

Trabajo fin de grado medicina



Porcentaje de pacientes con patología reumatológica autoinmune que cambian de fármaco biológico antes de cumplir dos años de tratamiento

Alumno: Daniel Cuesta Rodríguez

Tutor clínico: María Luisa González

Tutor metodológico: Ana Isabel Castillo

Servicio: Reumatología

Hospital: Hospital Universitario Quirón Madrid

Índice

Resumen	1
Introducción	3
Hipótesis	5
Objetivo	5
Objetivos secundarios:	5
Material y métodos	6
Diseño.....	6
Población	6
Criterios de inclusión.....	6
Criterios de exclusión.....	6
Tamaño muestral	6
Variables.....	7
Recogida de datos	8
Plan de análisis estadístico	9
Aspectos éticos y legales	10
Resultados	11
Discusión	16
Conclusiones	19
Bibliografía	20

Resumen

Introducción

Las enfermedades reumatológicas autoinmunes son patologías crónicas en las que el sistema inmune ataca los propios tejidos del organismo. La introducción de terapias con fármacos biológicos ha supuesto un gran avance en su tratamiento. Sin embargo, un considerable número de pacientes debe cambiar de fármaco biológico por diversas causas. El objetivo principal fue determinar el porcentaje de pacientes que cambian de tratamiento biológico antes de los dos años.

Metodología

Se realizó un estudio observacional, descriptivo/analítico, retrospectivo y longitudinal en el Hospital Universitario Quirón Madrid. Se incluyeron 156 pacientes en el estudio en tratamiento con fármacos biológicos. Se trataron los datos de forma seudonimizada. La variable principal fue el cambio de fármaco antes de los dos años. Se realizó un análisis descriptivo de las variables y su comparación se hizo con U de Mann-Whitney y mediante la correlación de Spearman.

Resultados

El 26,3% de los pacientes realizó un cambio de tratamiento antes de los dos años, principalmente por ineficacia (78%). No se hallaron diferencias significativas entre el tiempo hasta el cambio de fármaco con la edad o el sexo, pero si lo fueron entre el tiempo hasta el cambio y la inflamación. La tasa de persistencia fue de 1,3% de cambios de tratamiento /mes.

Conclusiones

Uno de cada cuatro pacientes con patología reumatológica autoinmune requirió un cambio de tratamiento biológico antes de los dos años principalmente por ineficacia. Estos hallazgos pueden guiar estrategias de seguimiento más eficaces y optimizar el uso de terapias biológicas.

Palabras clave: Enfermedad reumatológica autoinmune; tratamiento biológico; cambio de tratamiento; persistencia terapéutica; factores clínicos asociados.

Abstract

Background

Autoimmune rheumatologic diseases are chronic conditions in which the immune system attacks the body's own tissues. The introduction of biologic therapies has represented a significant advancement in their management. However, a considerable proportion of patients require a change in biologic treatment due to various reasons. The main objective of this study was to determine the percentage of patients who switch biologic therapy within the first two years.

Methods

An observational, descriptive/analytical, retrospective, and longitudinal study was conducted at the Quirón University Hospital in Madrid. A total of 156 patients receiving biologic therapy were included in the study. Data were pseudonymized for analysis. The primary variable was the switch of biologic drug before two years of treatment. A descriptive analysis of the variables was performed, and comparisons were made using the Mann-Whitney U test and Spearman's correlation

Results

26,3% of patients switched biological treatment within the first two years, mainly due to inefficacy (78%). No significant differences were found between the time to treatment change and the patients' age or sex, but there were significant differences in relation to inflammation. The persistence rate was 1,3% of treatment changes per month.

Conclusions

One in four patients with autoimmune rheumatologic disease required an early switch of biological therapy. These findings may guide more effective follow-up strategies and help optimize the use of biological treatments.

Keywords: Autoimmune rheumatologic disease; biological therapy; treatment switching; treatment persistence; associated clinical factors.

Introducción

Las enfermedades autoinmunes reumatológicas comprenden un amplio conjunto de patologías crónicas en el que el principal mecanismo consiste en el ataque del sistema inmunológico a tejidos propios del huésped, siendo influenciado por factores genéticos, ambientales y hormonales (1).

Entre las más prevalentes se encuentran la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren y las espondiloartropatías HLAB27+ (2)

Su espectro clínico es amplio, dadas sus afectaciones tanto articulares como sistémicas que afectan de forma considerable a la calidad de vida de nuestros pacientes (3).

Se ha conseguido mejorar el diagnóstico de este grupo de patologías gracias al continuo hallazgo de nuevos biomarcadores: autoanticuerpos detectables en sangre que consiguen identificar pacientes en estadios tempranos de la enfermedad (4).

En cuanto al manejo terapéutico, la utilización de diversos fármacos como los glucocorticoides e inmunosupresores conocidos como fármacos modificadores de la enfermedad (5), han conseguido mejorar la calidad de vida en este grupo de enfermedades. Sin embargo, existen ciertas limitaciones en su uso dada la existencia de ineficacia e intolerancia ocasionada por estos fármacos (6,7). Por ello en los últimos años, se han intentado hallar alternativas más específicas para el tratamiento de estas enfermedades, y es donde toma protagonismo la terapia biológica.

Los productos biológicos son mayoritariamente producidos in vitro por cultivos celulares mediante ADN recombinante, ya sean anticuerpos monoclonales o proteínas de fusión. Se diferencian de las terapias convencionales en que son capaces de unirse a una diana terapéutica de forma específica. Esta diana terapéutica puede ser una línea celular, mediadores inflamatorios como citocinas o receptores de superficie de estos mediadores (8,9).

Los principales fármacos utilizados en el caso de la artritis reumatoide son el grupo de los anti factor de necrosis tumoral α (TNF- α), que consiguen bloquear la acción de esta proteína proinflamatoria impidiendo que se

acople a sus receptores celulares (10). Como ejemplos de estos fármacos, los más utilizados son (11) :

- Anticuerpos monoclonales: adalimumab, infliximab, certolizumab y golimumab.
- Proteína de fusión: etanercept.

Existen fármacos que modifican el funcionamiento de los linfocitos B, altamente implicados en enfermedades autoinmunes, Rituximab, un anticuerpo monoclonal dirigido frente al CD-20, es el mayor representante de esta estrategia terapéutica (12).

Diversos estudios han evaluado la efectividad y la seguridad de la terapia biológica en pacientes con enfermedades autoinmunes reumatológicas, detectando tasas de remisión o baja actividad de la enfermedad en el seguimiento a mediano y largo plazo (13,14).

No obstante, también se ha demostrado que un porcentaje no despreciable de pacientes debe realizar un cambio de un tratamiento biológico a otro debido a razones de ineficacia, reacciones adversas, o causas económicas (15,16).

A pesar de numerosos estudios que demuestran la frecuencia de cambio entre este grupo de fármacos, estudios que demuestran la adherencia a ellos (17), o de recomendaciones sobre qué hacer cuando el clínico aborde este problema (18), existe escasa literatura que aborde de forma específica la proporción de pacientes que hacen este cambio y cuál es el tiempo que se demoran en realizarlo.

La rotación de tratamiento biológico es un problema clínico relevante y muy complejo, y en los últimos años existe cada vez más una tendencia a emplear esta modalidad en el manejo de enfermedades autoinmunes reumatológicas , gracias a ello se consiguen mejores tasas de respuesta y de remisión en estos pacientes (19,20).

Esta investigación pretende:

- Generar un aporte al conocimiento sobre el manejo de las enfermedades autoinmunes reumatológicas y el uso de terapias biológicas.

- Caracterizar el comportamiento de estos fármacos en un entorno real, con el objetivo de identificar las posibles causas de cambios en el tratamiento biológico, lo que permitirá mejorar el seguimiento clínico de los pacientes. Con ello, también, tratar de optimizar el uso de los recursos sanitarios, consiguiendo anticipar el fracaso terapéutico, evitar tratamientos prolongados ineficaces y, en consecuencia, reducir costes innecesarios.
- A largo plazo, los resultados del presente estudio pueden servir a futuras investigaciones sobre factores predictivos de fracaso del tratamiento, o sobre el desarrollo de guías clínicas que optimicen el tratamiento de este grupo de pacientes.

Por todo ello, el objetivo principal del estudio fue determinar el porcentaje de pacientes con patología reumatológica autoinmune que realizan el cambio entre fármacos biológicos antes de los dos años de tratamiento.

Hipótesis

El 25% de los pacientes con patología autoinmune cambian de fármaco biológico antes de cumplir dos años de tratamiento (21,22).

Objetivo

Determinar el porcentaje de pacientes con patología autoinmune que cambian de fármaco biológico antes de cumplir dos años de tratamiento.

Objetivos secundarios:

1. Describir las características sociodemográficas (edad/sexo) y clínicas (artralgia, inflamación y manifestaciones extraarticulares) de nuestros sujetos.
2. Determinar la tasa de persistencia mensual al tratamiento biológico.
3. Describir los motivos de cambio de tratamiento.
4. Comparar el tiempo de tratamiento hasta el cambio con características sociodemográficas.

5. Comparar el tiempo de tratamiento hasta el cambio con características clínicas.

Material y métodos

Diseño

Se realizó un estudio observacional, descriptivo/analítico, retrospectivo y longitudinal.

Población

Se estudiaron pacientes con patología autoinmune que estén bajo tratamiento biológico durante al menos dos años en la unidad de reumatología del hospital universitario Quirón Pozuelo de Madrid entre los años 2015-2023.

Criterios de inclusión

1. Diagnóstico de enfermedad autoinmune.
2. Ser mayor de edad.
3. Estar bajo tratamiento biológico durante al menos dos años.
4. Estar en seguimiento por la unidad de reumatología del hospital Universitario Quirón Madrid.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con enfermedades autoinmunes múltiples con diferente manejo clínico.
2. Pacientes que interrumpen el tratamiento, no realizando un cambio a otro fármaco biológico.
3. Fallecimiento dentro del periodo de seguimiento.

Tamaño muestral

El tamaño muestral se calculó, teniendo en cuenta el objetivo principal y la hipótesis, a partir de la estimación de una proporción empleando la

calculadora GRANMO. En base a esto, se estimó que se necesitaban incluir 890 pacientes con enfermedad autoinmune inflamatoria para determinar la proporción de pacientes que cambian de tratamiento biológico antes de los dos años (que se esperó que sea del 25% (21,22)), con una precisión del 3%, un nivel de confianza del 95% y un porcentaje de pérdidas esperado de un 10%. Sin embargo, únicamente se pudieron incluir 183 pacientes entre los años 2015 y 2023.

Variables

En el presente estudio se han analizado diversas variables que son relevantes para caracterizar a los pacientes con patología autoinmune que realizan cambio de tratamiento biológico antes de los dos años (Ver tabla resumen en anexo I).

La variable principal fue el cambio de fármaco biológico antes de los dos años.

Las variables secundarias se agruparon en sociodemográficas y clínicas descriptoras de la muestra y clínicas relacionadas con el tratamiento.

1. Variables sociodemográficas:

Se recogieron la edad medida en años cumplidos y el sexo (hombre/mujer).

2. Clínicas descriptoras de la muestra:

Para describir a nuestros pacientes se empleó la inflamación, definida su presencia cuando se encuentran en las analíticas de la historia clínica valores de proteína C reactiva $>0,3\text{mg/dL}$ o una velocidad de sedimentación glomerular $>15\text{mm/h}$ en hombres y $>20\text{mm/h}$ en mujeres.

Se empleó la presencia de inflamación para el trabajo, dado que está demostrado que su positividad refleja un progreso de la enfermedad autoinmune.

A su vez, se recogió la presencia o no, de artralgia y manifestaciones extraarticulares, dado que estos factores clínicos son altamente frecuentes

en este grupo de enfermedades y pueden condicionar un cambio en el tratamiento.

3. Clínicas relacionadas con el tratamiento:

Se tuvieron en cuenta como motivo de cambio de tratamiento la ineficacia, las reacciones adversas y si existía contraindicación para el tratamiento, dado que en la literatura se reflejaban como los factores más frecuentes que determinaban un cambio.

Asimismo, se recogió el tiempo de tratamiento hasta el cambio, definido como el tiempo de tratamiento con un fármaco biológico concreto hasta el cambio a otro, medido en meses. Es una variable necesaria para el cálculo de la tasa de persistencia.

Recogida de datos

El estudio se ha realizado mediante la revisión de historias clínicas electrónicas de los pacientes del Hospital Universitario Quirón Madrid.

Los datos han sido obtenidos a partir del sistema de gestión hospitalaria Casiopea, garantizando la veracidad y trazabilidad de la información.

Se incluyeron únicamente aquellos pacientes que cumplían los criterios de inclusión y exclusión del estudio.

El uso de la base de datos se realizó cumpliendo estrictamente en base a la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

Los datos han sido manejados exclusivamente por los investigadores del estudio, bajo protocolos de confidencialidad establecidos por el comité ético del centro.

La base de datos utilizada fue seudonimizada, para ello se realizaron dos bases de datos, una que contuvo los datos personales junto a un código de asociación para cada paciente a la que tuvo únicamente acceso el tutor. La otra base de datos incluyó dicho código del paciente junto con sus datos clínicos, ninguno personal, y fue la base de datos empleada para la realización del estudio.

Plan de análisis estadístico

1. Análisis descriptivo

Se describieron las características sociodemográficas, clínicas de los pacientes, así como el motivo de cambio de tratamiento.

- Las variables cualitativas: sexo, inflamación, artralgia y motivo de cambio de tratamiento se han definido mediante frecuencias absolutas y frecuencias relativas.
- La edad y el tiempo de tratamiento hasta el cambio al ser variables cuantitativas se expresaron como media y desviación típica (DE) si siguieron una distribución normal y en caso contrario se definieron como mediana y percentiles (p25-p75).

2. Cálculo de la tasa de la persistencia mensual de tratamiento biológico:

entendida como el número de pacientes que cambian el tratamiento, dividido entre la suma de tiempo en exposición al tratamiento (meses).

3. Análisis bivariante

Se comparó el tiempo de tratamiento hasta el cambio con las características sociodemográficas y con las características clínicas.

- Para estudiar su relación con las variables cualitativas como el sexo y las características clínicas se empleó la U de Mann-Whitney debido a que no se cumplió la normalidad en la variable tiempo de tratamiento hasta el cambio.
- Para compararla con variables cuantitativas como la edad se utilizó la correlación de Spearman.

El análisis se hizo con el programa JAMOVİ y se estableció un nivel de significación estadística de $p < 0,05$.

Aspectos éticos y legales

El proyecto ha sido aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario de Getafe, el 09 de octubre 2024 con código TFG CEIm 24/51, y cumple con los principios éticos recogidos en la Declaración de Helsinki, el Convenio de Oviedo sobre los Derechos Humanos y la Biomedicina, y la ley 14/2007, de 3 de julio de Investigación Biomédica (Ver anexo I).

Al tratarse de un estudio observacional y retrospectivo se obtuvo la exención del consentimiento informado a dicho comité, ya que no supone ningún riesgo para los participantes ni interviene directamente sobre ellos.

Asimismo, los datos personales han sido tratados conforme a la normativa vigente, garantizando la confidencialidad y el anonimato de los pacientes, de acuerdo con:

- La Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.
- El Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo
- El Real Decreto 1720/2007, por el que se aprueba el reglamento de desarrollo de la anterior ley, y la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

Resultados

Diagrama de flujo de la población

En el estudio se incluyeron 183 pacientes de los cuales 20 fueron excluidos ya que mantuvieron tratamiento con un fármaco biológico menos de dos años por lo que no eran elegibles para el estudio.

Así mismo, descartamos 7 pacientes que presentaron enfermedades que requerían cambiar el tratamiento biológico y de características distintas a las del estudio presente. Finalmente, en el estudio se incluyeron 156 pacientes (Ver figura 1).

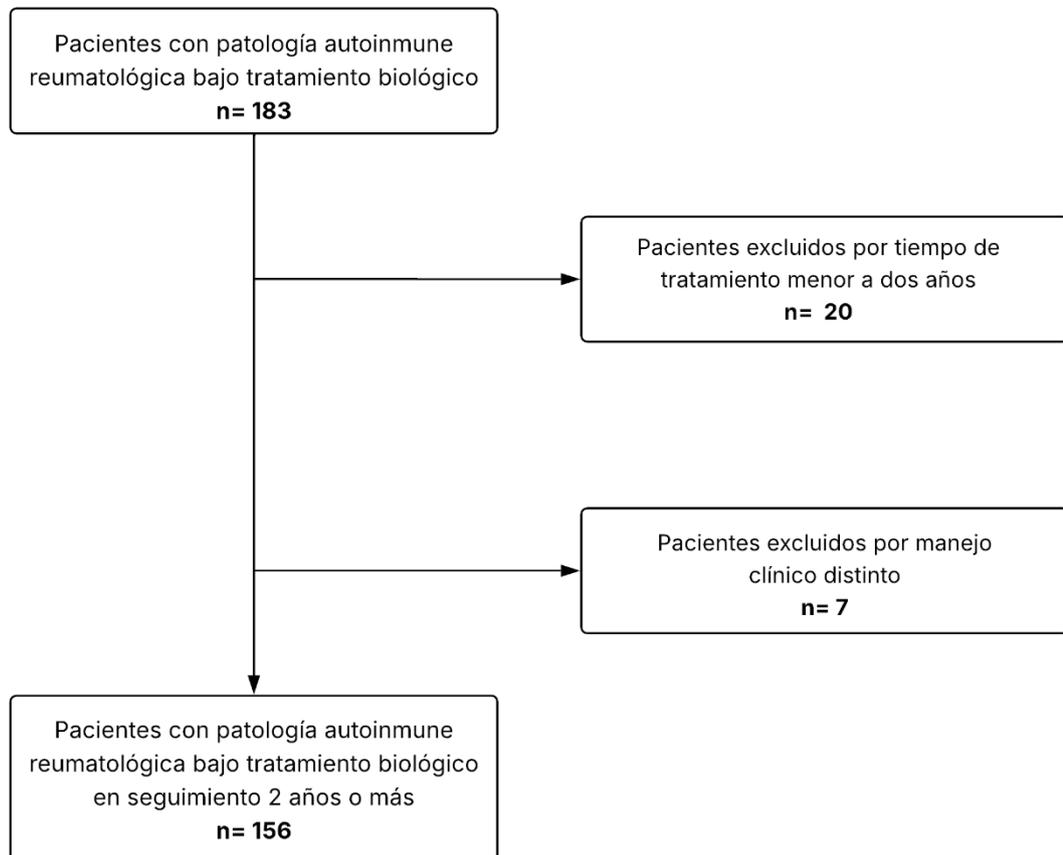


Figura 1: Diagrama de flujo de la población del estudio

Descripción de la muestra:

Presentaron una edad media de $56,6 \pm 13,9$ años.

De ellos, 96 (61,5%) eran mujeres. Respecto a las características clínicas se observó la presencia de inflamación en 63 de ellos (40,4%), un 46,2% presentaban artralgia y un 76,3% manifestó manifestaciones extraarticulares a raíz de su enfermedad (ver tabla 1).

Tabla 1: Características sociodemográficas y clínicas

	Categorías	N=156 n(%)	N=156 (media \pm DE)	Min-maxi
Edad			$56,6 \pm 13,9$	18-85
Sexo	Hombre	60 (38,5%)		
	Mujer	96 (61,5%)		
Inflamación	Si	63 (40,4%)		
Artralgia	Si	72 (46,2%)		
Manifestaciones extraarticulares	Si	37 (23,7%)		

Cambio de tratamiento biológico antes de los dos años:

Se observó que 41 pacientes (26,3% IC(95%) [20-33]) realizaron el cambio de tratamiento biológico antes de los dos años, siendo 24 (58,5%) de ellos mujeres. La edad media de los pacientes que cambiaron el tratamiento es de $53,7 \pm 12,3$ años. (ver figura 2).

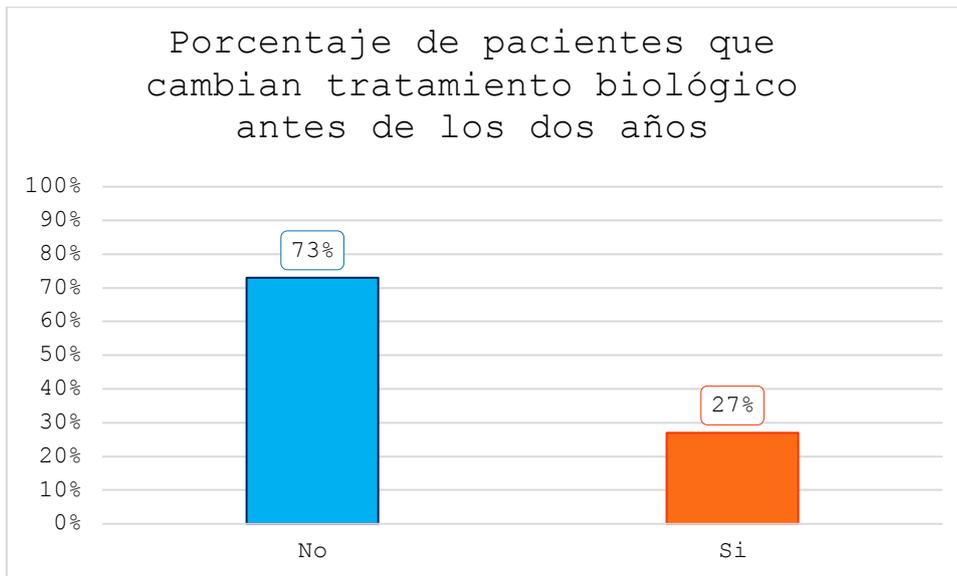


Figura 2: Porcentaje de pacientes con patología reumatológica autoinmune que cambian de fármaco biológico antes de cumplir dos años de tratamiento

Se observó una **tasa de persistencia mensual al tratamiento biológico** del 1,3% de cambios de tratamiento/mes.

Entre los motivos de cambio de tratamiento biológico se identificó que 32 pacientes (78%) lo hicieron por ineficacia (ver tabla 2).

Tabla 2. Motivo de cambio de tratamiento

Motivo de cambio de tratamiento	N=41 n(%)
Ineficacia	32(78%)
Reacciones adversas	8(19,5%)
Contraindicación	1(2,4%)

Comparación de tiempo de tratamiento hasta el cambio con las características sociodemográficas y con las características clínicas:

Pese a observarse una relación positiva débil entre la edad y el tiempo de tratamiento hasta el cambio, esta no fue significativa ($R=0,111$, $p=0,167$) (ver tabla 3).

Tabla 3 Relación entre el tiempo de tratamiento y la edad

	Correlación (rho de Spearman)	p-valor
Tiempo de tratamiento hasta el cambio	0,111	0,167
Edad		

Correlación calculada mediante coeficiente de Spearman

Al analizar la relación entre las características clínicas y el tiempo de tratamiento, se observó que la presencia de inflamación, si asoció diferencias estadísticamente significativas en los pacientes que presentaban inflamación (40,3%), respecto a los que no (59,7%) (U=1838 p<0,001).

Lo que sugiere un tratamiento más corto en presencia de inflamación dada su mediana y percentiles.

Los pacientes que tenían artralgia (46,1%) asociaron un menor tiempo de tratamiento hasta el cambio (U= 1859 p<0,001), respecto a los que no (53,9%) (ver tabla 4).

	Muestra (N=156) n(%)	Tiempo de tratamiento hasta cambio (meses) mediana (p25-p75)	p-valor
Sexo			
Hombre	60 (38,4%)	24 (21,3-24)	0.912
Mujer	96 (61,6%)	24 (23,3-24)	
Inflamación			
Si	63(40,3%)	24 (11,5-24)	<0,001
No	93(59,7%)	24 (24-24)	
Artralgia			
Si	72 (46,1%)	24 (11 -24)	<0,001
No	84 (53,9%)	24 (24-24)	
Manif. Extraarticulares			
Si	37 (23,7%)	24(15-24)	0.458
No	119 (76,3%)	24 (24-24)	

Discusión

Respuesta al problema planteado:

El objetivo principal del estudio fue encontrar el porcentaje de pacientes con patología autoinmune que cambian de fármaco biológico antes de cumplir dos años de tratamiento. Los resultados del estudio muestran que un 26,3% de los pacientes con patología autoinmune reumatológica cambian el fármaco biológico antes de los dos años de tratamiento. Este hallazgo es relevante pues además de confirmar nuestra hipótesis, pone de manifiesto una realidad clínica frecuente, y demuestra la necesidad de ajustar el tratamiento en este grupo de pacientes en función de las circunstancias que expresen, ya sea por ineficacia, reacciones adversas o contraindicación.

Comparación con otros estudios y resumen de resultados:

Al comparar el resultado obtenido de nuestro objetivo principal, un 26,3% de cambio de tratamiento antes de los dos años, con la literatura existente, se demuestra consistente ya que diversos estudios demuestran que estos fármacos se asocian a una tasa de discontinuación similar tras los dos años de tratamiento que incluso hablan de un abandono de un 37% para el grupo de los anti TNF (22,23).

A su vez la tasa de persistencia obtenida coincide con estudios previos que demuestran una tasa de abandono similar con fármacos biológicos en enfermedades autoinmunes (24).

Respecto a los motivos de cambio obtuvimos un resultado de que un 78% se debía a ineficacia lo cual concuerda con estudio similares en los que principal causa de cambio o abandono de tratamiento era esta (25), lo que demuestra la importancia de determinar la eficacia del tratamiento en revisiones exhaustivas de este grupo de pacientes.

En cuanto a la asociación encontrada con un menor tiempo de tratamiento a la presencia de inflamación, los estudios previos demuestran que la presencia de una proteína C reactiva elevada es un buen marcador para el

cambio de tratamiento biológico, como lo es la actividad de la enfermedad que se traduce en la presencia de artralgias (26).

Fortalezas y limitaciones del estudio:

Como fortalezas del estudio podemos destacar el fiel reflejo de la práctica clínica que demuestra los procesos en los que están implicados los pacientes a lo largo de su seguimiento en la unidad hospitalaria.

Se ha realizado una selección exhaustiva, que consiguió seleccionar una muestra lo más real posible, determinando los parámetros clínicos que son relevantes a la hora de evaluar pacientes con patología reumatológica autoinmune.

Sin embargo, el estudio presenta ciertas limitaciones, ya que se trata de un estudio retrospectivo únicamente podemos establecer asociaciones entre los resultados y no establecer relaciones de causalidad entre las variables a estudio.

A su vez únicamente hemos recogido datos de un único hospital lo cual puede afectar a la validez externa del estudio.

Pese a que se planteó un tamaño muestral de 890 pacientes, hemos podido realizar el análisis final con 156 pacientes, lo que puede afectar a la potencia estadística y la precisión de las estimaciones.

Sesgos y estrategias para minimizarlos:

1. **Sesgo de información:** los datos fueron recogidos a partir de historias clínicas electrónicas, las cuales pueden contener errores a la hora de registrar información sobre el tratamiento del paciente o realizar interpretaciones subjetivas respecto a los síntomas de la muestra en cuestión. Hemos utilizado definiciones clínicas objetivas para definir nuestras variables cuando ha sido posible y se ha realizado la revisión de historias clínicas de una forma sistemática y exhaustiva para minimizar este sesgo.

2. **Sesgo de confusión:** existen variables que no han sido medidas que pueden afectar al cambio de tratamiento (nivel socioeconómico, seguro médico del paciente, adherencia...)
3. **Sesgo de supervivencia:** aunque el criterio de exclusión por fallecimiento este justificado, puede afectar a la persistencia terapéutica.

Implicaciones para la práctica clínica y nuevas investigaciones:

Dado que en el resultado de nuestro estudio hemos obtenido que más de uno de cada cuatro pacientes (26,3%) con patología reumatológica autoinmune cambian de tratamiento biológico antes de los dos años, podemos afirmar que este trabajo presenta unas implicaciones clínicas directas a la hora de realizar el seguimiento y manejo de este grupo de pacientes:

- Determinar y registrar biomarcadores de actividad inflamatoria, los cuales ayudan a determinar ineficacia de forma temprana al cambiar de tratamiento.
- A monitorizar síntomas subjetivos del paciente los cuales también se asocian a una menor persistencia terapéutica.
- Realizar reevaluaciones periódicas de respuesta al nuevo tratamiento de forma constante para poder detectar precozmente los principales motivos de cambio de tratamiento.
- A promover la toma de decisiones compartida con el paciente lo cual puede mejorar la adherencia y la eficacia del tratamiento.

También a nivel de nuevas investigaciones creemos que se deben ampliar los horizontes en busca de nuevos factores que puedan determinar un fracaso terapéutico de forma más precoz, como pueden ser marcadores genéticos, inmunológicos o clínicos.

Pensamos que estudios que evalúen el impacto de rotación temprana de fármacos biológicos frente a estrategias más conservadoras también pueden ser útiles, así como la determinación del coste-efectividad que implican los cambios de tratamiento biológico.

Implicaciones para la Salud y el Bienestar (Objetivos de desarrollo sostenible):

Este trabajo puede alinearse con el Objetivo de Desarrollo Sostenible 3: Garantizar una vida sana y promover el bienestar para todas las edades, en especial su meta 3.8 la cual pretende lograr una cobertura sanitaria universal, incluyendo el acceso a medicamentos seguros eficaces, asequibles y de calidad.

- La investigación presente contribuye a la optimización del tratamiento con fármacos biológicos, identificando los factores que pueden determinar el cambio precoz, lo que permite evitar tratamientos ineficaces.
- Permite y promueve una mejora en la equidad del acceso a estas nuevas terapias y se adapta a las necesidades reales de los pacientes.
- Da lugar a políticas de salud pública orientadas a un uso racional de los medicamentos biológicos, que es crucial en su uso en enfermedades crónicas y muy prevalentes como los son las enfermedades reumatológicas, dado su elevado coste.

Conclusiones

El estudio ha observado que un 26,3% de los pacientes con patología autoinmune reumatológica cambian el tratamiento biológico antes de los dos años.

Se concluyó que la tasa de persistencia de nuestros pacientes era de un 1,3% de cambios de tratamiento/mes.

Entre los motivos de cambio de tratamiento, se concluyó que el principal motivo fue la ineficacia (78%), seguida por la presencia de reacciones adversas (19,5%) y finalmente por contraindicación (2,4%).

Se pudo identificar una relación entre la presencia de inflamación y de artralgia entre el tiempo de tratamiento hasta cambio, mientras que no se pudo encontrar asociación entre esta última y la edad, el sexo o la presencia de manifestaciones extraarticulares.

Bibliografía

1. Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med.* 2015;278(4):369-95.
2. Seoane-Mato D, Dubois CM, Martínez MJM, Díaz-González F, Bustabad S. EPISER 2016 STUDY. DESCRIPTIVE ANALYSIS OF FIELDWORK AND CHARACTERISTICS OF THE.
3. De Zorzi E, Spagnolo P, Cocconcelli E, Balestro E, Iaccarino L, Gatto M, et al. Thoracic Involvement in Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases: Pathogenesis and Management. *Clin Rev Allergy Immunol.* 1 de diciembre de 2022;63(3):472-89.
4. Mendez-Rayó T, Ochoa-Zárate L, Posso-Osorio I, Ortiz E, Naranjo-Escobar J, Tobón GJ. Interpretación de los autoanticuerpos en enfermedades reumatológicas. *Rev Colomb Reumatol.* 1 de abril de 2018;25(2):112-25.
5. Prada Ojeda A, Otón Sánchez T, Sanz Sanz J. Utilidad de los fármacos modificadores de enfermedad (FAME) en el tratamiento de las espondiloartropatías. *Semin Fund Esp Reumatol.* 1 de julio de 2010;11(3):107-14.
6. Te HS, Schiano TD, Kuan SF, Hanauer SB, Conjeevaram HS, Baker AL. Hepatic effects of long-term methotrexate use in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 1 de noviembre de 2000;95(11):3150-6.
7. Toscano E, Cotta J, Robles M, Lucena MI, Andrade RJ. Toxicidad hepática inducida por los nuevos fármacos inmunosupresores. *Gastroenterol Hepatol.* 1 de enero de 2010;33(1):54-65.
8. Johnston SL. Biologic therapies: what and when? *J Clin Pathol.* enero de 2007;60(1):8-17.
9. Ugarte-Gil MF, Acevedo-Vásquez EM, Alarcón GS. Terapia biológica en enfermedades reumatológicas. *Rev Medica Hered.* abril de 2013;24(2):141-55.
10. Horiuchi T, Mitoma H, Harashima S ichi, Tsukamoto H, Shimoda T. Transmembrane TNF- α : structure, function and interaction with anti-TNF agents. *Rheumatol Oxf Engl.* julio de 2010;49(7):1215-28.
11. Alpízar-Campos R, Díaz-Coto JF, Vega-Ortiz JM, Monge-Zeledón P, Arrieta-Vega D, Sáenz-Castro R, et al. Guías de manejo de artritis reumatoide Consenso 2016 Asociación Costarricense de Reumatología. *Acta Médica Costarric.* septiembre de 2017;59(3):103-9.
12. Barnas JL, Looney RJ, Anolik JH. B cell targeted therapies in autoimmune disease. *Curr Opin Immunol.* diciembre de 2019;61:92-9.

13. Santos-Faria D, Tavares-Costa J, Eusébio M, Leite Silva J, Ramos Rodrigues J, Sousa-Neves J, et al. Tocilizumab and rituximab have similar effectiveness and are both superior to a second tumour necrosis factor inhibitor in rheumatoid arthritis patients who discontinued a first TNF inhibitor. *Acta Reumatol Port.* 2019;44(2):103-13.
14. Ozen S, Ben-Cherit E, Foeldvari I, Amarilyo G, Ozdogan H, Vanderschueren S, et al. Long-term efficacy and safety of canakinumab in patients with colchicine-resistant familial Mediterranean fever: results from the randomised phase III CLUSTER trial. *Ann Rheum Dis.* octubre de 2020;79(10):1362-9.
15. Armstrong AW, Patel ,Manish, Li ,Chao, Garg ,Vishvas, Mandava ,Monika Rao, and Wu JJ. Real-world switching patterns and associated characteristics in patients with psoriasis treated with biologics in the United States. *J Dermatol Treat.* 31 de diciembre de 2023;34(1):2200870.
16. Gagnon-Sanschagrín P, Sanon M, Davidson M, Willey C, Kachroo S, Hoops T, et al. The economic impact of suboptimal treatment and treatment switch among patients with Crohn's disease treated with a first-line biologic - A US retrospective claims database study. *J Med Econ.* 2024;27(1):931-40.
17. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. [citado 9 de abril de 2025]. Adherence to and patient's knowledge of self-management of subcutaneous biologic therapy in chronic inflammatory rheumatic diseases: results of a multicentre cross-sectional study. Disponible en: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=16801>
18. Switch or swap strategy in rheumatoid arthritis patients failing TNF inhibitors? Results of a modified Italian Expert Consensus [Internet]. [citado 9 de abril de 2025]. Disponible en: <https://air.unimi.it/handle/2434/663520>
19. Ramiro S, Roque R, Vinagre F, Cordeiro A, Tavares V, Van Tubergen A, et al. Biologicals and switch in rheumatoid arthritis throughout time - are we being more aggressive? *Acta Reumatol Port.* 2011;36(3):234-42.
20. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DPM, Silman AJ, British Society for Rheumatology Biologics Register. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum.* enero de 2007;56(1):13-20.
21. Cañete JD, Naranjo A, Calvo J, Ordás C, Aragón B, Nocea G, et al. Patrones de tratamiento biológico en pacientes con enfermedades articulares inflamatorias. Estudio retrospectivo de 4 años de seguimiento. *Reumatol Clínica.* noviembre de 2020;16(6):447-54.

22. Carmona L, Ortiz A, Abad MA. How good is to switch between biologics? A systematic review of the literature. *Acta Reumatol Port.* 2007;32(2):113-28.
22. Souto Vilas A, Souto Vilas A. Supervivencia de los fármacos biológicos en pacientes con artritis reumatoide: revisión sistemática de registros. *Supervivencia de los fármacos biológicos en pacientes con artritis reumatoide: revisión sistemática de registros.* 2016.
23. Rosales Rosado Z, Font Urgelles J, Hernández Rodríguez I, León Mateos L, Abásolo Alcázar L, Jover Jover JÁ. Manejo clínico y discontinuación de tratamiento en pacientes con artritis reumatoide de inicio en una consulta de Reumatología. *Reumatol Clínica [Internet].* 2022 Feb 1 [cited 2025 Apr 16];18(2):77–83. Available from: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-manejo-clinico-discontinuacion-tratamiento-pacientes-articulo-S1699258X2030228X>
24. Tweehuysen L, van den Bemt BJB, van Ingen IL, de Jong AJL, van der Laan WH, van den Hoogen FHJ, et al. Subjective Complaints as the Main Reason for Biosimilar Discontinuation After Open-Label Transition From Reference Infliximab to Biosimilar Infliximab. *Arthritis Rheumatol.* 2018 Jan 1;70(1):60–8.
25. Aceves-Ávila FJ, Hernández Vásquez JR, Sicsick S, Olguin Ortega M de L, Ramos Sánchez MA, Urenda Quezada A, et al. No es el mismo pero ¿es igual? Cycling de agentes biológicos en artritis reumatoide. Experiencia en el Instituto Mexicano del Seguro Social. *Reumatol Clínica [Internet].* 2022 Jun 1 [cited 2025 Apr 16];18(6):361–7. Available from: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-no-es-el-mismo-pero-articulo-S1699258X21000607>
26. Letarouilly JG, Salmon JH, Flipo RM. Factors affecting persistence with biologic treatments in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Expert Opin Drug Saf [Internet].* 2021 Sep 2 [cited 2025 Apr 16];20(9):1087–94. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14740338.2021.1924146>

Anexos

I Resolución positiva del comité de ética



INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (CEIm) DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GETAFE

D. Óscar Peñuelas Rodríguez, Presidente del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario de Getafe

CERTIFICA:

Que este Comité en su reunión del día miércoles, 09 de octubre de 2024 (A09/24) ha evaluado la documentación presentada por D. Daniel Cuesta Rodríguez, correspondiente al Trabajo fin de Grado titulado: “**Proporción de pacientes con patología reumatológica autoinmune que cambian de fármaco biológico antes de cumplir dos años de tratamiento**”.

- **Protocolo:** *Versión 1.0, 30/09/2024*

y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del Protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.

Por ello, este Comité emite **Informe Favorable** sobre la realización de dicho Trabajo fin de Grado a, D. Daniel Cuesta Rodríguez, alumno del Grado Medicina de la Universidad Europea de Madrid, como Investigador principal y cuya tutora es la Dra. M^a Luisa González Gómez, del Hospital Universitario Quirón Madrid.

Lo que firmo en Getafe, a 09 de octubre 2024.

Fdo.: D. Oscar Peñuelas Rodríguez
Presidente del CEIm
Hospital Universitario de Getafe

HACE CONSTAR QUE:

Que la composición del CEIm, en la reunión en la que ha sido evaluado el Trabajo fin de Grado titulado: **“Proporción de pacientes con patología reumatológica autoinmune que cambian de fármaco biológico antes de cumplir dos años de tratamiento”**. *Versión 1.0, 30/09/2024*

Es la siguiente:

Presidente	D. Óscar Peñuelas Rodríguez
Vicepresidenta	Dña. M ^a Teresa Ramírez López
Secretaria Técnica	Dña. Isabel Sánchez Muñoz
Vocales	Dña. Rocío Álvarez Nido Dña. Mercedes M. Cavanagh Dña. Marina Carbonero García Dña. Ana Isabel Castillo Varón Dña. Patricia Cuenca Gómez Dña. Irene Cuadrado Pérez Dña. M ^a Concepción García Escudero Dña. Marta González Bocanegra Dña. Olga Laosa Zafra Dña. Teresa Molina García D. Alfonso Monereo Alonso Dña. Rocío Queipo Matas D. Javier Sánchez-Rubio Ferrández Dña. Ana Rosa Solórzano Martín

II Tabla de variables

Variable Principal	Clasificación	Unidades	Aclaraciones
Cambio de tratamiento biológico en dos años de evolución	Cualitativa	Sí/No	Variable resultado
Variables Secundarias	Clasificación	Unidades	Aclaraciones
Sociodemográficas			
Edad	Cuantitativa discreta	Años	
Sexo	Cualitativa dicotómica	Hombre/Mujer	
Clínicas descriptoras de la muestra			
Inflamación	Cualitativa dicotómica	Sí/No	Definiendo la presencia de inflamación como valores de PCR > 0,3 mg/dL, y una VSG > 15 mm/h en hombres y > 20 mm/h en mujeres, según analítica de historia clínica
Artralgia	Cualitativa dicotómica	Sí/No	
Manifestaciones extraarticulares	Cualitativa dicotómica	Sí/No	Manifestaciones causadas por la enfermedad a tratar
Relacionadas con el tratamiento			
Motivo de cambio de tratamiento	Cualitativa nominal		
Tiempo de tratamiento hasta el cambio	Cuantitativa discreta	Meses	Definido como tiempo de tratamiento con un fármaco biológico concreto hasta el cambio a otro