



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
UNIDAD DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA
HOSPITAL DE ALTA ESPECIALIDAD
“ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

**“ANÁLISIS DE COSTO-EFECTIVIDAD A LOS 12 MESES DE INICIAR TERAPIA
BIOLOGICA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE”**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA

PRESENTA:

DR. JORGE HURTADO DÍAZ

ASESORES DE TESIS:

DR. MIGUEL ANGEL SAAVEDRA SALINAS

DRA. DAFHNE GUADALUPE MIRANDA HERNANDEZ

DRA. ZULLY CASTRO COLIN



CDMX 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. MIGUEL ANGEL SAAVEDRA SALINAS
Jefe del Servicio de Reumatología
Hospital Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza”

DR. JORGE HURTADO DÍAZ
Residente de 2° año de Reumatología
Hospital Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza”

No. DEFINITIVO DE PROTOCOLO: R-2021-3501-054

ÍNDICE

	Página
I. Introducción.....	6
II. Materia y métodos	9
III. Resultados.....	11
IV. Discusión.....	18
V. Conclusiones.....	20
VI. Referencias.....	21
VII. Anexos.....	24

RESUMEN

Antecedentes: La AR se asocia a morbilidad, mortalidad, altos índices de discapacidad laboral, invalidez temporal y permanente lo que se traduce en altos costos para el sistema de salud. Una terapia adecuada y oportuna aumenta la probabilidad de limitar el daño articular y mejorar calidad de vida, lo que se traduce en disminución costos.

Objetivo: Comparar costo-efectividad de las terapias biológicas en el tratamiento de la artritis reumatoide refractaria a FARME sintéticos **Material y métodos:** Estudio observacional, retrospectivo, longitudinal, descriptivo de una cohorte. Se incluyeron pacientes con AR refractaria a FARME sintéticos con prescripción de cualquier FARME biológico. Se incluyeron en el análisis a 140 paciente. Se evaluó la eficacia clínica con el “algoritmo de eficacia biológica” y se analizó el “costo del biológico por paciente tratado efectivamente”. **Resultados:** Se encontró disminución del 40% de las cifras de PCR en el primer año de iniciada la terapia biológica. El uso de esteroides y AINEs disminuyeron al mejorar la actividad de la enfermedad. En los años siguientes al inicio de la terapia biológica se mantiene la baja actividad de la enfermedad. **Conclusiones:** El costo del biológico por paciente tratado efectivamente por año para etanercept fue de \$59.000 por paciente/año. Etanercept mostró efectividad del 92.30%. por lo que clasificó como el agente biológico más eficaz y tuvo el costo más bajo por paciente tratado eficazmente.

Palabras clave: Artritis Reumatoide, Terapia Biológica, Costo/efectividad

SUMMARY

Background: RA is associated with morbidity, mortality, high rates of occupational disability, temporary and permanent disability, which translates into high costs for the health system. Adequate and timely therapy increases the probability of limiting joint damage and improving quality of life, which translates into lower costs. **Objective:** To compare the cost-effectiveness of biological therapies in the treatment of rheumatoid arthritis refractory to synthetic DMARDs. **Material and methods:** Observational study, retrospective, longitudinal, descriptive of a cohort. Patients with RA refractory to synthetic DMARDs with prescription of any biological DMARD were included. 140 patients were included in the analysis. The clinical efficacy was evaluated with the "biological efficacy algorithm" and the "cost of the biological per patient effectively treated" was analyzed. **Results:** A 40% decrease in CRP figures was found in the first year after starting biological therapy. The use of steroids and NSAIDs decreased as disease activity improved. In the years following the start of biological therapy, the low activity of the disease is maintained. **Conclusions:** The cost of the biological per patient effectively treated per year for etanercept was \$ 59,000 per patient / year. Etanercept showed effectiveness of 92.30%. therefore, it ranked as the most effective biological agent and had the lowest cost per patient effectively treated.

Keywords: Rheumatoid Arthritis, Biological Therapy, Cost / effectiveness

INTRODUCCIÓN

En México, se estima que la Artritis Reumatoide (AR) tiene una prevalencia del 1,6%¹ y afecta principalmente al grupo etario con mayor capacidad laboral y productiva, comprometiendo negativamente la expectativa de vida por la morbilidad, mortalidad, altos índices de discapacidad laboral, invalidez temporal y permanente que produce; lo que se traduce en altos costos para el sistema de salud.^{1,2,3}

Hasta ahora, la mayor parte de la información relacionada con la prevalencia e influencia de la enfermedad reumática proviene de países desarrollados y poca de países en desarrollo. Los estudios de costos de AR son escasos en México.^{4,5} En Estados Unidos, por ejemplo, se estima que los trastornos del sistema musculoesquelético generan gastos por aproximadamente 250 mil millones de dólares al año,² y de estos 8,500 millones de dólares se destinan a artritis reumatoide.² Las poblaciones con AR generan costos de atención médica más altos en comparación a la población sana o poblaciones con osteoartritis⁵. En 2005 Hernández-Cruz y colaboradores realizaron un análisis económico en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, reportando que el costo médico directo para la atención de AR fue de US \$ 1,735 por paciente/año, con un AVAC [años de vida ajustados a calidad] de 0.18 y una relación costo-utilidad de US \$9,640 por AVAC y un costo de US \$ 2.629 para la respuesta ACR 20%.⁵ En 2007 Mould-Quevedo y colaboradores concluyeron que el costo médico directo de la AR en México es de US \$2.334 paciente/año y el gasto de bolsillo de paciente es de US \$610 paciente/año. También se estimó que el 15% del ingreso familiar se destina a gastos por AR, lo que se llega a considerar como gastos catastróficos en la economía familiar.³

El tratamiento de la artritis reumatoide comprende un enfoque de manejo temprano, intensivo y de tratamiento para el objetivo (treat-to-target) para disminuir los síntomas de dolor y tumefacción articular, mejorar la discapacidad, la calidad de vida del paciente y frenar la progresión de la enfermedad.^{6,7} Sabemos que los pacientes que inician

tratamiento en los primeros seis meses del inicio de la enfermedad tienen menor grado de Larsen a los cinco años que quienes llevan doce meses o más de evolución sin tratamiento, por lo que una terapia adecuada y oportuna aumenta la probabilidad de limitar el daño articular y mejorar calidad de vida, lo que se traduce en disminución de costos tanto directos (asociados con la adquisición de medicamentos y la hospitalización) como indirectos (debido a la reducción de la productividad).⁸

Las recomendaciones actuales emitidas por el American College of Rheumatology (ACR) y la European League Against Rheumatism (EULAR) para el tratamiento de la artritis reumatoide hacen hincapié en el uso temprano de metotrexato (MTX) como Fármaco Antirreumático Modificador de la Enfermedad (FARME) sintético de primera línea debido a que mejora la capacidad funcional y reduce la progresión radiográfica con un buen perfil de seguridad.⁹ La terapia adicional para los pacientes que presentan contra indicación o fracasan en el tratamiento con MTX incluye otros FARME sintéticos como Leflunomida (LEF) o Sulfasalazina (SSZ).¹ Para aquellos pacientes que aún persisten con actividad de la enfermedad de moderada a alta a pesar del uso de FARME sintético se recomienda la adición de un FARME biológico.¹

Aunque no parece haber diferencias notables de eficacia y seguridad entre los diferentes agentes biológicos, los costos de ellos si suelen variar, lo que desde la perspectiva de la fármaco-economía dificulta elegir a aquel que ofrece el mejor perfil de costo efectividad. Curtis JR, et al en 2014^{10, 11} y después en 2015¹² y Bonafede M, et al también 2015,¹³ realizaron análisis de costo efectividad para la eficacia de tratamientos biológicos en AR, y reportaron que etanercept se clasificó como el agente biológico más eficaz y tuvo el costo más bajo por paciente tratado eficazmente.

Las guías actuales recomiendan como tratamiento a los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) como Adalimumab (ADA), Certolizumab (CTZ), Etanercept (ETN), Golimumab (GOL) o Infliximab (IFX) en pacientes con artritis reumatoide cuyo tratamiento con metotrexato o al menos a otro FARME sintético ha fallado.¹⁴⁻¹⁶ Iniciar la terapia biológica con un FARME biológico diferente a un TNFi no parece ser una opción

costo efectiva.¹⁶ De acuerdo con el algoritmo EULAR, sólo después de 3 meses de terapia con anti TNF, si el paciente aún no tiene una mejora sustancial en la actividad de la enfermedad, puede cambiarse por otro anti TNF o por un agente biológico de diferente mecanismo.⁸ Sin embargo, el cambio de un anti TNF por otro anti TNF se asocia con una eficacia clínica reducida, a una mayor probabilidad de cambiar a un FARME biológico de diferente mecanismo y a un aumento de la carga económica, por lo que se debe preferir el cambio a un tratamiento con un mecanismo diferente de acción; en este caso Rituximab (RTX), Tocilizumab (TCZ) y Abatacept (ABA) se recomiendan como alternativas a los inhibidores del TNF.¹⁵ Hallinen TA, et al, analizaron diferentes secuencias de tratamiento posterior a la falla de anti TNF, reportando que la secuencia de RTX seguido de TNF mostró un costo incremental (ICER) proporción entre costo y AVAC; de 36.121 euros, lo que la ubicó como la secuencia más costo efectiva comparada a otras opciones de tratamiento analizadas.¹⁷

Curtis JR y colaboradores desarrollaron y validaron “el algoritmo de eficacia biológica” en 2011, con datos de registro en una población de la Administración de Veteranos del 2002 al 2010. Este algoritmo estima la efectividad del tratamiento de terapias biológicas para la AR mediante la combinación de seis medidas. La efectividad clínica se evaluó como una variable dicotómica (Si/No) que incluyen alta adherencia al fármaco índice, cambiar biológico o agregar nuevo biológico, adición de un nuevo FARME no biológico, aumento de la dosis, inyección articular de glucocorticoides, aumento de la dosis de glucocorticoide oral. El algoritmo clasifica un producto biológico como efectivo si el paciente cumple seis criterios durante el período de seguimiento.

Los análisis de costo efectividad permite seleccionar a los fármacos con mayor eficacia y con el menor costo por paciente-año¹³ lo que se traduce en una reducir el costo de la terapia.¹³ Sociedades científicas internacionales como el American College of Rheumatology (ACR) y la European League Against Rheumatology (EULAR), recomiendan tener en cuenta el análisis económico de los tratamientos en las estrategias de gestión de la AR a nivel social,¹⁸ ya que esto permite la comparación de

costos, de beneficios, de las fortalezas y limitaciones de los fármacos modificadores de la enfermedad.⁸

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal, descriptivo de una cohorte. Se evaluaron un total de 251 expedientes electrónicos correspondientes al servicio de reumatología de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide refractaria a FARME sintéticos, con prescripción de cualquier FARME biológico autorizado a través del catálogo II del cuadro básico institucional de Medicamentos durante el periodo 2014 a 2019. Se incluyeron en el análisis a 140 paciente y los 111 restantes se excluyeron al cumplir criterios de eliminación. Se agruparon a los pacientes según la terapia biológica recibida; etanercept N=52 pacientes, adalimumab N=26 pacientes, infliximab N=11 pacientes, certolizumab N=12 pacientes, tocilizumab N=27 pacientes, abatacept N=12 pacientes.

Los criterios de inclusión fueron: Pacientes mayores de 18 años, hombres y mujeres con diagnóstico de artritis reumatoide refractaria a FARME sintéticos, con prescripción de cualquier FARME biológico durante el periodo 2014 a 2019 y seguimiento no menor a 12 meses. Los criterios de no inclusión fueron: Pacientes con sobreposición con otras patologías autoinmunes; excepto Síndrome de Sjögren. Los criterios de eliminación fueron: No encontrar el expediente clínico, no contar con información sobre parámetros clínicos y bioquímicos y no contar con información sobre la evolución de la enfermedad. Se evaluó la eficacia clínica de cada uno de los FARME biológico con el “algoritmo de eficacia biológica” y para cada FARME biológico se analizó el “costo del biológico por paciente tratado efectivamente” el cual fue comparado entre todos los FARME biológicos y se identificó aquel con mejor perfil coste/eficacia. También se analizaron los siguientes datos: niveles séricos de proteína C reactiva (PCR) y velocidad de sedimentación globular (VSG), DAS-28, criterios de respuesta EULAR para DAS-28, calidad de vida medido con HAQ, terapia FARME sintética concomitante, uso de esteroide y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y se analizó su comportamiento en la medición basal y a un año de haber iniciado el FARME biológico

En el análisis estadístico, las variables cualitativas se presentaron como porcentajes y las cuantitativas en media y desviación estándar. Se utilizó el programa para análisis epidemiológicos de datos tabulados SPSS 25. Los resultados se representan en gráficas y tablas.

RESULTADOS

Se evaluaron 140 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide. En la **tabla 1** se resumen las **características generales de la población**. La población (n=140) se agrupó según la terapia biológica recibida. Etanercept n=52 pacientes (37.1%), adalimumab n=26 pacientes (18.6%), infliximab n=11 pacientes (7.9%), certolizumab n=12 pacientes (8.6%), tocilizumab n=27 pacientes (19.3%), abatacept n=12 pacientes (8.6%). Se identificó que el 88% (n= 123) corresponde al sexo femenino y 12% (n=17) al sexo masculino. En todos los grupos la artritis reumatoide se presentó predominantemente en el sexo femenino. La edad media de la población fue de 47.79 ± 12.51 años (14-80). En el grupo de adalimumab se entró el paciente más joven con 16 años y en el grupo de etanercept el más longevo con 80 años.

TABLA 1. Características generales de la población.							
TERAPIA BIOLÓGICA							
	ETANERCEPT N=52	ADALIMUMAB N=26	INFLIXIMAB N=11	CERTOLIZUMAB N=12	TOCILIZUMAB N=27	ABATACEPT N=12	TOTAL N=140
	Media \pm DE (min-máx.) o [%]						
Sexo							
Mujer	48 [92.30%]	23 [88.46%]	10 [90.90%]	8 [66.66%]	24 [88.88%]	10 [83.33%]	123 [87.9%]
Hombre	4 [7.69%]	3 [11.53%]	1 [9.09%]	4 [33.33%]	3 [11.11%]	2 [16.66%]	17 [12.1%]
Edad	52.42 \pm 11.60 años (33-80)	41.61 \pm 11.79 años (16-73)	42.27 \pm 10.67 años (30-61)	45.27 \pm 11.24 años (21-61)	43.88 \pm 12.36 años (14-60)	52.75 \pm 10.53 años (32-66)	47.79 \pm 12.51 años (14-80)
DE= Desviación Estándar, Min: Valor mínimo, Máx.: Valor máximo.							

REACTANTES DE FASE AGUDA

En la **tabla 2** se muestra la medición sérica de **proteína C reactiva**. Observamos que en la medición basal se obtuvo una media de 17.42 mg/L y al año de iniciada la terapia biológica disminuyó a 7.11 mg/L lo que corresponde a un descenso de 40%. En el seguimiento se evidenció una disminución persistente de las concentraciones séricas de PCR llegando a 2.84 mg/L al final del quinto año en aquellos pacientes que continuaban en seguimiento.

Tabla 2. Medición Serica de Proteína C reactiva.		
Mediciones	Número de pacientes	Valor sérico de PCR (mg/L)
Basal	140	17.4201
Primer año	140	7.1155
Segundo año	63	6.6853
Tercer año	36	6.5733
Cuarto año	21	4.1981
Quinto año	8	2.8488

*PCR: proteína C reactiva

En la **tabla 3** se muestra la medición sérica de **velocidad de sedimentación glomerular**. Se obtuvo una media de 29.16 mm/h en la valoración basal, sin embargo, durante el seguimiento no se observó una disminución constante de su valor como sucedió con PCR, manteniéndose estable durante el tiempo de seguimiento.

Tabla 3. Medición sérica de velocidad de sedimentación glomerular		
Mediciones	Número de pacientes	Valor sérico de VSG (mm/h)
Basal	140	29.161
Primer año	140	23.554
Segundo año	63	24.779
Tercer año	36	25.49
Cuarto año	21	24.67
Quinto año	8	33.75

*VSG: velocidad de sedimentación glomerular

La **tabla 4** muestra las mediciones séricas de PCR y VSG agrupadas según la terapia biológica. Etanercept, certolizumab, tocilizumab lograron la mayor disminución en el valor de PCR con una diferencia entre el basal y la medición anual de 9.42 mg/L, 12.7 mg/L y 29.3 mg/L respectivamente.

TABLA 4. Medición sérica de velocidad de sedimentación glomerular (VSG) y proteína C reactiva (PCR)						
TERAPIA BIOLÓGICA						
	ETANERCEPT N=52	ADALIMUMAB N=26	INFLIXIMAB N=11	CERTOLIZUMAB N=12	TOCILIZUMAB N=27	ABATACEPT N=12
PCR basal (mg/L)	14.06	7.66	3.68	22.26	35.31	20.64
PCR anual (mg/L)	4.64	6.05	3.52	9.56	6.01	23.49
VSG basal (mm/h)	30.1	28.4	27.3	24.6	31.9	26.7
VSG anual (mm/h)	25.7	25.4	29.2	17.4	15.7	28.7

CRITERIOS DE RESPUESTA

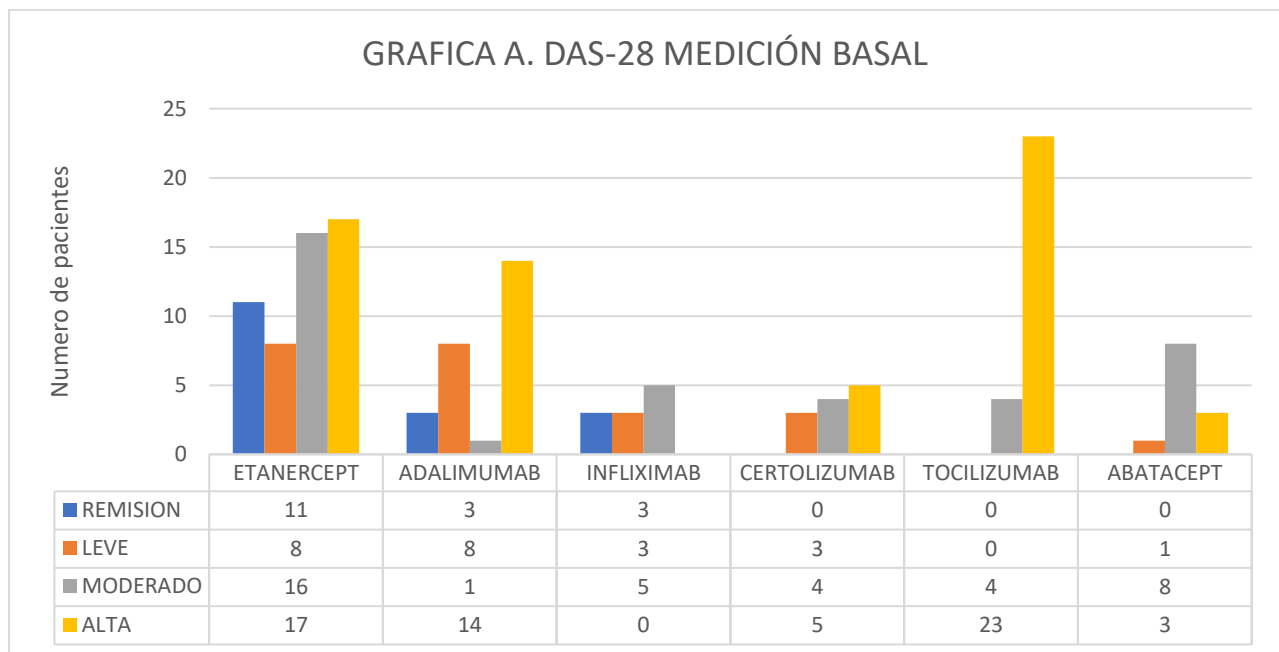
En la **tabla 5** se muestra la medición DAS-28. Se puede observar una disminución del DAS-28, desde un valor basal de 4.62 que corresponde a actividad moderada de la enfermedad a un valor de 3.16 al primer año correspondiente a actividad baja. Durante el seguimiento se alcanzó un DAS-28 de 2.19 al final del quinto año, compatible con remisión de la enfermedad en ocho pacientes que alcanzaron dicho seguimiento.

Tabla 5. Medición de DAS-28			
MEDICIONES	NÚMERO DE PACIENTES	DAS-28 MEDIA (MIN-MÁX.)	TIPO DE ACTIVIDAD
Basal	140	4.62 (1.40 - 7.60)	MODERADA
Primer año	140	3.16 (0.98 - 6.50)	BAJA
Segundo año	63	2.70 (1.27 - 6.70)	BAJA
Tercer año	37	2.54 (0.14 - 5.44)	BAJA
Cuarto año	21	2.33 (1.25 - 4.60)	REMISIÓN
Quinto año	8	2.19 (1.63 - 2.71)	REMISIÓN

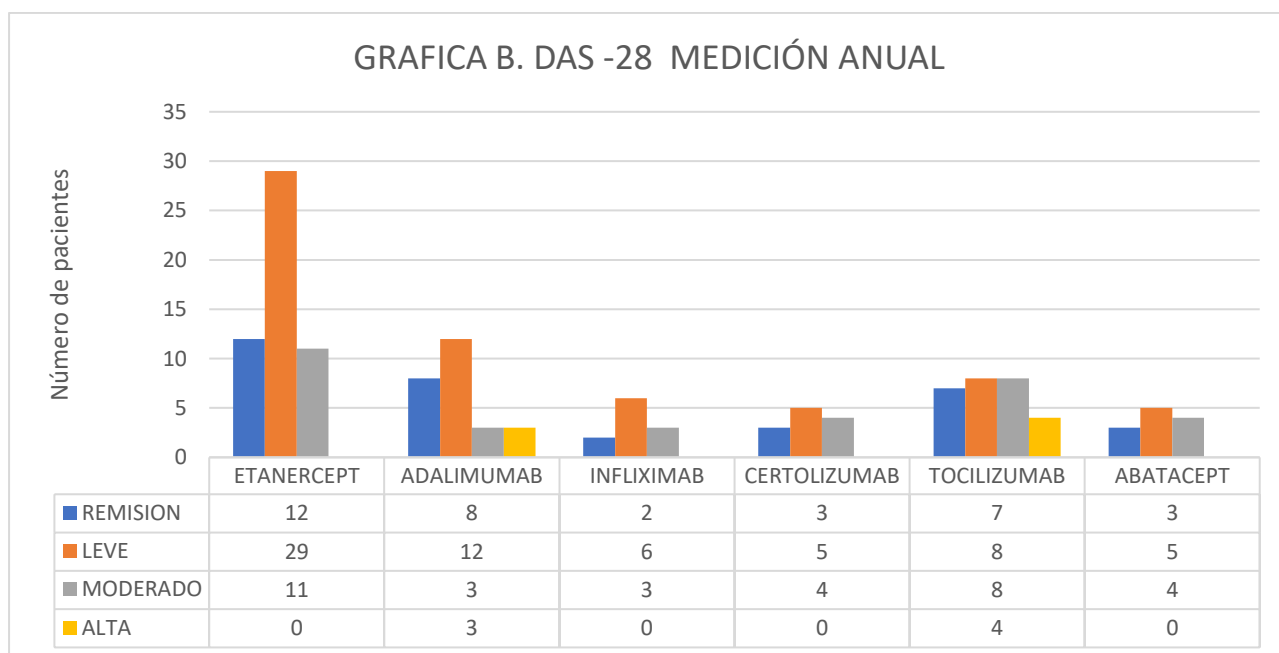
*DAS 28: Disease Activity Score-28, Min: Valor mínimo, Máx.: Valor máximo.

En la **gráfica A y B** se muestra el tipo de actividad de la enfermedad en la medición basal medido por DAS-28. La actividad alta de la enfermedad predominó en todos los pacientes que recibieron los distintos tipos de terapia biológica. De los 52 paciente que recibieron **Etanercept**, 17 se encontraban con actividad alta de la enfermedad en la medición basal y en la medición al primer año no se reportaron pacientes con actividad alta de la enfermedad, predominando la actividad leve. En el caso de **Adalimumab** de los 26 paciente de ese grupo, 14 se encontraban con actividad alta de la enfermedad en la medición basal y solo 3 pacientes persistieron con actividad alta al año de seguimiento. En el grupo de **Tocilizumab** 23 pacientes de los 27 se encontraban con actividad en la medición basal y al año solamente 4 de ellos persistían con actividad

alta de la enfermedad. De forma global las terapias biológicas lograron inducir respuestas significativas, llevando a los pacientes a actividad leve de la enfermedad.



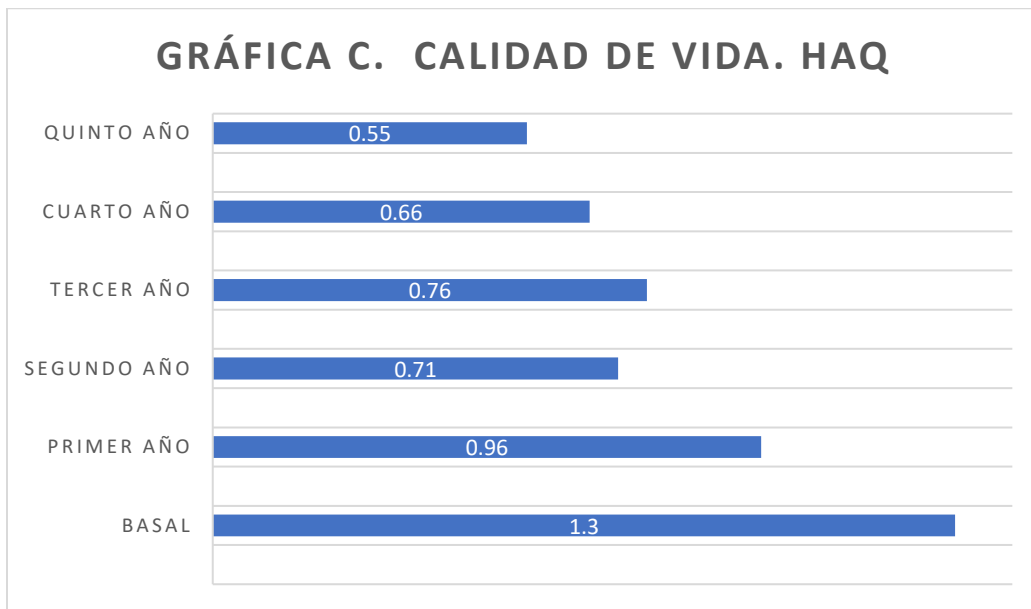
Gráfica A. Ilustra el predominio de actividad alta de la enfermedad en distintos grupos de pacientes.



Gráfica B. Ilustra el predominio de la actividad leve de la enfermedad en los distintos grupos de pacientes.

CALIDAD DE VIDA.

En la gráfica C se muestra la calidad de vida medido por HAQ (Health Assessment Questionnaire) donde se obtuvo una media de 1.30 en la valoración basal, con disminución de su valor en relación con el tratamiento durante el seguimiento, alcanzando un HAQ de 0.6 a los 5 años.



ESTEROIDES Y AINTI INFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS.

Con relación al uso de prednisona, pudimos observar que durante el seguimiento existió disminución de su uso, logrando en algunos casos suspenderla. Durante el seguimiento las dosis necesarias de prednisona fueron menores. El uso de AINES también fue menor en las mediciones posteriores al inicio de terapia biológica, lo que va en relación con el control de la enfermedad y a puntuaciones menores en DAS 28 y HAQ.

ANALISIS DE COSTO EFECTIVIDAD.

En la tabla 6 se muestra el análisis costo efectividad el cual fue medido a partir del “**algoritmo de eficacia biológica**”. En el caso de ETN (N=52), 48 pacientes cumplieron con las variables incluidas en el algoritmo de eficacia biológica, lo que corresponde a una efectividad del 92.30%. Para ADA (N=25), la efectividad se alcanzó en el 84.61%, para Infliximab la efectividad fue de 63.63%, para tocilizumab de 81.48%, abatacept mostró efectividad en el 83.33% y certolizumab en 100% de los pacientes tratados. El costo del biológico por paciente tratado efectivamente por año fue para etanercept de \$59.000 por paciente/año, para adalimumab fue de \$159.819 por paciente/año, para infliximab \$103,417 por paciente/año, para certolizumab de \$86,914 por paciente/año, para tocilizumab de \$142,385 y finalmente para abatacept de \$118,080 paciente/año.

Tabla. 6 ANALISIS DE COSTO EFECTIVIDAD.

	ETANERCEPT	ADALIMUMAB	INFLIXIMAB	CERTOLIZUMAB	TOCILIZUMAB	ABATACEPT
Costo de biológico por paciente/año [media]	\$54,466.01	\$135,231.60	\$65,811.26	\$86,914.08	\$116,832.41	\$98,400.00
Costo de biológico por paciente/año [desviación estándar]	(51,772.32 - 59,428.08)	(135,231.6 - 135,231.6)	(48,261.59 - 12,0653.98)	(86,914.08 - 86,914.08)	(80,526.00 - 161,053.44)	(98,400.00 - 98,400.00)
Número de pacientes tratados	52	26	11	12	27	12
Número de pacientes tratados efectivamente	48 (92.30%)	22 (84.61%)	7 (63.63%)	12 (100%)	22 (81.48)	10 (83.33)
Costo del biológico por paciente tratado efectivamente	\$59,004.84	\$159,819.16	\$103,417.69	\$86,914.08	\$143,385.23	\$118,080.00

DISCUSIÓN

En este trabajo de investigación corroboramos que la Artritis Reumatoide (AR) predomina en mujeres. En nuestra población se encontró presente en 88% de las mujeres con una edad media de presentación en la quinta década de la vida. En relación con los reactantes de fase aguda se demostró que la actividad de la enfermedad correlaciona con las cifras séricas de proteína C reactiva, no así con las concentraciones séricas de velocidad de sedimentación globular. En este trabajo se encontró disminución del 40% de las cifras de PCR en el primer año de iniciado el FARME biológico. Etanercept, certolizumab y tocilizumab fueron los biológicos que lograron la reducción mayor en las concentraciones séricas. El uso de esteroides y AINES, también se relacionaron con la actividad de la enfermedad. los requerimientos de ambos fármacos disminuyeron al mejorar la actividad de la enfermedad.

Con relación a los criterios de respuesta medidos por DAS-28 y criterios EULAR observamos que todas las terapias biológicas anti TNF son capaces de inducir una adecuada respuesta en un porcentaje no despreciable. En la medición al primer año después de iniciado la terapia biológica se alcanzó una reducción del DAS-28 de 1.46 lo que corresponde a una adecuada respuesta según los criterios EULAR, también pudimos constatar que en los años siguientes se mantiene dicha respuesta, persistiendo la baja actividad de la enfermedad y en algunos casos alcanzando la remisión de la enfermedad.

La calidad de vida medido con HAQ correlacionó con los niveles séricos de PCR, con la actividad de la enfermedad y con manejo con esteroides y PND. Al mejorar las cifras de PCR y mejorar DAS-28 disminuyó la necesidad de esteroides y AINE y de forma secundaria mejoraron los puntajes evaluados por HAQ, con lo que existió mejoría de la calidad de vida de los pacientes tras el inicio de las terapias biológicas.

El tratamiento de Artritis Reumatoide (AR) busca frenar la progresión de la enfermedad antes de la aparición de incapacidad; la cual se traduce en altos costos para el sistema de salud. Los Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FARME) biológico se encuentran entre las terapias recomendadas para los pacientes que han

fracasado con el tratamiento de primera línea. Aunque no parece haber diferencias notables de eficacia y seguridad entre los diferentes agentes biológicos, los costos de ellos si suelen variar, lo que desde la perspectiva de la fármaco-economía dificulta elegir a aquel que ofrece el mejor perfil de costo efectividad. Los análisis de costo efectividad permite seleccionar a los fármacos con mayor eficacia y con el menor costo por paciente-año, lo que se traduce en una reducir el costo de la terapia.

Se evaluó la eficacia clínica de cada uno de los FARME biológico con el “algoritmo de eficacia biológica” y para cada FARME biológico se analizó el “costo del biológico por paciente tratado efectivamente” el cual fue comparado entre todos los FARME biológicos y se identificó aquel con mejor perfil coste/eficacia. En nuestro trabajo de investigación encontramos que de forma general todos los FARME biológicos muestran una eficacia comprobable, sin embargo, el porcentaje real de eficacia es variable entre los distintos anti TNF. En nuestra cohorte en el caso de etanercept mostró efectividad del 92.30%, adalimumab con 84.61% y tocilizumab con 81.48%, abatacept mostró efectividad en el 83.33% y certolizumab en 100% de los pacientes tratados. El costo del biológico por paciente tratado efectivamente por año fue para etanercept de \$59.000 por paciente/año, para adalimumab fue de \$159.819 por paciente/año, para infliximab \$103,417 por paciente/año, para certolizumab de \$86,914 por paciente/año, para tocilizumab de \$142,385 y finalmente para abatacept de \$118,080 paciente/año por lo que el etanercept se clasificó como el agente biológico más eficaz y tuvo el costo más bajo por paciente tratado eficazmente.

Las limitaciones de este trabajo son: a) Es un estudio retrospectivo, unicéntrico y con un número reducido de casos. b) Dado de que nuestro centro es de referencia muchos de los pacientes fueron enviados a sus unidades correspondientes lo que limitó el seguimiento.

CONCLUSIONES

La Artritis Reumatoide (AR) predominó en mujeres de la quinta década de la vida. La actividad de la enfermedad medida por DAS-28 correlaciona con las cifras séricas de proteína C reactiva, no así con las concentraciones séricas de velocidad de sedimentación globular. Se encontró disminución del 40% de las cifras de PCR en el primer año de iniciada la terapia biológica. El uso de esteroides y AINEs disminuyeron al mejorar la actividad de la enfermedad. En los años siguientes al inicio de la terapia biológica se mantiene la baja actividad de la enfermedad.

En nuestro trabajo de investigación encontramos que de forma general todos los FARME biológicos muestran una eficacia comprobable. Etanercept mostró efectividad del 92.30%. El costo del biológico por paciente tratado efectivamente por año fue para etanercept de \$59.000 por paciente/año, por lo que el etanercept se clasificó como el agente biológico más eficaz y tuvo el costo más bajo por paciente tratado eficazmente.

BIBLIOGRAFIA

1. Cardiel MH, Díaz-Borjón A, Vázquez del Mercado Espinosa M, Gámez-Nava JI, Barile Fabris LA, Pacheco Tena C, et al. Actualización de la Guía Mexicana para el Tratamiento Farmacológico de la Artritis Reumatoide del Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatol Clin*. 2014;10(4):227–40.
2. Gabriela E, María R. Etanercept y otras terapias biológicas en artritis reumatoide. Un análisis de costo-efectividad. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2013;51(5):514–21.
3. Mould-Quevedo J, Peláez-Ballestas I, Vázquez-Mellado J, Terán-Estrada L, Esquivel-Valerio J, Ventura-Ríos L, et al. [Social costs of the most common inflammatory rheumatic diseases in Mexico from the patient's perspective]. *Gac Med Mex [Internet]*. 2008;144(3):225–31.
4. Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M, et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol*. 2011;38(SUPPL. 86):3–6.
5. Hernández-Cruz B, Ariza-Ariza R, Cardiel-Ríos MH. Cost of the standard rheumatology care in active rheumatoid arthritis patients seen in a tertiary care center in Mexico City. *Reumatol Clin*. 2006;2(3):124–30.
6. Najera DDR, Gonzalez-Chavez SA, Quiñonez-Flores CM, Pelaez-Ballestas I, Hernandez-Najera N, Pacheco-Tena CF. Rheumatic diseases in Chihuahua, México: A COPCORD survey. *J Clin Rheumatol*. 2016;22(4):188–93.
7. Van Mulligen E, Weel AE, Kuijper TM, Denissen NHAM, Gerards AH, De Jager MH, et al. Two-year cost effectiveness between two gradual tapering strategies in rheumatoid arthritis: Cost-utility analysis of the TARA trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(12):1550–6.
8. Stevenson M, Archer R, Tosh J, Simpson E, Everson-Hock E, Stevens J, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifying antirheumatic drugs only: Systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2016;20(35).

9. Betts KA, Griffith J, Ganguli A, Li N, Douglas K, Wu EQ. Economic Burden and Treatment Patterns of Cycling between Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs Among Biologic-Treated Patients with Rheumatoid Arthritis. *Clin Ther* [Internet]. 2016;1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.03.013>
10. Curtis JR, Schabert VF, Yeaw J, Korn JR, Quach C, Harrison DJ, et al. Use of a validated algorithm to estimate the annual cost of effective biologic treatment for rheumatoid arthritis. *J Med Econ*. 2014;17(8):555–66.
11. Curtis JR, Schabert VF, Harrison DJ, Yeaw J, Korn JR, Quach C, et al. Estimating effectiveness and cost of biologics for rheumatoid arthritis: Application of a validated algorithm to commercial insurance claims. *Clin Ther* [Internet]. 2014;36(7):996–1004. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.05.062>
12. Curtis JR, Chastek B, Becker L, Quach C, Harrison DJ, Yun H, et al. Cost and effectiveness of biologics for rheumatoid arthritis in a commercially insured population. *J Manag Care Pharm*. 2015;21(4):318–28.
13. Camean M, Vicente C, Ballester G, Rios E, Fenix S, Miguel C, et al. Network meta - analysis of tofacitinib versus biologic treatments in moderate - to - severe rheumatoid arthritis patients. 2019;(September 2018):1–13.
14. Muszbek N, Proudfoot C, Fournier M, Chen CI, Kuznik A, Kiss Z, et al. Cost-effectiveness of sarilumab added to methotrexate in the treatment of adult patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who have inadequate response or intolerance to tumor necrosis factor inhibitors. *J Manag Care Spec Pharm*. 2019;25(11):1268–80.
15. Manders SHM, Kievit W, Adang E, Brus HL, Moens HJB, Hartkamp A, et al. Cost-effectiveness of abatacept, rituximab, and TNFi treatment after previous failure with TNFi treatment in rheumatoid arthritis: a pragmatic multi-centre randomised trial. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2015;17(1):1–12.
16. Radner H, Aletha D. Anti-TNF in rheumatoid arthritis: an overview. *Wien Med Wochenschr*. 2015;165(1–2):3–9.
17. Hallinen TA, Soini EJO, Eklund K, Puolakka K. Original article Cost – utility of different treatment strategies after the failure of tumour necrosis factor inhibitor in rheumatoid arthritis in the Finnish setting. 2010;(January):767–77.

18. Tosh J, Stevenson M, Akehurst R. Health Economic Modelling of Treatment Sequences for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Curr Rheumatol Rep.* 2014;16(10):1–19
19. Secretaria de Salud, Diario Oficial de la Federación. Ley General de Salud, Secretaría de Salud, 1984

ANEXO 1

MEDIDA DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD DAS28 (DISEASE ACTIVITY SCORE 28)

Índice*	Actividad inflamatoria			
	Remisión	Baja	Moderada	Alta
DAS28 (1-10)				
- Criterio	<2,4	≤3,6	>3,6 - 5,5	>5,5

Joint Scores

Tender:

Swollen:

To enter joint scores, I prefer to:

Use Mannequin

Type totals

Additional Measures

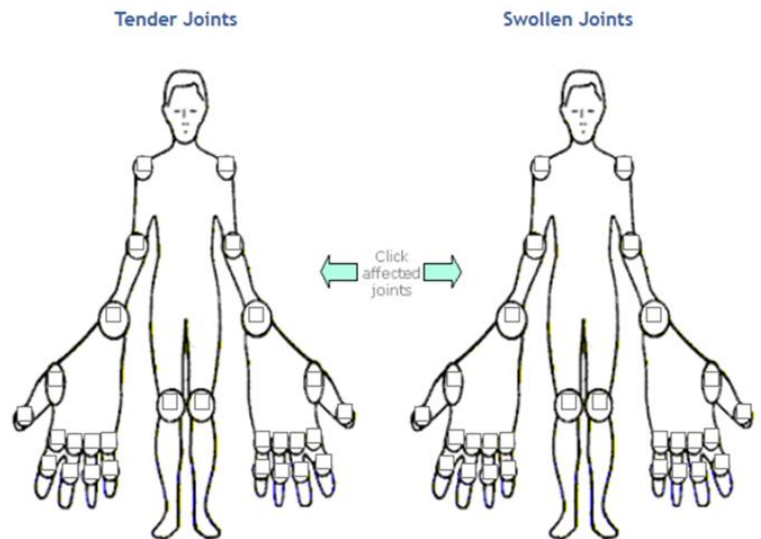
ESR: mm/hr

CRP: mg/l

Patient Global Health: mm

0 - Best Worst - 100

DAS28



ANEXO 2

CUESTIONARIO DE DISCAPACIDAD HAQ

Durante la última semana, ¿ha sido usted capaz de...	SIN DIFICULTAD	CON ALGUNA DIFICULTAD	CON MUCHA DIFICULTAD	INCAPAZ DE HACERLO
Vestirse y asearse				
1. Vestirse solo, incluyendo abrocharse los botones y atarse los cordones de los zapatos?	●	●	●	●
2. Enjabonarse la cabeza?	●	●	●	●
Levantarse				
3. Levantarse de una silla sin brazos?	●	●	●	●
4. Acostarse y levantarse de la cama?	●	●	●	●
Comer				
5. Cortar un filete de carne?	●	●	●	●
6. Abrir un cartón de leche nuevo?	●	●	●	●
7. Servirse la bebida?	●	●	●	●
Caminar				
8. Caminar fuera de casa por un terreno llano?	●	●	●	●
9. Subir cinco escalones?	●	●	●	●
Higiene				
10. Lavarse y secarse todo el cuerpo?	●	●	●	●
11. Sentarse y levantarse del retrete?	●	●	●	●
12. Ducharse?	●	●	●	●
Alcanzar				
13. Coger un paquete de azúcar de 1 Kg de una estantería colocada por encima de su cabeza?	●	●	●	●
14. Agacharse y recoger ropa del suelo?	●	●	●	●
Prensión				
15. Abrir la puerta de un coche?	●	●	●	●
16. Abrir tarros cerrados que ya antes habían sido abiertos?	●	●	●	●
17. Abrir y cerrar los grifos?	●	●	●	●

Otras

18. Hacer los recados y las compras?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
19. Entrar y salir de un coche?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
20. Hacer tareas de casa como barrer o lavar los platos?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

* Señale para qué actividades **necesita la ayuda de otra persona**:

<input type="radio"/> VESTIRSE, ASEARSE	<input type="radio"/> LEVANTARSE	<input type="radio"/> COMER
<input type="radio"/> CAMINAR, PASEAR	<input type="radio"/> HIGIENE PERSONAL	<input type="radio"/> ALCANZAR
<input type="radio"/> ABRIR Y CERRAR COSAS (PRENSIÓN)	<input type="radio"/> RECADOS Y TAREAS DE CASA	

* Señale si utiliza alguno de estos **utensilios** habitualmente:

<input type="radio"/> CUBIERTOS DE MANGO ANCHO	<input type="radio"/> BASTÓN, MULETAS, ANDADOR O SILLA DE RUEDAS
<input type="radio"/> ASIENTO O BARRA ESPECIAL PARA EL BAÑO	<input type="radio"/> ASIENTO ALTO PARA EL RETRETE
<input type="radio"/> ABRIDOR PARA TARROS PREVIAMENTE ABIERTOS	

ANEXO 3

CRITERIOS DE RESPUESTA EULAR

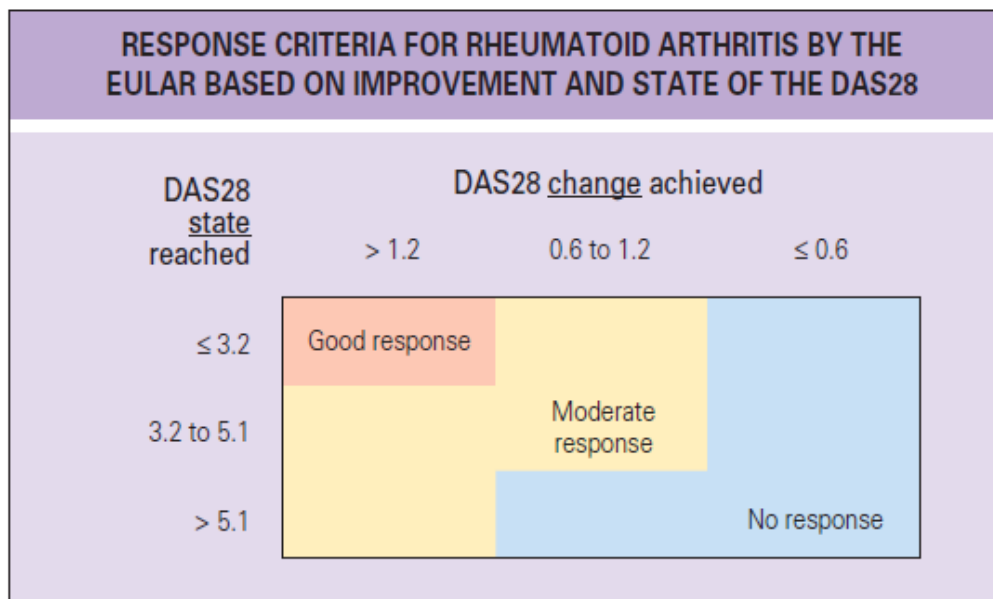


FIG. 101.4 Response criteria for rheumatoid arthritis by the European League Against Rheumatism (EULAR) based on improvement and state of the 28-joint disease activity score (DAS28).

ANEXO 4

ALGORITMO DE EFICACIA BIOLÓGICA

VARIABLES	SI	NO
1. Alta adherencia al fármaco índice	X	
2. Cambiar biológico o agregar nuevo biológico.		X
3. Adición de un nuevo FARME no biológico		X
4. Aumento de la dosis		X
5. Inyección articular de glucocorticoides		X
6. Aumento de la dosis de glucocorticoide oral.		X
Se considera un producto biológico efectivo si existe adherencia al fármaco índice + 5 respuestas negativas en los numerales 2 a 6.		

FÓRMULA COSTO DEL BIOLÓGICO POR PACIENTE TRATADO EFECTIVAMENTE

$$\text{COSTO DEL BIOLÓGICO POR PACIENTE TRATADO EFECTIVAMENTE} = \frac{[\text{COSTO DEL BIOLÓGICO POR PACIENTE POR AÑO}] \times [\text{TOTAL DE PACIENTES CON FARME X}]}{\text{NUMERO DE PACIENTES QUE ALCANZARON LA EFECTIVIDAD.}}$$