolos, es ampliamente conocida su eficacia, pero es necesario aumentar nuestro conocimiento sobre sus EA, sobretodo aquellos que obligan a su suspensión y especialmente fuera de las condiciones de ensayo clínico. El objetivo de este estudio fue analizar la suspensión de los distintos FAME debido al desarrollo de eventos adversos moderados o graves en pacientes con AR de inicio en la práctica clínica diaria.

Métodos. Estudio observacional retrospectivo de pacientes con AR diagnosticados entre 01/07 y 12/14 seguidos hasta 12/16, que usaron al menos un FAME durante ≥ 3 meses.

Variables: a) *principal*: desarrollo de un EA moderado o grave a un FAME; b) *secundarias*: sociodemográficas, clínicas y de tratamiento. **Análisis estadístico:** análisis descriptivo de las características sociodemográficas, clínicas y de tratamiento; incidencia de suspensión por técnicas de supervivencia, expresándose en 100 pacientes*año con intervalo de confianza 95%. Las comparaciones entre factores asociados fueron realizadas por modelos de regresión múltiple de Cox con resultados expresados mediante Hazard Ratio con intervalo de confianza 95%.

Resultados. Se incluyeron 814 pacientes con 2388 cursos de tratamiento, 77,52% mujeres, edad media 57,53 años. Se obtuvo un diagnóstico en primera visita en el 72,85% de los pacientes y la mitad de ellos presentó una AR seropositiva. La hipertensión (34,64%) y la hipercolesterolemia (30,84%) fueron las comorbilidades más prevalentes al diagnóstico. En el primer curso, lo más empleado fue la monoterapia (92,75%), fundamentalmente con Metotrexate (56,06%). En posteriores cursos aumentaron la terapia combinada y el uso de biológico (principalmente Etanercept). Se registraron 584 EA, 90,58% moderados, cuya principal causa fue gastrointestinal (32,33%) seguida de

otras (13,99%). En EA graves la principal causa fue la infección (54,55%) seguida del fallecimiento (21,82%). La tasa de EA global fue de 15,76 [14,53-17,09] (EA moderado 14,27 [13,11-15,54], EA grave 1,48 [1,14-1,93]). La incidencia de EA moderado fue mayor en mujeres (TI mujeres 15,22 [13,88-16,69], TI varones 10,42 [8,32-13,05]), cursos posteriores de tratamiento (TI posteriores 17,99 [16,24-19,93], TI primero 9,72 [8,33-11,34]) y terapia combinada (TI monoterapia 10,29 [9,12-11,61], TI combinada 23,14 [20,52-26,09]). La incidencia de EA grave resultó superior en el sexo masculino (TI varones 3,02 [1,99-4,58], TI mujeres 1,12 [0,79-1,56]), edad > 70 años (TI < 46 años 0,77 [0,37-1,62], TI 46-70 años 1,17 [0,78-1,76], TI > 70 años 3,00 [2,02-4,44]), uso de FAME biológico (TI biológico 3,36 [1,95-5,79], TI sintético 1,27 [0,94-1,71]) y terapia combinada (TI monoterapia 1,21 [0,85-1,72], TI combinada 2,09 [1,40-3,11]). Los EA moderados aparecen desde el inicio del tratamiento y los graves lo hacen de una forma más gradual en la evolución. En el análisis multivariado de EA moderado se detectaron varios factores independientemente asociados a su desarrollo: sexo varón (HR 0,58, p=0,002), factor reumatoide negativo (HR 0,73 p=0,002), estar jubilado (HR 1,43 p=0,025), cursos de tratamiento posteriores (HR 1,77 p=0,000), algunas comorbilidades al diagnóstico (HR diabetes 1,56 p=0,002, HR insuficiencia renal 3,39 p=0,000), mayores dosis de corticoides al inicio de cada fármaco (HR 1,27 p=0,000), algunas combinaciones de tratamientos (HR combinación de sintéticos 2,30 p=0,000, HR sintético con anti-TNF 1,80 p=0,009, HR sintético con biológico no anti-TNF 2,00 p=0,039) así como determinados FAME frente al resto (HR golimumab 2,33 p=0,006, HR cloroquina 1,39 p=0,003, HR leflunomida 1,86 p=0,000, HR sulfasalacina 1,48 p=0,011, HR hidroxiclороquina 0,77 p=0,028, HR metotrexateoral 0,67 p=0,000). El modelo final para EA grave presentó los siguientes factores independientes: sexo masculino (HR 2,46 p=0,003), mayor edad al diagnóstico (HR 1,04 p=0,010), vivir solo o institucionalizado (HR solo 3,39 p=0,000, HR institucionalizado 5,90 p=0,001), VSG >30 mm/h al inicio de cada fármaco (HR 30-59 mm/h 2,61 p=0,007, HR >60 mm/h 3,45 p=0,002), mayores dosis de corticoide al inicio de cada fármaco (HR 1,60 p=0,024), algunas combinaciones de tratamientos (HR

combinación de sintéticos 2,16 $p=0,023$, HR combinación de sintético y anti-TNF 3,24 $p=0,009$, HR monoterapia con biológico no anti-TNF 13,33 $p=0,001$) así como determinados FAME frente al resto (HR sales de oro 2,30 $p=0,038$, HR abatacept 15,18 $p=0,011$, HR tocilizumab 6,01 $p=0,005$).

Conclusión. En una cohorte representativa de la población con AR de inicio en condiciones de práctica clínica más de la mitad de las suspensiones del tratamiento con FAME se debieron al desarrollo de EA. La gran mayoría fueron moderados y su principal causa fue la gastrointestinal, la principal causa de EA grave fue la infección. La incidencia de EA global fue de 16%, 14% en EA moderados y 1,5% en graves. Los EA moderados aparecen pronto tras el inicio del fármaco mientras que los graves tardan más en desarrollarse una vez iniciado el fármaco y van apareciendo a lo largo de su uso. El sexo varón, la negatividad del factor reumatoide y el uso de metotrexate y de hidroxicloroquina actuaron como factor protector para el desarrollo de EA moderado. Como factores relacionados con el desarrollo de EA moderado destacaron estar jubilado, recibir cursos posteriores de tratamiento, terapia combinada, mayores dosis de corticoide al inicio de cada FAME, presencia de algunas comorbilidades (diabetes, insuficiencia renal) y el uso de algún FAME concreto (golimumab, cloroquina, leflunomida, sulfasalacina). Como factores relacionados con el desarrollo de EA grave destacaron el sexo varón, mayor edad al inicio de la AR, vivir solo o institucionalizado, valores de VSG elevados al inicio de cada fármaco, uso de mayores dosis de corticoides, terapia combinada y uso de algún FAME concreto (abatacept, tocilizumab, sales de oro).

B Inglés

Background. The prognosis of Rheumatoid Arthritis (RA) has improved dramatically in recent years, especially with the use of disease-modifying drugs (DMARDs), but this progress is overshadowed by the risk of developing adverse events (AE) to these drugs. After more than twenty years using them, their effectiveness is widely known, but it is necessary to increase our knowledge about their AE, especially those that require drug discontinuation and especially outside of clinical trial conditions. The purpose of this study was to analyze the discontinuation of the different DMARDs due to the development of moderate or serious adverse events in patients with recent onset RA in daily clinical practice.

Methods. Retrospective observational study including all patients with RA diagnosed between 01/2007 and 12/2014 and followed up until 12/16, who used at least one DMARD for ≥ 3 months. Outcomes: a) primary: development of a moderate or severe AE due to a DMARD; b) secondary: sociodemographic, clinical and therapy data. Statistical analysis: descriptive analysis of the sociodemographic, clinical and treatment characteristics was performed; incidence rates of discontinuation per 100 patient-years were estimated using survival techniques with their respective 95% confidence interval. Comparisons between associated factors were made by multiple Cox regression models and results expressed by Hazard Ratio with a 95% confidence interval.

Results. 814 patients receiving 2388 therapy courses were included. 77.52% were women with a mean age of 57.53 years, 72.85% patients were diagnosed in the first visit and half of them had seropositive RA. Hypertension (34.64%) and hypercholesterolemia were the most prevalent comorbidities at the beginning of the study. Monotherapy (92.75%) was the most frequently regimen used during first course of therapy, mainly with methotrexate (56.06%). In subsequent courses, the use of combined therapy and biologic DMARDs (especially etanercept) was increased. There were 584 AE, 90.58% of them moderate, and their most frequent cause was gastrointestinal (32.33%) followed by others (13.99%). The main cause for severe AE was infection (54.55%) followed by

dead (21.82%). Incidence rate of global AE was 15.76 [14.53-17.09]; moderate AE incidence rate was 14.27 [13.11-15.54]. Moderate AE incidence rate was higher in women (women IR 15.22 [13.88-16.69], men IR 10.42 [8.32-13.05]), subsequent courses of therapy (subsequent courses IR 17.99 [16.24-19.93], first course IR 9.72 [8.33-11.34]) and combined therapy (monotherapy IR 10.29 [9.12-11.61], combined IR 23.14 [20.52-26.09]). Incidence rate for severe AE was 1.48 [1.14-1.93] and was found higher in men (men IR 3.02 [1.99-4.58], women IR 1.12 [0.79-1.56]), older age at diagnosis (< 46 years IR 0.77 [0.37-1.62], 46-70 years IR 1.17 [0.78-1.76], > 70 years IR 3.00 [2.02-4.44]), use of biological DMARDs (biological IR 3.36 [1.95-5.79], synthetic IR 1.27 [0.94-1.71]) and combined therapy (monotherapy IR 1.21 [0.85-1.72], combined IR 2.09 [1.40-3.11]). Moderate AE show up since the beginning of the treatment meanwhile severe AE appear more gradually in time. Some factors independently associated with the development of moderate AE were identified in the multivariate model: male sex (HR 0.58, p=0.002), negative rheumatoid factor (HR 0.73 p=0.002), being retired (HR 1.43 p=0.025), subsequent therapy courses (HR 1.77 p=0.000), some comorbidities present at diagnosis (diabetes HR 1.56 p=0.002, kidney failure HR 3.39 p=0.000), higher doses of steroids at the beginning of each drug (HR 1.27 p=0.000), some treatment combinations (synthetics combination HR 2.30 p=0.000, synthetic-anti TNF combination HR 1.80 p=0.009, biologic non anti TNF-synthetic HR 2.00 p=0.039) as well as certain DMARDs compared to the others (golimumab HR 2.33 p=0.006, chloroquine HR 1.39 p=0.003, leflunomide HR 1.86 p=0.000, sulfasalazine HR 1.48 p=0.011, hydroxychloroquine HR 0.77 p=0.028, oral methotrexate HR 0.67 p=0.000). Some factors independently associated with the development of severe AE were also identified in the final model: male sex (HR 2.46 p=0.003), older age at diagnosis (HR 1.04 p=0.010), living alone (HR 3.39 p=0.000), being institutionalized (HR 5.90 p=0.001), ESR >30 mm/h at the beginning of each drug (30-59 mm/h HR 2.61 p=0.007, >60 mm/h HR 3.45 p=0.002), higher doses of steroids at the beginning of each drug (HR 1.60 p=0.024), some treatment combinations (synthetics combination HR 2.16 p=0.023, synthetic-anti TNF combination HR 3.24 p=0.009, biologic

non anti TNF monotherapy HR 13.33 $p=0.001$) and certain DMARDs compared to the others (gold salts HR 2.30 $p=0.038$, abatacept HR 15.18 $p=0.011$, tocilizumab HR 6.01 $p=0.005$).

Conclusions. In a representative cohort of the population with onset RA in clinical practice conditions, more than half of DMARD discontinuations were due to the development of AE. Most of them were moderate and their main cause was gastrointestinal, the main cause of severe AE was infection. Incidence rate of global AE was 16% (14% moderate, 1.5% severe). Moderate AE appear soon after the drug is started, while severe AE take longer to develop once the drug is started and appear throughout its use. Male sex, rheumatoid factor negativity, and the use of methotrexate and hydroxychloroquine acted as a protective factor for the development of moderate AE. The factors associated with the development of moderate AE were being retired, receiving subsequent courses of treatment, combined therapy, higher doses of corticosteroids at the beginning of each DMARD, the presence of some comorbidities (diabetes, kidney failure) and the use of a specific DMARD (golimumab, chloroquine, leflunomide, sulfasalazine). Some factors related to the development of severe AE were detected: male sex, older age at the onset of RA, living alone or institutionalized, elevated ESR values at the beginning of each drug, use of higher doses of corticosteroids, combined therapy and use of some DMARD (abatacept, tocilizumab, gold salts).

II LISTADO DE ABREVIATURAS

ABREVIATURA	SIGNIFICADO
ABA	<i>Abatacept</i>
ADA	<i>Adalimumab</i>
AINE	<i>Antiinflamatorios no esteroideos</i>
Anti-CCP	<i>Anti-péptido citrulinado</i>
AP	<i>Arteriopatía periférica</i>
AR	<i>Artritis Reumatoide</i>
AZA	<i>Azatioprina</i>
CERTO	<i>Certolizumab</i>
CI	<i>Cardiopatía isquémica</i>
Combi anti-TNF	<i>Terapia combinada Fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos con anti- Factor de necrosis tumoral</i>
Combi FAMEs	<i>Terapia combinada Fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos</i>
Combi otro FAMEb	<i>Terapia combinada Fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos con Fármacos modificadores de la enfermedad biológicos no anti- Factor de necrosis tumoral</i>
CQ	<i>Cloroquina</i>
CRD	<i>Cuaderno de recogida de datos</i>
CS	<i>Corticoides</i>
DAS 28	<i>Disease activity score</i>
DE	<i>Desviación estándar</i>
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
EA	<i>Eventos adversos</i>
EC	<i>Ensayo clínico</i>
EPOC	<i>Enfermedad pulmonar obstructiva crónica</i>
ETN	<i>Etanercept</i>
FAME	<i>Fármacos modificadores de la enfermedad</i>
FAMEb	<i>Fármacos modificadores de la enfermedad biológicos</i>
FAMEs	<i>Fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos</i>
FR	<i>Factor reumatoide</i>
GOLI	<i>Golimumab</i>
HC	<i>Hipercolesterolemia</i>
HCQ	<i>Hidroxicloroquina</i>
HCSC	<i>Hospital Clínico San Carlos</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
HTA	<i>Hipertensión arterial</i>
IC 95%	<i>Intervalo de confianza al 95%</i>

ICC	<i>Insuficiencia cardíaca congestiva</i>
INF	<i>Infliximab</i>
IRC	<i>Insuficiencia renal crónica</i>
LEF	<i>Lefunomida</i>
MedDRA	<i>Diccionario Médico para Asuntos Regulatorios</i>
Mono anti-TNF	<i>Monoterapia anti- Factor de necrosis tumoral</i>
Mono FAMEs	<i>Monoterapia Fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos</i>
Mono otro FAMEb	<i>Monoterapia Fármacos modificadores de la enfermedad biológicos no anti- Factor de necrosis tumoral</i>
MTX	<i>Metotrexate</i>
OMS	<i>Organización Mundial de la Salud</i>
ORO	<i>Sales de oro</i>
PCV	<i>Patología cerebrovascular</i>
RTX	<i>Rituximab</i>
SSZ	<i>Sulfasalacina</i>
SC	<i>Subcutáneo</i>
T2T	<i>Treat to target</i>
TI	<i>Tasa de incidencia</i>
TNF-alfa	<i>Factor de necrosis tumoral alfa</i>
TOCI	<i>Tocilizumab</i>
UGD	<i>Úlcera gastroduodenal</i>
VSG	<i>Velocidad de sedimentación globular</i>

III INTRODUCCIÓN

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune crónica de etiología multifactorial y muy compleja de la que conocemos una pequeña parte. Esta circunstancia dificulta la posibilidad de realizar un adecuado tratamiento etiológico. La AR afecta, fundamentalmente, a las articulaciones periféricas de forma simétrica produciendo inflamación persistente con destrucción progresiva y desarrollo de erosiones óseas (1). La AR también se asocia con múltiples complicaciones sistémicas, incluyendo cardiovasculares, hematológicas, pulmonares y neurológicas (2).

Su prevalencia varía geográficamente entre el 0,5 y el 1% de la población mundial; en España afecta al 0,5% de la población adulta (3,4), y es tres veces más frecuente en mujeres que hombres. Además de destrucción articular y complicaciones sistémicas, esta enfermedad condiciona un deterioro de la capacidad funcional, así como, discapacidad laboral, disminución de la calidad de vida y aumento de la mortalidad (4). Todo esto genera un alto impacto socio-económico y psicológico en los pacientes, en sus familias y en la sociedad en general (4,5).

En la membrana sinovial de las articulaciones afectadas por la AR se observa una infiltración por parte de linfocitos T, B y monocitos; además, existe activación de células endoteliales, así como neovascularización de la membrana. Todo ello contribuye a originar una membrana sinovial hiperplásica, denominada clásicamente “pannus”, que va invadiendo el cartílago de unión y el hueso periarticular ocasionando la destrucción articular progresiva mediante erosiones óseas y degradación del cartílago articular (6). En el proceso de inflamación y destrucción articular están implicadas múltiples moléculas como el ligando del receptor activador del factor nuclear κB , el factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa), y varias interleukinas (IL4, IL-6, IL-17...). En el daño estructural que se produce en el hueso y en el cartílago están implicados los osteoclastos atraídos por la estimulación de dichas moléculas (7).

La etiopatogenia de la AR no se conoce completamente, aunque se postula que sea debido a una compleja interacción entre factores genéticos predisponentes, factores

ambientales y factores inmunológicos (6). Los factores genéticos no son enteramente conocidos, pero sí que se sabe de la clara implicación de determinados antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad HLA II (HLA-DRB1*01 y HLA-DRB1*04), existiendo otros genes con asociaciones más débiles con el desarrollo de la enfermedad (8). En cuanto a los factores ambientales, hay varios descritos con una clara asociación como son el tabaco, la presencia de enfermedad periodontal y algunas infecciones virales entre otros (9,10).

El curso natural de la enfermedad es muy variable y resulta imposible predecirlo en un individuo concreto puesto que está influido por muchos factores. Dentro de estos factores podemos incluir algunos sociodemográficos como la edad al diagnóstico, el sexo o el nivel sociocultural (11,12), pero también es fundamental tener en cuenta la presencia de comorbilidades como el incremento del riesgo cardiovascular (13), mayor incidencia de infecciones (14) y algunos tumores (15), así como el desarrollo de fracturas osteoporóticas (16). En un alto porcentaje, los pacientes, gracias a los recursos disponibles hoy día tales como fármacos y estrategias de tratamiento, conseguirán mantener la inflamación controlada con baja actividad de la enfermedad (6). Aunque siempre existe un cierto porcentaje de pacientes, en torno al 20%, que no consiguen este control, bien sea por falta de acceso a los recursos sanitarios (17) o por otros motivos que aún desconocemos (6). En ocasiones pueden alcanzar la remisión a los seis meses o presentar brotes muy intensos seguidos de episodios de ausencia completa de inflamación. Pero, en cualquier caso, sin un tratamiento adecuado se producirá una destrucción articular progresiva con la posibilidad de desarrollar manifestaciones extrarticulares, así como múltiples comorbilidades que van a influir negativamente en el pronóstico tanto funcional como vital a medio-largo plazo de estos pacientes (18,19).

El deterioro articular se produce de forma especialmente rápida al comienzo de la enfermedad, apareciendo, en la mayoría de los pacientes, un daño radiológico significativo en los dos primeros años de su evolución. Durante esos dos años de enfermedad existe una “ventana de oportunidad” en la que se considera que el paciente

es más susceptible de responder a un determinado tratamiento que en fases más avanzadas (20). De hecho, las recomendaciones más recientes sobre el manejo de pacientes con AR, apoyan ajustar el tratamiento para conseguir una respuesta adecuada a los seis meses de su inicio y, si el paciente no ha conseguido la remisión o la baja actividad de la enfermedad en ese momento, intensificarlo (21). Incluso, se llega a afirmar que si a los tres meses de haber iniciado el tratamiento el paciente no está consiguiendo una respuesta es muy probable que no la consiga a los seis meses (21,22). Por este motivo es fundamental un diagnóstico precoz, a fin de instaurar cuanto antes un tratamiento eficaz, que aumente la probabilidad de controlar el proceso inflamatorio y reducir el daño estructural, para lograr así una remisión completa de la enfermedad o una baja actividad mantenida en AR de larga evolución, mejorando el pronóstico funcional del paciente (21,22).

El tratamiento de la AR ha cambiado drásticamente en las últimas dos décadas, tanto en estrategias y objetivos, como en opciones terapéuticas. Este cambio incluye el mencionado concepto de la “ventana de oportunidad”, así como la estrategia del “*Treat to Target*” (T2T) (6,21,22). En esta estrategia del T2T se fija como principal objetivo terapéutico conseguir la remisión completa o, al menos, el estado de baja actividad de la enfermedad medido mediante algún índice compuesto como puede ser el DAS 28 (*Disease Activity Score*) (18). Además, se debe también conseguir un adecuado control del dolor y prevenir el daño articular, así como disminuir al máximo, o preferiblemente, suspender las dosis de corticoides (CS). Diversos estudios muestran que, en los tres primeros meses desde el inicio de la enfermedad y, en cualquier caso, antes de los dos primeros años, el tratamiento intensivo mediante la estrategia del T2T disminuye la morbilidad y mejora la calidad de vida (22–24).

Las estrategias terapéuticas actuales incluyen una combinación inicial de tratamientos tradicionales (fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y CS) que permiten el manejo del dolor y la inflamación cuando comienza la enfermedad o en los brotes junto con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) que tendrán un efecto a largo

plazo evitando la progresión de la enfermedad y permitiendo suspender totalmente o emplear la mínima dosis posible de AINE o CS. Estos FAME podemos dividirlos en dos grandes grupos: (I) FAME sintéticos (FAMEs) donde se incluyen los antipalúdicos cloroquina (CQ) e hidroxiclороquina (HCQ), la sulfasalacina (SSZ), las sales de oro (ORO), el metotrexate (MTX) y la leflunomida (LEF); y (II) FAME biológicos (FAMEb) que comprenden a los biológicos anti-TNF (adalimumab (ADA), infliximab (INF), etanercept (ETN), certolizumab (CERTO) y golimumab (GOLI)), a los biológicos no anti-TNF (rituximab (RITU), tocilizumab (TOCI) y abatacept (ABA)) y a las nuevas terapias dirigidas (inhibidores de la JAK-kinasa) cuya introducción en la práctica clínica en España es muy reciente y de los que disponemos de pocos datos por el momento.

La estrategia del T2T, con el objetivo de conseguir el control precoz de la enfermedad, se basa en el uso de estos FAME cuanto antes en el curso de la enfermedad, a dosis plenas, solos o en combinación para incrementar la eficacia terapéutica (19,21).

A pesar de la gran mejoría que se ha conseguido en el pronóstico de nuestros pacientes con estas medidas, está descrito el riesgo de aparición de eventos adversos (EA) a los distintos FAME y sus combinaciones (25) que pueden comprometer dicho pronóstico.

Los EA a fármacos son definidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (26) como *"una respuesta nociva y no intencionada a un fármaco producida a las dosis normalmente utilizadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de la enfermedad o para la modificación de la función fisiológica"*.

Existen diversas maneras de clasificar los EA, y para este estudio se ha seguido la clasificación según el Diccionario Médico para Asuntos Regulatorios (MedDRA), puesto que es la empleada hoy día en la mayoría de los estudios permitiendo así una adecuada comparación. Esta clasificación distingue tres tipos de EA: *leves* (manifestaciones clínicas poco significativas o de baja intensidad, que no requieren ninguna medida terapéutica importante, o no justifican suspender el tratamiento), *moderados* (manifestaciones clínicas importantes, sin amenaza inmediata para la vida del paciente, pero que requieren medidas terapéuticas y la suspensión de tratamiento) y *graves*

(manifestaciones clínicas que producen la muerte, amenazan la vida del paciente, producen incapacidad permanente o sustancial, requieren hospitalización o prolongan el tiempo de hospitalización o producen anomalías congénitas o procesos malignos) (27). Además de la gravedad del EA, se debe analizar también su relación con el fármaco. Para ello, se pueden emplear las categorías de causalidad de EA descritas por la OMS y el Centro de Monitoreo Mundial de Uppsala (28) donde se distinguen fundamentalmente cuatro: EA *seguro* (evento clínico que aparece con una relación temporal plausible con el fármaco y no puede ser explicado por otra causa, que mejora con la suspensión del mismo y reaparece al reintroducirlo), EA *probable* (evento clínico que aparece con una relación temporal plausible con el fármaco y no puede ser explicado por otra causa y mejora con la suspensión del mismo), EA *posible* (evento clínico que aparece con una relación temporal plausible con el fármaco aunque podría ser explicado por otra causa), y EA *improbable* (evento clínico que aparece con una relación temporal poco posible con el fármaco y puede ser explicado por otra causa).

De forma general, entre los EA más frecuentes descritos en relación con los FAMEs se encuentran: la hipertransaminasemia, la intolerancia gastrointestinal, las pancitopenias, las infecciones y la neumonitis entre otros (29). Los FAMEb se han relacionado fundamentalmente con reacciones en el lugar de inyección, reacciones infusionales e infecciones, siendo las dos primeras normalmente leves, mientras que las últimas pueden ser moderadas o graves, afectando principalmente al pulmón, la piel y las articulaciones (30–32).

No obstante, la evidencia existente en cuanto a seguridad de los FAME en la AR es poco abundante. Disponemos de algunos estudios con fármacos individualmente (29–32) y también con terapias combinadas (33,34) pero la mayoría son de escasa calidad y sus resultados se muestran contradictorios; muchos de ellos se han llevado a cabo en el contexto de ensayo clínico (EC) con pacientes muy seleccionados (35). Además, debe tenerse en cuenta que es muy difícil diferenciar si un EA es secundario al tratamiento con FAME o si se trata de una manifestación de la propia enfermedad, ya que los

pacientes con AR tienen una mayor incidencia de infecciones, linfomas y enfermedades cardiovasculares simplemente por el hecho de padecer AR (14,15,36,37).

Por otra parte, no existen estudios sobre EA en pacientes con AR de inicio a largo plazo ni en condiciones de vida real. Los pacientes fuera de EC son más mayores, tienen varias comorbilidades y reciben tratamientos para otras patologías, hechos que pueden contribuir a que el desarrollo de EA sea diferente a lo que sucede en EC. Sin olvidar la complejidad tanto diagnóstica como terapéutica que conlleva el manejo de estos pacientes en práctica clínica con añadidura de la presión asistencial. De hecho, se observa una respuesta diferente a los distintos FAME en EC que en condiciones de la vida real, lo que apoya el hecho de que los posibles EA son, también, diferentes.

Asimismo, los estudios existentes incluyen a pacientes en cualquier momento de la evolución de su enfermedad; en la gran mayoría la duración media de la enfermedad en el momento del estudio es superior a los 10 años (31–34), con escasa información sobre pacientes con AR de inicio. Este grupo de pacientes es diferente de los pacientes con AR evolucionada, lo cual puede influir también en los resultados obtenidos (32).

En la población general se calcula que entre el 59 y el 81% de los EA son prevenibles o, incluso evitables por completo (38). Debemos de tener en cuenta que el desarrollo de EA, aparte de poner en riesgo la salud o la vida del paciente, supone un alto coste socio sanitario (39). No existen datos de este tipo para pacientes con AR, pero sería útil disponer de ellos y tener un mayor conocimiento de los EA de cara a poder realizar una identificación precoz de los mismos y, llegado el caso, incluso prevenirlos.

Si tomamos en consideración la mencionada escasez de información existente en el momento actual en cuanto al desarrollo de EA con los distintos FAME (tanto sintéticos como biológicos) en pacientes que padecen AR, especialmente aquellos con AR de inicio, queda patente la necesidad de ampliar nuestro conocimiento al respecto. Con esta necesidad en mente, y buscando mejorar la calidad en el empleo de los FAME para el tratamiento de la AR en la práctica clínica, se va a llevar a cabo un estudio en el que se

describirán los EA que obligan a la suspensión de cualquiera de estos fármacos en pacientes con AR de inicio.

IV HIPÓTESIS

- Los pacientes con Artritis Reumatoide, por sus propias características y las del sistema asistencial, presentan un riesgo de desarrollo de eventos adversos elevado y probablemente mayor que el descrito en los diferentes ensayos clínicos.
- Hay múltiples factores asociados al desarrollo de eventos adversos, tanto modificables como no modificables. La identificación de estos factores nos puede ayudar en la toma de decisiones previniendo aquellos factores modificables y estableciendo un perfil de pacientes de mayor y menor riesgo para la administración de los distintos fármacos modificadores de la enfermedad.

V OBJETIVOS

Objetivo principal. Analizar la suspensión de FAME (sintéticos y biológicos) debido al desarrollo de EA moderados o graves (incluyendo fallecimiento) a lo largo del tiempo en pacientes con AR de inicio.

A Objetivo específico 1.1. Describir la población en estudio.

- 1.- Descripción de las características sociodemográficas y clínicas de la cohorte.
- 2.- Prevalencia de EA en los pacientes incluidos.
- 3.- Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con EA.
- 4.- Descripción de las suspensiones.

B Objetivo específico 1.2. Describir la incidencia de EA moderados y graves.

C Objetivo específico 1.3. Examinar posibles factores asociados a la aparición de dichos EA identificando un perfil de pacientes de alto riesgo para su desarrollo.

VI MATERIAL Y MÉTODOS

A Diseño

Se ha llevado a cabo un estudio observacional longitudinal retrospectivo con un período máximo de seguimiento de 10 años. El período de inclusión de pacientes abarcó desde el momento de su diagnóstico, siempre y cuando este fuera a partir del 1 de enero de 2007, hasta el 31 de diciembre de 2014. El período de seguimiento comprendió desde su inclusión hasta la pérdida de seguimiento del paciente o el final de estudio (el 31 de diciembre de 2016).

B Ubicación

El estudio se ha realizado en el Servicio de Reumatología del Hospital Clínico San Carlos (HCSC) de Madrid. El HCSC es un hospital terciario del Sistema Nacional de Salud que abarca un área aproximada de 400.000 habitantes y el Servicio de Reumatología proporciona atención a toda esta población. Los pacientes son derivados por los médicos de atención primaria y por otros especialistas al reumatólogo en caso de considerarlo necesario. La actividad clínica se lleva a cabo fundamentalmente con pacientes externos en consulta, tanto en el propio hospital, como en cualquiera de los dos centros de especialidades adscritos (C.E. Avenida de Portugal y C.E. Modesto la Fuente). Existe también una zona de hospitalización para los pacientes que así lo precisen, así como un Hospital de Día Médico donde se administran las medicaciones intravenosas.

C Sujetos

1.- Criterios de inclusión

- a Pacientes con diagnóstico de AR según criterio médico registrado en la historia clínica en base a los códigos CIE-10 (40):
 - ⇒ M05 Artritis Reumatoide Seropositiva (M050 Síndrome de Felty, M052 vasculitis reumatoide, M053 artritis reumatoide con compromiso de otros órganos o sistemas, M058 otras artritis

reumatoideas seropositivas, M059 artritis reumatoide seropositiva, sin otra especificación).

⇒ M06 otras artritis reumatoideas (M060 artritis reumatoide seronegativa, M062 bursitis reumatoide, M063 nódulo reumatoide, M064 poliartropatía inflamatoria, M068 otras artritis reumatoideas especificadas, M069 artritis reumatoide, no especificada).

⇒ M13 otras artritis (M130 poliartrosis, no especificada; M131 monoartrosis, no clasificada en otra parte; M138 otras artritis especificadas; M139 artritis, no especificada).

- b Los pacientes debían cumplir los criterios de clasificación para AR de ACR/EULAR 2010 (41) tras la revisión de la historia clínica.
- c La duración de la AR debía ser inferior a un año en el momento de la inclusión con un inicio de esta a partir de enero de 2007.
- d Los pacientes debían haber realizado al menos dos visitas en el Servicio de Reumatología durante el período de inclusión.
- e La edad de los pacientes debía ser superior a 16 años.
- f Tenían que haber recibido al menos un FAMEs (cloroquina, hidroxiclороquina, metotrexate, leflunomida, sales de oro, sulfasalacina, ciclosporina, ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato de mofetilo) o un FAMEb (infliximab, adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab pegol, rituximab, abatacept, tocilizumab) entre el 1 de enero de 2007 y el 31 de diciembre de 2014.

2.- Criterios de exclusión

- a Se excluyeron aquellos pacientes en los cuales no fue posible obtener la historia clínica.
- b Asimismo, se excluyeron aquellos pacientes que no dieron su consentimiento informado de querer ser tratados en un servicio que realiza labores de asistencia e investigación.

D Comité de ética

El proyecto se ha desarrollado de acuerdo con el protocolo y con los procedimientos normalizados de trabajo que aseguren el cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica (42) siguiendo las recomendaciones éticas internacionales (Declaración de Helsinki y Convenio de Oviedo) (43,44).

Los datos de los pacientes incluidos han sido obtenidos durante la práctica clínica habitual con el consentimiento informado de los pacientes de ser tratados en un servicio que realiza labores de asistencia e investigación. Además, hay que tener en cuenta que: existe un interés científico en la realización del estudio, que no se espera un riesgo para la salud de los participantes y que se garantiza la absoluta confidencialidad de la identidad de los pacientes.

De acuerdo al cumplimiento del Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo del 27 de abril de 2016 de protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos (RGPD) (45) y a la Ley Orgánica 3/2018, del 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales (46) esta investigadora se compromete a cumplir con la normativa de protección de datos de carácter personal.

En la base de datos no figura el nombre, los apellidos ni el número de historia clínica del paciente, y en su lugar se ha asignado un código de paciente no identificable al no poder adivinarse información de carácter personal del individuo a raíz de este. El acceso a los datos está restringido por medio de una contraseña privada.

Por otra parte, este estudio ha sido aprobado por el comité de ética y ensayos clínicos institucional del HCSC (código interno: 17/008-E_Tesis).

Además, según las indicaciones de este comité, se remitió a la Agencia Española del Medicamento que lo clasificó como Estudio Observacional (código ZUL-SUL-2017-01).

E Fuentes de datos

Se recogieron los datos del estudio de las historias clínicas de los pacientes a través del programa de historia clínica electrónica departamental del Servicio de Reumatología del HCSC. Además, se revisaron en papel las historias clínicas para completar los datos que estaban incompletos en la historia electrónica incluyendo todos los informes de ingreso de los pacientes.

Se realizó, en primer lugar, una exportación de los números de historia clínica de los pacientes con AR atendidos en el Servicio de Reumatología del HCSC durante el período de inclusión a través de la historia clínica electrónica.

Se le asignó a cada número de historia clínica un número de identificación del paciente y se guardó esta información en un archivo bajo contraseña asegurando la anonimidad de los datos.

A continuación, se revisaron todas las historias (electrónicas y/o en papel según el caso) recogiendo las variables del estudio y anotando los datos en el cuaderno de recogida de datos (CRD) en papel (Anexo 1) diseñado a tal efecto. En el CRD se recogieron un gran número de variables, pero no todas se incluyeron finalmente en el análisis por tener un elevado volumen de datos incompletos o por falta de relevancia.

Por último, se introdujeron los datos del CRD en papel en la base de datos electrónica realizada en el programa Access®.

F Variables

1.- Variable principal

La variable principal fue el desarrollo de un EA a un FAMEs o FAMEb (ver listado de los fármacos mencionados en los criterios de inclusión) que obligase a la suspensión del mismo durante el período de estudio según los criterios de la OMS (26). Para cada EA se recogió la gravedad del mismo según MedDRA (27):

- Moderado. Todo EA que implicó la suspensión del fármaco, siempre que no supusiese el ingreso hospitalario del paciente o su fallecimiento.

- Grave. Todo EA que, además de la suspensión del fármaco, conllevó el ingreso hospitalario o el fallecimiento del paciente a consecuencia del dicho EA. Se recogieron los fallecimientos en relación con el uso del fármaco como EA grave, registrando tanto fecha de aparición como la causa.

La identificación de los EA se realizó mediante revisión de la historia clínica según el criterio del médico responsable. La categorización de la gravedad de estos se realizó en base a los criterios de esta investigadora, los casos dudosos se expusieron para discusión y consenso con los directores del proyecto.

2.- Variables secundarias.

a Variables sociodemográficas basales.

- ⇒ Edad al diagnóstico de la AR. Definida como la sustracción: fecha de diagnóstico - fecha de nacimiento. Esta variable se analizó de manera continua y de manera categórica. Para el análisis de la variable como categórica se establecieron tres categorías de edad en función de los percentiles 25, 50 y 75 de la variable continua (< 46 años, entre 46 y 70 años y > 70 años).
- ⇒ Sexo (hombre, mujer).
- ⇒ Nacionalidad. Se recogió la nacionalidad de cada paciente y se agrupó de la siguiente forma: africana, asiática, española, resto de Europa, norteamericana, suramericana.
- ⇒ Estado civil (soltero, casado, viudo, divorciado/separado).
- ⇒ Nivel educativo. Recogido como: estudios primarios (se incluyen las siguientes situaciones: saber leer y escribir sin haber terminado ningún tipo de estudios o haber completado Educación Infantil, Educación Primaria, estudios primarios como la EGB, la Enseñanza Primaria y similares), medios (incluyendo: Estudios de Formación Profesional, Bachillerato Elemental y equivalente, Educación

Secundaria Obligatoria, Bachiller Superior o BUP, Bachillerato LOGSE, Acceso a la Universidad y similares) y superiores (incluye cualquier estudio universitario).

⇒ Categoría laboral. Recogida como: intelectual/directivo, administrativo, servicios, manual (cualificado y no cualificado).

⇒ Situación laboral. Esta variable se recogió en tres categorías: trabajador activo, jubilado y ama de casa.

⇒ Convivencia. Se determinó si el paciente vivía solo, con familia/amigos o institucionalizado.

b Variables clínicas.

⇒ Características clínicas:

- ◆ Fecha de diagnóstico de la AR.
- ◆ Fecha de inicio de la AR.
- ◆ Fechas de primera y última visita.
- ◆ Fechas de inicio e interrupción del seguimiento y la causa, tanto temporales como definitivas.
- ◆ Tabaquismo en el momento de la inclusión. Se registró como: fumador, fumador ocasional, exfumador, nunca fumador. Para el análisis de resultados se incluyeron los fumadores ocasionales como fumadores y los exfumadores como no fumadores.
- ◆ Factor reumatoide (FR) y anticuerpos anti-péptido citrulinado (anti-CCP). Recogidos de manera categórica de la siguiente forma: no, sí, sin datos.

⇒ Comorbilidades

- ◆ Se incluyeron: hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), hipercolesterolemia (HC), cardiopatía isquémica (CI), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), patología cerebrovascular (PCV), arteriopatía periférica (AP), cáncer y tipo de cáncer, depresión,

úlceras gastroduodenales (UGD), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hepatopatía y tipo, osteoporosis, fracturas y localización de estas, insuficiencia renal crónica (IRC), deterioro cognitivo y alteraciones tiroideas (tanto hipo como hipertiroidismo) (Anexo 2).

◆ Momento de la recogida

- ◇ Basales. Comorbilidades presentes en la primera visita, se recogieron con la fecha de la primera visita.
- ◇ Incidentes. Comorbilidades que aparecieron a lo largo del seguimiento, se recogieron con la fecha de su registro en la historia clínica.

⇒ Actividad de la AR

- ◆ Basal: se recogió un promedio para cada variable en los tres primeros meses desde el diagnóstico.
 - ◇ Velocidad de sedimentación globular (VSG) medida en mm/h.
 - ◇ DAS. El DAS es un índice compuesto para medir la actividad de la AR. Las medidas que incluye son: número de articulaciones dolorosas y número de articulaciones tumefactas (medidas sobre 28), la valoración de la enfermedad por parte del paciente y un dato analítico (VSG o proteína C reactiva). En nuestro centro empleamos el DAS 28-VSG.
- ◆ A lo largo del seguimiento: se recogió un promedio en los tres meses tras el inicio de cada FAME.
 - ◇ VSG medida en mm/h. Esta variable se analizó de manera continua y de manera categórica; para su análisis como variable categórica se establecieron tres categorías en función de los percentiles 25, 50 y 75 de la variable continua (0-29 mm/h, 30-59 mm/h, >60 mm/h).

⇒ Calidad de vida en el momento de la inclusión. Empleamos el Índice de Rosser (47) como medida de calidad de vida. Este índice utiliza dos dimensiones, discapacidad (comprende 7 categorías) y angustia o *distrés* (comprende 4 categorías); estas dimensiones combinadas dan 29 posibles estados de salud, cada uno con una puntuación numérica para la calidad de vida (Anexo 3). Esta variable fue analizada de dos maneras, continua y categórica. Como variable categórica se analizaron por separado la discapacidad y la angustia. La discapacidad se agrupó en tres categorías para facilitar su análisis: 0 = I-II, 1 = III-IV, 2 = V-VI-VII. De esta forma resultan las siguientes variables:

- ◆ Rosser como variable continua.
- ◆ Discapacidad medida por Rosser, categorías:
 - ◇ 0 (I-II). Ninguna discapacidad o discapacidad leve.
 - ◇ 1 (III-IV). Discapacidad social y/o laboral leve o grave.
 - ◇ 2 (V-VII). Incapacidad laboral o discapacidad social grave.
- ◆ Nivel de angustia (distrés) medido por Rosser, categorías:
 - ◇ A (ausente).
 - ◇ B (leve).
 - ◇ C (moderada).
 - ◇ D (grave).

c Características de los eventos adversos

⇒ Relación del EA con el fármaco según la definición de la OMS (26)

- ◆ Segura. EA que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento, y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por otros fármacos o sustancias. La respuesta a la supresión del fármaco debe ser plausible clínicamente. El acontecimiento debe

ser definitivo desde un punto de vista farmacológico o fenomenológico, con una nueva exposición concluyente.

- ♦ Probable. EA que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente, ni a otros fármacos o sustancias, y que al retirar el fármaco se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre una nueva exposición para asignar esta definición.
- ♦ Posible. EA que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, pero que puede ser explicado también por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.
- ♦ Improbable. EA que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias.

La relación del EA con el fármaco se estableció a criterio de la investigadora aplicando la definición de la OMS. Los casos que presentaron dudas fueron expuestos a los directores del proyecto.

⇒ Descripción del EA. Se recogieron todas las causas de EA como texto libre y también como categorías. Las categorías empleadas para agrupar los EA fueron las siguientes: Cáncer, Fallecimiento, General (incluye astenia), Gastrointestinal, Hematológica, Hepática, Cardíaca, Infección, Mareo, Mucocutánea, Otras (se incluyen en esta categoría

la suspensión por sospecha de toxicidad oftalmológica por antipalúdicos, así como la toxicidad confirmada), Pulmón, Reacción alérgica, Sistema nervioso. Con fines de realizar el análisis estadístico se eligió la causa principal del mismo a criterio de esta investigadora, consensuando con los directores del proyecto los casos dudosos.

d Tratamientos FAME utilizados durante el estudio

- ⇒ Nombre del fármaco.
- ⇒ Fecha de inicio y de fin de la prescripción: se registró independientemente de si se debió a suspensión, pérdida de seguimiento o fin de estudio.
- ⇒ Causa principal de suspensión: en caso de existir una suspensión del fármaco se recogió la causa de misma (EA, deseo del médico, deseo del paciente, mejoría, ineficacia, otras (se incluyen aquí las suspensiones por cirugía o por deseo gestacional)).
- ⇒ Tipo de fármaco: FAMEs o FAMEb.
- ⇒ Curso del fármaco: primer curso o cursos posteriores.
- ⇒ Número de fármacos empleados simultáneamente: monoterapia (uno solo) o terapia combinada (≥ 2 FAME).
- ⇒ Tipo de combinaciones. Dado que el número de combinaciones posibles de los distintos FAME es elevado se agruparon las posibles combinaciones en una variable con seis categorías: monoterapia FAMEs (Mono FAMEs), terapia combinada FAMEs (Combi FAMEs), monoterapia anti-TNF (Mono anti-TNF), terapia combinada FAMEs con anti-TNF (Combi anti-TNF), monoterapia FAMEb no anti-TNF (Mono otro FAMEb), terapia combinada FAMEs con FAMEb no anti-TNF (Combi otro FAMEb).

e Otros Tratamientos concomitantes utilizados

- ⇒ Uso de corticoides (prednisona o equivalente). Definido como prescripción de corticoides durante al menos un mes. Se recoge por periodos (desde el inicio de cualquier FAME) y en el momento de un EA. El dato se muestra como variable dicotómica (si/no) y categorizada ordinalmente en función de la dosis media diaria prescrita durante ese periodo (0 mg; < 5 mg; 5-7,5 mg; 10-12,5 mg; 15-17,5 mg; ≥ 20 mg).
- ⇒ Uso de antiinflamatorios no esteroideos. Definido como prescripción de AINE durante más de 3 meses. Se recoge por periodos (desde el inicio de cualquier FAME) y en el momento de un EA. El dato se muestra como variable dicotómica (si/no)
- ⇒ Uso de opioides mayores. Definido como la prescripción de opioides mayores durante al menos un mes. Se recoge por periodos (desde el inicio de cualquier FAME) y en el momento de un EA. El dato se muestra como variable dicotómica (si/no).
- ⇒ Uso de opioides menores. Definido como la prescripción de opioides menores durante al menos un mes. Se recoge por periodos (desde el inicio de cualquier FAME) y en el momento de un EA. El dato se muestra como variable dicotómica (si/no).

G Análisis estadístico

1.- Estimación de tamaño muestral

Basado en el estudio de *Abásolo et al* (48) que estimó la incidencia de en un 12,2%, usando un alfa de dos colas y un poder del 90%, se ha estimado un tamaño muestral de 531 pacientes para niveles de confianza del 95%. Teniendo en cuenta que se trata de un estudio retrospectivo en el que puede haber datos perdidos o incompletos, se decidió ampliar el tamaño muestral aproximadamente un 30% (n = 690). Dado que en el Servicio

de Reumatología del HCSC se atienden alrededor de 100 AR de inicio al año, se realizó una previsión aproximada de unos 800 pacientes.

2.- Análisis descriptivo

Se ha utilizado la distribución de frecuencias en variables cualitativas, y la media y desviación estándar (DE) o mediana y percentiles en variables cuantitativas en función de la normalidad de su distribución.

Se realizó una descripción de las características sociodemográficas y clínicas, así como de los tratamientos basales de todos los pacientes incluidos en global, así como por sexo y edades. Para analizar las diferencias de las características sociodemográficas y clínicas por categorías de edad y por sexo, así como la comparación de variables cuantitativas se utilizaron: T test de Student y ANOVA (previa comprobación de ajuste a una distribución normal a través del test de Kolmogorov-Smirnov, en cuyo caso se aplicó la U de Mann-Whitney o la prueba de Kruskal-Wallis).

Para la comparación de variables cualitativas se utilizaron: Chi-cuadrado de Pearson o test exacto de Fisher.

Mediante la distribución de frecuencias se describió la prevalencia de los EA en general, por tipos y por causas. Además, se ha realizado una descripción detallada de las características sociodemográficas y clínicas más relevantes de los pacientes que desarrollaron EA en global y por EA moderados y severos. Para analizar las diferencias de las características sociodemográficas y clínicas por gravedad del EA, así como para la comparación de variables cuantitativas se utilizaron los siguientes test: T test de Student, ANOVA, previa comprobación de ajuste a una distribución normal a través del test de Kolmogorov-Smirnov, en cuyo caso se aplicó la U de Mann-Whitney o la prueba de Kruskal-Wallis). Para para la comparación de variables cualitativas se utilizaron la Chi-cuadrado de Pearson o test exacto de Fisher.

3.- Análisis descriptivo longitudinal

El tiempo de exposición comprende el período desde el inicio de la terapia hasta la ocurrencia de cualquiera de los siguientes puntos de corte: pérdida de seguimiento, desarrollo de la variable principal o el final del estudio.

Para estimar la tasa de incidencia (TI) de EA globales, moderados, graves y por fármacos, se utilizaron técnicas de supervivencia (permitiendo fallo múltiple), expresándose la incidencia por 100 pacientes año con su respectivo intervalo de confianza al 95% (IC 95%). Se utilizaron curvas de supervivencia de Kaplan–Meier (*failure curve*) para representar las suspensiones a lo largo del tiempo.

4.- Análisis de factores asociados

Para examinar la influencia de variables sociodemográficas, clínicas o de tratamientos en el desarrollo de EA moderados y graves, así como por causa, se emplearon técnicas de supervivencia: *long-rank* test y regresión de Cox bivariante y multivariante.

Las variables VSG, corticoides, opiáceos y AINE se analizaron cambiantes en el tiempo (*time dependent maner*).

El modelo multivariado incluyó aquellas variables que obtuvieron una p de al menos 0,1 en el análisis bivariado. Además, los modelos fueron ajustados por edad y sexo. Los resultados se expresaron como el *Hazard Ratio* (HR) o probabilidad relativa de desarrollo de EA anual con respecto a la categoría de referencia.

Para evaluar el efecto de los diferentes tratamientos FAME en el desarrollo de los EA tanto moderados como graves, se sustituyeron en los dos modelos explicativos multivariantes finales la variable tratamiento por las siguientes variables: tratamiento combinado y variables de tipo de tratamiento dicotomizadas. De esta forma se generaron para cada variable desenlace tantos modelos como categorías había en la variable tipo de tratamiento.

La suposición de riesgo proporcional se evaluó usando los residuos de Schoenfeld y los residuos escalados de Schoenfeld para todos los modelos finales obtenidos.

Todos los análisis se han realizado con el programa estadístico Stata v.13 *Special Edition–Statistics/Data Analysis*®.

Un valor de p de dos colas por debajo de 0,05 se ha considerado significación estadística.

VII RESULTADOS

A Flujo de pacientes

Se realizó una exportación inicial, según el protocolo, de los números de historia clínica de los pacientes con los diagnósticos definidos previamente, y se obtuvieron 3522 posibles pacientes. Se eliminaron los números de historia duplicados (n= 619) así como aquellos pacientes que comenzaron con su enfermedad antes del 1 de enero de 2007 según los criterios de inclusión (n= 1301). De esta manera quedaron 1602 pacientes cuyas historias se revisaron; de ellos se excluyeron finalmente 788 por no cumplir los criterios de inclusión. El flujo de pacientes puede observarse en la Figura 1.

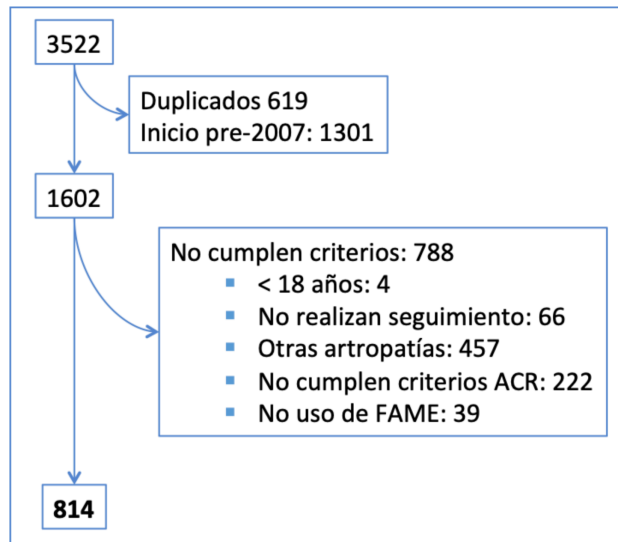


Figura 1. Flujo de pacientes.

B Análisis descriptivo de la cohorte

1.- Basal

a Características sociodemográficas

Tras la revisión inicial de historias 814 pacientes cumplían criterios de inclusión y sus historias se revisaron con detenimiento.

En la Tabla 1 se recogen las características sociodemográficas basales, globales y por categoría de edad.

	Total (n=814)		< 46 años (n=194)		46 - 70 años (n=404)		> 70 años (n=216)		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Distribución por sexos									0,001
Mujeres	631	77,52	166	85,57	314	77,72	151	69,91	
Hombres	183	22,48	28	14,43	90	22,28	65	30,09	
Estado civil (n=562)									0,000
Casado	356	63,35	82	57,34	193	67,96	81	60,00	
Separado/divorciado	52	9,25	16	11,19	35	12,32	1	0,74	
Soltero	86	15,30	44	30,77	33	11,62	9	6,67	
Viudo	68	12,10	1	0,70	23	8,10	44	32,59	
Nacionalidad									0,000
Africana	4	0,49	2	1,03	2	0,50	0	0	
Asiática	5	0,61	4	2,06	1	0,25	0	0	
Española	633	77,76	98	50,52	322	79,70	213	98,61	
Europea	21	2,58	10	5,15	11	2,72	0	0	
Norteamericana	1	0,12	1	0,52	0	0	0	0	
Suramericana	150	18,43	79	40,72	68	16,83	3	1,39	
Nivel de estudios (n=494)									0,000
Primarios	217	43,93	18	13,53	115	44,92	84	80	
Medios	158	31,98	64	48,12	82	32,03	12	11,43	
Superiores	119	24,09	51	38,35	59	23,05	9	8,57	
Categoría laboral (n=424)									0,223
Manual	185	43,63	54	40,30	99	42,67	32	55,17	
Administrativo	66	15,57	19	14,18	41	17,67	6	10,34	
Servicios	109	25,71	33	24,63	62	26,72	14	24,14	
Intelectual/directivo	64	15,09	28	20,90	30	12,93	6	10,34	
Situación laboral									0,000
Activo	424	52,09	185	95,36	236	58,42	3	1,39	
Ama de casa	174	21,38	9	4,64	76	18,81	89	41,20	
Jubilado	216	26,54	0	0	92	22,77	124	57,41	
Convivencia (n=598)									0,020
Familia/compañeros	511	85,45	137	91,95	249	85,27	125	79,62	
Institucionalizado	5	0,84	0	0	2	0,68	3	1,91	
Solo	82	13,71	12	8,05	41	14,04	29	18,47	

Tabla 1. Características socio demográficas basales globales y por categoría de edad.

⇒ Global

Del total de los pacientes incluidos, el seguimiento medio fue de $4,7 \pm 2,5$ años con una edad media al diagnóstico de 57,53 ($\pm 15,50$ años). Más de tres cuartas partes de los

pacientes fueron mujeres (77,52%), mayoría estaban casados (63,35%), tenían estudios primarios (43,93%) y realizaban trabajos manuales (43,93%).

La nacionalidad predominante en la población de estudio fue la española (77,76%) seguida de la suramericana (18,43%). Más de la mitad de los pacientes se encontraban en situación laboral activa (52,09%) y la mayoría vivía acompañado (85,45%).

Algunas de las variables sociodemográficas no fue posible recogerlas enteramente por no estar completas en la historia clínica generando un porcentaje de datos perdidos en cada una, como podemos ver en la Tabla 1. Por ejemplo, este porcentaje fue de un 30,96% en el estado civil y de un 47,91% en la categoría laboral.

⇒ Categorías de edad

Si analizamos las características sociodemográficas en función de los distintos grupos de edad, podemos apreciar que se mantiene la distribución por sexos a favor del femenino, aunque esta diferencia fue ligeramente más marcada en los pacientes menores de 46 años (85,57%) que en los mayores de 70 años (69,91%).

La nacionalidad predominante fue, de nuevo, la española, pero entre los pacientes menores de 46 años se aproxima mucho la nacionalidad suramericana (española 50,52%, sudamericana 40,72%).

Respecto al nivel de estudios, la principal diferencia radicó en el porcentaje de pacientes con estudios primarios. Este porcentaje fue superior en los pacientes con edades comprendidas entre los 46 y 70 años (44,92%) y en mayores de 70 años (80%) que en los menores de 46 años (13,53%).

Se observaron también diferencias esperables en cuanto a la situación laboral, puesto que al incrementarse la edad de los pacientes disminuyó el porcentaje de ellos en situación laboral activa (menores de 46 años 95,36%, entre 46 y 70 años 58,42% y mayores de 70 años 1,39%).

⇒ Sexo

Respecto a las diferencias más llamativas en las características sociodemográficas por sexo, la edad media de inicio de la enfermedad fue menor en mujeres que en hombres ($56,45 \pm 15,61$ vs $61,27 \pm 14,56$; $p=0,002$). Además, se aprecian marcadas diferencias en cuanto a la situación laboral de ambos grupos; en mujeres: activas 53,72%, amas de casa 27,58% y jubiladas 18,70%; mientras que en varones el 46,45% estaba en situación activa y el 53,55% jubilado, ninguno ejercía como ama de casa. En el resto de las variables sociodemográficas no se encontraron diferencias entre ambos sexos.

b Características clínicas

La Tabla 2 recoge las características clínicas basales del total de los pacientes, así como por categoría de edad.

⇒ Global

El 72,85% de los pacientes fue diagnosticado en primera visita. Se registró un mayor porcentaje de pacientes que nunca había fumado (62,31%) respecto a fumadores activos o exfumadores. Aproximadamente la mitad de los pacientes presentaban una AR seropositiva (55,31% FR positivo, 44,12% anti-CCP positivo).

En cuanto a la actividad de la enfermedad al diagnóstico, la mediana de VSG fue de 42,62 mm/h ($\pm 28,14$) y el DAS 28-VSG medio de $5,26 \pm 1,44$.

Respecto a la medición de la calidad de vida mediante el índice de Rosser al diagnóstico, se obtuvo una media de $0,97 \pm 0,04$. Analizando individualmente los componentes del Rosser, la mayoría de los pacientes tenía una categoría de discapacidad entre I y II (61,62%) al diagnóstico y un nivel de angustia B (56,18%).

Tampoco fue posible recoger enteramente todas las variables clínicas generando un porcentaje de datos perdidos en cada una como se puede observar en la Tabla 2, aunque los datos obtenidos fueron más completos que lo sucedido con las variables sociodemográficas.

	Total (n=814)		< 46 años (n=194)		46-70 años (n=404)		> 70 años (n=216)		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Diagnóstico en 1ª visita	593	72,85	130	67,01	298	73,76	165	76,39	0,087
Tabaco (n=719)									0,000
Fumador activo	121	16,83	32	18,60	82	22,97	7	3,68	
Exfumador	150	20,86	21	12,21	86	24,09	43	22,63	
Nunca fumador	448	62,31	119	69,19	189	52,94	140	73,68	
FR (n=810)									0,004
Positivo	448	55,31	126	65,28	216	53,60	106	49,53	
Negativo	362	44,69	67	34,72	187	46,40	108	50,47	
Anti-CCP (n=782)									0,000
Positivo	345	44,12	106	56,38	180	46,63	59	28,37	
Negativo	437	55,88	82	43,62	206	53,37	149	71,63	
VSG mm/h ± DE (n=749)	42,62 ± 28,14		35,57 ± 26,93		38,65 ± 24,58		55,78 ± 30,92		0,001
DAS28-VSG ± DE (n=139)	5,26 ± 1,44		4,92 ± 1,48		5,25 ± 1,50		5,59 ± 1,18		0,301
Categoría discapacidad (Rosser) (n=753)									0,000
0 = I-II	464	61,62	120	70,59	248	65,61	96	46,83	
1 = III-IV	259	34,40	47	27,65	121	32,01	91	44,39	
2 = V-VI-VII	30	3,98	3	1,76	9	2,38	18	8,78	
Nivel de distrés (Rosser) (n=753)									0,000
A	83	11,02	25	14,71	50	13,23	8	3,90	
B	423	56,18	92	54,12	221	58,47	110	53,66	
C	233	30,94	49	28,82	105	27,78	79	38,54	
D	14	1,86	4	2,35	2	0,53	8	3,90	

Tabla 2. Características clínicas basales globales y por categoría de edad.

⇒ Categorías de edad

Respecto a las principales diferencias en las características clínicas de los pacientes por categoría de edad, el porcentaje de pacientes diagnosticados en primera visita fue ligeramente inferior en los menores de 46 años (67,1% frente a 73,76% entre los 46 y los 70 y 76,39% en mayores de 70 años). Es reseñable también el menor porcentaje de pacientes con anti-CCP positivo entre los mayores de 70 años (28,37%), así como la presencia de una VSG superior al diagnóstico en este grupo (55,78 mm/h ± 30,92). No se registraron diferencias destacables en cuanto al DAS 28-VSG al diagnóstico ni en calidad

de vida medida mediante Rosser (menores de 46 años: $0,97 \pm 0,05$; entre los 46 y los 70 años: $0,98 \pm 0,02$; mayores de 70 años: $0,96 \pm 0,06$).

⇒ Sexo

En cuanto al análisis de las características clínicas de los pacientes en función del sexo, sólo llama la atención el porcentaje de nunca fumadores que fue significativamente superior en mujeres (72,12% frente a 28,83% en varones; $p=0,000$). En el resto de las variables clínicas no se encontró ninguna diferencia clínica ni estadísticamente significativa entre ambos sexos.

c Comorbilidad basal

⇒ Global

Se recogió la comorbilidad presente en el momento del diagnóstico y se presenta en la Figura 2 tanto de forma global como por categoría de edad. Podemos observar que tanto la HTA como la HC son las patologías más prevalentes al ser detectadas en más de un tercio de los pacientes (34,64% y 30,84% respectivamente).

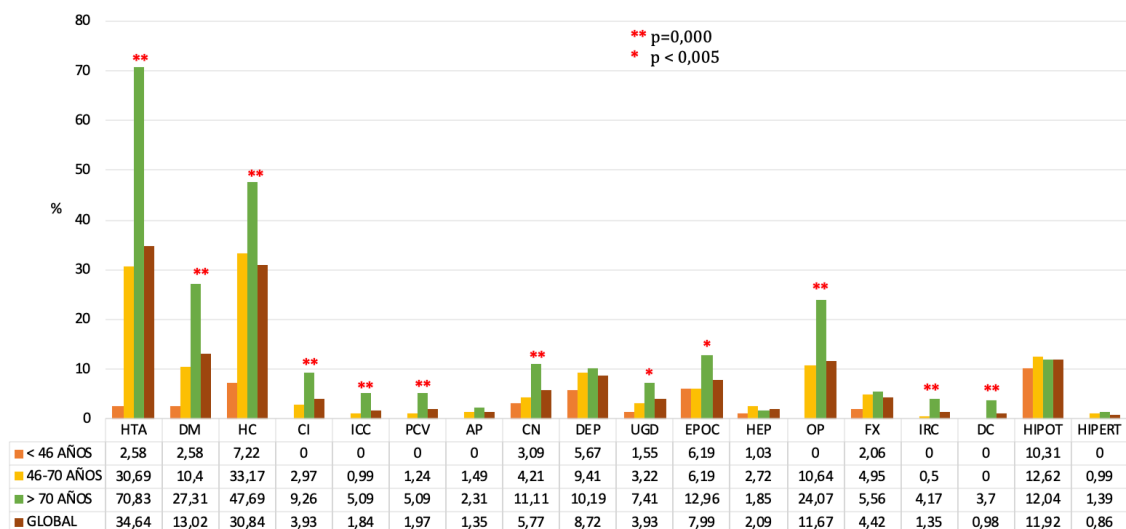


Figura 2. Comorbilidad basal global y por categorías de edad.

Otras comorbilidades relevantes presentes en el diagnóstico son la DM en un 13,02% de los pacientes, el hipotiroidismo (11,92%) y la osteoporosis (11,67%).

Se muestran por separado las causas de hepatopatía, Figura 3, y podemos observar que más del 40% globalmente se deben a esteatosis o a causa vírica (11,76% hepatitis B y 35,29% hepatitis C).

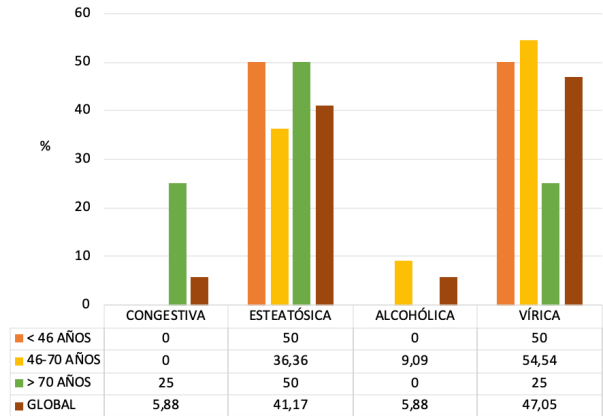


Figura 3. Hepatopatía basal global y por categorías de edad.

Se registraron también los antecedentes personales de fractura y se muestran en la Figura 4, de manera global las fracturas más prevalentes fueron las vertebrales (25,02%) seguidas de las de tibia y peroné (16,68%).

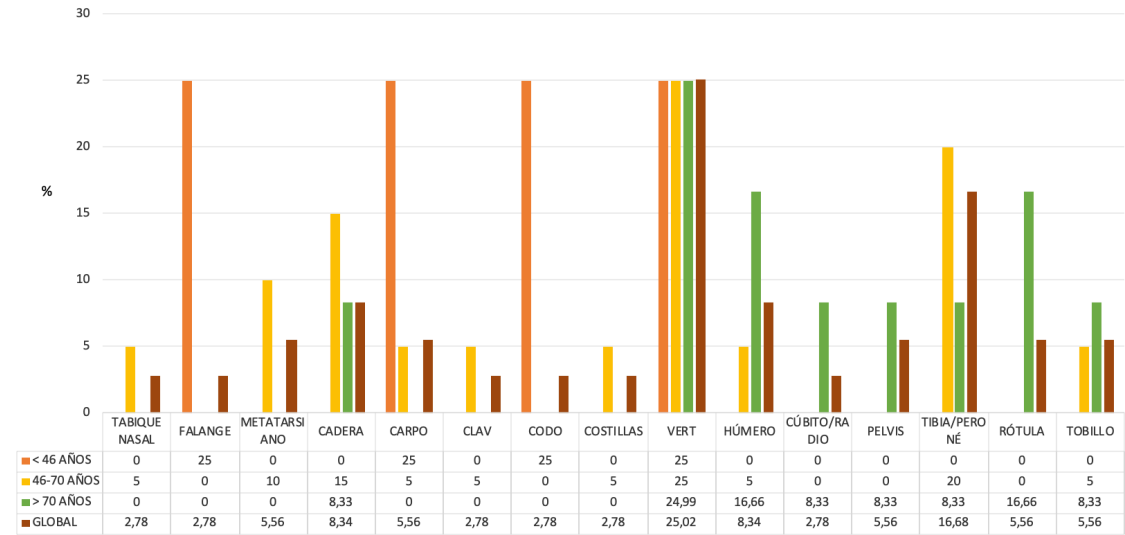


Figura 4. Fracturas basales en global y por categorías de edad. * CLAV: clavícula, VERT: vértebras.

En la Figura 5 se exponen los antecedentes tumorales presentes en el momento del diagnóstico, y podemos ver que globalmente el cáncer de mama es el más prevalente (21,28%) seguido del cáncer de próstata (14,90%).

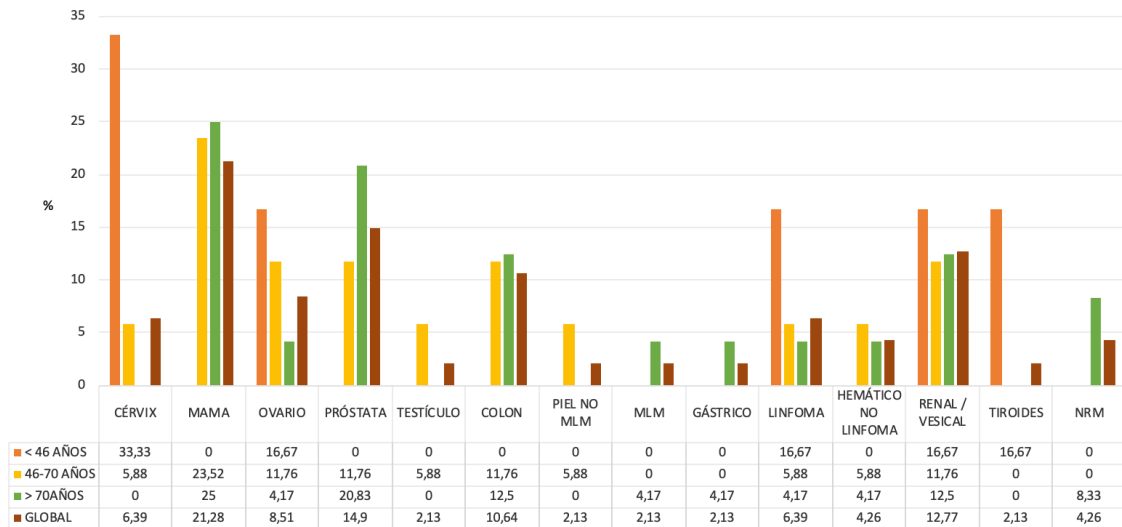


Figura 5. Tipo de cáncer basal en global y por categorías de edad. * MLM: melanoma, NRM: neurinoma.

⇒ Categorías de edad

Cuando analizamos estas comorbilidades por categoría de edad podemos apreciar una baja prevalencia de todas ellas en la franja de edad por debajo de los 46 años, donde la más frecuente es el hipotiroidismo presente en el 10,31% de los pacientes. Sin embargo, se objetiva un incremento progresivo de las mismas con la edad, especialmente en los pacientes con edades superiores a los 70 años. En este grupo tanto la HTA como la HC siguen siendo las comorbilidades más prevalentes, pero en un porcentaje muy superior, 70,83% la HTA y 47,69% la HC ($p=0,000$).

Al analizar las causas de hepatopatía por categoría de edad, se observó que las principales causas son la esteatósica y el virus de hepatitis C en menores de 46 años (50% cada una) y en mayores de 70 años (50% esteatósica, 25% congestiva y 25% virus de hepatitis C). Sin embargo, en los pacientes con edades comprendidas entre los 46 y los 70 años, aunque éstas siguen siendo las más prevalentes (36,36% cada una), están presentes otras causas como la alcohólica (9,09%) y el virus de hepatitis B (18,18%).

En cuanto al análisis de las fracturas presentes en el diagnóstico por categoría de edad, los menores de 46 años presentaron principalmente fracturas en miembros superiores (falange 25%, carpo 25%, codo 25%) y vértebras (25%). Los pacientes con edades comprendidas entre los 46 y los 70 años presentaron fracturas sobre todo en vértebras (25%), tibia/peroné (20%) y cadera (15%). Los pacientes mayores de 70 años tuvieron un mayor número de fracturas en una amplia diversidad de localizaciones siendo las más prevalentes las de vértebras (24,99%), tibia/peroné (8,33%) y cadera (8,33%).

Como podemos ver en la Figura 5, la prevalencia de cáncer en el momento del diagnóstico varía según la categoría de edad analizada, de tal manera que en los pacientes menores de 46 años el cáncer más frecuente es el de cérvix (33,33%) mientras que entre los 46 y los 70 años (23,52%) y en mayores de 70 años es el de mama (25%) al igual que en el total de la cohorte.

⇒ Sexo

Se registraron también diferencias entre sexos en cuanto a la comorbilidad basal. En varones fueron más frecuentes, de manera estadísticamente significativa, la HTA (42,08% frente al 32,49%, $p=0,016$), la DM (18,03% frente al 11,57%, $p=0,022$), la HC (38,80% frente al 28,53, $p=0,008$), la cardiopatía isquémica (8,74% frente a 2,54%, $p=0,001$), la arteriopatía periférica (3,83% frente al 0,63, $p=0,004$) y la úlcera gástrica (8,20% frente al 2,69%, $p=0,002$).

En mujeres fueron más prevalentes la depresión (9,83% frente al 4,92%, $p=0,038$), la osteoporosis (13,79% frente al 4,37%, $p=0,000$) y el hipotiroidismo (14,74% frente al 2,19%, $p=0,000$). En el resto de las comorbilidades no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

En cuanto a las causas de hepatopatía presentes en el diagnóstico según el sexo, los varones presentaron principalmente hepatopatía esteatósica (75%) y por virus de hepatitis C (25%); mientras que las mujeres presentaron más hepatopatía vírica (33,33% virus de hepatitis C; 16,67% virus de hepatitis B).

Respecto a la presencia de fracturas basalmente en función del sexo, las mujeres presentaban principalmente fracturas vertebrales (29,60%) y de tibia y peroné (18,50%). La fractura más prevalente en varones fue la de cadera (22,22%).

Por último, se registraron diferencias esperables en cuanto a la prevalencia de cáncer según el sexo del paciente. En mujeres los cánceres más prevalentes al inicio de la enfermedad fueron el de mama (32,27%) seguido del cáncer de ovario (12,91%). Sin embargo, en varones fueron fundamentalmente próstata (43,75%) y renal/vesical (25%).

2.- A lo largo del seguimiento

a Comorbilidad incidente

Se recogió la comorbilidad a lo largo del seguimiento, los resultados se presentan en la Figura 6 globalmente y por categoría de edad.

⇒ Global

La comorbilidad incidente a nivel global más frecuente fue la HC (20,02%) seguida de la osteoporosis (10,20%). Otras comorbilidades incidentes destacables fueron la aparición de fractura (9,71%) y el desarrollo de DM (8,35%).

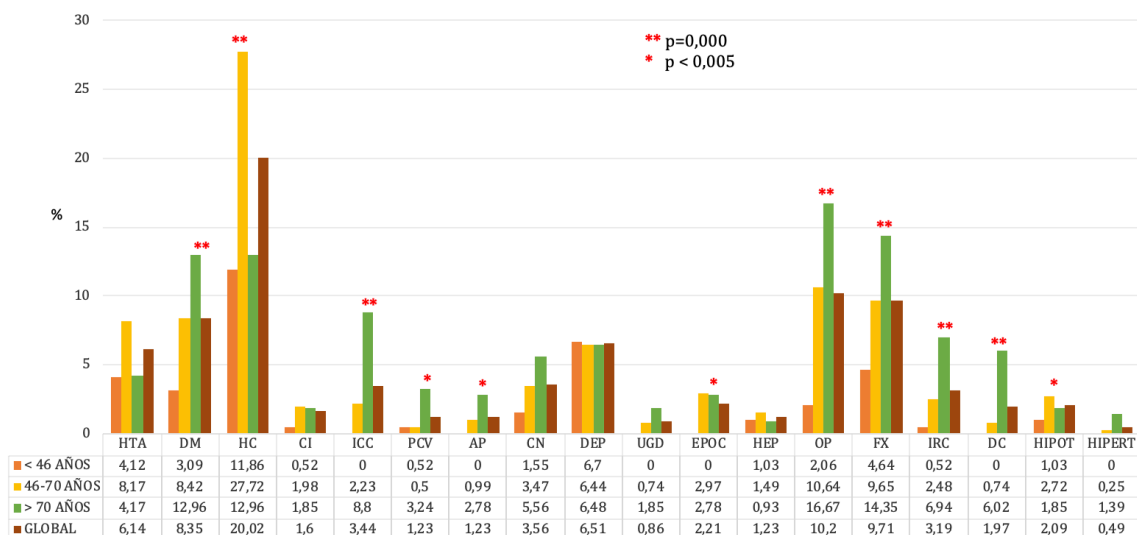


Figura 6. Comorbilidad incidente global y por categorías de edad.

Se presentan también los datos en cuanto a tipos de hepatopatía incidente en la figura 7. De manera global, la principal causa registrada fue la esteatosis (60%) seguida del virus de la hepatitis C y hepatopatía no filiada (20% cada una).

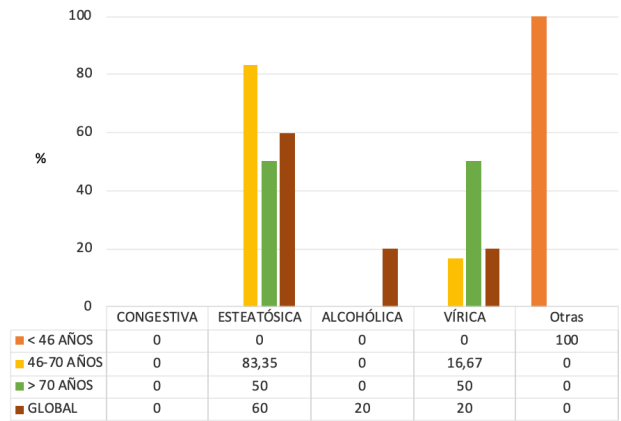


Figura 7. Hepatopatía incidente global y por categorías de edad.

Las fracturas incidentes se presentan en la Figura 8, y podemos ver que, globalmente, las principales fracturas a lo largo del seguimiento se localizaron en vértebras (31,75%) y metatarsianos (13,97%).

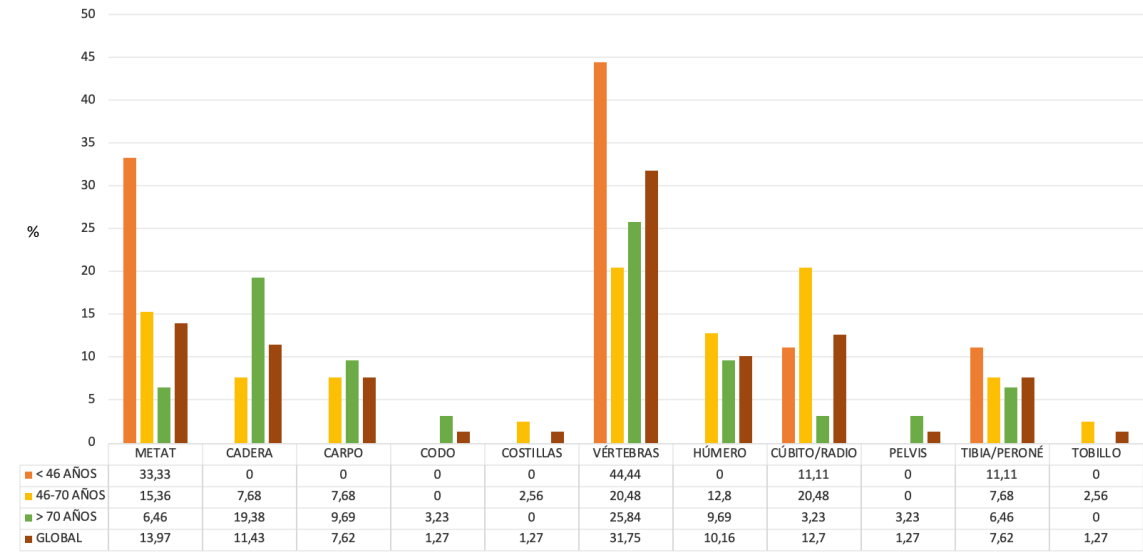


Figura 8. Fracturas incidentes global y por categorías de edad. * METAT: metatarsiano.

En la Figura 9 se muestran los resultados de la patología tumoral incidente en el total de la cohorte, y podemos observar que las principales causas de cáncer a lo largo del seguimiento fueron el cáncer de mama (23,31%) seguido del cáncer de colon (16,65%).



Figura 9. Tipo de cáncer incidente global y por categorías de edad. * MLM: melanoma.

⇒ Categorías de edad

Como se ve en la Figura 6, el desarrollo de HC fue mucho más marcado en los pacientes con edades comprendidas entre los 46 y los 70 años (27,72%) que en el resto (11,86% en menores de 46 años y 12,96% en mayores de 70 años) de manera estadísticamente significativa ($p=0,000$).

El grupo de pacientes mayores de 70 años desarrolló un mayor número de comorbilidades a lo largo del seguimiento entre las que destacan DM (12,96% frente a 3,09% en menores de 46 años y 8,42% entre los 46 y los 70 años), insuficiencia cardíaca congestiva (8,8% frente a 0 en menores de 46 años y 2,23% entre 46 y 70 años), osteoporosis (16,67% frente a 2,06% en menores de 46 años y 10,64% entre los 46 y los 70 años), fracturas (14,35%, frente a 4,64% en menores de 46 años y 9,65% entre los 46 y los 70 años), insuficiencia renal crónica (6,94% frente a 0,52% en menores de 46 años y 2,48% entre los 46 y los 70 años) y demencia (6,02% frente a 0 en menores de 46 años

y 0,74% entre los 46 y los 70 años), todas ellas de manera estadísticamente significativa ($p=0,000$).

La Figura 7 muestra las causas de hepatopatía también por categoría de edad y, a diferencia de lo sucedido en otras categorías, en pacientes menores de 46 años la principal causa fue la hepatopatía de causa desconocida. Entre los 46 y los 70 años, así como en mayores de 70 años, fue de nuevo la esteatósica (83,35% y 50% respectivamente) seguida de la producida por el virus de la hepatitis B (16,67% entre los 46 y los 70 años; 50% en >70 años).

Respecto a las fracturas incidentes según la categoría de edad (Figura 8), en pacientes menores de 46 años se repite lo sucedido en el total de los pacientes (vértebras 44,44%, metatarsianos 33,33%). En las otras dos categorías la principal localización sigue siendo la fractura vertebral (20,48% entre los 46 y los 70 años; 25,84% en mayores de 70 años) pero la segunda localización varía (cúbito/radio 20,48% entre los 46 y los 70 años; cadera 12,92% en mayores de 70 años).

En cuanto a la patología tumoral desarrollada a lo largo del seguimiento en función de la categoría de edad (Figura 9), se observan diferencias. En menores de 46 años se registraron únicamente el cáncer de cérvix (66,66%) y el de endometrio (33,33%). Sin embargo, entre los 46 y los 70 años se registraron mama (35,70%) colon y endometrio (14,28% cada uno de ellos) y en mayores de 70 años, mama, digestivo y hematológico no linfoma (18,18% cada uno).

⇒ Sexo

Se analizó la comorbilidad incidente por sexos y pudimos ver que en mujeres el desarrollo de HC fue casi el doble que en varones (22,03% frente a 13,11%; $p=0,008$) mientras que en varones la incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva (6,56% frente a 2,54%; $p=0,012$) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (4,92% frente a 1,43%, $p=0,009$) fueron significativamente superiores; sin registrarse diferencias en el resto de las comorbilidades.

Respecto a la causa principal de hepatopatía incidente en función del sexo, en varones fue la causa no filiada (100%) mientras que en mujeres fue fundamentalmente el origen esteatósico (66,66%).

En cuanto a la localización de las fracturas presentadas a lo largo del seguimiento según el sexo del paciente, en mujeres se mantiene lo observado en el total de la población (vértebras 29,40%, metatarsianos 13,23%) pero en varones hay una cierta diferencia (vértebras 45,45% y metatarsianos, carpo, cubito/radio 18,18% cada uno).

Por último, respecto a la localización de cáncer presentado a lo largo del seguimiento se registraron diferencias esperables según el sexo del paciente, en mujeres principalmente fueron el cáncer de mama (33,32%) y el de endometrio (19,04%) mientras que en varones fueron el de colon (33,3%) y el de pulmón (22,22%).

b Tratamientos recibidos

Se registraron 2388 cursos de tratamiento en los 814 pacientes incluidos. La mediana de tiempo hasta el primer curso de tratamiento fue de 21 [0-43] días. En la Tabla 3 se describen estos cursos de forma global y por categoría de edad. El fármaco más empleado fue el MTX oral (52,64%) seguido de los antipalúdicos (20,65% CQ y 20,44% HCQ). La terapia combinada se empleó en un 40,08% (doble terapia 31,87%; triple terapia o más 8,25%) y un 13,65% de los cursos de tratamiento fue con biológicos tanto en monoterapia como en combinación. En cuanto a la manera de emplear los FAME, lo más frecuente fue la monoterapia de FAMEs (57,45%) seguido de la terapia combinada de FAMEs (28,89%).

En los pacientes menores de 46 años el uso de la terapia combinada fue del 51,56% (doble terapia 37,39%, triple terapia o más 14,16%), mientras que en los pacientes con edades entre los 46 y los 70 años descendió al 40% (32,82% doble terapia, 7,27% triple terapia o más) y aún más en los mayores de 70 años, 22,54% (doble terapia 20,79%, triple terapia o más 1,75%). La frecuencia de utilización de FAME biológicos (FAMEb) fue ligeramente inferior en los pacientes mayores de 70 años (8,1%) respecto al resto de categorías (16,71% en <46 años y 13,96% entre los 46 y los 70 años).

	Global (n=2388)		< 46 años (n=706)		46 - 70 años (n=1225)		> 70 años (n=457)		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Número de FAME									0,000
1	814	34,09	194	27,48	404	32,98	216	47,26	
2	532	22,28	146	20,68	274	22,37	112	24,51	
3	367	15,37	117	16,57	191	15,59	59	12,91	
>3	675	28,26	249	35,27	356	29,06	70	15,32	
Terapia combinada									0,000
No	1431	59,92	342	48,44	735	60,00	354	77,46	
Sí	957	40,08	364	51,56	490	40,00	103	22,54	
Fármacos sintéticos									0,000
CQ	493	20,65	200	28,33	231	18,86	62	13,57	
HCQ	488	20,44	176	24,93	229	18,69	83	18,16	
LEF	441	18,47	150	21,25	223	18,20	68	14,88	
MTX	1257	52,64	342	48,44	676	55,18	239	52,30	
MTX SC	206	8,63	91	12,89	84	6,86	31	6,78	
ORO	123	5,15	27	3,82	74	6,04	22	4,81	
SSZ	202	8,46	77	10,91	107	8,73	18	3,94	
AZA	26	1,09	3	0,43	15	1,22	8	1,75	
Fármacos biológicos									0,000
ABA	20	0,84	7	0,99	9	0,74	4	0,88	
ADA	77	3,22	28	3,97	45	3,67	4	0,88	
CERTO	43	1,80	20	2,83	20	1,63	3	0,66	
ETN	85	3,56	24	3,40	56	4,57	5	1,09	
GOLI	14	0,59	4	0,57	10	0,82	0	0	
INF	15	0,63	4	0,57	7	0,57	4	0,88	
RTX	53	2,22	19	2,69	17	1,39	17	3,72	
TOCI	19	0,80	12	1,70	7	0,57	0	0	
Tipo de fármaco									0,000
No biológico	2062	86,35	588	83,29	1054	86,04	420	91,90	
Anti-TNF	234	9,80	80	11,33	138	11,27	16	3,50	
Otros biológicos	92	3,85	38	5,38	33	2,69	21	4,60	
Tipo de combinación									0,000
Mono FAMEs	1372	57,45	331	46,88	701	57,22	340	74,40	
Combi FAMEs	690	28,89	257	36,40	353	28,82	80	17,51	
Mono anti-TNF	35	1,47	6	0,85	22	1,80	7	1,53	
Combi anti-TNF	199	8,33	74	10,48	116	9,47	9	1,97	
Mono otro FAMEb	24	1,01	5	0,71	12	0,98	7	1,53	
Combi otro FAMEb	68	2,85	33	4,67	21	1,71	14	3,06	

Tabla 3. Descripción de los cursos de tratamiento global y por categoría de edad.

No se registraron diferencias por sexos en ninguna de las variables de tratamiento.

Se llevó a cabo un análisis de las combinaciones de fármacos más frecuentemente empleadas y su resultado se presenta de manera global en la Figura 10. El FAMES más empleado en monoterapia fue el MTX (49,34%) y el FAMEb el ETN (22,03%); respecto a la terapia combinada, en doble terapia la combinación de FAMES preferida fue MTX e HCQ (24,27%) y la de FAMES con FAMEb MTX y ADA (13,61%), en cuanto a la triple terapia, en sintéticos lo preferido fue MTX con HCQ y LEF (14,47%) y en FAMES con FAMEb MTX con LEF y ETN (6,67%).

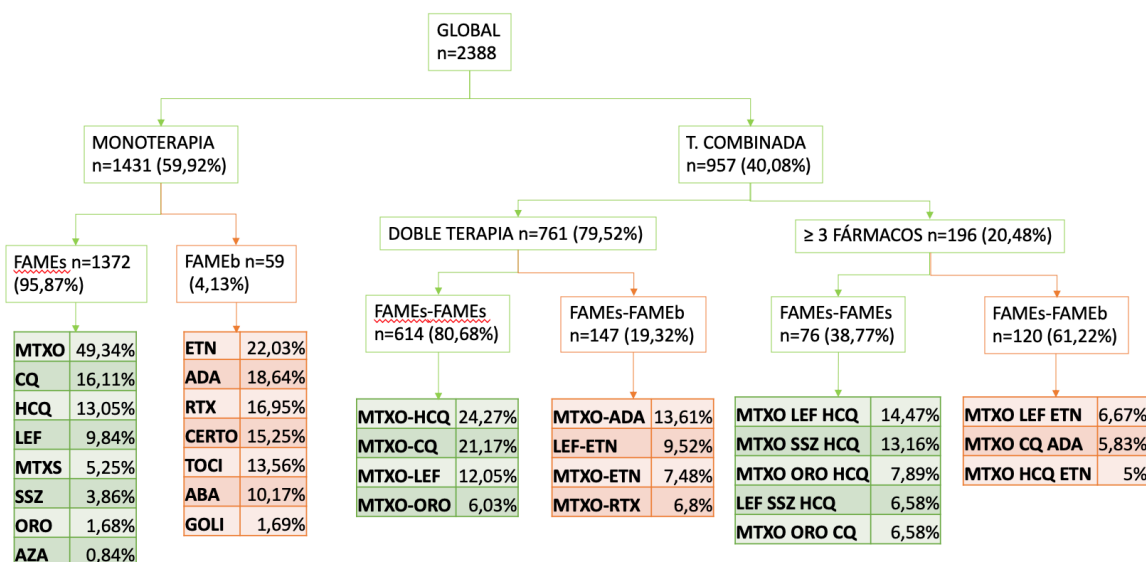


Figura 10. Combinaciones de fármacos global.

Este mismo análisis se repitió por curso de tratamiento, en la Figura 11 podemos verlo para el primer curso de tratamiento. Durante el primer curso lo más frecuentemente empleado fue la monoterapia (92,75%) y, dentro de esta, la monoterapia con FAMES especialmente el MTX (56,06%); se registraron cuatro casos de monoterapia con FAMEb. Respecto a la terapia combinada en el primer curso de tratamiento, su uso fue muy bajo (7,25%) y se hizo fundamentalmente a expensas de doble terapia, en algún caso triple terapia. Prácticamente siempre que se empleó fue con FAMES (98,3%); se registró un único caso de combinación FAMES y FAMEb en el primer curso de tratamiento.

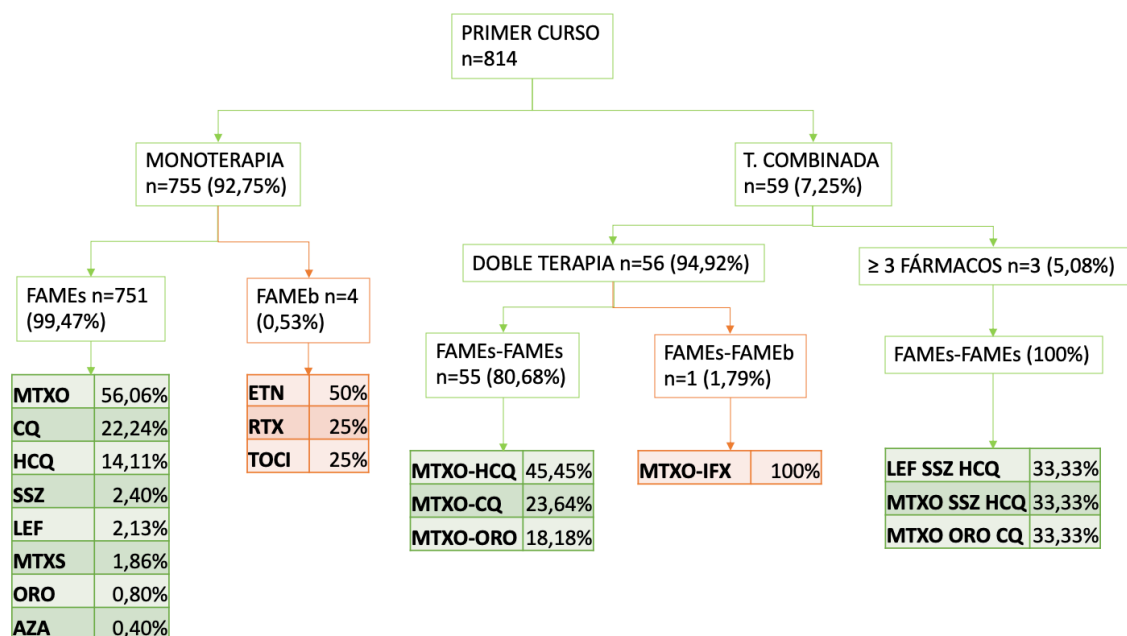


Figura 11. Combinaciones de fármacos en el primer curso de tratamiento.

La Figura 12 muestra el análisis para posteriores cursos de tratamiento, el FAMEs más empleado en monoterapia fue también el MTX, pero hubo diferencias en el FAMEb (ETN y ADA, 20% ambos). La terapia combinada se empleó con una mayor frecuencia (57,05%), especialmente la doble terapia (78,51%). En doble terapia se combinaron fundamentalmente FAMEs con MTX-HCQ como la combinación más empleada (22,18%); dentro de la doble terapia con biológico se usó con mayor frecuencia MTX-ADA (13,70%). En cuanto a la triple terapia, lo más frecuente fue una combinación con FAMEb (62,18%) siendo lo más usado MTX-LEF-ETN (6,67%); cuando se optó por una triple terapia con FAMEs lo más empleado fue MTX-LEF-HCQ (15,07%).

Se recogieron también los tratamientos concomitantes empleados, en el 83,75% de los cursos de tratamiento se asociaron corticoides con una dosis media de 1,20 ($\pm$ 0,77) mg. En el 36,06% de los cursos de tratamiento se registró el uso concomitante de antiinflamatorios no esteroideos mientras que el de opioides fue muy inferior (opioides menores 6,74% de los cursos; opioides mayores 5,65% de los cursos).

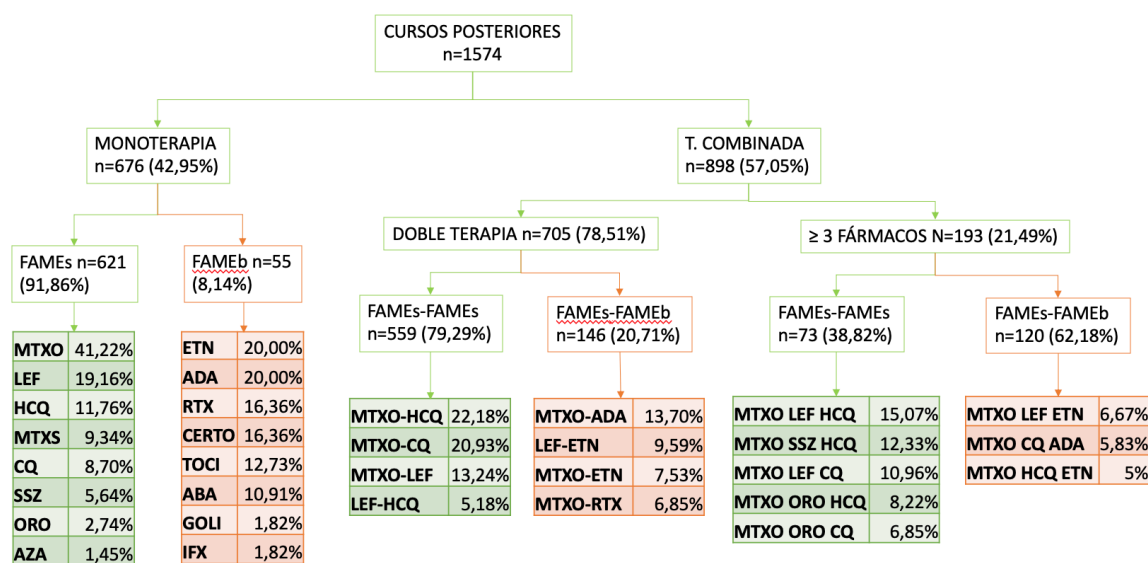


Figura 12. Combinaciones de fármacos en cursos posteriores de tratamiento.

c Pérdidas de seguimiento

A lo largo del seguimiento se registraron 284 pérdidas de seguimiento (34,89%): 175 por causa desconocida (21,50%), 48 por cambio de domicilio (5,90%), 29 por fallecimiento (3,56%), 26 por viaje largo o definitivo a su país de origen (3,19%) y 6 por miedo al tratamiento (0,74%).

De las 29 pérdidas de seguimiento por fallecimiento (3,56%), 16 eran mujeres (55,17%) y 13 varones (44,83%). Ninguno de los fallecimientos ocurrió en pacientes menores de 46 años, 8 (27,59%) en pacientes entre los 46 y los 70 años y 21 (72,41%) en pacientes mayores de 70 años.

C Análisis descriptivo de suspensiones

Se registraron 1094 suspensiones de los 2388 cursos de tratamiento en 533 pacientes; de ellas 584 fueron por EA en 361 pacientes, 150 por ineficacia en 110 pacientes, 124 por decisión del médico en 102 pacientes, 66 por mejoría en 61 pacientes, 116 por decisión del paciente en 103 pacientes y 54 por otras causas en 51 pacientes.

La incidencia de suspensión fue de 29,52 [27,82-31,32] por 100 pacientes/año. Esta incidencia fue superior en mujeres en comparación con varones y en pacientes menores

de 46 años en comparación con el resto (ver Tabla 4). La causa de suspensión con mayor tasa de incidencia fue el EA (15,76 [14,53-17,09]), tres veces más que el resto.

	Personas/año	N	TI (100 personas/año)	IC 95%
Total	3706,14	1094	29,52	27,82-31,32
Mujer	2976,78	900	30,23	28,32-32,28
Hombre	729,36	194	26,60	23,11-30,62
Edad al diagnóstico				
< 46 años	908,37	319	35,12	31,47-39,19
46-70 años	1963,68	541	27,55	25,32-29,97
> 70 años	834,09	234	28,05	24,68-31,89
Causa de suspensión				
Evento adverso	3706,14	584	15,76	14,53-17,09
Ineficacia	3706,14	150	4,05	3,45-4,75
Decisión del médico	3706,14	124	3,35	2,81-3,99
Decisión del paciente	3706,14	116	3,13	2,61-3,76
Mejoría	3706,14	66	1,78	1,40-2,27
Otras	3706,14	54	1,46	1,12-1,90

Tabla 4. Incidencias de suspensión global, por edad, sexo y causa de suspensión.

En la Tabla 5 se presentan las tasas crudas de suspensión en función del tratamiento, y podemos ver que la tasa de FAMEb es casi el doble que la de FAMEs (49,66 [43,11-57,20] frente a 27,17 [25,46-29,01]), sin grandes diferencias entre los tipos de FAMEb (anti-TNF u otros biológicos). Respecto a la incidencia de suspensión según las combinaciones de fármacos, esta fue más del doble en la terapia combinada en comparación con la monoterapia (doble terapia 45,20 [41,14-49,67], monoterapia 19,99 [18,33-21,80]) y mucho más cuando la combinación fue de tres o más fármacos (78,19 [66,62-91,76]). En cuanto a las suspensiones en función del curso de tratamiento fueron casi el doble en cursos posteriores en comparación con el primero (37,70 [35,13-40,46] frente a 19,50 [17,50-21,74]).

Además, se muestran las tasas de suspensión para cada FAME individualmente, destacan por ser más elevadas dentro de los FAMEs las sales de oro (64,34 [52,21-79,29]) y la SSZ

(56,14 [47,14-66,85]) y entre los FAMEb el ABA (86,76 [48,05-156,66]) y el CERTO (79,72 [53,87-117,98]).

		Personas/año	N	TI	IC95%
Uso de biológico	No	3319,50	902	27,17	25,46-29,01
	Si	386,64	192	49,66	43,11-57,20
	- Anti-TNF	295,10	144	48,80	41,44-57,46
	- Otros	91,54	48	52,44	39,52-69,58
Terapia combinada	Monoterapia	2556,41	511	19,99	18,33-21,80
	Combinado	1149,73	583	50,71	46,75-55,00
Número de FAME	1	2556,41	511	19,99	18,33-21,80
	2	957,88	433	45,20	41,14-49,67
	≥3	191,85	150	78,19	66,62-91,76
Curso de tratamiento	Primero	1666,32	325	19,50	17,50-21,74
	Siguientes	2039,82	769	37,70	35,13-40,46
FAMEs	CQ	684,53	268	39,15	34,73-44,13
	HCQ	626,88	239	38,13	33,59-43,28
	LEF	482,83	237	49,09	43,22-55,75
	MTX	2234,58	578	25,87	23,84-28,06
	MTX SC	242,69	108	44,50	36,85-53,74
	ORO	136,77	88	64,34	52,21-79,29
	SSZ	224,45	126	56,14	47,14-66,85
	AZA	37,61	8	21,27	10,64-42,54
FAMEb	ABA	12,68	11	86,76	48,05-156,66
	ADA	123,95	46	37,11	27,80-49,55
	CERTO	31,36	25	79,72	53,87-117,98
	ETN	101,30	51	50,34	38,26-66,24
	GOLI	14,77	10	67,69	36,42-125,80
	INF	23,72	12	50,59	28,73-89,08
	RITU	62,30	25	40,13	27,12-59,39
	TOCI	16,56	12	72,45	41,14-127,57

Tabla 5. Incidencias de suspensión en función del tratamiento.

Por último, en la Figura 13 se presentan las tasas de suspensión por cada fármaco individualmente donde destaca principalmente la suspensión por otras causas (incluyen el deseo gestacional) en el MTX.

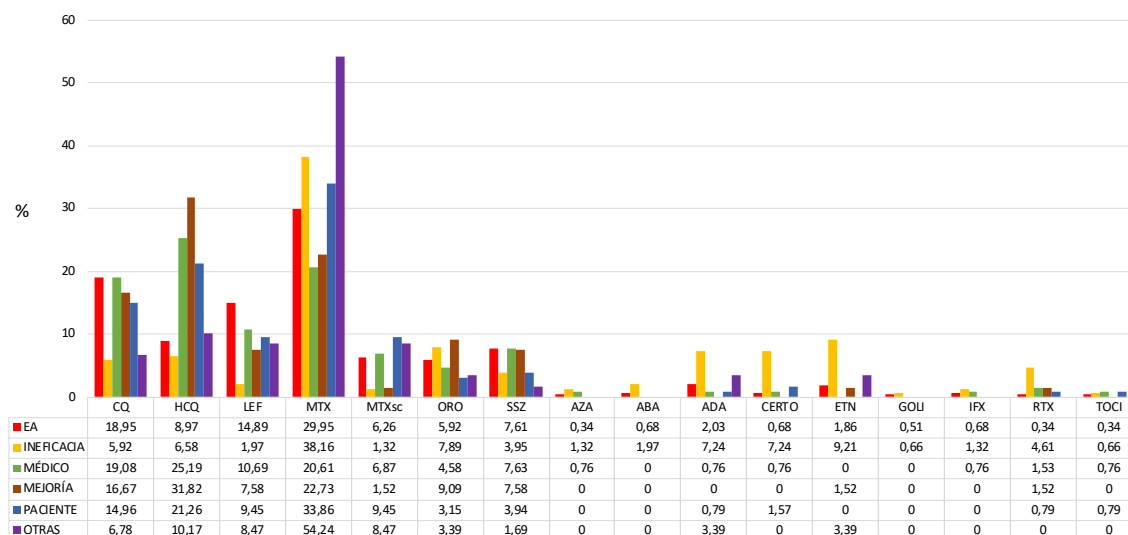


Figura 13. Causas de suspensión por fármaco.

D Análisis descriptivo de los eventos adversos

1.- Características sociodemográficas basales de los pacientes que desarrollan evento adverso

Se registraron 584 EA durante el período de seguimiento en 361 pacientes. Las características sociodemográficas de los pacientes que desarrollaron EA se presentan en la Tabla 6 de manera global y según la gravedad del EA.

a EA globales

La edad media al diagnóstico de la AR en los pacientes con cualquier EA fue de $57,01 \pm 14,64$ años con una mayoría de mujeres (83,22%). El 54,82% estaba casado y la gran mayoría era de nacionalidad española (82,02%). Un 49,27% tenía estudios primarios y un 44,25% realizaba trabajos manuales. Aproximadamente la mitad de los pacientes se encontraban laboralmente activos (49,83%) y la mayoría vivía en compañía (82,82%).

Al igual que en la cohorte global, algunas de las variables sociodemográficas no fue posible recogerlas enteramente por no estar completas en la historia clínica generando un porcentaje de datos perdidos en cada una, como podemos ver en la Tabla 6. Por ejemplo, 40,41% en la categoría laboral y de un 29,80% en el nivel de estudios.

	Globales (n=584)		Moderados (n=529; 90,58%)		Graves (n=55; 9,42%)		p
	n	%	n	%	n	%	
Edad al diagnóstico *	57,01 ± 14,64		56,10 ± 14,52		65,73 ± 12,88		0,000
Distribución por sexos							0,000
Mujeres	486	83,22	453	85,63	33	60,00	
Hombres	98	16,78	76	14,37	22	40,00	
Estado civil (n=467)							0,087
Casado	265	54,82	243	57,31	22	51,16	
Separado/divorciado	66	14,13	63	14,86	3	6,98	
Soltero	78	16,70	70	16,51	8	18,61	
Viudo	58	12,42	48	11,32	10	23,26	
Nacionalidad							0,383
Africana	2	0,34	2	0,38	0	0	
Asiática	2	0,34	2	0,38	0	0	
Española	479	82,02	429	81,10	50	90,91	
Europea	13	2,23	11	2,08	2	3,64	
Norteamericana	1	0,17	1	0,19	0	0	
Suramericana	87	14,90	84	15,88	3	5,46	
Nivel de estudios (n=410)							0,019
Primarios	202	49,27	176	47,32	26	68,42	
Medios	126	30,73	116	31,18	10	26,32	
Superiores	82	20,00	80	21,51	2	5,26	
Categoría laboral (n=348)							0,269
Manual	154	44,25	147	45,23	7	30,43	
Administrativo	55	15,81	50	15,39	5	21,74	
Servicios	104	29,89	94	28,92	10	43,48	
Intelectual/directivo	35	10,06	34	10,46	1	4,35	
Situación laboral							0,000
Activo	291	49,83	277	52,36	14	25,45	
Ama de casa	119	20,38	107	20,23	12	21,82	
Jubilado	174	29,79	145	27,41	29	52,73	
Convivencia (n=489)							0,000
Familia/compañeros	405	82,82	376	85,07	29	61,70	
Institucionalizado	11	2,25	7	1,58	4	8,51	
Solo	73	14,91	59	13,35	14	29,79	

Tabla 6. Características sociodemográficas basales de los pacientes que desarrollan EA. * años ± DE

b EA moderados

Dado que la mayoría de los EA registrados fueron moderados (90,58%), las características sociodemográficas de los pacientes que los presentaron son muy semejantes a las del global de los EA descritas previamente. La mayoría de los pacientes

fueron mujeres (85,63%) con una edad media al diagnóstico de la enfermedad de $56,10 \pm 14,52$ y nacionalidad española (81,10%).

c EA graves

Los EA graves supusieron el 9,42% del total de los EA. Se objetivaron una serie de diferencias destacables en cuanto a las características sociodemográficas de los pacientes con EA grave respecto a los pacientes con EA moderados.

En primer lugar, la edad al diagnóstico de los pacientes con EA grave fue significativamente superior ($65,73 \pm 12,88$ años) a la de los pacientes con EA moderados ($56,10 \pm 14,52$ años). Destaca también la situación laboral de los pacientes con EA grave, tan solo estaban en situación laboral activa el 25,45% (52,36% en EA moderados) y más de la mitad se encontraban jubilados (52,73% en EA graves frente a 27,41% en EA moderados). Además, se observaron diferencias en cuanto a la variable convivencia dado que el porcentaje de pacientes que vivía acompañado entre aquellos que desarrollaron algún EA grave (61,70%) resultó inferior a lo sucedido en pacientes con EA moderados (85,07%) y se incrementó el de los pacientes que vivían solos (moderados 13,35%, graves 29,79%) o institucionalizados (moderados 1,58%, graves 8,51%).

2.- Características clínicas basales de los pacientes que desarrollan algún EA

Se analizaron las características clínicas basales de los 361 pacientes que desarrollaron algún EA, se muestran en la Tabla 7 de manera global y por gravedad del EA.

a EA globales

El 69,18% de los pacientes que desarrollaron algún EA fue diagnosticado en primera visita y más de la mitad no habían fumado nunca (63,07%). El FR fue positivo en el 52,23% de los casos y el anti-CCP en el 44,20%. Respecto a la actividad de la enfermedad al diagnóstico, se registró una mediana de VSG de $41,34 \pm 29,41$ mm/h y un DAS28-VSG medio de $5,13 \pm 1,21$. La calidad de vida medida mediante el índice de Rosser fue de $0,97 \pm 0,03$; analizando por separado sus dos componentes el 59,66% de los pacientes tenía

una categoría de discapacidad I-II y el 55,11% un nivel de angustia B. De nuevo, como en la cohorte global, algunas de las variables clínicas no fue posible recogerlas enteramente como podemos ver en la Tabla 7. Aunque estos porcentajes son menores que los de las variables sociodemográficas (Rosser 9,59%, anti-CCP 5,48%).

	Globales (n=584)		Moderados (n=529; 90,58%)		Graves (n=55; 9,42%)		p
	n	%	n	%	n	%	
Diagnóstico en 1ª visita	404	69,18	367	69,38	37	67,27	0,749
Tabaco (n=547)							0,000
Fumador activo	85	15,54	81	16,36	4	7,69	
Exfumador	117	21,39	91	18,38	26	50,00	
Nunca fumador	345	63,07	323	65,25	22	42,31	
Factor reumatoide							0,135
Positivo	305	52,23	271	51,23	34	61,82	
Negativo	279	47,77	258	48,77	21	38,18	
Anti-CCP (n=552)							0,397
Positivo	244	44,20	220	43,65	24	50,00	
Negativo	308	55,80	284	56,35	24	50,00	
VSG mm/h $\pm$ DE (n=538)	41,34 $\pm$ 29,41		39,07 $\pm$ 28,13		63,14 $\pm$ 32,69		0,000
DAS28 VSG $\pm$ DE (n=93)	5,13 $\pm$ 1,21		5,14 $\pm$ 1,15		5,06 $\pm$ 1,56		0,808
Categoría de discapacidad (Rosser) (n=528)							0,000
0 = I-II	315	59,66	291	60,75	24	48,98	
1 = III-IV	189	35,80	172	35,91	17	34,69	
2 = V-VI-VII	24	4,55	16	3,34	8	16,33	
Nivel de distrés (Rosser) (n=528)							0,521
A	52	9,85	48	10,02	4	8,16	
B	291	55,11	267	55,74	24	48,98	
C	180	34,09	159	33,19	21	42,86	
D	5	0,95	5	1,04	0	0	

Tabla 7. Características clínicas basales de los pacientes que desarrollan EA.

b EA moderados

Al igual de lo que sucede con las características sociodemográficas, dado que la mayoría de los EA fueron moderados, las características clínicas de los pacientes que los presentaron son muy semejantes a las del global de los EA descritas previamente. El

69,38% de los pacientes fue diagnosticado en primera visita, el FR fue positivo en el 51,23% de los casos y el anti-CCP en el 43,65%.

c EA graves

En la tabla 7 se muestran las características clínicas basales de los pacientes con EA grave. Destaca el porcentaje de pacientes que nunca había fumado, que fue inferior (42,31%) en comparación con aquellos que presentaron EA moderados (65,25%). También es reseñable la actividad de la enfermedad al diagnóstico medida mediante VSG, que resultó casi el doble en los pacientes que desarrollaron EA grave ($63,14 \pm 32,69$ mm/h) respecto a los pacientes con EA moderado ($39,07 \pm 28,13$ mm/h). En cuanto a la calidad de vida medida mediante el índice Rosser, se observaron diferencias en el análisis por separado de los componentes puesto que en los pacientes con EA grave aumentó significativamente el porcentaje de pacientes con categorías de discapacidad por encima de V (moderados 3,34%; graves 16,33%). En el resto de las variables clínicas no se encontraron diferencias destacables.

3.- Comorbilidad basal de los pacientes que desarrollan EA

a EA globales

Se recogió y analizó la comorbilidad basal de los pacientes que presentaron EA (Figura 14) tanto de forma global como por gravedad. Al igual que sucede en la cohorte general, más de un tercio de los pacientes con cualquier EA presentaban HTA (35,62%) y HC (32,19%) en el momento del diagnóstico; la DM estaba presente en un 17,12% de los pacientes, un poco más que lo sucedido en el total de la cohorte (13,02%). El hipotiroidismo estaba presente en el 12,84%.

b EA moderados

Puesto que la mayoría de los EA fueron moderados, la comorbilidad basal de los pacientes es nuevamente superponible a la del global de los EA previamente descritos.

Es decir, tanto la HTA (33,65%) como la HC (31,19%) fueron las comorbilidades principales presentes al diagnóstico.

c EA graves

Los pacientes con EA graves presentaban una mayor prevalencia de HTA al diagnóstico que los pacientes que desarrollaron EA moderado (moderados 33,65%; graves 54,55%, $p=0,003$). También se observó una mayor prevalencia de cardiopatía isquémica (moderados 4,91%; graves 14,55%, $p=0,012$), ICC (moderados 2,46%; graves 9,09%, $p=0,023$) y PCV (moderados 2,65%; graves 10,91%, $p=0,008$).

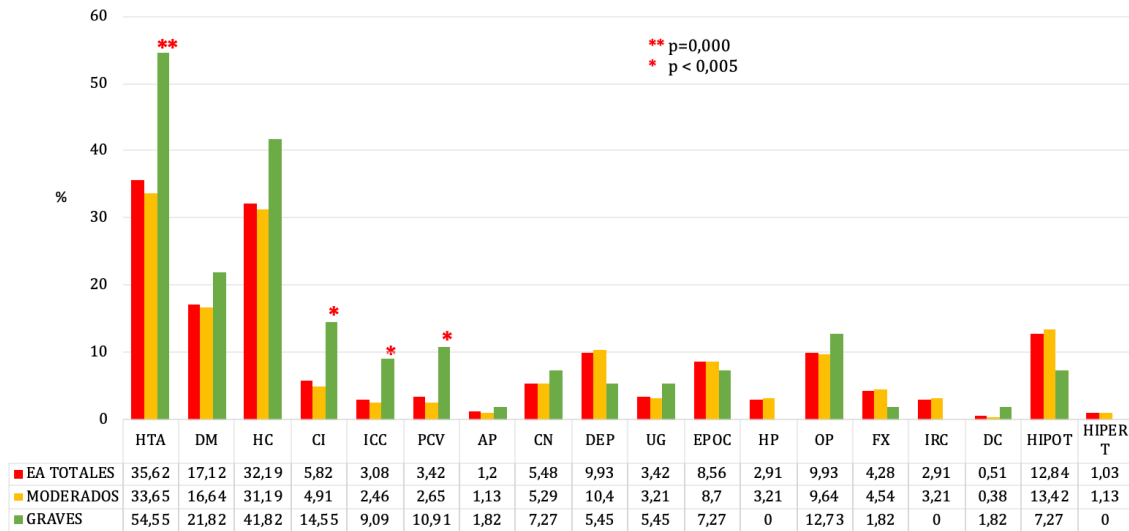


Figura 14. Comorbilidad basal del total de EA y por gravedad del EA.

4.- Características de los EA

a EA globales

En la Tabla 8 se presenta la descripción de los EA tanto globales como por gravedad (90,58% moderados y 9,42% graves). La relación del EA con el fármaco fue probable en el 61,82% de los casos y la causa principal de EA fue la gastrointestinal (29,79%) seguida de otras (12,67%) y alteraciones hepáticas (10,27%).

	Globales (n=584)		Moderados (n=529; 90,58%)		Graves (n=55; 9,42%)		p
	n	%	n	%	n	%	
Relación con el fármaco							0,000
Improbable	10	1,71	6	1,13	4	7,27	
Posible	152	26,03	132	24,95	20	36,36	
Probable	361	61,82	331	62,57	30	54,55	
Segura	61	10,45	60	11,34	1	1,82	
Causa de EA							0,000
Cáncer	10	1,71	5	0,95	5	9,09	
Exitus	12	2,05	0	0	12	21,82	
General	58	9,93	57	10,78	1	1,82	
Gastrointestinal	174	29,79	171	32,33	3	5,45	
Hematológica	25	4,28	22	4,16	3	5,45	
Hepática	60	10,27	60	11,34	0	0	
ICC	1	0,17	0	0	1	1,82	
Infección	54	9,25	24	4,54	30	54,55	
Mareo	1	0,17	1	0,19	0	0	
Mucocutánea	51	8,73	51	9,64	0	0	
Otras	74	12,67	74	13,99	0	0	
Pulmón	4	0,68	4	0,76	0	0	
Reacción alérgica	38	6,51	38	7,18	0	0	
Sistema nervioso	22	3,77	22	4,16	0	0	

Tabla 8. Descripción de los eventos adversos globales, moderados y graves.

b EA moderados

Dado que la mayoría de los EA fueron moderados, los resultados en cuanto a características son superponibles a los del total de los EA comentados previamente.

La relación del EA con el fármaco fue probable en el 62,57% de los casos y la causa principal de EA fue también la gastrointestinal (32,33%) seguida de otras (13,99%).

c EA graves

No sucede así con los EA graves donde, aunque la mayoría presentaron también una relación probable con el fármaco (54,55%), el porcentaje de relaciones seguras entre EA grave y fármaco bajó significativamente (11,34% en moderados, 1,82% en graves) aumentando las improbables (moderados 1,13%, graves 7,27%).

También se registraron diferencias en cuanto a la principal causa de EA, puesto que en graves fueron la infección (54,55%) seguida del fallecimiento (21,82%) y el cáncer (9,09%) mientras que en EA moderados fueron las gastrointestinales (32,33%) seguidas de otras (13,99%) y alteraciones hepáticas (11,34%).

Se registraron 12 fallecimientos relacionados con el uso de FAME a lo largo del seguimiento.

5.- Relación de los EA con el tratamiento

a EA globales

Se analizó la relación de los EA, tanto globales como por gravedad, con el tratamiento (cursos de tratamiento, terapia combinada y tratamientos concomitantes) (ver Tabla 9). Podemos observar que se presentaron más EA durante los cursos posteriores de tratamiento (69,52%) que durante el primero (30,48%) pero no se encontraron diferencias comparando la monoterapia (50,34%) con la terapia combinada (49,66%).

Hubo más EA en los pacientes con FAMEs (86,82%) que con FAMEb (13,18%), y, dentro de estos, más en aquellos con anti-TNF (9,59%) que con otros biológicos (3,60%).

Respecto a las causas de EA global en función del tipo de fármaco, con FAMEs la principal causa fue el desarrollo de EA gastrointestinales (31,31%) y con FAMEb el desarrollo de infecciones (25%).

En cuanto al uso de los FAME, se recogieron más EA en la monoterapia con FAMEs (48,29%) seguido de la terapia combinada con FAMEs (38,53%) que con el resto de las opciones terapéuticas.

Al analizar la terapia concomitante con otros fármacos que pudieran influir en el desarrollo de EA se observó que el número de estos fue mayor en los pacientes que empleaban corticoides (84,25%) pero no en aquellos con AINE (32,53%), opioides menores (6,68%) u opioides mayores (4,97%).

	Globales (n=584)		Moderados (n=529; 90,58%)		Graves (n=55; 9,42%)		p
	n	%	n	%	n	%	
Curso de tratamiento							0,814
Primero	178	30,48	162	30,62	16	29,09	
Otros	406	69,52	367	69,38	39	70,91	
Terapia combinada							0,348
No	294	50,34	263	49,72	31	56,36	
Sí	290	49,66	266	50,28	24	43,64	
Uso de biológico							0,016
No	507	86,82	465	87,90	42	76,36	
Si	77	13,18	64	12,10	13	23,64	
Tipo de tratamiento							0,025
Sintético	507	86,82	465	87,90	42	76,36	
Anti-TNF	56	9,59	48	9,07	8	14,55	
Biológico	21	3,60	16	3,02	5	9,09	
Combinaciones							0,009
Mono FAMEs	282	48,29	255	48,20	27	49,09	
Combi FAMEs	225	38,53	210	39,70	15	27,27	
Mono anti-TNF	6	1,03	5	0,95	1	1,82	
Combi anti-TNF	50	8,56	43	8,13	7	12,73	
Mono otro FAMEb	6	1,03	3	0,57	3	5,45	
Combi otro FAMEb	15	2,57	13	2,46	2	3,64	
Uso de corticoide							0,154
Si	492	84,25	442	83,55	50	90,91	
No	92	15,75	87	16,45	5	9,09	
Uso de AINEs							0,075
Si	190	32,53	178	33,65	12	21,82	
No	394	67,47	351	66,35	43	78,18	
Uso de opioides menores							0,059
Si	39	6,68	32	6,05	7	12,73	
No	545	93,32	497	93,95	48	87,27	
Uso de opioides mayores							0,139
Si	29	4,97	24	4,54	5	9,09	
No	555	95,03	505	95,46	50	17,24	

Tabla 9. Relación de eventos adversos globales, moderados y graves con el tratamiento.

Respecto a los FAME concretos (Tabla 10), se registró un mayor número de EA con el MTX oral (50,51%) seguido de CQ (25,34%) y LEF (25,17%); y dentro de los biológicos, el ETN y el ADA (3,08% ambos) fueron los fármacos con un mayor número de EA globales.

	Globales (n=584)		Moderados (n=529; 90,58%)		Graves (n=55; 9,42%)		p
	n	%	n	%	n	%	
Fármacos							
CQ	148	25,34	142	26,84	6	10,91	0,010
HCQ	106	18,15	98	18,53	8	14,55	0,466
LEF	147	25,17	136	25,71	11	20,00	0,353
MTX	295	50,51	267	50,47	28	50,91	0,951
MTX SC	58	9,93	54	10,21	4	7,27	0,488
ORO	46	7,88	38	7,18	8	14,55	0,054
SSZ	71	12,16	64	12,10	7	12,73	0,892
AZA	5	0,86	5	0,95	0	0	0,469
ABA	7	1,20	5	0,95	2	3,64	0,081
ADA	18	3,08	17	3,21	1	1,82	0,569
CERTO	6	1,03	5	0,95	1	1,82	0,541
ETN	18	3,08	16	3,02	2	3,64	0,803
GOLI	8	1,37	7	1,32	1	1,82	0,764
INF	6	1,02	3	0,57	3	5,45	0,001
RTX	10	1,71	8	1,51	2	3,64	0,248
TOCI	4	0,68	3	0,57	1	1,82	0,284

Tabla 10. Relación de eventos adversos globales, moderados y graves con los FAME individualmente.

b EA moderados

Puesto que la mayoría de los EA fueron moderados, los resultados de la relación de éstos con el fármaco son superponibles a los del total de los EA previamente descritos.

c EA graves

Sin embargo, sí que pueden apreciarse resultados diferentes en los EA graves. Cabe destacar un cierto incremento en los EA graves en pacientes con FAMEb respecto a lo observado en pacientes con EA moderados (graves 23,64%, moderados 12,10%). Esta diferencia se observa tanto en biológicos anti-TNF (moderados 9,07%; graves 14,55%) como en otros biológicos (moderados 3,02%; graves 9,09%). La infección fue la principal causa de EA graves, tanto con FAMEs como con FAMEb (50% y 69,23%). No se encontraron diferencias para el resto de las variables analizadas.

E Análisis longitudinal de EA

1.- Tasa de Incidencia de EA global y por gravedad

a EA globales

La tasa de incidencia (TI) de EA global fue de 15,76 [14,53-17,09] por 100 pacientes/año (3706,14 pacientes/año) con un seguimiento máximo de 9,89 años.

Se observó que al cabo de un año de iniciado el tratamiento, un 21% de los pacientes lo había suspendido por desarrollo de EA, el 54% a los cinco años y el 74% a los nueve años (Figura 15).

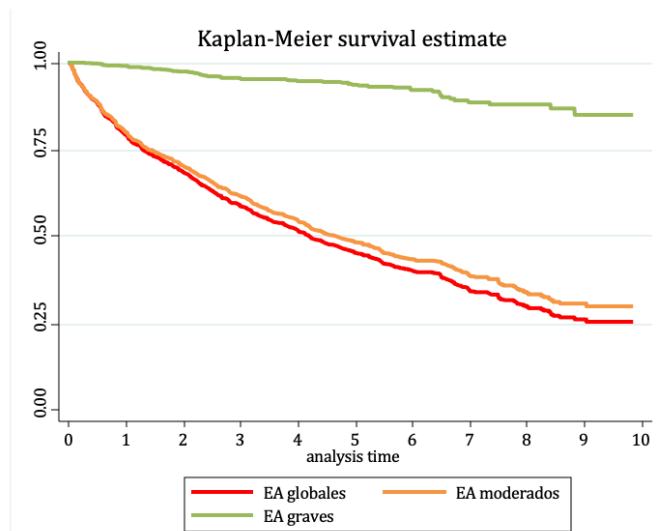


Figura 15. Curva de supervivencia de los EA por gravedad

La TI de EA global fue superior en mujeres (TI 16,33 [14,94-17,84]) respecto a hombres (TI 13,44 [11,02-16,38]) sin observarse grandes diferencias en función de la categoría de edad (ver Tabla 11).

En cuanto a la incidencia de EA global en función del tratamiento recibido, se registró una tasa del doble en cursos posteriores de tratamiento (TI 19,90 [18,06-21,94]) en comparación con el primer curso (TI 10,68 [9,22-12,37]), así como en la terapia combinada (TI 25,22 [22,48-28,30]) frente a la monoterapia (TI 11,50 [10,26-12,89]).

		EA GLOBALES			
		Personas/año	N	TI	IC95%
Sexo	Hombre	2976,78	486	16,33	14,94-17,84
	Mujer	729,36	98	13,44	11,02-16,38
Categoría de edad	< 46 años	908,37	141	15,52	13,16-18,31
	46-70 años	1963,68	302	15,38	13,74-17,22
	>70 años	834,09	141	16,91	14,33-19,94
Curso de tratamiento	Primero	1666,32	178	10,68	9,22-12,37
	Otros	2039,82	406	19,90	18,06-21,94
Uso de biológico	No	3319,50	507	15,27	14,00-16,66
	Si	386,64	77	19,92	15,93-24,90
	Anti-TNF	295,10	56	18,98	14,60-24,66
	Otros	91,54	21	22,94	14,96-35,18
Terapia combinada	Monoterapia	2556,41	294	11,50	10,26-12,89
	Combinado	1149,73	290	25,22	22,48-28,30
Combinaciones	Mono FAMEs	2488,97	282	11,33	10,08-12,73
	Combi FAMEs	830,53	225	27,09	23,77-30,87
	Mono anti-TNF	45,61	6	13,15	5,91-29,28
	Combi anti-TNF	249,49	50	20,04	15,19-26,44
	Mono otro FAMEb	21,83	6	27,48	12,35-61,17
	Combi otro FAMEb	69,71	15	21,52	12,97-35,69
FAMEs	CQ	684,53	148	21,62	18,40-25,40
	HCQ	626,88	106	16,91	13,98-20,46
	LEF	482,83	147	30,45	25,90-35,79
	MTX	2234,58	295	13,20	11,78-14,80
	MTX sc	242,69	58	23,90	18,48-30,91
	ORO	136,77	46	33,63	25,19-44,90
	SSZ	224,45	71	31,63	25,07-39,92
	AZA	37,61	5	13,30	5,53-31,94
FAMEb	ABA	12,68	7	55,21	26,32-115,81
	ADA	123,95	18	14,52	9,15-23,05
	CERTO	31,36	6	19,13	8,60-42,59
	ETN	101,30	18	17,77	11,20-28,20
	GOLI	14,77	8	54,15	27,08-108,28
	INF	23,72	6	25,29	11,36-56,30
	RTX	62,30	10	16,05	8,64-29,83
	TOCI	16,56	4	24,15	9,06-64,34

Tabla 11. Tasas de incidencia de EA globales durante el seguimiento. * sc. Subcutáneo

También se registró un incremento en la tasa de EA con el uso de FAMEb (TI 19,92 [15,93-24,90]) frente al uso de sintético (TI 15,27 [14,00-16,66]) especialmente con biológicos no anti-TNF (TI 22,94 [14,96-35,18]). Respecto a la incidencia de EA globales por

fármacos individualmente, el ABA presentó la mayor tasa (TI 55,21 [26,32-115,81]) y el MTX oral la más baja (TI 13,20 [11,78-14,80]).

b EA moderados

Al cabo de un año de iniciado el tratamiento un 20% de los pacientes lo había suspendido por EA moderado llegando al 51% a los cinco años de tratamiento y al 69% a los nueve años (Figura 15).

En la Tabla 12 se muestra la incidencia de EA por gravedad y en función de diferentes variables sociodemográfica y clínicas, resaltando que la mayoría de los EA fueron moderados (TI 14,27 [13,11-15,54]). Respecto a su incidencia en función del sexo, se observó un incremento en el femenino (TI 15,22 [13,88-16,69]) frente al masculino (TI 10,42 [8,32-13,05]) sin detectarse diferencias según la categoría de edad (Figura 16).

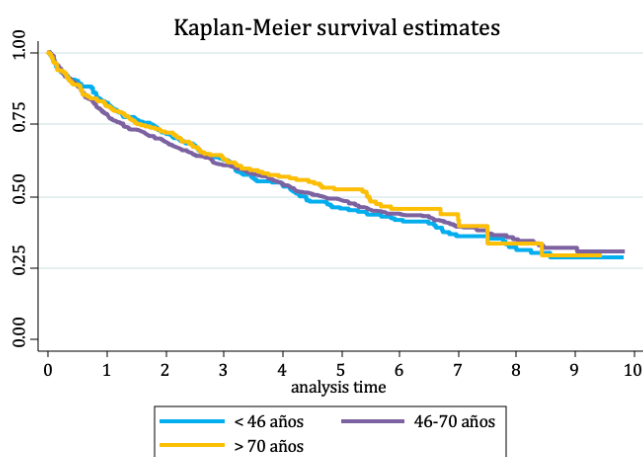


Figura 16. Curva de supervivencia de los EA moderados por categoría de edad.

La incidencia de EA moderado se duplicó en cursos de tratamiento posteriores (TI posteriores 17,99 [16,24-19,93], TI primero 9,72 [8,33-11,34]) (tabla 12). También se incrementó con el uso de FAMEb (TI FAMEb 16,55 [12,96-21,15]; TI FAMEs 14,01 [12,79-15,34]), sin grandes diferencias entre los distintos tipos de biológico. En la Figura 17 se representa la supervivencia por uso de FAMEb: 20% de suspensiones a un año con FAMEs, 50% a cinco y 67 % a nueve; 15% en el primer año con FAMEb, 57% a los cinco y 78% a los nueve.

		Personas/año	EA MODERADOS			EA GRAVES		
			N	TI	IC95%	N	TI	IC95%
Total		3706,14	529	14,27	13,11-15,54	55	1,48	1,14-1,93
Mujer		2976,78	453	15,22	13,88-16,69	33	1,12	0,79-1,56
Hombre		729,36	76	10,42	8,32-13,05	22	3,02	1,99-4,58
Categoría de edad								
< 46 años		908,37	134	14,75	12,45-17,47	7	0,77	0,37-1,62
46-70 años		1963,68	279	14,21	12,64-15,98	23	1,17	0,78-1,76
>70 años		834,09	116	13,91	11,59-16,68	25	3,00	2,02-4,44
Curso	Primero	1666,32	162	9,72	8,33-11,34	16	0,96	0,59-1,57
	Otros	2039,82	367	17,99	16,24-19,93	39	1,91	1,40-2,62
Uso de biológico								
No		3319,50	465	14,01	12,79-15,34	42	1,27	0,94-1,71
Sí		386,64	64	16,55	12,96-21,15	13	3,36	1,95-5,79
- Anti-TNF		295,10	48	16,27	12,26-21,58	8	2,71	1,36-5,42
- Otros		91,54	16	17,48	10,71-28,53	5	5,46	2,27-13,12
T. combinada								
Monoterapia		2556,41	263	10,29	9,12-11,61	31	1,21	0,85-1,72
Combinado		1149,73	266	23,14	20,52-26,09	24	2,09	1,40-3,11
Combinaciones								
Mono FAMES		2488,97	255	10,25	9,06-11,58	27	1,08	0,74-1,58
Combi FAMES		830,53	210	25,29	22,09-28,95	15	1,81	1,09-3,00
Mono anti-TNF		45,61	5	10,96	4,56-26,34	1	2,19	0,31-15,56
Combi anti-TNF		249,49	43	17,24	12,78-23,24	7	2,81	1,34-5,89
Mono otro FAMEb		21,83	3	13,74	4,43-42,61	3	13,7	4,43-42,61
Combi otro FAMEb		69,71	13	18,65	10,83-32,12	2	2,87	0,72-11,47
FAMES	CQ	684,53	142	20,74	17,60-24,45	6	0,88	0,40-1,95
	HCQ	626,88	98	15,63	12,83-19,06	8	1,28	0,64-2,55
	LEF	482,83	136	28,17	23,81-33,32	11	2,28	1,26-4,11
	MTX	2234,58	267	11,95	10,60-13,47	28	1,25	0,87-1,81
	MTX SC	242,69	54	22,25	17,04-29,05	4	1,65	0,62-4,39
	ORO	136,77	38	27,78	20,22-38,18	8	5,85	2,93-11,70
	SSZ	224,45	64	28,51	22,32-36,43	7	3,12	1,49-6,54
	AZA	37,61	5	13,30	5,53-31,94	0	0	-
FAMEb	ABA	12,68	5	39,44	16,41-94,74	2	15,8	3,95-63,07
	ADA	123,95	17	13,72	8,53-22,06	1	0,81	0,11-5,73
	CERTO	31,36	5	15,94	6,64-38,31	1	3,19	0,45-22,64
	ETN	101,30	16	15,79	9,68-25,78	2	1,97	0,49-7,89
	GOLI	14,77	7	47,38	22,59-99,39	1	6,77	0,95-48,05
	INF	23,72	3	12,65	4,08-39,21	3	12,7	4,08-39,21
	RTX	62,30	8	12,84	6,42-25,68	2	3,21	0,80-12,84
	TOCI	16,56	3	18,11	5,84-56,16	1	6,04	0,85-42,86

Tabla 12. Tasas de incidencia de EA moderados y graves durante el seguimiento.

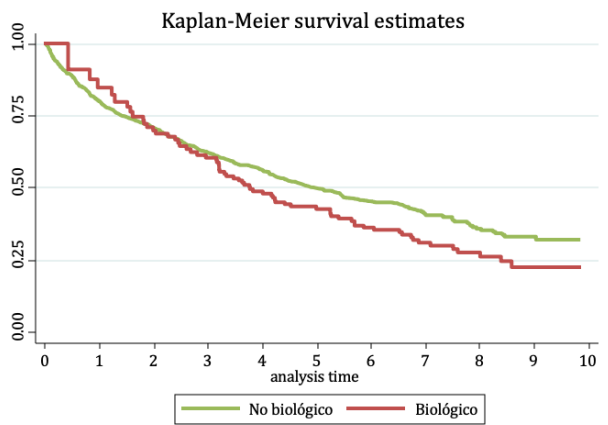


Figura 17. Curva de supervivencia de EA moderados por uso de biológico

El uso de terapia combinada se relacionó con un aumento de la incidencia de EA moderados (TI combinada 23,14 [20,52-26,09]), TI monoterapia 10,29 [9,12-11,61]) (Tabla 12). En la Figura 18 se representa la supervivencia para el tratamiento combinado: monoterapia a un año se suspenden un 16% de los tratamientos, a cinco 39% y a nueve 55%; con la terapia combinada al cabo de un año 31%, a los cinco 71% y a los nueve 86%.

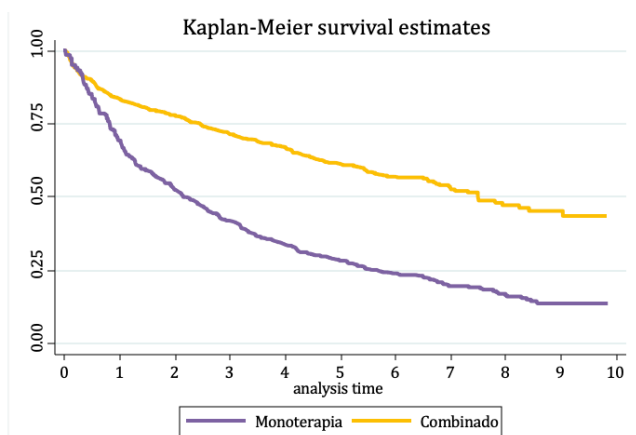


Figura 18. Curva de supervivencia de los EA moderados por tratamiento combinado.

La incidencia de EA moderado por fármacos individualmente fue mayor para GOLi (TI 47,38 [22,59-99,39]) y menor para MTX (TI 11,95 [10,60-13,47]) (Tabla 12). Las supervivencias por FAMEs se muestran en la Figura 19, apreciándose claras diferencias entre fármacos muy usados: MTX (a un año se suspenden el 17%, a cinco 44% y a nueve 64%) y LEF (a un año 31%, a cinco 80% y a nueve 99%).

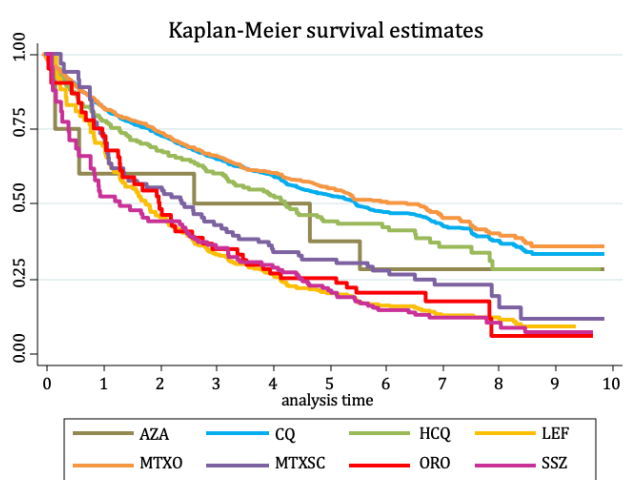


Figura 19. Curvas de supervivencia de EA moderados de los FAME sintéticos.

La Figura 20 muestra la supervivencia por FAMEb, aunque dado que el número de pacientes que los usan es menor resulta menos clara interesa revisar las de los dos más usados, ADA (12% se suspenden a un año, 51% a cinco y 67% a nueve) y ETN (12% a un año, 62% a cinco y 80% a nueve).

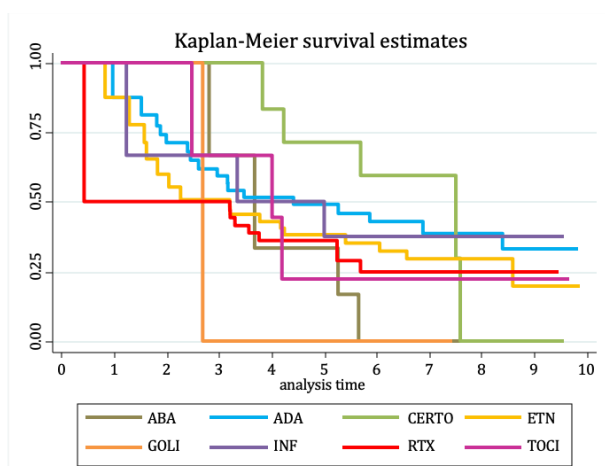


Figura 20. Curvas de supervivencia de EA moderados de los FAME biológicos.

c EA graves

Los EA graves aparecen de una forma más gradual a lo largo del seguimiento que los moderados y presentan una tasa de suspensión del 1% en el primer año, 6% a los cinco años de tratamiento y 15% a los nueve años (Figura 15).

La incidencia de EA grave (TI 1,48 [1,14-1,93]) fue menor que la de moderado (tabla 12) observándose una clara diferencia por sexos (varones TI 3,02 [1,99-4,58], mujeres TI 1,12 [0,79-1,56]). Se objetivó también una marcada diferencia en las tasas de EA grave según las categorías de edad, con una incidencia casi el triple en pacientes mayores de 70 años (TI 3,00 [2,02-4,44]) que en menores de 46 años (TI 0,77 [0,37-1,62] y el doble que en pacientes con edades entre los 46 y los 70 años (TI 1,17 [0,78-1,76]). Como se muestra en la figura 21, al cabo de un año de tratamiento, en torno al 1% de los pacientes mayores de 70 años había suspendido el fármaco por EA grave, el 13% a los cinco años y el 31% a los nueve mientras que en el resto de las categorías de edad esta tasa resulta más estable a lo largo del tiempo (<46 años: 1% al año, 4% a los cinco años y 5% a los nueve años; 46-70 años: 1% al año, 5% a los cinco años y 14% a los nueve años).

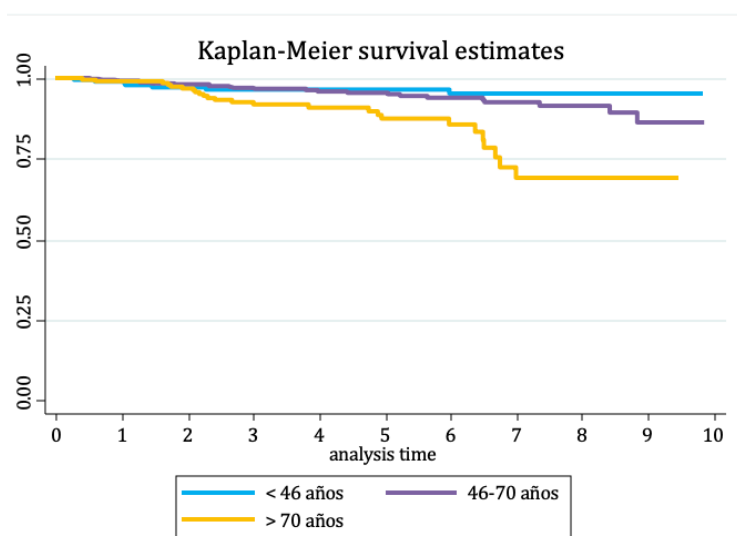


Figura 21. Curva de supervivencia de EA graves por categoría de edad.

El uso de fármacos biológicos casi triplicó la incidencia de EA graves (TI biológicos: 3,36 [1,95-5,79]; TI sintéticos: 1,27 [0,94-1,71]) (Tabla 12). En la Figura 22 se muestra la supervivencia por tipo de fármaco en EA graves con una pérdida para sintéticos en el primer año del 1%, 5% a los cinco años y 14% a los nueve años; para biológicos esta tasa al primer año fue del 8%, ascendiendo al 18% a los cinco años y 27% a los nueve.

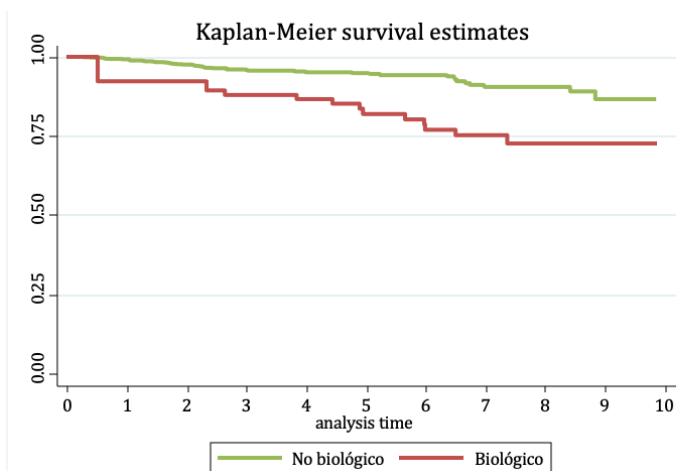


Figura 22. Curva de supervivencia de EA graves por uso de biológico.

La terapia combinada también supuso un incremento en la incidencia de EA grave frente a la monoterapia (TI combinada: 2,09 [1,40-3,11]; TI monoterapia: 1,21 [0,85-1,72]) (Tabla 12). En la Figura 23 se presenta la supervivencia en función de la terapia combinada: para la monoterapia al año fue del 1%, a los cinco años del 5% y a los nueve del 14%; y para la terapia combinada a un año del 2%, a los cinco años del 10% y a los nueve del 17%.

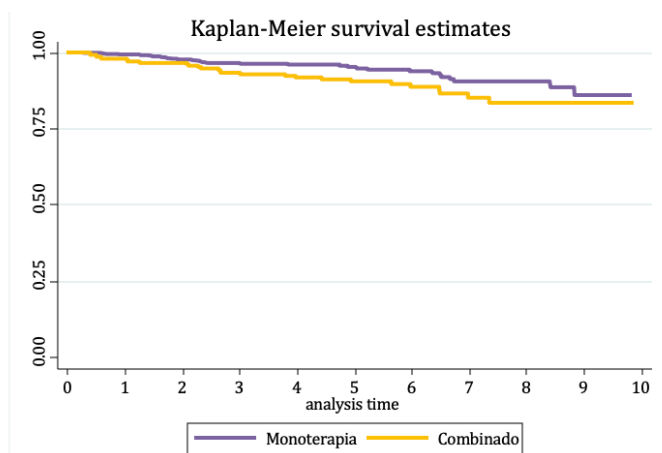


Figura 23. Curva de supervivencia de los EA graves por tratamiento combinado.

En cuanto a la incidencia de EA grave por fármacos individualmente, fue mayor con ABA (TI 15,77 [3,95-63,07]) y menor con ADA (TI 0,81 [0,11-5,73]). La supervivencia por FAMEs y FAMEb en EA graves se muestra en las Figuras 24 y 25 respectivamente pero no

aportan mucha información dado el pequeño número de pacientes que recibió cada uno de los fármacos.

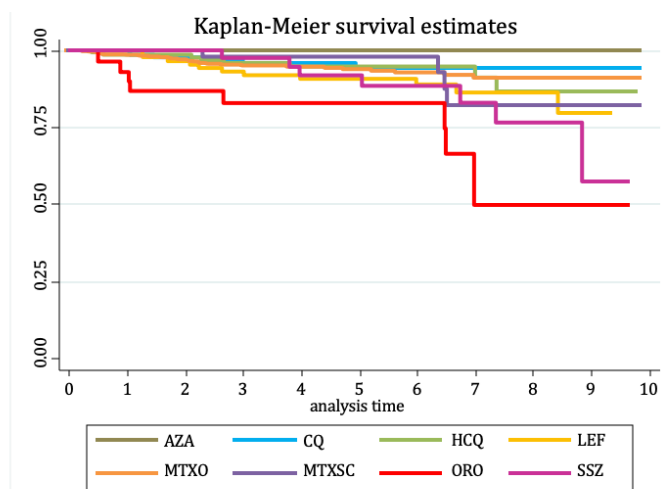


Figura 24. Curvas de supervivencia de EA graves de los FAME sintéticos.

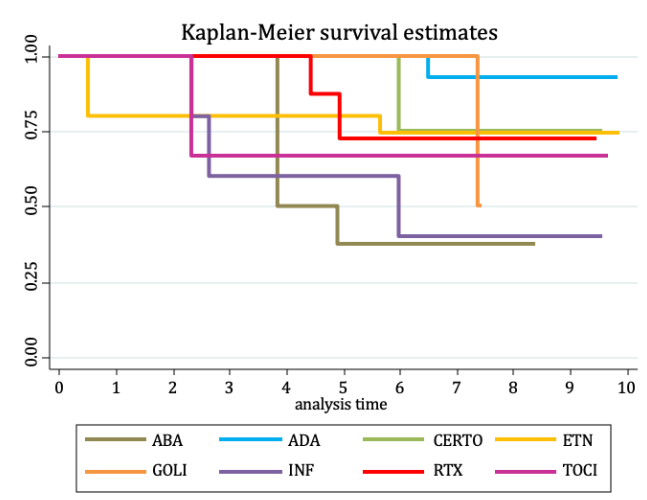


Figura 25. Curvas de supervivencia de EA graves de los FAME biológicos.

2.- Tasa de Incidencia según las causas más relevantes de EA moderado y grave

a EA moderados

La causa de EA con mayor tasa de incidencia de EA moderado fueron las alteraciones gastrointestinales (TI 4,61 [3,97-5,36]) (ver tabla 13) que presentaron una mayor incidencia en el sexo femenino (TI 5,21 [4,45-6,09]) que en el masculino (TI 2,19 [1,34-3,58]) sin apreciarse diferencias reseñables según la categoría de edad.

		EA MODERADOS GI			
		Personas/año	N	TI	IC95%
Total		3706,14	171	4,61	3,97-5,36
Mujer		2976,78	155	5,21	4,45-6,09
Hombre		729,36	16	2,19	1,34-3,58
Categoría de edad	< 46 años	908,37	48	5,28	3,98-7,01
	46-70 años	1963,68	81	4,12	3,32-5,13
	>70 años	834,09	42	5,04	3,72-6,81
Curso de tratamiento	Primero	1666,32	48	2,88	2,17-3,82
	Otros	2039,82	123	6,03	5,05-7,20
Uso de biológico	No	3319,50	157	4,73	4,04-5,53
	Si	386,64	14	3,62	2,14-6,11
	- Anti-TNF	295,10	9	3,05	1,59-5,86
	- Otros	91,54	5	5,46	2,27-13,12
Tratamiento combinado	Monoterapia	2556,41	86	3,36	2,72-4,16
	Combinado	1149,73	85	7,39	5,98-9,14
Combinaciones	Mono FAMEs	2488,97	85	3,42	2,76-4,22
	Combi FAMEs	830,53	72	8,67	6,88-10,92
	Mono anti-TNF	45,61	0	0	-
	Combi anti-TNF	249,49	9	3,61	1,88-6,93
	Mono otro FAMEb	21,83	1	4,58	0,65-32,52
	Combi otro FAMEb	69,71	4	5,74	2,15-15,29
FAMEs	CQ	684,53	37	5,41	3,92-7,46
	HCQ	626,88	36	5,74	4,14-7,96
	LEF	482,83	47	9,73	7,31-12,96
	MTX	2234,58	88	3,94	3,20-4,85
	MTX SC	242,69	20	8,24	5,32-12,77
	ORO	136,77	3	2,19	0,71-6,80
	SSZ	224,45	32	14,26	10,08-20,16
	AZA	37,61	4	10,64	3,99-28,34
FAMEb	ABA	12,68	1	7,89	1,11-55,99
	ADA	123,95	3	2,42	0,78-7,51
	CERTO	31,36	1	3,19	0,45-22,64
	ETN	101,30	2	1,97	0,49-7,89
	GOLI	14,77	2	13,54	3,39-54,13
	INF	23,72	1	4,22	0,59-29,93
	RTX	62,30	4	6,42	2,41-17,11
	TOCI	16,56	0	0	-

Tabla 13 Tasas de incidencia de EA moderados gastrointestinales.

Respecto a la tasa de incidencia de EA moderado por alteración gastrointestinal, destacó un incremento en cursos posteriores de tratamiento comparado con el primer curso (TI cursos posteriores 6,03 [5,05-7,20], TI primer curso 2,88 [2,17-3,82]). No se registraron

grandes diferencias en cuanto a la incidencia de este tipo de EA según el uso de biológico. Sin embargo, su incidencia se duplicó con el uso de terapia combinada (TI 7,39 [5,98-9,14]) en comparación con la monoterapia (TI 3,36 [2,72-4,16]); especialmente cuando la terapia combinada implicó a dos FAME sintéticos (TI 8,67 [6,88-10,92]).

En cuanto al desarrollo de EA moderado por alteración gastrointestinal según los fármacos individualmente, se observó una mayor incidencia con SSZ (TI 14,26 [10,08-20,16]) y menor con TOCI que no presentó ningún evento de este tipo.

En la tabla 14 se muestran las tasas de incidencia de EA moderado infeccioso porque, aunque no fue la segunda causa más prevalente, la infección tiene una alta relevancia clínica. La tasa de EA moderado infeccioso fue de 0,65 [0,43-0,97] sin observarse grandes diferencias entre ambos sexos.

En cuanto a la tasa de incidencia de EA moderado infeccioso según la categoría de edad, fue ligeramente superior en los pacientes con edades por encima de los 70 años (TI <46 años 0,55 [0,23-1,32], TI 46-70 años 0,56 [0,31-1,01], TI >70 años 0,96 [0,48-1,92]).

Respecto a la tasa de incidencia de EA moderado infeccioso en relación con el tratamiento recibido, se objetivó un aumento en posteriores cursos de tratamiento (TI 0,93 [0,59-1,46]) frente al primero (TI 0,30 [1,25-0,72]).

También el uso de fármacos biológicos (TI 2,59 [1,39-4,81]) presentó una mayor incidencia de estos EA que el uso de sintéticos (0,42 [0,25-0,71]) así como el uso de la terapia combinada (TI 0,96 [0,53-1,73]) en comparación con la monoterapia (0,51 [0,30-0,88]). Especialmente la terapia combinada con anti-TNF (TI 3,21, [1,60-6,41])

Respecto a tasa de incidencia de EA moderado infeccioso de cada fármaco individualmente, fue mayor en GOLi (6,77 [0,95-48,05]) y TOCI (6,04 [0,85-42,86]) y nula en CQ, HCQ, sales de oro, AZA, ABA, INF y RTX.

		EA MODERADOS INFECCIOSOS			
		Personas/año	N	TI	IC95%
Total		3706,14	24	0,65	0,43-0,97
Mujer		2976,78	17	0,57	0,36-0,92
Hombre		729,36	7	0,96	0,46-2,01
Categoría de edad	< 46 años	908,37	5	0,55	0,23-1,32
	46-70 años	1963,68	11	0,56	0,31-1,01
	>70 años	834,09	8	0,96	0,48-1,92
Curso de tratamiento	Primero	1666,32	5	0,30	0,13-0,72
	Otros	2039,82	19	0,93	0,59-1,46
Uso de biológico	No	3319,50	14	0,42	0,25-0,71
	Si	386,64	10	2,59	1,39-4,81
	- Anti-TNF	295,10	9	3,05	1,59-5,86
	- Otros	91,54	1	1,09	0,15-7,76
Tratamiento combinado	Monoterapia	2556,41	13	0,51	0,30-0,88
	Combinado	1149,73	11	0,96	0,53-1,73
Combinaciones	Mono FAMEs	2488,97	12	0,48	0,27-0,85
	Combi FAMEs	830,53	2	0,24	0,60-0,96
	Mono anti-TNF	45,61	1	2,19	0,31-15,57
	Combi anti-TNF	249,49	8	3,21	1,60-6,41
	Mono otro FAMEb	21,83	0	0	-
	Combi otro FAMEb	69,71	1	1,43	0,20-10,18
FAMEs	CQ	684,53	0	0	-
	HCQ	626,88	0	0	-
	LEF	482,83	3	1,03	0,33-3,19
	MTX	2234,58	17	0,81	0,50-1,29
	MTX SC	242,69	2	0,99	0,25-3,97
	ORO	136,77	0	0	-
	SSZ	224,45	1	0,47	0,63-3,17
	AZA	37,61	0	0	-
FAMEb	ABA	12,68	0	0	-
	ADA	123,95	5	4,03	1,68-9,69
	CERTO	31,36	1	3,19	0,45-22,64
	ETN	101,30	2	1,97	0,49-7,89
	GOLI	14,77	1	6,77	0,95-48,05
	INF	23,72	0	0	-
	RTX	62,30	0	0	-
	TOCI	16,56	1	6,04	0,85-42,86

Tabla 14 Tasas de incidencia de EA moderados infecciosos.

b EA graves

La principal causa de EA grave fue la infección (TI 0,97 [0,70-1,35]) (Tabla 15).

		EA GRAVES: INFECCIONES			
		Personas/año	N	TI	IC95%
Total		3706,14	36	0,97	0,70-1,35
Mujer		2976,78	21	0,71	0,46-1,08
Hombre		729,36	15	2,06	1,24-3,41
Categoría de edad	< 46 años	908,37	7	0,77	0,37-1,62
	46-70 años	1963,68	14	0,71	0,42-1,20
	>70 años	834,09	15	1,80	1,08-2,98
Curso de tratamiento	Primero	1666,32	9	0,54	0,28-1,03
	Otros	2039,82	27	1,32	0,91-1,93
Uso de biológico	No	3319,50	26	0,78	0,53-1,15
	Si	386,64	10	2,59	1,39-4,81
	- Anti-TNF	295,10	6	2,03	0,91-4,53
	- Otros	91,54	4	4,37	1,64-11,64
Tratamiento combinado	Monoterapia	2556,41	19	0,74	0,47-1,17
	Combinado	1149,73	17	1,48	0,92-2,38
Combinaciones	Mono FAMEs	2488,97	15	0,60	0,36-1,00
	Combi FAMEs	830,53	11	1,32	0,73-2,39
	Mono anti-TNF	45,61	1	2,19	0,31-15,57
	Combi anti-TNF	249,49	5	2,00	0,83-4,82
	Mono otro FAMEb	21,83	3	13,74	4,43-42,61
	Combi otro FAMEb	69,71	1	1,44	0,20-10,18
FAMEs	CQ	684,53	5	0,73	0,30-1,75
	HCQ	626,88	5	0,80	0,33-1,92
	LEF	482,83	7	1,45	0,69-3,04
	MTX	2234,58	18	0,81	0,51-1,28
	MTX SC	242,69	2	0,82	0,21-3,30
	ORO	136,77	6	4,39	1,97-9,77
	SSZ	224,45	4	1,78	0,67-4,75
	AZA	37,61	0	0	-
FAMEb	ABA	12,68	2	15,77	3,95-63,07
	ADA	123,95	1	0,81	0,11-5,73
	CERTO	31,36	1	3,19	0,45-22,64
	ETN	101,30	1	0,99	0,12-7,01
	GOLI	14,77	0	0	-
	INF	23,72	3	12,65	4,08-39,21
	RTX	62,30	1	1,61	0,23-11,40
	TOCI	16,56	1	6,04	0,85-42,86

Tabla 15. Tasas de incidencia de EA graves: infecciones.

Los EA graves infecciosos fueron casi el doble varones (TI 2,06 [1,24-3,41]) que en mujeres (TI 0,71 [0,46-1,08]), además se registró un incremento de estos en edades

superiores a los 70 años (TI <46 años 0,77 [0,37-1,62], TI 46-70 años 0,71 [0,42-1,20], TI >70 años 1,80 [1,08-2,98]).

Respecto a la tasa de incidencia de EA grave infeccioso en relación con el tratamiento recibido, se objetivó un aumento en cursos posteriores de tratamiento (1,32 [0,91-1,93]) respecto al primer curso (0,54 [0,28-1,03]). El uso de FAMEb duplicó la incidencia de este tipo de EA en comparación con el sintético (TI FAMEb 2,59 [1,39-4,81], TI FAMEs 0,78 [0,53-1,15]) y casi cuadruplicó con biológicos no anti-TNF (4,37 [1,64-11,64]).

En cuanto al desarrollo de EA graves infecciosos según fármacos concretos, la tasa de incidencia fue superior con el ABA (TI 15,77 [3,95-63,07]), mientras que no se registró ningún EA grave infeccioso en relación con el uso de AZA y GOLi.

La segunda causa más frecuente de EA grave fue el fallecimiento (n = 12) (TI 0,32 [0,18-0,57]) (Tabla 16). No se observó ninguna diferencia en cuanto a la incidencia de fallecimiento como EA en la distribución por sexos.

La incidencia fallecimiento como EA grave fue superior en los pacientes mayores de 70 años (TI 1,08 [0,56-2,07]) en comparación con el resto de las categorías de edad (TI 0 en menores de 46 años y TI 0,15 [0,05-0,47] en los pacientes con edades comprendidas entre los 46 y los 70 años).

Respecto a la tasa de incidencia de fallecimiento como EA grave en relación con el tratamiento recibido, no se observaron grandes diferencias en cuanto al curso de tratamiento, uso de biológico ni uso de terapia combinada.

En cuanto a la incidencia de fallecimiento como EA grave en función de cada fármaco individualmente, se registraron fallecimientos en relación con CQ, HCQ, LEF, SSZ y MTX oral en FAMEs e INF dentro de los FAMEb, pero ninguno con MTX subcutáneo, sales de oro, AZA ni con ningún otro biológico.

		EA GRAVES: FALLECIMIENTOS			
		Personas/año	N	TI	IC95%
Total		3706,14	12	0,32	0,18-0,57
Mujer		2976,78	8	0,27	0,13-0,54
Hombre		729,36	4	0,55	0,21-1,46
Categoría de edad	< 46 años	908,37	0	0	-
	46-70 años	1963,68	3	0,15	0,05-0,47
	>70	834,09	9	1,08	0,56-2,07
Curso de tratamiento	Primero	1666,32	4	0,24	0,09-0,64
	Otros	2039,82	8	0,39	0,20-0,78
Uso de biológico	No	3319,50	11	0,33	0,18-0,60
	Si	386,64	1	0,26	0,04-1,84
	- Anti-TNF	295,10	1	0,34	0,05-2,41
	- Otros	91,54	0	0	-
Tratamiento combinado	Monoterapia	2556,40	10	0,39	0,21-0,73
	Combinado	1149,74	2	0,17	0,04-0,70
Combinaciones	Mono FAMEs	2488,97	9	0,36	0,19-0,69
	Combi FAMEs	830,53	2	0,24	0,06-0,96
	Mono anti-TNF	45,61	1	2,19	0,31-15,57
	Combi anti-TNF	249,49	0	0	-
	Mono otro FAMEb	21,83	0	0	-
	Combi otro FAMEb	69,71	0	0	-
FAMEs	CQ	684,53	1	0,15	0,02-1,04
	HCQ	626,88	1	0,16	0,02-1,13
	LEF	482,83	2	0,41	0,10-1,66
	MTX	2234,58	6	0,27	0,12-0,60
	MTX SC	242,69	0	0	-
	ORO	136,77	0	0	-
	SSZ	224,45	3	1,34	0,43-4,14
	AZA	37,61	0	0	-
FAMEb	ABA	12,68	0	0	-
	ADA	123,95	0	0	-
	CERTO	31,36	0	0	-
	ETN	101,30	0	0	-
	GOLI	14,77	0	0	-
	INF	23,72	1	4,22	0,59-29,93
	RTX	62,30	0	0	-
	TOCI	16,56	0	0	-

Tabla 16. Tasas de incidencia de EA graves: fallecimiento.

F Factores asociados al desarrollo de EA

1.- Análisis bivariado

a EA moderados

Se realizó un análisis bivariado de las variables sociodemográficas para EA moderados (Tabla 17). No se detectan diferencias para las distintas categorías de edad.

Sin embargo, sí para el sexo, puesto que el masculino representó un factor de protección para el desarrollo estos EA en comparación con el femenino (HR 0,67 [0,49-0,91]).

		EA MODERADOS			EA GRAVES		
		HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Edad al diagnóstico		1,00	0,99-1,01	0,372	1,05	1,03-1,07	0,000
Categoría de edad							
< 46 años		1	-	-	1	-	-
46-70 años		0,97	0,76-1,23	0,779	1,51	0,57-3,98	0,406
>70 años		0,91	0,67-1,23	0,527	4,14	1,58-10,89	0,004
Sexo	Mujer	1	-	-	1	-	-
	Hombre	0,67	0,49-0,91	0,010	2,86	1,48-5,52	0,002
Estado civil	No casado	1	-	-	1	-	-
	Casado	0,80	0,64-0,99	0,047	0,63	0,31-1,30	0,208
Nacionalidad							
No española		1	-	-	1	-	-
Española		0,91	0,70-1,18	0,483	0,42	0,17-1,05	0,062
Nivel estudios	Medios	1	-	-	1	-	-
	Primarios	1,09	0,83-1,43	0,537	1,78	0,80-3,95	0,155
	Superiores	0,96	0,71-1,31	0,815	0,28	0,60-1,28	0,100
Categoría laboral							
Administrativos		1	-	-	1	-	-
Intelectuales/directivos		0,75	0,47-1,21	0,244	0,22	0,02-2,01	0,178
Manual		1,06	0,74-1,50	0,764	0,48	0,12-1,90	0,297
Servicios		1,13	0,76-1,66	0,556	1,16	0,36-3,81	0,803
Situación laboral							
Ama de casa		1	-	-	1	-	-
Jubilado		1,18	0,87-1,60	0,282	2,17	1,04-4,52	0,039
Activo		1,07	0,84-1,36	0,589	0,48	0,21-1,11	0,087
Convivencia							
Familia/compañeros		1	-	-	1	-	-
Institucionalizado		2,03	0,91-4,53	0,085	15,00	2,19-102,78	0,006
Solo		0,94	0,71-1,24	0,649	2,87	1,43-5,74	0,003

Tabla 17. Análisis bivariado sociodemográfico EA moderados y graves. En rojo se muestran los factores de riesgo y en verde los protectores.

Respecto al estado civil, estar casado en comparación con el resto de estados civiles resultó un factor de protección para el desarrollo de EA moderado (HR 0,80 [0,64-0,99]). No se observó relación entre la nacionalidad, el nivel de estudios, la categoría laboral, la situación laboral ni la convivencia de los pacientes y el desarrollo de EA moderado. Se realizó también un análisis bivariado de las variables de actividad basal y comorbilidades (Tabla 18) y únicamente destacaron como factor de riesgo la presencia de DM (HR 1,45 [1,10-1,92]) y la de insuficiencia renal (HR 3,47 [1,95-6,19]).

		EA MODERADOS			EA GRAVES		
		HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Factor reumatoide	No	1	-	-	1	-	-
	Si	0,83	0,67-1,02	0,069	1,31	0,70-2,43	0,398
Anti CCP	No	1	-	-	1	-	-
	Si	0,89	0,72-1,09	0,260	1,12	0,61-2,06	0,720
Índice de Rosser		1,76	0,13-23,34	0,670	0,35	0,00-2,72	0,131
VSG basal		0,99	0,99-1,00	0,204	1,02	1,01-1,03	0,000
DAS28 basal		0,99	0,86-1,16	0,972	1,02	0,54-1,96	0,943
Fumador	Nunca	1	-	-	-	-	-
	Activo o ex	0,95	0,67-1,36	0,775	5,83	1,61-21,14	0,007
Comorbilidad basal							
HTA		0,98	0,78-1,22	0,840	2,36	1,25-4,46	0,008
DM		1,45	1,10-1,92	0,009	2,10	1,06-4,15	0,033
HC		1,10	0,88-1,38	0,403	1,82	0,98-3,38	0,058
Cardiopatía isquémica		1,31	0,71-2,43	0,383	4,46	1,96-10,17	0,000
Insuficiencia cardíaca		1,34	0,66-2,71	0,413	5,49	2,09-14,42	0,001
PCV		1,24	0,55-2,81	0,602	5,54	2,27-13,54	0,000
Arteriopatía periférica		0,86	0,21-3,52	0,839	1,33	0,19-9,41	0,776
Cáncer		1,08	0,65-1,77	0,775	1,64	0,59-4,51	0,339
Depresión		1,32	0,88-1,98	0,180	0,67	0,21-2,14	0,498
Úlcera gástrica		0,95	0,56-1,63	0,858	1,77	0,40-7,87	0,455
Hepatopatía		1,78	0,96-3,30	0,065	-	-	-
EPOC		1,17	0,80-1,70	0,425	1,02	0,37-2,83	0,970
Osteoporosis		0,77	0,51-1,17	0,213	1,04	0,46-2,32	0,933
Fractura		1,14	0,68-1,90	0,623	0,49	0,07-3,59	0,480
Deterioro cognitivo		0,63	1,19-2,08	0,449	4,19	0,61-29,03	0,147
Insuficiencia renal		3,47	1,95-6,19	0,000	-	-	-
Hipotiroidismo		1,03	0,77-1,38	0,847	0,50	0,18-1,41	0,190
Hipertiroidismo		1,41	0,80-2,48	0,231	-	-	-

Tabla 18. Análisis bivariado actividad basal y comorbilidad. En rojo se muestran los factores de riesgo y en verde los protectores.

En el análisis bivariado de las variables de tratamiento (Tabla 19), se objetiva como el uso de FAMEb supuso un factor de riesgo para el desarrollo de EA moderado (HR 1,44 [1,01-2,04]) sin diferencias entre los distintos tipos de FAMEb.

		EA MODERADOS			EA GRAVES		
		HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Uso de biológico	No	1	-	-	1	-	-
	Si	1,44	1,01-2,04	0,044	2,51	1,23-5,12	0,011
Tipo de biológico							
No biológico		1	-	-	1	-	-
Anti-TNF		1,42	0,95-2,13	0,091	2,03	0,97-4,27	0,059
Otros		1,50	0,85-2,62	0,160	3,96	1,27-12,35	0,018
Curso de tratamiento	Primero	1	-	-	1	-	-
	Resto	3,05	2,47-3,76	0,000	1,81	0,96-3,43	0,067
Tratamiento combinado							
Monoterapia		1	-	-	1	-	-
Combinado		2,61	2,14-3,18	0,000	1,67	0,95-2,93	0,077
Combinaciones							
Mono FAMES		1	-	-	1	-	-
Combi FAMES		2,74	2,23-3,37	0,000	1,64	0,82-3,26	0,161
Mono anti-TNF		1,33	0,45-3,94	0,610	1,84	0,27-12,68	0,537
Combi anti-TNF		2,23	1,45-3,43	0,000	2,48	1,09-5,63	0,030
Mono otro FAMEb		1,66	0,37-7,52	0,513	11,38	2,30-56,60	0,003
Combi otro FAMEb		2,36	1,30-4,31	0,005	2,44	0,55-10,76	0,239
FAMES	CQ	1,57	1,27-1,93	0,000	0,56	0,21-1,46	0,231
	HCQ	1,10	0,87-1,39	0,445	0,86	0,38-1,96	0,720
	LEF	2,68	2,15-3,34	0,000	1,61	0,83-3,12	0,159
	MTX	0,66	0,55-0,79	0,000	0,69	0,39-1,21	0,193
	MTX SC	1,76	1,31-2,36	0,000	1,06	0,39-2,88	0,905
	ORO	2,08	1,40-3,07	0,000	4,40	2,10-9,22	0,000
	SSZ	2,32	1,75-3,08	0,000	2,14	0,80-5,69	0,129
	AZA	1,01	0,37-2,77	0,981	-	-	-
FAMEb	ABA	3,46	1,36-8,86	0,009	8,36	1,06-66,18	0,044
	ADA	1,14	0,66-1,95	0,636	0,48	0,07-3,44	0,469
	CERTO	1,40	0,67-2,89	0,371	2,02	0,28-14,33	0,483
	ETN	1,29	0,70-2,37	0,412	1,28	0,30-5,46	0,740
	GOLI	4,48	2,03-9,87	0,000	3,31	0,61-17,95	0,166
	INF	1,00	0,30-3,39	0,999	9,16	3,39-24,73	0,000
	RTX	1,04	0,47-2,33	0,920	2,06	0,48-8,96	0,334
	TOCI	1,41	0,34-5,76	0,634	3,70	0,55-24,95	0,180

Tabla 19. Análisis bivariado de tratamientos. En rojo se muestran los factores de riesgo y en verde los protectores.

En comparación con el primer curso de tratamiento, los cursos siguientes fueron un factor de riesgo para el desarrollo de EA moderado (HR 3,05 [2,47-3,76]), así como el tratamiento combinado comparado con la monoterapia (HR 2,61 [2,14-3,18]).

Cuando se analizaron las posibilidades de combinación de las distintas categorías de fármacos, se encontró que tanto el combinado de FAMEs entre sí (HR 2,74 [2,23-3,37]) como el combinado de FAMEs con anti-TNF (HR 2,23 [1,45-3,43]) o con otro FAME biológico (HR 2,36 [1,30-4,31]) eran un factor de riesgo para el desarrollo de EA moderado.

Si nos centramos en fármacos concretos, podemos observar que tanto la CQ (HR 1,57 [1,27-1,93]) como la LEF (HR 2,68 [2,15-3,34]), el MTX subcutáneo (HR 1,76 [1,31-2,36]), las sales de oro (HR 2,08 [1,40-3,07]) y la SSZ (HR 2,32 [1,75-3,08]) entre los FAMEs y el ABA (HR 3,46 [1,36-8,86]) y el GOLi (HR 4,48 [2,03-9,87]) entre los FAMEb fueron un factor de riesgo para el desarrollo de EA moderado, mientras que el MTX oral (HR 0,66 [0,55-0,79]) se comportó como un factor protector.

Se completó el análisis con el resto de los tratamientos concomitantes (Tabla 20).

		EA MODERADOS			EA GRAVES		
		HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Mayores dosis de corticoide al inicio de cada fármaco*		1,37	1,18-1,59	0,000	2,00	1,23-3,24	0,005
AINE	No	1	-	-	1	-	-
	Si	0,78	0,63-0,96	0,021	0,43	0,22-0,86	0,017
Opioides mayores	No	1	-	-	1	-	-
	Si	0,84	0,54-1,31	0,434	1,58	0,63-3,98	0,330
Opioides menores	No	1	-	-	1	-	-
	Si	0,79	0,52-1,22	0,285	1,73	0,72-4,17	0,220
VSG por categorías mm/h**							
0-29		1	-	-	1	-	-
30-59		0,91	0,72-1,14	0,400	3,20	1,63-6,31	0,001
>60		0,85	0,61-1,18	0,326	5,79	2,33-14,37	0,000
Rosser **		0,20	0,07-0,58	0,003	0,07	0,01-0,46	0,006
DAS 28-VSG		1,11	1,00-1,23	0,053	1,18	0,86-1,61	0,317

Tabla 20. Análisis bivariado de otros tratamientos y actividad longitudinal. En rojo se muestran los factores de riesgo y en verde los protectores. * Análisis realizado con la variable ordinal de forma cuantitativa. ** Al inicio de cada fármaco.

No se observa un incremento del riesgo para EA moderados con el uso de corticoide de forma global (moderados HR uso corticoide 0,96 [0,75-1,22], graves HR uso corticoide 2,11 [0,86-514]) pero sí que se puede apreciar cuando aumentan las dosis al inicio de cada fármaco (HR 1,37 [1,18-1,59]). No se observó ninguna relación entre el desarrollo de EA moderado y el uso de opioides, pero sí una disminución del riesgo con el uso concomitante de AINE (HR 0,78 [0,63-0,96]).

En cuanto a la relación entre las variables de actividad longitudinal y el desarrollo de EA moderado (Tabla 20) no se observó relación de su desarrollo con la VSG como variable continua (HR 1,00 [0,99-1,01] $p=0,247$) ni categórica.

Respecto a la calidad de vida medida mediante Rosser, se observó que cuanto mejor eran las cifras de Rosser al inicio de cada fármaco, es decir, cuanto menor discapacidad presentaba el paciente, menor riesgo existía de desarrollar EA moderados (HR 0,20 [0,07-0,58]). Para la actividad medida mediante el índice DAS 28-VSG, las cifras mayores del mismo al inicio de cada fármaco supusieron una tendencia al incremento del riesgo para padecer un EA moderado sin alcanzar la significación estadística (HR 1,11 [1,00-1,23]).

b EA graves

En cuanto al análisis bivariado de las variables sociodemográficas para EA graves (Tabla 17) podemos observar que existió un incremento del riesgo para su desarrollo en la categoría de edad mayor de 70 años (HR 4,14 [1,58-10,89]). Se detectaron diferencias también en cuanto al sexo, dado que el masculino, al contrario de lo observado en EA moderados, fue en un factor de riesgo para el desarrollo de EA grave (HR 2,86 [1,48-5,52]). Los pacientes jubilados también presentaron un incremento del riesgo para el desarrollo de EA grave en comparación con las amas de casa (HR 2,17 [1,04-4,52]). No se observó relación entre el estado civil, la nacionalidad, el nivel de estudios o la categoría laboral y el desarrollo de EA grave. Se registró un incremento del riesgo para desarrollar EA grave en pacientes institucionalizados (HR 15,00 [2,19-102,78]) y que vivían solos (HR 2,87 [1,43-5,74]) en comparación con aquellos que vivían acompañados.

Respecto al análisis bivariado de las variables de actividad basal (Tabla 18), únicamente destacaron como factor de riesgo para el desarrollo de EA grave las categorías de discapacidad del Rosser V a VII (HR 6,85 [2,07-22,68]), ser fumador o exfumador (HR 5,83 [1,61-21,14]) y mayor valor de VSG al inicio de la enfermedad (HR 1,02 [1,01-1,03]). Se detectaron como factor de riesgo (Tabla 18) para EA grave la presencia, en la visita basal, de HTA (HR 2,36 [1,25-4,46]), DM (HR 2,10 [1,06-4,15]), cardiopatía isquémica (HR 4,46 [1,96-10,17]), insuficiencia cardíaca congestiva (HR 5,49 [2,09-14,42]) y patología cerebrovascular (HR 5,54 [2,27-13,54]).

Se analizó, igualmente, la influencia de las variables de tratamiento en el desarrollo de EA graves (Tabla 19) y se pudo comprobar que, igual que en EA moderados, el uso de fármacos biológicos también supuso un factor de riesgo para su desarrollo (HR 2,51 [1,23-5,12]), especialmente con los FAMEb no anti-TNF (3,96 [1,27-12,35]). No se observó relación entre los distintos cursos de tratamiento ni el uso de terapia combinada con el desarrollo de EA grave. Cuando se analizaron las posibilidades de combinación de las distintas categorías de fármacos, se encontró como factor de riesgo la combinación de fármaco sintético con anti-TNF (HR 2,48 [1,09-5,63]) así como el uso de otros biológicos no anti-TNF en monoterapia (HR 11,38 [2,30-56,60]). Si nos centramos en fármacos concretos, podemos observar un incremento del riesgo con el uso de determinados fármacos como sales de oro (HR 4,40 [2,10-9,22]), ABA (HR 8,36 [1,06-66,18]) e INF (HR 9,16 [3,39-24,73]).

Del mismo modo se repitió el análisis con el resto de los tratamientos concomitantes (Tabla 20), y tampoco se objetivó un incremento del riesgo de EA grave con el uso de corticoide de forma global (HR 2,11 [0,86-5,14]) pero sí con mayores dosis de corticoide al inicio de cada fármaco (HR 2,00 [1,23-3,24]). No se encontró ninguna relación entre el desarrollo de EA grave y el uso de opioides, pero sí una disminución del riesgo para EA grave con el uso concomitante de AINE (HR 0,43 [0,22-0,86]). Por último, en cuanto a la relación entre las variables de actividad longitudinal y el desarrollo de EA grave, se apreció un incremento del riesgo con mayores cifras de VSG al inicio de cada fármaco

(HR 1,02 [1,01-1,03]), especialmente por encima de los 30 mm/h (HR 30-59 mm/h: 3,20 [1,63-6,31]; HR > 60 mm/h: 5,79 [2,33-14,37]). Al igual que en EA moderados, a mejores cifras de Rosser al inicio de cada fármaco menor riesgo de desarrollar EA graves (HR 0,07 [0,01-0,46]). No se encontró relación entre el DAS 28-VSG y el desarrollo de EA grave.

2.- Análisis multivariado

a EA moderados

En la Tabla 21 se presenta el modelo multivariado para EA moderados ajustado por edad al diagnóstico y VSG al inicio de cada fármaco.

	Hazard ratio	IC 95%	p
Sexo			
Mujeres	1	-	-
Hombres	0,58	0,42-0,82	0,002
Situación laboral			
Ama de casa	1	-	-
Jubilado	1,43	1,05-1,95	0,025
Activo	1,03	0,74-1,42	0,878
Factor reumatoide			
Positivo	1	-	-
Negativo	0,73	0,61-0,89	0,002
Comorbilidades al diagnóstico			
DM	1,56	1,18-2,05	0,002
IRC	3,39	1,90-6,04	0,000
Depresión	1,35	0,95-1,94	0,099
Cursos de tratamiento			
Primero	1	-	-
Posteriores	1,77	1,38-2,29	0,000
Combinaciones			
Mono FAMEs	1	-	-
Combi FAMEs	2,30	1,79-2,95	0,000
Mono anti-TNF	0,90	0,31-2,63	0,846
Combi anti-TNF	1,80	1,16-2,79	0,009
Mono otro FAMEb	1,21	0,25-5,99	0,815
Combi otro FAMEb	2,00	1,04-3,86	0,039
Mayor dosis media de corticoide al inicio de cada fármaco *	1,27	1,12-1,44	0,000

Tabla 21. Análisis multivariado EA moderados. * Análisis realizado con la variable ordinal de forma cuantitativa.

Se encontraron dos factores protectores para el desarrollo de EA, el sexo varón (HR 0,58 [0,42-0,82], $p=0,002$) y la negatividad en sangre de FR (HR 0,73 [0,61-0,89], $p=0,002$).

Por otra parte, se detectaron varios factores de riesgo para el desarrollo de EA moderado: pacientes jubilados en comparación con las amas de casa (HR 1,43 [1,05-1,95], $p=0,025$), cursos de tratamiento distintos del primero (HR 1,77 [1,38-2,29], $p=0,000$), la presencia de determinadas comorbilidades al diagnóstico (HR DM: 1,56 [1,18-2,05], $p=0,002$; HR insuficiencia renal crónica: 3,39 [1,90-6,04], $p=0,000$), el uso de mayores dosis de corticoides al inicio de cada fármaco (HR 1,27 [1,12-1,44], $p=0,000$) y algunas combinaciones de tratamientos (HR combinación de sintéticos: 2,30 [1,79-2,95], $p=0,000$; HR combinación de sintético con biológico anti-TNF: 1,80 [1,16-2,79], $p=0,009$; HR combinación de sintético con biológico no anti-TNF: 2,00 [1,04-3,86], $p=0,039$), todos ellos frente a monoterapia de FAMES.

La presencia de depresión al diagnóstico mostró una tendencia, pero no alcanzó la significación estadística en el modelo final (HR: 1,35 [0,95-1,94], $p=0,099$). Se comprobó la proporcionalidad de los modelos de regresión con un valor de $p=0,34$.

Para ver el efecto de cada uno de los FAME (sintéticos y biológicos) frente al resto, se repitió el modelo multivariado tantas veces como FAME se analizaron, sustituyendo en cada uno de ellos la variable categórica combinación de fármacos por dos variables: por un lado, cada uno de los fármacos individualmente frente al resto y por otro lado la variable tratamiento combinado frente a monoterapia. De esta manera se encontró un incremento significativo del riesgo para desarrollar EA moderado con GOLi (HR 2,33 [1,28-4,24], $p=0,006$), CQ (HR 1,39 [1,12-1,71], $p=0,003$); LEF (HR 1,86 [1,48-2,35], $p=0,000$) y SSZ (HR 1,48 [1,09-2,01], $p=0,011$) frente al resto.

Tanto la HCQ (HR 0,77 [0,61-0,97], $p=0,028$) como el MTX oral (HR 0,67 [0,56-0,80], $p=0,000$) actuaron como factores protectores de manera estadísticamente significativa para el desarrollo de EA moderado. El resto de los fármacos no mostró significación estadística al compararlos frente a los demás.

En el análisis multivariado de EA moderados con MTX (tabla 22), también se observó que la combinación de fármacos frente a monoterapia aumentaba el riesgo de EA moderado (HR 2,33 [1,84-2,96], p=0,000). Se comprobó la proporcionalidad de los modelos de regresión con un valor de p=0,31.

	Hazard ratio	IC 95%	p
Según sexo			
Mujeres	1	-	-
Hombres	0,61	0,44-0,84	0,003
Situación laboral			
Ama de casa	1	-	-
Jubilado	1,35	0,99-1,83	0,054
Activo	1,04	0,76-1,43	0,809
Factor reumatoide			
Positivo	1	-	-
Negativo	0,75	0,62-0,91	0,004
Comorbilidades al diagnóstico			
DM	1,53	1,17-2,02	0,002
IRC	3,18	1,82-5,56	0,000
Depresión	1,34	0,95-1,90	0,100
Cursos de tratamiento			
Primero	1	-	-
Posteriores	1,69	1,31-2,18	0,000
Metotrexate oral comparado con el resto de los fármacos	0,67	0,56-0,80	0,000
Tratamiento combinado			
Monoterapia	1	-	-
Combinado	2,33	1,84-2,96	0,000
Mayor dosis media de corticoide al inicio de cada fármaco *	1,29	1,13-1,46	0,000

Tabla 22. Análisis multivariado EA moderados con Metotrexate oral. * Análisis realizado con la variable ordinal de forma cuantitativa.

b EA graves

La Tabla 23 muestra el análisis multivariado de los EA graves y podemos observar que no se encontró ningún factor protector para su desarrollo.

En cuanto a los factores de riesgo para detectados para el desarrollo de EA grave podemos incluir: sexo masculino (HR 2,46 [1,37-4,43], p=0,003), mayor edad al diagnóstico de la enfermedad (HR 1,04 [1,01-1,07], p=0,010) y pacientes que viven solos

(HR 3,39 [1,74-6,59], p=0,000) o institucionalizados (HR 5,90 [2,02-17,16], p=0,001) en comparación con aquellos que lo hacen en familia. También fueron factores de riesgo el hallazgo de velocidades por encima de 30 mm/h al inicio de cada fármaco (HR 30-59mm/h: 2,61 [1,29-5,26], p=0,007; HR >60mm/h: 3,45 [1,58-7,54], p=0,002) y mayores dosis de corticoide al inicio de cada fármaco (HR 1,60 [1,06-2,41], p=0,024).

En cuanto al tratamiento, determinadas combinaciones de fármacos supusieron un factor de riesgo para el desarrollo de EA grave (HR combinación de sintéticos: 2,16 [1,11-4,20], p=0,023; HR combinación de un sintético y un anti-TNF: 3,24 [1,35-7,79], p=0,009; y HR monoterapia con un biológico distinto de anti-TNF: 13,33 [2,96-59,98], p=0,001) todos ellos frente a monoterapia con FAMES. Se comprobó la proporcionalidad de los modelos de regresión con un valor de p=0,4.

	Hazard ratio	IC 95%	p
Según sexo			
Mujeres	1	-	-
Hombres	2,46	1,37-4,43	0,003
Edad al diagnóstico			
	1,04	1,01-1,07	0,010
Convivencia			
Familia	1	-	-
Solo	3,39	1,74-6,59	0,000
Institucionalizado	5,90	2,02-17,16	0,001
VSG al inicio de cada fármaco			
0-29 mm/h	1	-	-
30-59 mm/h	2,61	1,29-5,26	0,007
>60 mm/h	3,45	1,58-7,54	0,002
Combinaciones			
Mono FAMES	1	-	-
Combi FAMES	2,16	1,11-4,20	0,023
Mono anti-TNF	2,02	0,26-15,52	0,501
Combi anti-TNF	3,24	1,35-7,79	0,009
Mono otro FAMEb	13,33	2,96-59,98	0,001
Combi otro FAMEb	3,58	0,82-15,53	0,089
Mayor dosis media de corticoide al inicio de cada fármaco *			
	1,60	1,06-2,41	0,024

Tabla 23. Análisis multivariado EA graves. * Análisis realizado con la variable ordinal de forma cuantitativa.

Nuevamente para valorar el efecto de cada uno de los FAME (sintéticos y biológicos) frente al resto, se repitió el modelo multivariado tantas veces como FAME se analizaron, sustituyendo en cada uno de ellos la variable categórica combinación de fármacos por dos variables: por un lado, cada uno de los fármacos individualmente frente al resto y por otro lado la variable tratamiento combinado frente a monoterapia. De esta manera se detectó un incremento del riesgo para desarrollar EA grave con ABA (HR 15,18 [1,87-123,61], $p=0,011$), TOCI (HR 6,01 [1,72-20,97], $p=0,005$) y Sales de oro (HR 2,30 [1,05-5,05], $p=0,038$) frente al resto. Los demás fármacos no mostraron relación estadísticamente significativa con el desarrollo de EA grave.

En la Tabla 24 se muestra el modelo multivariado de TOCI puesto que es el que presentó una mayor significación estadística ($p=0,005$). Se comprobó la proporcionalidad de los modelos de regresión con un valor de $p=0,31$.

	Hazard ratio	IC 95%	p
Según sexo			
Mujeres	1	-	-
Hombres	2,45	1,38-4,34	0,002
Edad al diagnóstico	1,04	1,01-1,07	0,008
Convivencia			
Familia	1	-	-
Solo	3,08	1,56-6,11	0,001
Institucionalizado	6,40	2,34-17,48	0,000
VSG al inicio de cada fármaco			
0-29 mm/h	1	-	-
30-59 mm/h	2,65	1,34-5,25	0,005
>60 mm/h	3,40	1,54-7,48	0,002
Tocilizumab comparado con el resto de los fármacos	6,01	1,72-20,97	0,005
Tratamiento combinado			
Monoterapia	1	-	-
Combinado	2,18	1,23-3,86	0,008
Mayor dosis media de corticoide al inicio de cada fármaco *	1,62	1,08-2,43	0,021

Tabla 24. Análisis multivariado EA graves con Tocilizumab. * Análisis realizado con la variable ordinal de forma cuantitativa.

VIII DISCUSIÓN

En los últimos años hemos sido testigos de un gran avance en el manejo de la Artritis reumatoide (AR) con el desarrollo de nuevas moléculas y la implementación de la terapia *“Treat to Target”*. Pero este avance se ve ensombrecido por la aparición de eventos adversos (EA) a los FAME que pueden entorpecer el adecuado tratamiento de nuestros pacientes. Este estudio contribuye a incrementar nuestro conocimiento sobre EA a FAME en pacientes con AR de inicio a largo plazo y permite definir un perfil de paciente susceptible al desarrollo de los EA que obligan a suspender el tratamiento, así como conocer los fármacos que con mayor frecuencia se ven implicados en dichos EA.

La cohorte final incluye a 814 pacientes de práctica clínica diaria en un único centro con un seguimiento máximo de 10 años. La edad media al inicio de la enfermedad fue de 57 años y casi el 80% de los pacientes eran mujeres, la mayoría de nacionalidad española; algo más de la mitad de los pacientes se encontraban en situación laboral activa al inicio de la enfermedad. Casi las tres cuartas partes de los pacientes fueron diagnosticados en primera visita. Aproximadamente dos tercios de los pacientes nunca habían fumado y, algo más de la mitad, presentaron una AR seropositiva. La actividad de la enfermedad a la entrada en la cohorte fue elevada, medida tanto por VSG como por DAS 28-VSG, especialmente en los pacientes mayores de 70 años. Las patologías más prevalentes en el total de la cohorte fueron la HTA y la hipercolesterolemia con diferencias entre sexos puesto que la prevalencia de patología cardiovascular fue mayor en varones (HTA, cardiopatía isquémica) mientras que en mujeres se registraron más depresión, hipotiroidismo y osteoporosis.

El fármaco más empleado durante el seguimiento fue el Metotrexate oral (52%) seguido de los Antipalúdicos (CQ, HCQ). La terapia combinada se utilizó en un 40% de los cursos de tratamiento, aunque en pacientes mayores de 70 años este porcentaje bajó a la mitad. Respecto al uso de FAME biológico, en el presente estudio fue de un 13% de los cursos de tratamiento a lo largo del seguimiento, de nuevo descendiendo a la mitad en los pacientes mayores de 70 años. El FAMEb más empleado globalmente fue el

Etanercept. Todo esto refleja que el manejo de la enfermedad se realiza de acuerdo con los estándares de tratamiento en cada momento. Un indicador de cómo cambia este manejo a lo largo del tiempo es el uso de los FAMEb, los anti-TNF fueron los más utilizados al ser los primeros en estar disponibles y llevar mucho más tiempo en el mercado, pero en los últimos años se incrementó el uso de otros biológicos no anti-TNF. Aunque la comparación con otros estudios publicados es complicada dada la diferencia de metodología empleada, la cohorte objeto de esta tesis se puede considerar representativa de pacientes con AR de reciente comienzo. En España existe la cohorte EMECAR (49) con la que se ha intentado buscar similitudes, pero partimos del hecho de que en ella se incluyen a todas las AR independientemente del tiempo de evolución, de hecho, la duración media de la misma a la entrada en la cohorte es de 10 años.

Tan et al (50) publicaron su experiencia de uso de FAMEb en pacientes con AR en varios centros malayos; incluyeron a los pacientes con AR que iniciaban un biológico por lo que no son pacientes con AR de inicio (duración media de la enfermedad 12,3 años). Es un estudio con 301 pacientes cuyas características sociodemográficas son semejantes a las del presente estudio. Un tercio de los pacientes se encontraba en situación laboral activa y casi un 20% estaban desempleados, cifra muy superior a la del estudio objeto de esta tesis, probablemente en relación con las características sociales del país. También en esta cohorte el MTX fue el FAMEs más empleado y la gran mayoría empleó la terapia combinada antes de iniciar un FAMEb; dentro de los biológicos los más usados fueron los anti-TNF alfa, aunque no se hacen diferencias entre cada fármaco en concreto.

Por otra parte, se pueden consultar los registros tanto europeos como americanos (BIOBADASER, RABBIT) pero la mayoría de ellos son fundamentalmente registros de pacientes con FAMEb y no recogen mucha información en cuanto a otro tipo de tratamientos; además, habitualmente no se incluye a pacientes con AR de inicio si no con enfermedad ya establecida como sucedía con la cohorte EMECAR.

No obstante, existen algunas cohortes nacionales en diferentes países de pacientes con AR de inicio que, pudieran ser comparables con la del presente estudio y merece la pena

mencionar. La cohorte escocesa SERA (51) es una cohorte nacional establecida en 2011 donde se incluyen pacientes con AR de menos de seis meses de evolución. La población incluida es sociodemográficamente semejante a la del presente estudio y más de la mitad de los pacientes se encontraban en situación laboral activa. Estos pacientes presentaban altas tasas de seropositividad (más de 2/3 de los pacientes incluidos) con una menor actividad de la enfermedad al inicio medida por VSG y DAS28-VSG en comparación con el presente estudio, probablemente porque los pacientes no entraban en la cohorte justo en el inicio de la enfermedad y podían estar ya recibiendo tratamiento. Respecto al tratamiento recibido, el MTX fue también el fármaco más empleado.

La cohorte inglesa de NORFLOK (52,53) incluye a las AR de inicio desde el año 1990 y presenta unas características sociodemográficas semejantes a la del presente estudio. Aunque la prevalencia de factor reumatoide y anti-CCP es inferior con un mayor porcentaje de fumadores activos basalmente y una actividad de la enfermedad ligeramente inferior en comparación con la cohorte del estudio objeto de esta tesis. El fármaco más utilizado fue también el MTX, aunque registraron un uso de fármacos biológicos menor.

Es interesante también revisar la cohorte nacional francesa de AR precoz, ESPOIR, que lleva establecida desde el año 2002 (54) puesto que además recoge la presencia de comorbilidades basalmente. En ella se incluyen todas las AR con menos de seis meses de evolución, excluyendo a aquellos pacientes que ya recibían algún FAME y también a los pacientes con edades superiores a los 70 años. Por este motivo la edad media de esta cohorte es ligeramente inferior a la del presente estudio, pero por lo demás es totalmente comparable en cuanto a mayor prevalencia de mujeres, positividad de FR y anti-péptido citrulinado, así como la actividad de la enfermedad y comorbilidades más prevalentes. En cuanto al tratamiento recibido, el FAME más empleado fue, igualmente, el MTX, sin embargo, emplearon mucha menos terapia combinada y algo más de FAMEb, de ellos el que más usaron fue el Adalimumab.

McWilliams et al (55) publican datos de la cohorte de AR de inicio ERAN que incluye a pacientes de varios centros en Reino Unido e Irlanda desde el año 2000. Hacen hincapié en el tratamiento de inicio y presentan una alta prevalencia de tratamiento combinado en primer curso siendo el MTX el FAMEs más empleado.

Por último, cabe destacar la cohorte canadiense CATCH (56) puesto que se trata de una cohorte multicéntrica de AR de inicio establecida en el año 2007. Resulta comparable a la cohorte objeto de esta tesis a nivel sociodemográfico, con pacientes ligeramente más jóvenes, y de actividad de la enfermedad. El FAME más comúnmente empleado fue también el MTX y su empleo de FAMEb anual estuvo en torno al 12% siendo el ETN el más usado de todos.

El presente estudio se centra en analizar los EA a los diferentes FAME, adoptando para ello la definición de EA de la Organización Mundial de la Salud (26) puesto que es la más aceptada y empleada en la mayoría los estudios. Se decidió centrar el estudio en aquellos EA que implicaban un cambio en el tratamiento del paciente, es decir, los moderados y los graves. Se tomó esta decisión puesto que estos EA son los que realmente suponen una modificación en el tratamiento y casi con total seguridad quedan registrados en la historia clínica, ya que muchas veces los EA leves no se reportan por falta de tiempo y relevancia clínica. En cuanto a la relación del EA con el fármaco, se incluyeron también los EA improbables para minimizar la pérdida de datos.

Para ello se revisaron todas las suspensiones de tratamientos y se recogieron sus causas agrupándolas en seis categorías: EA, decisión del médico (suspensión decidida por el médico sin haberse registrado un EA, mejoría o ineficacia), decisión del paciente, mejoría, ineficacia (definida como la persistencia de actividad de la enfermedad no tolerable) y otras (aquí se incluyen embarazo o deseo gestacional y cirugías programadas).

Se registraron 1094 suspensiones en 2388 cursos de tratamiento siendo la principal causa el desarrollo de un EA (53,38%) seguida de la ineficacia (13,71 %), lo cual concuerda de forma global con los datos previamente publicados.

Se han revisado varios estudios sobre suspensiones de FAME, todos ellos registros de biológicos anti-TNF. En ellos se incluyen pacientes con una duración de la enfermedad superior a ocho años, excepto el registro de FAMEs publicado por *Aletaha et al* (57). Entre ellos destacan la cohorte italiana LORHEN (58) y el registro suizo SCQM-RA (59) donde más de la mitad de las suspensiones fueron, al igual que el presente estudio, por EA, seguidos de la ineficacia. En los estudios de *Flendrie et al* (60) y *León et al* (61) también son los EA seguidos de la ineficacia la principal causa de suspensión, aunque estos dos estudios son cohortes monocéntricas de pacientes con AR en tratamiento con FAMEb y no registros nacionales.

Sin embargo, en otros estudios revisados la principal causa de suspensión fue la ineficacia seguida del EA como, por ejemplo, en el análisis monocéntrico sobre el uso de FAMEb en AR publicado por *Tan et al* (50). Esto mismo sucede en otros dos registros nacionales de FAMEb, DANBIO y DREAM (62,63), en ambos se incluyen pacientes con AR establecida que recibieron anti-TNF, y se publicaron los resultados de los seis primeros meses de tratamiento para el DANBIO (62) y del primer año para el DREAM (63).

Por último, se revisaron los datos publicados por los registros nacionales de FAMEb en enfermedades reumáticas de Portugal (RNDR) (64), España (BIOBADASER) (65) e Italia (GISEA) (66). En todos ellos se incluyen pacientes con cualquier enfermedad reumática que recibe un anti-TNF y, analizando los datos referentes a la AR, la principal causa de suspensión fue nuevamente la ineficacia seguida de los eventos adversos.

Esta diferencia encontrada en cuanto a la principal causa de suspensión puede deberse a numerosos motivos, entre otros las distintas maneras de registrar los EA y también de recogerlos (registro en sistema de declaración de EA, revisión de historias, etc.). Por otra parte, el momento de la realización del estudio ha podido condicionar los resultados respecto a las suspensiones por ineficacia dado que en los últimos años cada vez las opciones terapéuticas son mayores. Cuando esas opciones eran más limitadas y se centraban fundamentalmente en FAMEs y biológicos anti-TNF, se toleraban más los estados de baja actividad de la enfermedad por falta de alternativas retrasando el

cambio de tratamiento. Sin embargo, en los últimos años gracias al desarrollo de nuevos fármacos biológicos las posibilidades terapéuticas son cada vez mayores. Este hecho, junto con la instauración del “*tight control*” y el T2T (21,22), ha hecho que la espera para cambiar el tratamiento sea inconcebible hoy día lo cual ha supuesto un incremento en el número de suspensiones por ineficacia. Por último, existe otra circunstancia que puede haber influido en la causa de suspensión de los fármacos que es el efecto nocebo. En los últimos años se ha observado un progresivo incremento de este efecto muy probablemente en relación con la gran cantidad de información disponible en internet sobre los fármacos y la enfermedad. Los pacientes cada vez investigan más acerca de las terapias y tienen unas expectativas previas al inicio de las mismas basadas en lo que leen, además cada vez se potencia más el empoderamiento del paciente, especialmente del crónico, enseñando automanejo de fármacos y autocontrol de la enfermedad y tomando decisiones compartidas (24,67). Estos hechos pueden hacer muy complicado diferenciar entre suspensiones por EA, ineficacia o decisión del paciente.

Respecto a los datos disponibles en cuanto a causas de suspensión de FAMEb no anti-TNF, son escasos puesto que su comercialización fue posterior a los anti-TNF. El estudio de *Sakai et al* (68) es el primero que compara supervivencia de Tocilizumab con anti-TNF, registrándose también como principales causas de suspensión los EA y la ineficacia.

Centrándonos en los EA, 361 pacientes de la cohorte presentaron un total de 584 EA. Al igual que se observó en la cohorte general, la mayoría de estos pacientes eran mujeres con una edad media al diagnóstico de la AR de 57 años, aproximadamente la mitad se encontraba en situación laboral activa y la mayoría vivía acompañado. La mayoría de los EA recogidos fueron moderados (moderados 90,58%, graves 9,42%) y las características de los pacientes que los desarrollaron, tanto sociodemográficas como clínicas, fueron muy semejantes a las del total de la cohorte. No obstante, sí se detectaron diferencias sociodemográficas y clínicas destacables entre los pacientes que desarrollaron EA graves. La edad al debut de estos pacientes fue unos 10 años superior a la de los que presentaron EA moderado, además, más de la mitad de ellos se encontraban jubilados

y, con mayor frecuencia que aquellos que desarrollaron EA moderado, vivían solos o institucionalizados. En el subgrupo de pacientes que desarrolló un EA grave destaca una mayor actividad de la enfermedad al diagnóstico medida mediante VSG en comparación con los pacientes que desarrollaron EA moderado.

Como se observó en la cohorte general, las comorbilidades más prevalentes en pacientes que desarrollaron algún EA fueron la HTA y la HC en más de un tercio de los pacientes. Aquellos que desarrollaron EA graves presentaban una mayor prevalencia de patología cardiovascular (HTA, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva) y cerebrovascular que los que desarrollaron EA moderados.

La relación del fármaco con el desarrollo de EA fue probable y posible en la gran mayoría de los casos. La principal causa de EA tanto global como moderado fue la gastrointestinal (29,79% globalmente y 32,33% en EA moderados) seguida de la hepática (EA globales 10,27%, EA moderados 11,34%); sin embargo, la principal causa de EA grave fue la infección (54,55%) seguida del fallecimiento (n=12, 21,82%). Respecto a las causas de EA global y moderado según el tipo de fármaco, con FAMEs la principal causa fue el desarrollo de alteraciones gastrointestinales y con FAMEb las infecciones. Sin embargo, en EA graves la principal causa fue la infección en todos los casos. Cabe destacar que la mitad de los fallecimientos en relación con el fármaco fueron secundarios a una sepsis. Existen pocos estudios que analicen detalladamente las características de los pacientes que desarrollan EA en reumatología, la mayoría analizan exclusivamente a pacientes que reciben biológicos y siempre en pacientes con AR de larga evolución. No obstante, resulta interesante mencionar alguno de estos estudios cuyos resultados pudieran ser comparables con la presente cohorte. *Machado-Alba et al* (38) analizan en su artículo los EA a FAME en pacientes con AR atendidos en varias ciudades colombianas que fueron reportados mediante los sistemas de fármaco vigilancia a lo largo de casi tres años. En este caso se recogen también los EA leves, que suponen un tercio de los EA reportados, por lo que resulta complicado la comparación en cuanto a prevalencias. No obstante, parece que el número de EA graves que registran es algo más del doble que en el

presente estudio. No registraron ningún fallecimiento, probablemente debido al menor tiempo de seguimiento.

En el estudio de *Abásolo et al* (48) se presenta un análisis de los EA reportados a lo largo de un año mediante un sistema informático de seguridad farmacológica; en este caso se incluyen a todos los pacientes con AR seguidos a lo largo de ese tiempo independientemente del tiempo de evolución. La principal causa de EA registrada de forma global fue, al igual que en el presente estudio, el desarrollo de eventos gastrointestinales seguido de los procesos infecciosos. En este caso no se registraron fallecimientos, probablemente debido al corto período de seguimiento.

Tan et al (50) en su estudio multicéntrico de uso de FAMEb en Malasia registran una prevalencia de EA de un tercio de los pacientes siendo la principal causa las infecciones pero no se hace referencia a los fallecimientos por lo que no se puede saber si no se recogen o no existen. En su estudio *Tan et al* analizan solo los pacientes que reciben FAMEb, teniendo este hecho en cuenta sus resultados estarían alineados con los del presente estudio.

La incidencia global de EA en la cohorte fue de 16 por 100 pacientes año siendo la mayoría moderados (14%). Esta incidencia es bastante inferior a lo publicado en el estudio de *Machado Alba et al* (38) donde se reporta más del doble, pero no podemos olvidar que en ese estudio se recogen también los EA leves que son los más numerosos. Por otra parte, es ligeramente superior a la recogida por *Abásolo et al* (48) (incidencia global 12,2 por 100 pacientes año), pero hay que tener en cuenta que en ese estudio se incluyen pacientes con AR establecida seguidos durante un año solamente. En el presente estudio el largo seguimiento realizado da valor y consistencia a los resultados obtenidos, además el momento de realización de cada estudio puede haber influido también en la discreta diferencia de resultados.

En el estudio objeto de esta tesis, la mitad de los EA moderados apareció antes de los cinco años de tratamiento y su incidencia fue superior en el sexo femenino en comparación con el masculino sin observarse grandes diferencias según la edad. Esta

incidencia fue mayor en cursos posteriores de tratamiento respecto al primero y en FAMEb respecto a FAMEs observándose una suspensión por EA moderado de casi el 60% en FAMEb a los cinco años de iniciado el tratamiento. La incidencia de EA moderado fue más del doble en la terapia combinada en comparación con la monoterapia. En cuanto a los fármacos analizados individualmente, se observó una mayor incidencia de EA moderado con el Golimumab y una menor con MTX.

La incidencia de EA grave fue menor que la de EA moderado (1,51%), similar a lo publicado por *Abásolo et al* (48). A diferencia de lo observado en EA moderados, los EA graves aparecieron de una forma más gradual a lo largo del seguimiento presentando una tasa cercana al 0% en el primer año, 6% a los cinco años de tratamiento y 15% a los nueve años. La incidencia fue más del doble en varones que en mujeres y se objetivó un incremento progresivo según las categorías de edad llegando a ser casi el triple en pacientes mayores de 70 años en comparación con los menores de 46 años. Se registró un incremento marcado de la incidencia de EA con el empleo de FAMEb y de terapia combinada. En cuanto a la incidencia de EA grave por fármacos individualmente, se observó una mayor incidencia con el ABA y una menor con el ADA y la CQ.

La principal causa de EA moderado fueron las alteraciones gastrointestinales (4,61 por 100 pacientes año) que aparecieron con mayor frecuencia en mujeres, en cursos posteriores de tratamiento y en la terapia combinada. El fármaco que presentó la mayor tasa cruda de EA moderado gastrointestinal fue la SSZ.

La principal causa de EA grave fue la infección (0,97 por 100 pacientes año), se registraron también infecciones como EA moderado, pero con una incidencia menor (0,65 por 100 pacientes año). El EA infeccioso moderado presentó una incidencia ligeramente superior en los pacientes con edades superiores a los 70 años, así como en posteriores cursos de tratamiento, en el uso de fármacos biológicos y en el tratamiento combinado. El EA infeccioso grave se vio con mayor frecuencia en relación con el tratamiento biológico coincidiendo con lo previamente publicado (69–72). Dado que la mitad de los fallecimientos fueron debidos a un proceso infeccioso están incluidos

también en la tasa de EA infeccioso grave. Respecto a la incidencia de infección por cada fármaco concreto, para EA infecciosos moderados fue superior con GOLI y TOCI; sin embargo, para EA infecciosos graves el fármaco con mayor incidencia fue el ABA.

La incidencia de mortalidad como EA secundario al uso de FAME fue de 0,32 por 100 pacientes, sin observarse diferencias en cuanto a sexo, curso de tratamiento, uso de biológicos, ni terapia combinada. Sí que se observó una mayor tasa de mortalidad secundaria al tratamiento en los pacientes mayores de 70 años. La literatura publicada sobre mortalidad directamente relacionada con el uso de FAME en AR de inicio en práctica clínica es muy escasa, habitualmente se analiza la mortalidad por cualquier causa por lo que los diseños y objetivos son diferentes de los del presente estudio siendo debido a ello poco comparables. Teniendo presente este hecho, es interesante comentar que existen varias publicaciones que relacionan el uso de corticoides con un incremento de la mortalidad en AR (73,74), así como una disminución de la misma con el uso de FAME, especialmente MTX (75–78), en comparación con no emplear ningún tratamiento (78). Respecto a los FAMEb los resultados de los estudios son más dispares (72,78), lo cual no permite la comparación con el presente estudio.

En este trabajo y mediante la realización del análisis multivariado se han identificado una serie de factores de riesgo independientes para el desarrollo de EA que vamos a clasificar en factores modificables (aquellos sobre los que se puede actuar si se identifican, por ejemplo, el tratamiento pautado), y factores no modificables (aquellos que una vez detectados requerirán de una estrecha vigilancia, como pueden ser la edad y el sexo del paciente).

Comenzando con los factores de riesgo modificables, destaca principalmente el tratamiento instaurado, tanto los FAME como los tratamientos concomitantes, sus combinaciones y los cursos de tratamiento.

El uso de mayores dosis de corticoides al inicio de cada FAME supuso un incremento del riesgo de desarrollo de cualquier EA (27% en EA moderados y 60% en graves). Este hallazgo concuerda con lo previamente publicado sobre la relación de dosis altas de

corticoides con un incremento de la mortalidad por cualquier causa (73,74,79) así como de las infecciones, especialmente las graves (14,80–83). El riesgo de EA moderado aumentó en un 77% en los cursos posteriores de tratamiento en comparación con el primer curso, si tenemos en cuenta que la principal causa de EA moderado fue la intolerancia gastrointestinal este hallazgo tiene sentido puesto que los pacientes con intolerancia digestiva a un fármaco tienden a tenerla a otros fármacos en relación con el efecto nocebo previamente comentado. Sin embargo, no se encontró ninguna diferencia entre el curso de tratamiento y el desarrollo de EA grave, lo cual parece lógico dado que la principal causa fueron las infecciones que en estos pacientes pueden aparecer en cualquier momento de la evolución de la enfermedad.

El empleo de terapia combinada implicó también un incremento en el riesgo de desarrollar cualquier EA, este hallazgo era esperable y ya ha sido descrito en publicaciones previas (48,84) a pesar de su demostrado beneficio en el tratamiento de la AR (18,21). Este riesgo se vio especialmente incrementado para EA moderados al combinar FAMEs entre sí o con cualquier FAMEb, este hecho tiene sentido si tenemos en cuenta que los EA moderados más frecuentes fueron los gastrointestinales y este tipo de EA es más frecuente con los FAMEs (85). La terapia combinada supuso un riesgo aun mayor para el desarrollo de EA grave, sobretodo la combinación de FAMEs entre sí o de FAMEs con anti-TNF; pero el riesgo se vio especialmente incrementado cuando se empleó la monoterapia con un FAMEb no anti-TNF. Aunque se objetiva un claro aumento del riesgo de desarrollar EA con el empleo de la terapia combinada, es una práctica que no debemos abandonar dada su demostrada eficacia (24,86–88). Con cada paciente en cada momento de la evolución de su enfermedad debemos de realizar una valoración del riesgo-beneficio para el empleo de terapia combinada. No sorprende el incremento en EA grave con determinadas terapias combinadas (48,81), pero quizá si con la monoterapia con FAMEb no anti-TNF. Este hallazgo, a pesar de la significación estadística, debemos de tomarlo con cautela debido al pequeño número de pacientes que recibieron los FAMEb no anti-TNF y su menor tiempo de seguimiento ya que estos

fármacos llevaban menos tiempo comercializados en el momento de recoger los datos del presente estudio.

Continuando con los factores modificables y centrándonos en los FAME individualmente, se encontró un incremento en el riesgo de desarrollar EA moderado con GOLi, CQ, LEF y SSZ en comparación con el resto de los FAME. Respecto al desarrollo de EA a GOLi en AR, la evidencia es más escasa puesto que se trata de un fármaco que se emplea más en otras patologías como las Espondiloartropatías. No obstante, los datos disponibles reflejan que se trata de un fármaco con aceptable perfil de seguridad (89,90), similar al resto de anti-TNF (91), aunque se registran EA que obligan a su suspensión especialmente cuando se emplea en terapia combinada (92). Sin embargo, si que ha sido estudiada en profundidad la posibilidad de desarrollar EA en AR con fármacos antipalúdicos, especialmente con la CQ (93,94). En los EA moderados se incluyen todas las suspensiones de fármacos independientemente de su relación con el mismo, por tanto, se incluyen las suspensiones por sospecha de alteración oftalmológica o por alteraciones con poca probabilidad de tener relación con el fármaco. Esto justifica el alto riesgo de suspensión de CQ por EA moderado puesto que muchas veces se suspende ante la sospecha de toxicidad oftalmológica. En numerosos estudios se ha descrito la relación de la LEF y la SSZ con el desarrollo de EA, sobretodo los de origen gastrointestinal, con alteración de las enzimas hepáticas e intolerancia digestiva (84,95–98), en concordancia con el presente estudio.

Por otra parte, tanto el MTX como la HCQ actuaron como factores protectores frente al desarrollo de EA moderados lo cual se ha descrito en alguna publicación previa. *Smitten et al* (69) en su estudio sobre infecciones que requerían hospitalización en pacientes con AR describían el MTX y la HCQ como factores protectores. También *Jones et al* (99) identificaban el MTX como factor protector para la suspensión de los FAMEb.

Tanto el ABA como el TOCI y las sales de oro se relacionaron con un incremento de los EA graves de manera estadísticamente significativa en el presente estudio. El desarrollo de EA con el uso de sales de oro es ampliamente conocido y ha sido estudiado en

profundidad (100,101), de hecho, es uno de los motivos, junto con la vía administración del fármaco (intramuscular), que han influido en que haya dejado de emplearse de manera rutinaria para el tratamiento de la AR. En lo que al ABA y TOCI se refiere, como ya se ha comentado previamente, conviene tomar este hallazgo con cautela dado el escaso número de pacientes por año con estos fármacos incluidos en el estudio. *Campbell et al* (102) ya encuentran un cierto incremento del riesgo de evento adverso infeccioso mediante la realización de un meta-análisis de ensayos clínicos en pacientes que reciben TOCI aunque comparable al de otros FAMEb. Lo mismo describen *Hoshi et al* (103) sobre infecciones respiratorias graves y TOCI. Aunque el resultado sobre el ABA contradice en cierta manera a lo previamente publicado (104–106), puede deberse al hecho de que este fármaco se suele emplear en pacientes con mayor riesgo de infección *per se* precisamente por los datos disponibles publicados sobre su mayor seguridad, además de que todos los factores sopesados por el clínico a la hora de elegir el fármaco no pueden ser contemplados en el análisis multivariado. De hecho, *Salmon et al* (107) ya encontró una tasa elevada de infección grave en pacientes que recibían ABA en el registro ORA y describía el subgrupo de pacientes tratados con el fármaco como más mayores y con un mayor número de comorbilidades.

Por otra parte, es necesario, como ya se avanzaba, tener en cuenta el resto de los factores de riesgo identificados que serían clasificados como no modificables. En este grupo incluiríamos, en primer lugar, el sexo del paciente que ha tenido un comportamiento diferente en función de la gravedad del EA. Para los EA moderados el sexo varón ha sido un factor protector para su desarrollo mientras que para los graves ha implicado un incremento del riesgo de 2.5 veces respecto al femenino. *Souto et al* (108) también encuentran el sexo masculino como factor protector para la suspensión del anti-TNF por cualquier causa pero en la literatura revisada no se ha encontrado más mención a esta relación. Este hallazgo podría estar en relación con la mayor tendencia de las mujeres frente a los varones a comunicarse con el médico y expresar su sintomatología (109,110), lo cual facilita el reconocimiento de los EA. De esta forma se

minimizarían los EA moderados en los varones que, si se mantienen a lo largo del tiempo, pueden acabar convirtiéndose o propiciando el desarrollo de EA graves. Además, debemos tener en cuenta que las enfermedades pueden ocasionar diferente sintomatología en función del sexo del paciente (111) lo cual puede confundir a la hora de detectar los EA.

No se encontró relación entre la edad del paciente al inicio de la enfermedad y el desarrollo de EA moderado, pero sí que se objetivó un incremento del riesgo de EA grave al aumentar dicha edad. Este incremento de EA grave en relación con la edad es un resultado esperable relacionado con los cambios en el metabolismo farmacológico que se observan con la edad y ha sido previamente descrito (81,112–114). Resulta hasta cierto punto sorprendente que la edad no haya supuesto un incremento en los EA moderados, pero probablemente pone de manifiesto la tendencia a realizar un tratamiento más conservador (con menor terapia combinada, menos uso de FAMEb y menores dosis) en práctica clínica según la edad del paciente.

La situación laboral mostró relación con la posibilidad de presentar un EA moderado puesto que los pacientes jubilados desarrollaron más EA moderados que las amas de casa; sin embargo, no se vio diferencia alguna para el desarrollo de EA grave. Aunque este hallazgo puede resultar curioso, si lo analizamos detenidamente tiene sentido puesto que probablemente la edad y a situación laboral son variables hasta cierto punto dependientes. Por norma general los pacientes jubilados son también pacientes de mayor edad y en el modelo multivariado de EA graves tiene mayor peso la variable edad haciendo que la situación laboral pierda valor.

La situación de convivencia del paciente no influyó a la hora de desarrollar EA moderados, pero sí lo hizo con los graves donde se pudo ver que los pacientes que vivían solos o que se encontraban institucionalizados presentaron un gran aumento del riesgo de EA grave (solos 3,39 veces más, institucionalizados 5,90) en comparación con los pacientes que vivían acompañados. Probablemente este hecho esté reflejando cómo una peor calidad de vida y una mayor discapacidad aumentan la posibilidad de

desarrollar un EA grave. Además, al paciente que vive institucionalizado puede que no se le realice una vigilancia y un cuidado tan minucioso como al paciente que vive en compañía de su familia; esto mismo sucede con los pacientes que viven solos. Sin embargo, en el análisis multivariado ajustado no se encontró relación entre la calidad de vida, medida mediante el índice de Rosser, y el desarrollo de EA graves. Este hecho, puede deberse a que la calidad de vida, la edad y la situación de convivencia sean, de alguna manera, dependientes unas de otras. Los pacientes institucionalizados habitualmente tienen peor calidad de vida y, además, tienen mayor edad y en el modelo multivariado de EA graves prevalece la edad y la variable convivencia haciendo que la variable calidad de vida pierda la significación estadística en el modelo.

Dentro de los factores no modificables se encuentran aquellos relacionados con la propia enfermedad como puede ser el factor reumatoide. Su negatividad de este en sangre se comportó como factor protector para el desarrollo de EA moderado, probablemente debido a que la AR seronegativa se relaciona con menor agresividad de la enfermedad y, por tanto, con un menor uso de FAME o al menos con dosis menos elevadas de los mismos (21). No se encontró relación entre la positividad del factor reumatoide y el desarrollo de EA graves.

En cuanto a la actividad de la enfermedad, el DAS 28-VSG no alcanzó la significación estadística en ninguno de los modelos multivariados realizados debido al alto número de datos perdidos. Pero sí lo hizo la actividad medida mediante VSG, que, aunque no se relacionó con el desarrollo de EA moderados, valores por encima de 30 mm/h al inicio de cada fármaco implicaron un gran incremento del riesgo de desarrollar un EA grave (2,61 veces para VSG entre 30 y 59 mm/h y 3,45 veces en VSG > 60). Este hallazgo traduce el riesgo que implica la actividad de la enfermedad para el desarrollo de EA (14,21,113,115).

Finalmente, dentro de los factores de riesgo no modificables, se incluye la presencia de determinadas comorbilidades. Se identificaron tres relacionadas independientemente con el desarrollo de EA moderados, la DM y, muy especialmente, la presencia de

insuficiencia renal crónica. Tanto la insuficiencia renal (114) como la diabetes (80,112) ya han sido descritas como factores de riesgo para el desarrollo de EA y este estudio viene a confirmar estos hallazgos.

En el modelo bivariado, múltiples comorbilidades parecían estar relacionadas con el desarrollo de EA grave (HTA, DM, HC, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, patología cerebrovascular, arteriopatía periférica); sin embargo, ninguna de ellas se confirmó al realizar el modelo multivariado final. Este hecho puede deberse al bajo número de eventos que hay en el modelo.

En el presente estudio existen algunas limitaciones que es necesario destacar. En primer lugar, el propio diseño del estudio, retrospectivo mediante revisión de historias clínicas y monocéntrico, puede suponer una limitación puesto que la calidad de los datos recogidos es menor que en un ensayo clínico o en un estudio multicéntrico con pérdida de información en muchas de las variables. No obstante, a pesar de ello, la cohorte parece representativa de pacientes con AR de inicio. En segundo lugar, no se pudieron utilizar en el análisis multivariado ciertas variables como el DAS 28-VSG por dicha pérdida de información, pero se palió con el uso de la VSG como variable subrogada de actividad. Por otra parte, se ha realizado un ajuste del análisis por las variables confusoras minimizando así los posibles sesgos del estudio. Además, no debemos olvidar que el número de pacientes tratados con los fármacos más nuevos (como TOCI o ABA) es más bajo que el de los que recibieron el resto de FAME lo cual dificulta la formulación de conclusiones a cerca de estos fármacos. Por último, es interesante recordar que existen “modas” de tratamiento, a lo largo de los años vamos cambiando nuestra forma de tratar a los pacientes con la aparición de nuevos fármacos o guías de tratamiento lo cual puede haber influido en los resultados.

Por otra parte, es necesario reseñar una serie de fortalezas que dan valor al presente estudio. En primer lugar, el número de pacientes incluido fue muy amplio lo cual permite la extracción de conclusiones dándoles un gran valor. En segundo lugar, el seguimiento de la cohorte fue extenso (casi 10 años) aportando contundencia a los resultados.

Además, cabe destacar que se trata de un estudio realizado en práctica clínica con pacientes no seleccionados lo que aporta un valor añadido a la hora de la extrapolación de los resultados y en vida real.

Sería interesante en el futuro ampliar este estudio con datos sobre las nuevas terapias dirigidas, inhibidores de las JAK kinasas, además de incrementar el número de pacientes tratados con los FAMEb no anti TNF. También aportaría mucha información completar el estudio con otras enfermedades reumáticas diferentes de la AR lo que permitiría valorar el efecto de la propia enfermedad sobre el desarrollo de los EA.

Mediante el presente estudio ha sido posible identificar una serie de factores de riesgo para el desarrollo de EA que obliguen a la suspensión de los FAME e incluso puedan poner en riesgo la vida del paciente. Aunque la mayoría de los EA fueron moderados, hubo EA graves que en ocasiones implicaron el fallecimiento del paciente, esto es un hecho que no puede pasar desapercibido. Este conocimiento adquirido puede emplearse para conseguir una mejor vigilancia de nuestros pacientes pudiendo identificar a aquellos con un mayor riesgo de forma sencilla y realizarles un seguimiento más estrecho o modificar nuestro esquema habitual de tratamiento en función del riesgo.

IX CONCLUSIONES

- 1)** La cohorte seleccionada para el presente estudio se puede considerar representativa de la población con AR de inicio en cuanto a características sociodemográficas, clínicas y de tratamiento cumpliendo con el estándar de las guías de manejo de la enfermedad.
- 2)** Más de la mitad de las suspensiones del tratamiento con FAME (tanto biológico como sintético) en la presente cohorte fue el desarrollo de EA.
- 3)** La gran mayoría de los EA fueron moderados.
- 4)** El subgrupo de pacientes que desarrolló algún EA presentaba unas características sociodemográficas semejantes a las del total de la cohorte con excepción de los pacientes que desarrollaron EA graves que eran mayores al inicio de la enfermedad, más de la mitad estaban jubilados, presentaban mayores valores de VSG al inicio de cada fármaco y un mayor porcentaje de ellos vivía solo o institucionalizado.
- 5)** La principal causa de EA tanto global como moderado fue la gastrointestinal, sin embargo, para EA grave la principal causa registrada fue la infección seguida del fallecimiento.
- 6)** Se registró una incidencia de EA global del 16 por 100 pacientes por año, 14% en EA moderados y 1,5% en graves.
- 7)** Los EA moderados aparecen pronto tras el inicio del fármaco obligando a la suspensión de este en la mitad de los casos antes de los cinco años.
- 8)** Los EA graves tardan más en desarrollarse una vez iniciado el fármaco y van apareciendo de manera paulatina a lo largo de su uso.
- 9)** Se detectaron dos factores protectores para el desarrollo de EA moderado, el sexo varón y la negatividad del factor reumatoide en sangre, pero no se encontró ninguno para el desarrollo de EA grave.
- 10)** El perfil de paciente más susceptible de desarrollar un EA moderado es una mujer jubilada que emplea cursos posteriores de tratamiento, terapia

combinada y mayores dosis de corticoide al inicio de cada FAME; especialmente si presenta ciertas comorbilidades al inicio de la AR (diabetes mellitus o insuficiencia renal crónica).

- 11)** Se han relacionado con una mayor probabilidad de desarrollar un EA moderado el Golimumab, la Cloroquina, la Leflunomida y la Sulfasalacina.
- 12)** El uso de Metotrexate y de HCQ se ha comportado como un factor protector para el desarrollo de EA moderado de manera estadísticamente significativa.
- 13)** El perfil de paciente más susceptible de desarrollar EA grave sería un varón con mayor edad al inicio de la AR, que vive solo o institucionalizado, que presenta valores de VSG elevados al inicio de cada fármaco y emplea mayores dosis de corticoides y terapia combinada.
- 14)** Se han relacionado con una mayor probabilidad de desarrollar EA grave el Abatacept, el Tocilizumab y las sales de oro.
- 15)** Es necesario realizar una monitorización rigurosa de los FAME en todos los casos haciendo un especial hincapié en los pacientes que presentan factores de riesgo para el desarrollo de EA.

X BIBLIOGRAFÍA

1. Aletaha D, Funovits J, Smolen JS. Physical disability in rheumatoid arthritis is associated with cartilage damage rather than bone destruction. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5):733–9.
2. Das S, Padhan P. An Overview of the Extraarticular Involvement in Rheumatoid Arthritis and its Management. *J Pharmacol Pharmacother*. 2017;(8):81–6.
3. 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*. 2014;73(7):1316–22.
4. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: Results from a national survey. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(11):1040–5.
5. Lajas C, Abasolo L, Bellajdel B, Hernández-García C, Carmona L, Vargas E, et al. Costs and predictors of costs in rheumatoid arthritis: A prevalence-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2003;49(1):64–70.
6. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2018;320(13):1360–72.
7. Redich K, Smolen JS. Inflammatory bone loss: Pathogenesis and therapeutic intervention. *Nat Rev Drug Discov [Internet]*. 2012;11(3):234–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrd3669>
8. Kim K, Bang SY, Lee HS, Bae SC. Update on the genetic architecture of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol [Internet]*. 2017;13(1):13–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2016.176>
9. Tan EM, Smolen JS. Historical observations contributing insights on etiopathogenesis of rheumatoid arthritis and role of rheumatoid factor. *J Exp Med*. 2016;213(10):1937–50.

10. Silman AJ, Newman J, MacGregor AJ. Cigarette smoking increases the risk of rheumatoid arthritis: Results from a nationwide study of disease-discordant twins. *Arthritis Rheum*. 1996;39(5):732–5.
11. Muñoz-Fernández S, Otón-Sánchez T, Carmona L, Calvo-Alén J, Escudero A, Narváez J, et al. Use of prognostic factors of rheumatoid arthritis in clinical practice and perception of their predictive capacity before and after exposure to evidence. *Rheumatol Int* [Internet]. 2018;38(12):2289–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-018-4152-8>
12. Innala L, Berglin E, Möller B, Ljung L, Smedby T, Södergren A, et al. Age at onset determines severity and choice of treatment in early rheumatoid arthritis: A prospective study. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(2).
13. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(9):1524–9.
14. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2013;52(1):53–61.
15. Abásolo L, Júdez E, Descalzo MÁ, González-Álvaro I, Jover JA, Carmona L. Cancer in Rheumatoid Arthritis: Occurrence, Mortality, and Associated Factors in a South European Population. *Semin Arthritis Rheum*. 2008;37(6):388–97.
16. Coulson KA, Reed G, Gilliam BE, Kremer JM, Pepmueller PH. Factors influencing fracture risk, T score, and management of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis in the consortium of rheumatology researchers of north america (CORRONA) registry. *J Clin Rheumatol*. 2009;15(4):155–60.
17. Putrik P, Ramiro S, Kvien TK, Sokka T, Pavlova M, Uhlig T, et al. Inequities in access to biologic and synthetic DMARDs across 46 European countries. *Ann*

- Rheum Dis. 2014;73(1):198–206.
18. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):3–15.
 19. Stoffer MA, Schoels MM, Smolen JS, Aletaha D, Breedveld FC, Burmester G, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: Results of a systematic literature search update. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):16–22.
 20. Verstappen SMM, Jacobs JWJ, Bijlsma JWJ, van Albada-Kuipers GA, Blaauw AAM, van Booma-Frankfort C, et al. The Utrecht experience with different treatment strategies in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21(5 SUPPL. 31):165–8.
 21. 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.* 2017;76(6):960–77.
 22. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Optimisation of a treat-To-Target approach in rheumatoid arthritis: Strategies for the 3-month time point. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(8):1479–85.
 23. March L, Smith EUR, Hoy DG, Cross MJ, Sanchez-Riera L, Blyth F, et al. Burden of disability due to musculoskeletal (MSK) disorders. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2014;28(3):353–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2014.08.002>
 24. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):S685–99.

25. Coblyn JS. Infections, drugs, and rheumatoid arthritis. What have we learned? *J Rheumatol*. 2008;35(3):375–6.
26. Organization WH, Services WHODP. WHO Draft Guidelines for Adverse Event Reporting and Learning Systems. Geneva, Switz Author Retrieved March. 2005;16(Report):80.
27. MedDRa maintenance and support services organization [Internet]. Available from: <https://www.meddra.org/>
28. The Uppsala Monitoring Centre. The use of the WHO-UMC system for standardized case causality assessment. 2005;2–7. Available from: https://www.who-umc.org/media/164200/who-umc-causality-assessment_new-logo.pdf
29. Aithal GP. Hepatotoxicity related to antirheumatic drugs. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2011;7(3):139–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2010.214>
30. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, Ustianowski AP, Helbert M, et al. 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*. 2011;70(10):1810–4.
31. Thompson AE, Rieder SW, Pope JE. Tumor necrosis factor therapy and the risk of serious infection and malignancy in patients with early rheumatoid arthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheum*. 2011;63(6):1479–85.
32. Ai JW, Zhang S, Ruan QL, Yu YQ, Zhang BY, Liu QH, et al. The risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor- α antagonist: A metaanalysis of both randomized controlled trials and registry/cohort studies. *J Rheumatol*. 2015;42(12):2229–37.

33. Solomon DH, Kremer JM, Fisher M, Curtis JR, Furer V, Harrold LR, et al. Comparative cancer risk associated with methotrexate, other non-biologic and biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2014;43(4):489–97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.08.003>
34. Chiu YM, Lang HC, Lin HY, Yang MT, Fang CH, Yang YW, et al. Risk of tuberculosis, serious infection and lymphoma with disease-modifying biologic drugs in rheumatoid arthritis patients in Taiwan. *Int J Rheum Dis*. 2014;17(s3):9–19.
35. McKee M, Britton A, Black N, McPherson K, Sanderson C, Bain C. Methods in health services research: Interpreting the evidence: Choosing between randomised and non-randomised studies. *Br Med J*. 1999;319(7205):312–5.
36. Castañeda S, Martín-Martínez MA, González-Juanatey C, Llorca J, García-Yébenes MJ, Pérez-Vicente S, et al. Cardiovascular morbidity and associated risk factors in Spanish patients with chronic inflammatory rheumatic diseases attending rheumatology clinics: Baseline data of the CARMA Project. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2015;44(6):618–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.12.002>
37. England BR, Sayles H, Michaud K, Caplan L, Davis LA, Cannon GW, et al. Cause-Specific Mortality in Male US Veterans with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res*. 2016;68(1):36–45.
38. Machado-Alba JE, Ruiz AF, Machado-Duque ME. Adverse drug reactions associated with the use of disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Heal*. 2014;36(6):396–401.
39. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820

- patients. *BMJ*. 2004;329:15–9.
40. 2018 I y ES. Clasificación Internacional de Enfermedades CIE.10.ES [Internet]. Vol. 10ª. 2018. 734–33 p. Available from: www.msssi.gob.es
 41. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569–81.
 42. Agencia Española Medicamentos y Productos Sanitarios. NORMAS DE BUENA PRÁCTICA CLINICA (CPMP/ICH/135/95) [Internet]. 2008. Available from: https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionBPC/docs/guia-BPC_octubre-2008.pdf?x46178
 43. WMA. Declaración de Helsinki. *El D del Col Am Dent*. 2014;81(3):14.
 44. Fernández de Casadevante C. El Convenio para la Protección de los Derechos Humanos y la Dignidad del Ser Humano con respecto a la aplicación de la biología y la medicina: convención sobre derechos humanos y biomedicina. *Rev derecho y genoma Hum*. 1997;(7):105–20.
 45. Europeo P. Reglamento (UE) 2016/ 679 Ley de protección de datos. 2016;2014:88. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0679&from=ES>
 46. Spain. Organic Law 3/2018, of fifth of December, on the Protection of Personal Data and guarantee of digital rights. (Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales). *Boletín Of del Estado*. 2018;(294):119778–857.
 47. Leon L, Rodriguez-Rodriguez L, Aguilar MD, Jover JÁ, Vadillo C, Redondo M, et al. Validation of a Quality of Life Instrument in Spanish Patients with Rheumatic Diseases: The Rosser Classification System. *J Clin Rheumatol*. 2019;25(2):78–84.

48. Abasolo L, Leon L, Rodriguez-Rodriguez L, Tobias A, Rosales Z, Maria Leal J, et al. Safety of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents for rheumatoid arthritis patients in real-life conditions. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44(5):506–13.
49. Carmona L, González-Álvaro I, Balsa A, Belmonte MA, Tena X, Sanmartí R. Rheumatoid arthritis in Spain: Occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(9):897–900.
50. Tan BE, Lim AL, Kan SL, Lim CH, Tsang EEL, Ch'ng SS, et al. Real-world clinical experience of biological disease modifying anti-rheumatic drugs in Malaysia rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int*. 2017;37(10):1719–25.
51. Dale J, Paterson C, Tierney A, Ralston SH, Reid DM, Basu N, et al. The Scottish Early Rheumatoid Arthritis (SERA) Study: an inception cohort and biobank. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2016;17(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12891-016-1318-y>
52. Gwinnutt JM, Symmons DPM, MacGregor AJ, Chipping JR, Marshall T, Lunt M, et al. Twenty-Year Outcome and Association Between Early Treatment and Mortality and Disability in an Inception Cohort of Patients With Rheumatoid Arthritis: Results From the Norfolk Arthritis Register. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(8):1566–75.
53. Gwinnutt JM, Symmons DPM, MacGregor AJ, Chipping JR, Marshall T, Lunt M, et al. Have the 10-year outcomes of patients with early inflammatory arthritis improved in the new millennium compared with the decade before? Results from the Norfolk Arthritis Register. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):848–54.
54. Combe B, Rincheval N, Benessiano J, Berenbaum F, Cantagrel A, Daurès JP, et al. Five-year favorable outcome of patients with early rheumatoid arthritis in the 2000s: Data from the ESPOIR cohort. *J Rheumatol*. 2013;40(10):1650–7.

55. McWilliams DF, Kiely PDW, Young A, Walsh DA. Baseline factors predicting change from the initial DMARD treatment during the first 2 years of rheumatoid arthritis : experience in the ERAN inception cohort. 2013;7–10.
56. Bykerk VP, Jamal S, Boire G, Hitchon CA, Haraoui B, Pope JE, et al. The Canadian Early Arthritis Cohort (CATCH): Patients with new-onset synovitis meeting the 2010 ACR/EULAR classification criteria but not the 1987 ACR classification criteria present with less severe disease activity. *J Rheumatol*. 2012;39(11):2071–80.
57. Aletaha D, Smolen JS. Effectiveness profiles and dose dependent retention of traditional disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis. An observational study. *J Rheumatol*. 2002;29(8):1631–8.
58. Marchesoni A, Zaccara E, Gorla R, Bazzani C, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, et al. TNF- α antagonist survival rate in a cohort of rheumatoid arthritis patients observed under conditions of standard clinical practice. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1173:837–46.
59. Pan SM Du, Dehler S, Ciurea A, Hans-Rudolf Z, Gabay C, Finckh A. Comparison of drug retention rates and causes of drug discontinuation between anti-tumor necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2009;61(5):560–8.
60. Flendrie M, Creemers MCW, Welsing PMJ, Den Broeder AA, Van Riel PLCM. Survival during treatment with tumour necrosis factor blocking agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(SUPPL. 2):30–3.
61. Leon L, Rodriguez-Rodriguez L, Rosales Z, Gomez A, Lamas J, Pato E, et al. Long-term drug survival of biological agents in patients with rheumatoid arthritis in clinical practice. *Scand J Rheumatol [Internet]*. 2016;45(6):456–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.3109/03009742.2016.1141979>

62. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, Dreyer L, Hansen A, Hansen IT, et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: Results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish . *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):22–32.
63. Kievit W, Fransen J, Adang EMM, den Broeder AA, Bernelot Moens HJ, Visser H, et al. Long-term effectiveness and safety of TNF-blocking agents in daily clinical practice: Results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring register. *Rheumatology*. 2011;50(1):196–203.
64. Canhão H, Faustino A, Martins F, Fonseca JE. Reuma. PT - the rheumatic diseases portuguese register. *Acta Reumatol Port*. 2011;36(1):45–56.
65. Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Lozano C, Campos-Fernández C, Montoro M, Descalzo MÁ, Carmona L. 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*. 2012;71(3):382–5.
66. Iannone F, Gremese E, Atzeni F, Biasi D, Botsios C, Cipriani P, et al. Longterm retention of tumor necrosis factor- α inhibitor therapy in a large Italian cohort of patients with rheumatoid arthritis from the GISEA Registry: An appraisal of predictors. *J Rheumatol*. 2012;39(6):1179–84.
67. Wartolowska K. The nocebo effect as a source of bias in the assessment of treatment effects. *F1000Research*. 2019;8.
68. Sakai R, Komano Y, Tanaka M, Nanki T, Koike R, Nagasawa H, et al. Time-dependent increased risk for serious infection from continuous use of tumor necrosis factor antagonists over three years in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2012;64(8):1125–34.
69. Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, Suissa S, Simon TA, Testa MA, et al. The risk

- of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35(3):387–93.
70. Lane MA, McDonald JR, Zeringue AL, Caplan L, Curtis JR, Ranganathan P, et al. TNF- α antagonist use and risk of hospitalization for infection in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90(2):139–45.
 71. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, Cullis T, Tucker M, Christensen R, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015;386(9990):258–65.
 72. La M De, Divonne F, Eric J, Salliot C. Safety of biologic DMARDs in RA patients in real life : A systematic literature review and meta-analyses of biologic registers. *Jt Bone Spine [Internet]*. 2020;84(2):133–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2016.02.028>
 73. Listing J, Kekow J, Manger B, Burmester GR, Pattloch D, Zink A, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: The impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF α inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(2):415–21.
 74. Chester Wasko M, Dasgupta A, Ilse Sears G, Fries JF, Ward MM. Prednisone Use and Risk of Mortality in Patients with Rheumatoid Arthritis: Moderation by Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *Arthritis Care Res*. 2016;68(5):706–10.
 75. Wasko MCM, Dasgupta A, Hubert H, Fries JF, Ward MM. Propensity-adjusted association of methotrexate with overall survival in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013;65(2):334–42.
 76. Krause D, Gabriel B, Herborn G, Braun J, Rau R. The positive influence of methotrexate on the mortality of patients with rheumatoid arthritis is partly independent of its effect on disease activity: Results of a re-evaluation 18 years

- after baseline. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(3):395–400.
77. Krause C, Herborn G, Braun J, Rudolf H, Wassenberg S, Rau R, et al. Response to methotrexate predicts long-term mortality of patients with rheumatoid arthritis independent of the degree of response: Results of a re-evaluation 30 years after baseline. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(3):0384–9.
 78. Rodriguez-Rodriguez L, Leon L, Ivorra-Cortes 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*. 2016;34(6):1026–32.
 79. Mikuls TR, Fay BT, Michaud K, Sayles H, Thiele GM, Caplan L, et al. Associations of disease activity and treatments with mortality in men with rheumatoid arthritis: Results from the VARA registry. *Rheumatology*. 2011;50(1):101–9.
 80. Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: Associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum*. 2006;54(2):628–34.
 81. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Botsios C, Carletto A, Cipriani P, Favalli EG, et al. Long-term anti-TNF therapy and the risk of serious infections in a cohort of patients with rheumatoid arthritis: Comparison of adalimumab, etanercept and infliximab in the GISEA registry. *Autoimmun Rev*. 2012;12(2):225–9.
 82. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, Fu B, Ustianowski AP, et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: Updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emph. *Rheumatology*. 2011;50(1):124–31.
 83. Dixon WG, Kezouh A, Bernatsky S, Suissa S. The influence of systemic glucocorticoid therapy upon the risk of non-serious infection in older patients

- with rheumatoid arthritis: A nested case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):956–60.
84. Rodriguez-Rodriguez L, Jover-Jover JA, Fontseré O, Peña-Blanco RC, León L, Fernández-Gutierrez B, et al. Leflunomide discontinuation in rheumatoid arthritis and influence of associated disease-modifying anti-rheumatic drugs: A survival analysis. *Scand J Rheumatol*. 2013;42(6):433–6.
 85. Quach LT, Chang BH, Brophy MT, Thwin SS, Hannagan K, O'Dell JR. Rheumatoid arthritis triple therapy compared with etanercept: Difference in infectious and gastrointestinal adverse events. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2017;56(3):378–83.
 86. Kerschbaumer A, Sepriano A, Smolen JS, Heijde D Van Der, Dougados M, Vollenhoven R Van, et al. Efficacy of pharmacological treatment in rheumatoid arthritis : a systematic literature research informing the 2019 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. 2020;744–59.
 87. Nam JL, Takase-Minegishi K, Ramiro S, Chatzidionysiou K, Smolen JS, Van Der Heijde D, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: A systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):1108–13.
 88. Tveite IF, Natvig B, Meland N, Marianne R. Comparing Effects of Biologic Agents in Treating Patients with Rheumatoid Arthritis : A Multiple Treatment Comparison Regression Analysis. 2015;1–17.
 89. Pelechas E, Voulgari P V, Drosos AA. Golimumab for Rheumatoid Arthritis. 2019;
 90. Krüger K, Burmester GR, Wassenberg S, Bohl-bühler M, Thomas MH. Effectiveness and safety of golimumab in patients with rheumatoid arthritis , psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis under real-life clinical conditions :

- non-interventional GO- NICE study in Germany. 2018;1–10.
91. Ja S, Ga W, Christensen R, E TG, Lj M, Jk M, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview (Review). 2011;
 92. Trial PIII, Inman RD, Davis JC, Heijde V Der, Diekman L, Sieper J, et al. Efficacy and Safety of Golimumab in Patients With Ankylosing Spondylitis. 2008;58(11):3402–12.
 93. Frederick W, Marmor MF. Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res.* 2010;62(6):775–84.
 94. Jover JA, Leon L, Pato E, Loza E, Rosales Z, Matias MA, et al. Long-term use of antimalarial drugs in rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(3):380–7.
 95. Mittal N, Sharma A, Jose V, Mittal R, Wanchu A, Bambery P. Causes of DMARD withdrawal following ADR within 6 months of initiation among Indian rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int.* 2012;32(3):743–8.
 96. Gupta R, Bhatia J, Gupta S. Risk of hepatotoxicity with add-on leflunomide in rheumatoid arthritis patients. *Arzneimittelforschung.* 2011;1(5):1–6.
 97. Yoo HG, Yu HM, Jun JB, Jeon HS, Yoo WH. Risk factors of severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with leflunomide. *Mod Rheumatol.* 2013;23(4):709–15.
 98. Jobanputra P, Amarasena R, Maggs F, Homer D, Bowman S, Rankin E, et al. Hepatotoxicity associated with sulfasalazine in inflammatory arthritis: A case series from a local surveillance of serious adverse events. *BMC Musculoskelet Disord.* 2008;9:1–7.
 99. 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.*

2018;21(8):1581–90.

100. Kean WF, Anastassiades TP. Long term chrysotherapy: incidence of toxicity and efficacy during sequential time periods. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1979;22(5):495–501. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/156026>
101. Balfourier A, Kolosnjaj-Tabi J, Luciani N, Carn F, Gazeau F, Murphy CJ. Gold-based therapy: From past to present. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(37):22639–48.
102. Campbell L, Chen C, Bhagat SS, Parker RA, Östör AJK. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: A systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology*. 2011;50(3):552–62.
103. Hoshi D, Nakajima A, Inoue E, Shidara K, Sato E, Kitahama M, et al. Incidence of serious respiratory infections in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Mod Rheumatol*. 2012;22(1):122–7.
104. Simon TA, Askling J, Lacaille D, Franklin J, Wolfe F, Covucci A, et al. Infections requiring hospitalization in the abatacept clinical development program: An epidemiological assessment. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2).
105. Yun H, Xie F, Delzell E, Chen L, Levitan EB, Lewis JD, et al. Risk of hospitalised infection in rheumatoid arthritis patients receiving biologics following a previous infection while on treatment with anti-TNF therapy. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1065–71.
106. Yun H, Xie F, Delzell E, Levitan EB, Chen L, Lewis JD, et al. Comparative Risk of Hospitalized Infection Associated with Biologic Agents in Rheumatoid Arthritis Patients Enrolled in Medicare. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(1):56–66.
107. Salmon JH, Gottenberg JE, Ravaud P, Cantagrel A, Combe B, Flipo RM, et al. Predictive risk factors of serious infections in patients with rheumatoid arthritis

- treated with abatacept in common practice: Results from the Oencia and Rheumatoid Arthritis (ORA) registry. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1108–13.
108. Souto A, Maneiro JR, Gómez-Reino JJ. Rate of discontinuation and drug survival of biologic therapies in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of drug registries and health care databases. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2016;55(3):523–34.
 109. Bertakis KD. The influence of gender on the doctor-patient interaction. *Patient Educ Couns*. 2009;76(3):356–60.
 110. Kiss A. Does gender have an influence on the patient-physician communication? *J Men's Heal Gend*. 2004;1(1):77–82.
 111. Torpy JM, Lynm C, Glass RM. Men and women are different. *J Am Med Assoc*. 2003;289(4):510.
 112. Mori S, Yoshitama T, Hidaka T, Sakai F, Hasegawa M, Hashiba Y, et al. Comparative risk of hospitalized infection between biological agents in rheumatoid arthritis patients: A multicenter retrospective cohort study in Japan. *PLoS One*. 2017;12(6):1–16.
 113. Favalli EG, Desiati F, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Caporali R, Pallavicini FB, et al. Serious infections during anti-TNF α treatment in rheumatoid arthritis patients. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2009;8(3):266–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2008.11.002>
 114. Yang CT, Kuo CF, Luo SF, Yu KH. Discontinuation of anti-TNF- α therapy in a Chinese cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2012;31(11):1549–57.
 115. Curtis JR, Yang S, Patkar NM, Chen L, Singh JA, Cannon GW, et al. Risk of hospitalized bacterial infections associated with biologic treatment among US veterans with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2014;66(7):990–7.

XI ANEXOS

Anexo 1

1.1 DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS
Fecha de nacimiento: __ __ __ Género: ☐ Varón ☐ Mujer
Estado civil: ☐ Soltero ☐ Casado ☐ Viudo ☐ Separado/Divorciado
Nacionalidad:
Nivel de Estudios: ☐ Sin estudios ☐ Sabe leer/ escribir ☐ Primarios ☐ Medios ☐ Superiores
Categoría laboral: ☐ Intelectuales/Directivos ☐ Administrativos ☐ Servicios ☐ Manual cualificado ☐ Manual no cualificado
Situación laboral: ☐ Activo ☐ Jubilado ☐ Ama de casa ☐ Estudiante ☐ Desempleado
Convivencia: ☐ Solo ☐ Con familia/compañeros ☐ Institucionalizado
☐ REVISADO

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Fecha de diagnóstico: ____/____/____ Fecha de inclusión: ____/____/____

Fecha de primera visita: ____/____/____ Fecha de última visita: ____/____/____

Fumador: ☐ Si ☐ Ocasional ☐ Exfumador ☐ Nunca ☐ Sin datos

En caso afirmativo: Fecha de inicio: ____/____/____ Fecha fin: ____/____/____

FR +: ☐ No ☐ Si ☐ Sin datos

Anti-CCP +: ☐ No ☐ Si ☐ Sin datos

Actividad al inicio: VSG: ____ DAS 28: ____ Rosser numérico: ____

Rosser Discapacidad: ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV ☐ V ☐ VI ☐ VII ☐ VIII

Rosser Distress: ☐ A ☐ B ☐ C ☐ D

FAME/BIOLÓGICO: ☐ No ☐ Si

EXITUS: ☐ No ☐ Si Fecha: ____/____/____ Causa: _____

Pérdida seguimiento: ☐ No ☐ Si Fecha: ____/____/____ Causa: _____

Pérdida seguimiento: ☐ No ☐ Si Fecha: ____/____/____ Causa: _____

Pérdida seguimiento: ☐ No ☐ Si Fecha: ____/____/____ Causa: _____

Pérdida seguimiento: ☐ No ☐ Si Fecha: ____/____/____ Causa: _____

Retoma seguimiento: ☐ No ☐ Si Fecha: ____/____/____

Retoma seguimiento: ☐ No ☐ Si Fecha: ____/____/____

Retoma seguimiento: ☐ No ☐ Si Fecha: ____/____/____

Retoma seguimiento: ☐ No ☐ Si Fecha: ____/____/____

☐ REVISADO

COMORBILIDAD BASAL

☐ HTA	Fecha:				
☐ Diabetes Mellitas	Fecha:				
☐ Hipercolesterolemia	Fecha:				
☐ Cardiopatía isquémica 1	Fecha:				
☐ Cardiopatía isquémica 2	Fecha:				
☐ Cardiopatía isquémica 3	Fecha:				
☐ Cardiopatía isquémica 4	Fecha:				
☐ ICC 1	Fecha:				
☐ ICC 2	Fecha:				
☐ ICC 3	Fecha:				
☐ Patología cerebrovascular 1	Fecha:				
☐ Patología cerebrovascular 2	Fecha:				
☐ Patología cerebrovascular 3	Fecha:				
☐ Arteriopatía periférica	Fecha:				
☐ Cáncer 1	Fecha:				Tipo:
☐ Cáncer 2	Fecha:				Tipo:
☐ Cáncer 3	Fecha:				Tipo:
☐ Depresión	Fecha:				
☐ Úlcera gastroduodenal 1	Fecha:				
☐ Úlcera gastroduodenal 2	Fecha:				
☐ EPOC	Fecha:				
☐ Hepatopatía	Fecha:				Tipo:
☐ Osteoporosis	Fecha:				
☐ Fracturas 1	Fecha:				Localización:
☐ Fracturas 2	Fecha:				Localización:
☐ Fracturas 3	Fecha:				Localización:
☐ Fracturas 4	Fecha:				Localización:
☐ Insuficiencia renal	Fecha:				
☐ Hipotiroidismo	Fecha:				
☐ Hipertiroidismo	Fecha:				
☐ Deterioro cognitivo	Fecha:				

OBSERVACIONES:

☐ REVISADO

FÁRMACOS DURANTE EL ESTUDIO**FÁRMACO** ____

Fecha de inicio: ____|____|____| Fecha fin: ____|____|____|

TRATAMIENTO CONCOMITANTECorticoides: ☐ No ☐ SiDosis media: ☐ ≤ 5mgr ☐ 7.5mgr ☐ 10-12.5mgr ☐ 15-17.5mgr ☐ >20mgr ☐ OtraAINES: ☐ No ☐ SiOpioides mayores: ☐ No ☐ SiOpioides menores: ☐ No ☐ Si**ACTIVIDAD AL INICIO DEL FÁRMACO:**

VSG: ____ DAS 28: ____ Rosser numérico: ____

Rosser Discapacidad: ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV ☐ V ☐ VI ☐ VII ☐ VIIIRosser Distress: ☐ A ☐ B ☐ C ☐ D**SUSPENSIÓN:**Suspensión del fármaco: ☐ No ☐ SiCausa de suspensión: ☐ Mejoría ☐ Ineficacia ☐ EA ☐ Deseo del médico☐ Deseo del paciente ☐ Otras _____**EVENTO ADVERSO**Desarrollo de EA: ☐ No ☐ SiFecha de EA: ____|____|____| Principal responsable: ☐ No ☐ SiGravedad del EA: ☐ Moderado ☐ GraveRelación del EA con el fármaco: ☐ Improbable ☐ Posible ☐ Probable ☐ Segura

Causa categórica: ☐ Infección ☐ Reacción alérgica ☐ Cáncer ☐ CI ☐ ICC ☐ General
☐ Hematológica ☐ GI ☐ Hepática ☐ Mucocutáneo ☐ Pulmón ☐ S. Nervioso ☐
Exitus ☐ Otras

Causa descripción: _____

Tratamiento concomitante:

- **Corticoides:** ☐ No ☐ Si
Dosis: ☐ ≤ 5mgr ☐ 7.5mgr ☐ 10-12.5mgr ☐ 15-17.5mgr ☐ >20mgr ☐ Otra
- **AINES:** ☐ No ☐ Si
- **Opioides menores:** ☐ No ☐ Si
- **Opioides mayores:** ☐ No ☐ Si

Comentarios:

B ANEXO 2: COMORBILIDADES

1.- Recogida de datos:

- a** Se recogió toda la información mediante revisión de la historia clínica, se comprobó si el paciente tenía el diagnóstico ya establecido, si recibía medicación para el mismo o si cumplía los criterios establecidos para cada comorbilidad.
- b** Si la comorbilidad ya estaba presente al entrar en el estudio se recogía como fecha de inicio la fecha de la primera visita.
- c** Si no se conocía el día del mes en que comenzó se registraba como día 1 y si no se conocía el mes del año se registraba como enero.
- d** Cuando un paciente desarrollaba un evento adverso que también es comorbilidad (cardiopatía isquémica, cáncer...) se recogió tanto en evento adverso como en comorbilidad.

2.- Definición de comorbilidades:

- a Hipertensión Arterial.** Presión arterial sistólica ≥ 140 mm Hg en al menos dos tomas, presión arterial diastólica ≥ 90 mm Hg en al menos dos tomas, o el uso de un fármaco antihipertensivo.
- b Diabetes Mellitus.** Definida según los criterios de la ADA (Asociación Americana de Diabetes):
 - $\Rightarrow$ Síntomas de la diabetes junto con el hallazgo de una determinación de glucosa en sangre al azar > 200 mg / dL.
 - $\Rightarrow$ Glucosa plasmática en ayunas > 126 mg / dL.
 - $\Rightarrow$ Hemoglobina glicosilada $> 6,5\%$.
 - $\Rightarrow$ Glucosa plasmática a 2 h > 200 mg / dl durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa.
- c Hipercolesterolemia.** Al menos dos determinaciones de colesterol en plasma en ayunas > 240 mg / dL o diagnóstico previo y / o tratamiento hipolipemiente.

- d Cardiopatía isquémica.** Definida como diagnóstico documentado como tal en la historia clínica; también si se disponía de datos suficientes en la historia para su diagnóstico.
- e Insuficiencia cardíaca congestiva.** Diagnóstico en la historia clínica de ICC (no solo la disnea de origen desconocido) con una clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) $\geq$ II. Clasificación funcional de la NYHA:
- ⇒ Clase I. No hay limitaciones en la actividad física. La actividad física diaria no causa fatiga, palpitaciones o disnea.
 - ⇒ Clase II. Hay limitación moderada de la actividad física. La actividad física diaria causa fatiga, palpitaciones y disnea.
 - ⇒ Clase III. Limitación marcada de la actividad física. Asintomáticos en reposo, pero la actividad física diaria causa fatiga, palpitaciones o disnea.
 - ⇒ Clase IV. No se puede llevar a cabo ninguna actividad física. A veces, incluso los síntomas aparecen en reposo.
- f Patología cerebrovascular.** Cualquier proceso neurológico, ya sea temporal o establecido, hemorrágico o isquémico
- g Arteriopatía periférica.** Definida como:
- ⇒ La presencia de clínica compatible en la historia suficiente para su diagnóstico (úlceras vasculares en miembros inferiores, claudicación al caminar y dolor en reposo)
 - ⇒ Diagnóstico en la historia clínica de arteriopatía periférica.
 - ⇒ Aneurisma de aorta $\geq$ 6 cm documentado en la historia clínica.
- h Cáncer.** Todos los procesos proliferativos malignos, los tumores sólidos y procesos hematológicos cuya documentación histológica se registra en la historia del paciente.

- i **Depresión.** Debe existir registrado en la historia clínica el diagnóstico de depresión o la toma de fármacos para la misma por parte del paciente.
- j **Úlcera gastroduodenal.** Documentada en la historia clínica y diagnosticada por endoscopia o tránsito digestivo. Se incluye también la hemorragia digestiva alta secundaria al uso de AINE/AAS.
- k **Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).** Diagnóstico en la historia clínica de EPOC de cualquier tipo (tanto asma como enfermedad obstructiva) o que existan datos que confirmen la toma de medicación para estas patologías.
- l **Hepatopatía crónica.** Se define hepatopatía crónica como el hallazgo de ALT y / o AST ≥ 120 en al menos tres mediciones en menos de un año o que exista un registro en la historia clínica de una hepatopatía diagnosticada de cualquier tipo (esteatósica, vírica, cirrosis).
- m **Osteoporosis.** Presencia de un valor de DMO > -2.5 DS en el T-score; presencia de fracturas por fragilidad o recibir tratamiento con un fármaco activo frente a osteoporosis (bifosfonato, denosumab, teriparatida).
- n **Fracturas.** Registro en la historia clínica de presencia de fracturas.
- o **Insuficiencia renal crónica (IRC).** Mediante hallazgo de una creatinina $> 1,4$ en al menos tres mediciones en serie en menos de un año o diagnóstico de IRC en la historia clínica.
- p **Deterioro cognitivo.** Se incluye cualquier causa de deterioro cognitivo recogida en la historia clínica.
- q **Hipotiroidismo.** Diagnóstico en la historia clínica de diagnóstico de hipotiroidismo o que existan datos que confirmen la toma de medicación para esta patología.
- r **Hipertiroidismo.** Diagnóstico en la historia clínica de diagnóstico de hipertiroidismo o que existan datos que confirmen la toma de medicación para esta patología.

C ANEXO 3: ÍNDICE DE ROSSER

El índice de Rosser es un índice empleado para medir calidad de vida. Utiliza dos dimensiones, discapacidad y angustia (distrés), que combinadas dan 29 posibles estados de salud, cada uno con una puntuación numérica para la calidad de vida. Los datos pueden ser recogidos directamente por la entrevista clínica. La Matriz Índice Rosser asigna puntuaciones desde -1,486 hasta 1,000 en años de vida ajustados por calidad. Una puntuación de 1,000 indica completa normalidad, y la muerte es dada por la puntuación 0,000. Las puntuaciones negativas indican estados de salud pensados como peores que la muerte. Es la forma que hemos elegido en nuestra unidad para medir la calidad de vida de nuestros pacientes en cada visita.

DISCAPACIDAD	ANGUSTIA (DISTRÉS)			
	Ausente	Leve	Moderada	Severa
I. No discapacidad.	1,000	0,995	0,990	0,967
II. Leve discapacidad social.	0,990	0,986	0,973	0,932
III. Discapacidad social severa y/o leve deficiencia en la actuación laboral.	0,980	0,972	0,956	0,912
IV. Elección de trabajo o actuación en el trabajo severamente limitada. Amas de casa y ancianos capaces de hacer solamente trabajo doméstico ligero, pero incapaces para ir de compras.	0,964	0,956	0,942	0,870
V. Incapaz de acometer algún empleo remunerado. Incapaz de continuar cualquier educación. Ancianos confinados en casa excepto para cortos paseos acompañados e incapaces de hacer ninguna compra.	0,946	0,935	0,900	0,700
VI. Confinados a una silla o silla de ruedas o capaces de moverse alrededor en la casa solamente con la ayuda de alguna asistencia.	0,875	0,845	0,680	0,000
VII. Confinado a la cama.	0,677	0,564	0,000	- 1,486
VIII. Inconsciente.	-1,028	-	-	-

XII LISTADO DE FIGURAS Y TABLAS

A Figuras

Figura 1	pág. 38
Figura 2	pág. 43
Figura 3	pág. 44
Figura 4	pág. 44
Figura 5	pág. 45
Figura 6	pág. 47
Figura 7	pág. 48
Figura 8	pág. 48
Figura 9	pág. 49
Figura 10	pág. 53
Figura 11	pág. 54
Figura 12	pág. 55
Figura 13	pág. 58
Figura 14	pág. 63
Figura 15	pág. 68
Figura 16	pág. 70
Figura 17	pág. 72
Figura 18	pág. 72
Figura 19	pág. 73
Figura 20	pág. 73
Figura 21	pág. 74
Figura 22	pág. 75
Figura 23	pág. 75
Figura 24	pág. 76
Figura 25	pág. 76

B Tablas

Tabla 1		pág. 39
Tabla 2		pág. 42
Tabla 3		pág. 52
Tabla 4		pág. 56
Tabla 5		pág. 57
Tabla 6		pág. 59
Tabla 7		pág. 61
Tabla 8		pág. 64
Tabla 9		pág. 66
Tabla 10		pág. 67
Tabla 11		pág. 69
Tabla 12		pág. 71
Tabla 13		pág. 77
Tabla 14		pág. 79
Tabla 15		pág. 80
Tabla 16		pág. 82
Tabla 17		pág. 83
Tabla 18		pág. 84
Tabla 19		pág. 85
Tabla 20		pág. 86
Tabla 21		pág. 89
Tabla 22		pág. 91
Tabla 23		pág. 92
Tabla 24		pág. 93