



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA
MOURET”
CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”**

**“ANÁLISIS DEL COSTO-EFECTIVIDAD DE LAS DIFERENTES
TERAPIAS BIOLÓGICAS CON ANTI-TNF EN PACIENTES CON
ESPONDILOARTRITIS”**

TESIS

**PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA.**

PRESENTA

Dra. Ana Laura Flores Cisneros

ASESORES DE TESIS.

Dr. Miguel ángel Saavedra Salinas
Dra. Dafne Guadalupe Miranda Hernández



CIUDAD DE MEXICO 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 Ángel Saavedra Salinas
Asesor de tesis
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO

Dr. Miguel Ángel Saavedra Salinas
Profesor titular de Reumatología.
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO

Dra. Ana Laura Flores Cisneros
Médico Residente de Reumatología

Número de registro.
R-2021-3501-063

ÍNDICE.

Antecedentes.....	6
Material y métodos.....	10
Análisis estadístico.....	11
Resultados	12
Discusión	14
Conclusiones	16
Bibliografía	17
Anexos y tablas	19

RESUMEN.

Título: Análisis del costo-efectividad de las diferentes terapias biológicas con Anti-TNF en pacientes con espondiloartritis.

Introducción: Las espondiloartritis son enfermedades inflamatorias crónicas que afectan el esqueleto axial. Los objetivos del tratamiento son mejorar y disminuir las limitaciones funcionales. La terapia biológica es la única que ha demostrado ser eficaz para ralentizar la progresión de la enfermedad. Las revisiones sugieren una eficacia similar; sin embargo, el costo relativo de los productos biológicos es, por tanto, una consideración importante para los servicios de salud.

Objetivo: Comparar el costo efectividad entre los diferentes tratamientos con anti-TNF en pacientes con espondiloartritis.

Material y métodos: Se trata de una cohorte retrospectiva (2009-2014) de 74 pacientes vistos en el servicio de reumatología con diagnóstico espondiloartritis. Se valoro respuesta terapéutica, eficacia biológica y se determino el costo del biológico por paciente tratado efectivamente. Se comparó entre todos los fármacos biológicos, con objetivo de determinar mejor coste-efectividad.

Resultados: Se incluyeron en el estudio un total de 74 pacientes con diagnóstico de espondiloartritis. El 86.5% (64) con espondilitis anquilosante, 12.2% (9) artritis psoriásica y 1.4% (1) artritis reactiva. Se evaluó respuesta terapéutica al año obteniendo BASDAI 50 del 56%; ASDAS del 62.2% y ASAS 40 del 60.8% (45). Se determino el costo de biológico por paciente tratado efectivamente siendo para adalimumab de \$198,870.0, infliximab \$147,623.69, etanercept de \$53,230.28 y certolizumab de \$25,562.96.

Conclusiones: El etanercept es la terapia biológica con mejor costo efectividad para el tratamiento de las espondiloartritis al año.

Palabras claves: costo efectividad, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica.

ABSTRACT.

Title: Cost-effectiveness analysis of different anti-TNF biological therapies in patients with spondyloarthritis.

Introduction: Spondyloarthritis are chronic inflammatory diseases that affect the axial skeleton. The goals of treatment are to improve and decrease functional limitations. Biological therapy is the only one that has been shown to be effective in slowing the progression of the disease. Reviews suggest similar efficacy; however, the relative cost of biologicals is therefore an important consideration for health services.

Objective: To compare the cost effectiveness between the different anti-TNF treatments in patients with spondyloarthritis.

Material and methods: This is a retrospective cohort (2009-2014) of 74 patients seen in the rheumatology service with a diagnosis of spondyloarthritis. Therapeutic response, biological efficacy were assessed and the cost of the biological per effectively treated patient was determined. It was compared between all biological drugs, in order to determine the best cost-effectiveness.

Outcomes: A total of 74 patients diagnosed with spondyloarthritis were included in the study. 86.5% (64) with ankylosing spondylitis, 12.2% (9) psoriatic arthritis and 1.4% (1) reactive arthritis. Therapeutic response was evaluated at one year, obtaining BASDAI 50 of 56%; ASDAS of 62.2% and ASAS 40 of 60.8% (45). The cost of biological per patient effectively treated was determined, being \$ 198,870.0 for adalimumab, \$ 147,623.69 for infliximab, \$ 53,230.28 for etanercept and \$ 25,562.96 for certolizumab.

Conclusions: Etanercept is the most cost-effective biological therapy for the treatment of spondyloarthritis at one year.

Key words: cost effectiveness, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis.

ANTECEDENTES.

Las espondiloartritis (EspA) son un grupo heterogéneo de enfermedades inflamatorias reumáticas crónicas que afectan predominantemente al esqueleto axial ⁽¹⁾. El vínculo principal entre estas enfermedades es la asociación con el antígeno leucocitario humano B27 (HLA-B27) y un patrón similar de inflamación: artritis asimétrica (oligoarticular periférico), sacroilitis (inflamación de las articulaciones sacroilíacas) y/o espondilitis; entesopatía, dactilitis (inflamación de los dedos) y manifestaciones extraarticulares (uveítis). ⁽²⁾ La prevalencia global de estas entidades se estima entre un 0.23-1.8%, sin predisposición por género. Se pueden distinguir 5 subgrupos: Espondilitis anquilosante (EA), artritis reactiva, artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal (EII), artritis psoriásica (APs) y espondiloartritis axial no radiológica. ⁽²⁾

La espondilitis anquilosante (EA) es un tipo de espondiloartropatía que afecta principalmente a columna, articulación sacroilíaca (SIJ) y tejidos blandos. Las principales manifestaciones clínicas incluyen lumbalgia inflamatoria y rigidez progresiva de la columna, así como inflamación de articulaciones periféricas. Puede presentar manifestaciones extraarticulares con afección a nivel ocular y gastrointestinal principalmente. ⁽³⁾

La espondiloartritis axial no radiológica o prerradiográfica corresponde a aquellos pacientes con normalidad radiográfica o sacroilitis inicial que no cumple criterios de Nueva York modificados para espondilitis anquilosante, pero que presentan edema en articulaciones sacroilíacas en la resonancia magnética. ⁽⁴⁾

La artritis psoriásica (APs) es una enfermedad inflamatoria musculoesquelética asociada con psoriasis cutánea. Afecta a hombres y mujeres entre las edades de 40 y 50 años. La APs puede adoptar diferentes patrones clínicos, por lo que se ha implementado cinco subtipos de la enfermedad: poliartritis simétrica (afecta a más de cinco articulaciones), oligoartritis asimétrica (afecta a menos de 5 articulaciones periféricas), espondiloartritis axial (afecta articulaciones sacroilíacas y columna), afección de la articulación interfalángica distal de la mano y los pies (asociada con distrofia ungueal) y artritis mutilante (osteólisis de las articulaciones interfalángicas

distales y proximales en mano y pie, con presencia de deformaciones graves). El diagnóstico se basa principalmente en el fenotipo, que pueden incluir enfermedades de la piel y las uñas; así como también presencia de dactilitis, uveítis y osteítis. ^(5,6) La artritis reactiva (ReA) se refiere a una enfermedad sistémica inducida por infección, caracterizada por una sinovitis estéril en un individuo genéticamente predispuesto, secundaria a una infección, generalmente en el tracto genitourinario o/y gastrointestinal. Se puede presentar como una oligoartritis asimétrica aguda con o sin manifestaciones extraarticulares (dactilitis, entesitis, conjuntivitis, uveítis, etc.).^(7,8)

Los objetivos del tratamiento a corto y largo plazo de las espondiloartritis incluyen mejorar y mantener la flexibilidad de la columna, aliviar los síntomas, disminuir las limitaciones funcionales y reducir las complicaciones, mediante la progresión de la enfermedad y mantener la calidad de vida y la capacidad para trabajar.

El tratamiento de los pacientes con espondiloartritis debe individualizarse de acuerdo con los signos y síntomas actuales de la enfermedad (manifestaciones axiales, periféricas, extraarticulares) y las características del paciente, incluidas las comorbilidades y los factores psicosociales. ^(3,8-10)

Los pilares del tratamiento farmacológico incluyen medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) e inhibidores del factor de necrosis tumoral α (anti TNF- α). En pacientes con artritis periférica se puede indicar el uso de FARMEs, tales como metotrexato, leflunomida y sulfasalazina, pero no en aquellos con afección axial aislada o entesitis, en los cuales se prefiere el uso de anti-TNF. Mientras que en aquellos pacientes que presentan entesopatía y artritis periférica, las inyecciones locales de glucocorticoides parecen ser una opción terapéutica. ⁽¹⁰⁾

Actualmente los fármacos biológicos son el único tratamiento que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad, y ralentizar la progresión de esta.⁽¹¹⁾ Deben considerarse en pacientes con una actividad de la enfermedad persistentemente alta a pesar de los tratamientos convencionales.

La práctica actual es comenzar con inhibidores del TNF- α . El infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab y certolizumab han sido aprobados para el tratamiento de

pacientes con espondiloartritis. Se han aprobado varios anti-TNF para espondiloartritis axial, excepto Infliximab que tiene indicaciones para afección axial radiológica y no radiológica. Los anticuerpos monoclonales (infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab) son eficaces en el tratamiento de la EII y en la prevención de la recurrencia de la uveítis (como manifestaciones extraarticulares), mientras que etanercept ha mostrado resultados contradictorios para la uveítis y sin eficacia en la EII. El etanercept además parece ser menos eficaz para la afectación cutánea psoriásica que otros anti-TNF.

Esta indicado el inicio de terapia con anti-TNF en pacientes con falla a antiinflamatorios no esteroideos (AINE), definiéndose como falla al uso de dos o más AINE a dosis máximas durante al menos 4 semanas de tratamiento; pacientes con falla a FARME (en afección articular periférica), pacientes con puntuación BASDAI > 4 y/o, ASDAS >2.1, escala Visual Analógica >4 (en afección axial) y persistencia o elevación de reactantes de fase aguda (VSG o PCR); en el caso de pacientes con espondiloartritis no radiográfica está indicado solo si existe una PCR elevada o inflamación documentada por resonancia magnética.^(2,12)

Las contraindicaciones para anti-TNF incluyen la presencia de una infección activa, tuberculosis, insuficiencia cardíaca descompensada o con clase funcional NYHA IV, lupus, esclerosis múltiple y cáncer.

Las respuestas clínicas se evalúan de acuerdo con los criterios de BASDAI 50, remisión parcial ASAS y ASAS 20/40/70. La respuesta a los anti-TNF suele alcanzarse en el 40-50% de los casos. Alrededor del 20% al 40% de los pacientes no responden o son intolerantes a los anti-TNF, y no todos los que responden alcanzan la remisión.^(11,12) El tratamiento debe cambiarse si no se presenta una mejoría significativa tras su uso por al menos 3 meses. La respuesta insuficiente se define con un BASDAI ≥ 4 o ASDAS $\geq 2,1$. La recaída de la enfermedad se define con un BASDAI >4. Tras el fracaso de tratamiento con el primer anti-TNF, se recomienda el uso de un segundo anti-TNF o un inhibidor IL-17.⁽¹³⁾

Debido al curso clínico crónico de las espondiloartritis, con compromiso de la funcionalidad de los pacientes; el manejo farmacológico requiere la disponibilidad de varias opciones terapéuticas, que sean eficientes y seguras, para retardar la progresión de la enfermedad, previniendo el deterioro de la funcionalidad del paciente y retiro del empleo activo, con las consecuencias financieras adversas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal en una cohorte de pacientes del servicio de consulta externa del servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional La Raza, atendidos entre el periodo del 1 de enero del 2014 al 31 de diciembre de 2019. Se seleccionaron pacientes con diagnóstico de alguna de los 5 subtipos de espondiloartritis (espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, artritis reactiva, espondiloartritis no radiológica), de acuerdo con los criterios de criterios ASAS, CASPAR y ACR, respectivamente; que se encontraban en tratamiento con terapia biológica con inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa, sin importar línea de tratamiento.

Se obtuvieron las variables de estudio de los expedientes clínicos incluidas: edad, género, reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva), evaluaciones de funcionalidad y actividad de la enfermedad (pruebas clinimétricas) acorde a cada patología. Se obtuvieron los costos del Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos.

En cada uno de los pacientes se determinó el índice de actividad de la enfermedad (BASDAI y ASDAS) y respuesta terapéutica (BASDAI 50, ASAS 40 Y ASDAS) del tratamiento empleado. Además de cada uno de ellos se evaluó la eficacia clínica de la terapia biológica. Se obtuvo el número de pacientes que alcanzaron la efectividad biológica y se determinó el “costo del biológico por paciente tratado efectivamente”, comparándose entre todas las terapias analizadas.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos categóricos se presentarán como frecuencias y porcentajes. Los datos continuos se presentarán como media \pm DE o mediana con rangos mínimos y máximos. Los resultados se representarán en gráficas y tablas. Todos los análisis estadísticos se realizarán usando SPSS (Statistical Package for the Social Sciences).

RESULTADOS.

Características de la cohorte.

Se incluyeron en el estudio un total de 74 pacientes con diagnóstico de espondiloartritis. De los cuales el 33.8% (25) pertenecían al género femenino y 66.2% (49) al masculino. La edad media de los pacientes fue de 43 años. El 86.5% (64) de los pacientes contaban con diagnóstico de espondilitis anquilosante, 12.2% (9) artritis psoriásica y 1.4% (1) artritis reactiva.

Al inicio del estudio el 100% de los pacientes presentaban afección de columna axial, el 21.6% presentaban entesitis, el 9.5% uveítis y 25.7% artritis periférica. En cuanto a positividad para HLA-B27 el 69.9% de los pacientes no se les había determinado, el 24.3% con resultado positivo y el 6.8% con resultado negativo.

Acorde terapia farmacológica coadyuvante, al inicio del estudio el 91.9% se encontraba con algún fármaco modificador de la enfermedad, de los cuales el 27% se encontraba con Sulfasalazina, 27% con metotrexato, 1.4% con Leflunomida y 41.9% con terapia combinada de Sulfasalazina/Metotrexato.

Acorde a la terapia biológica los pacientes incluidos en este estudio el 33.8% (25) se encontraba en terapia con Adalimumab, el 37.8% (28) con Infliximab, 21.6% (16) con Etanercept y el 6.58% (5) con Certolizumab.

Características bioquímicas de la cohorte.

Se analizaron la evolución y respuesta de los reactantes de fase aguda al inicio, 6 meses y al año de inicio de tratamiento con terapias biológicas. Encontrando una media basal de 23.6 mm/h para VSG y 20.7mg/dl para PCR. Al seguimiento con disminución de VSG del 17.1% y 8.2%, a los 6 meses y al año respectivamente; en cuanto a PCR con disminución del 6.4% para ambas temporalidades (figura 1).

Actividad de la enfermedad.

Se calculo actividad de la enfermedad mediante BASDAI y ASDAS. Teniendo como media de puntuación BASDAI basal de 5.16 compatible con actividad alta de la enfermedad y ASDAS PCR promedio de 3.25 compatible con actividad moderada de la enfermedad.

En base a las determinaciones previas, se estableció el índice de actividad de la enfermedad acorde a 3 determinaciones temporales (basal, 6 meses y 12 meses), con los siguientes resultados: al inicio del estudio el 4.1% (3) se encontraba en remisión, 24.3% (18) con actividad leve, el 20.3% (15) con actividad moderada y el 51.4% (38) con actividad severa de la enfermedad.

Las determinaciones a los 6 y 12 meses de terapia biológica, se observó un descenso del 48% de la puntuación BASDAI. Se calculó actividad de la enfermedad mediante ASDAS con una puntuación global de 3.3 al inicio del estudio con traducción clínica de actividad moderada de la enfermedad, con descenso del 30% de la puntuación a los 6 meses y al año de la terapia biológica. (Figura 2).

Se agruparon los pacientes acordes a las diferentes terapias biológicas, y se estableció el índice de actividad de cada una de ellas al inicio del estudio con un porcentaje superior al 50% para actividad moderada y severa de la enfermedad (tabla 1). Se determinó el índice de actividad de la enfermedad a los 6 y 12 meses por terapia biológica, con respuesta favorable para la evaluación a los 12 meses, con mayores porcentajes de pacientes con actividad leve de la enfermedad (tabla 2).

Respuesta terapéutica.

Se evaluó respuesta terapéutica mediante 3 escalas diferentes: respuesta BASDAI 50, respuesta ASDAS y respuesta ASAS 40 a los 6 meses y 12 meses de tratamiento con terapia biológica. Obteniendo una respuesta BASDAI 50 a los 6 meses del 50% (37) vs 56% (42) a los 12 meses de uso de terapia biológica. Con respecto a respuesta ASDAS, a los 6 meses se reporta que el 51.4% (38) logro respuesta terapéutica y el 62.2% (46) a los 12 meses. Acorde respuesta ASAS 40 a los 6 meses el 51.4% (38) y 60.8% (45) (Figura 3).

Se determino la respuesta BASDAI 50 a los 6 y 12 meses de cada una de las terapias biológicas, con resultados para Adalimumab con una respuesta del 48% a los 6 meses y del 60% al año; en el caso de Infliximab con una respuesta del 57% a los 6 meses vs 54% al año, en el caso de etanercept con una respuesta del 56% a los 6 meses y del 69% al año y en el caso de certolizumab sin respuesta a los 6

meses y 20% al año del tratamiento. Acorde respuesta ASDAS a los 6 y 12 meses de tratamiento, en el caso de adalimumab con una respuesta del 60% y 64% respectivamente; en el caso de infliximab con una respuesta del 46 y 60% en ambas determinaciones, en el caso de etanercept con respuesta del 63% a los 6 meses vs 75% al año, en caso de certolizumab respuesta del 20% al año. En el caso de ASAS 40 con los siguientes porcentajes para cada anti-TNF. Para adalimumab con una respuesta del 52% en los primeros 6 meses con incremento al 64% al año, en el caso de infliximab con un 53% a los 6 meses, con discreta disminución al 50% al año. En el caso de etanercept respuesta ASAS 40 del 62% con incremento hasta del 81% al año y en el caso de certolizumab con respuesta hasta los 12 meses del 40% (figura 4).

Efectividad

Se determino la efectividad farmacológica al año de la terapia con inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa, presentándose una afectividad al año del 60.8% (45) pacientes vs 39.2% (29) pacientes que no la presentaron.

Análisis costo efectividad.

Se determino la media del costo de biológico por paciente/año siendo para adalimumab de \$135,231.60 (\$135,231.60-\$135,231.60), para infliximab \$89,628.67 (\$48261.59-\$120263.98), etanercept \$56,557.17 (51772.32-59428.08) y certolizumab \$86,914.08 (\$86,914.08-\$86,914.08). Se determino el Costo de biológico por paciente tratado efectivamente siendo para adalimumab de \$198,870.0, infliximab \$147,623.69, etanercept de \$53,230.28 y certolizumab de \$25,562.96. Lo cual traduce que el Etanercept es la terapia biológica mas costo efectiva de las terapias valoradas, seguidas de adalimumab, infliximab y certolizumab (tabla 3).

Discusión.

Las espondiloartritis son enfermedades inflamatorias crónicas que ocasionan daño articular, deformidad e incapacidad funcional, lo que a menudo supone un impacto negativo en la calidad de vida del paciente. El objetivo del tratamiento es la disminución y progresión de la enfermedad, por lo que requiere de opciones terapéuticas eficientes. Actualmente el tratamiento con fármacos inhibidores del TNF- α , supone una opción terapéutica eficiente y segura; sin embargo, existen pocos estudios que comparen de forma directa la eficacia y seguridad de los distintos anti-TNF; por lo que es necesario realizar una adecuada evaluación de cada uno de ellos, también evaluando comparativamente la repercusión económica. Actualmente se reportan únicamente dos estudios de costo y efectividad que comparan las diferentes terapias biológicas con anti-TNF en pacientes con espondiloartritis (Gu T. et al en 2016 y Gómez-De Rueda F. Et al en 2017). Gu T. y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo acerca de costos biológicos y patrones de tratamiento en pacientes estadounidenses con artritis reumatoide y espondiloartritis; valoraron el costo de las diferentes terapias biológicas con anti-TNF, agrupando a los pacientes en categorías: pacientes que continuaban con misma terapia biológica, pacientes con necesidad de cambio de tratamiento biológico y pacientes con suspensión de biológico, y analizaron el coste anual por fármaco. Obteniendo como resultado un menor coste anual con Etanercept y un mejor apego al tratamiento con Infliximab; sin embargo, este estudio no permitió identificar la efectividad de cada terapia biológica empleada. (14,15)

Al igual que los estudios comentados previamente, los resultados coinciden en que el uso de los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa, en pacientes con diagnóstico de espondiloartritis es efectivo, en nuestro estudio con un reporte de mas del 60% de efectividad al año, ligeramente mayor al reportado en la literatura y que de igual manera de un 20-40% de los pacientes no van a responder a dicho tratamiento y no todos alcanzan la remisión de la enfermedad.

Acorde a lo reportado por Gómez -Rueda y colaboradores en 2017, nuestro estudio coincide con que el Etanercept es la terapia biológica anti-TNF con mayor costo efectividad al momento, sin embargo, habrá que tomar en cuenta el fenotipo clínico del paciente para considerar la indicación de este fármaco; teniendo como segunda

opción terapéutica en relación costo efectividad al adalimumab, en aquellos pacientes en los cuales el Etanercept pudiese no ser el fármaco indicado.

Este estudio sería el segundo realizado en pacientes con espondiloartritis en una población pequeña, sin embargo, representa un cimientto importante para la realización de más estudios, que sean una herramienta en la toma de decisiones en la práctica clínica.

CONCLUSIONES.

En base a los resultados arrojados por nuestro estudio, podemos concluir que los pacientes con diagnóstico de espondiloartritis tratados con terapia biológica (anti-TNF) tienen en más del 60% una respuesta terapéutica adecuada al año de tratamiento, lo cual es coincidente con la literatura mundial. Acorde a la respuesta efectiva ninguno presenta superioridad global con respecto a otro, sin embargo, al realizar el análisis de costo de biológico por paciente tratado efectivamente, el etanercept representa el fármaco más efectivo con respecto al costo, seguido del adalimumab. Lo cual no sugiere que el etanercept deberá considerarse como una de las primeras opciones terapéuticas para este tipo de pacientes, sin embargo, habrá que considerarse que este biológico presenta menor eficacia en pacientes con manifestaciones extraarticulares como lo es a nivel ocular (uveítis), gastrointestinal (enfermedad inflamatoria intestinal) y cutáneo (psoriasis); por lo que habrá que la terapia biológica habrá que individualizarse con respecto al fenotipo clínico del paciente; siendo una segunda opción terapéutica para este tipo de pacientes el Adalimumab.

BIBLIOGRAFIA.

1. Illescas MEB, Menéndez CL, Rodríguez MLR, Quintero RMF. Nuevos criterios ASAS para el diagnóstico de espondiloartritis. Diagnóstico de sacroileítis por resonancia magnética. *Radiología*. 2014;56(1):7–15.
2. Sieper J, Braun J, Dougados M, Baeten D. Axial spondyloarthritis. *Nature Reviews Disease Primers* [Internet]. 2015;1(July):1–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2015.13>
3. Zhu W, He X, Cheng K, Zhang L, Chen D, Wang X, et al. Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. *Bone Research* [Internet]. 2019;7(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41413-019-0057-8>
4. Baraliakos X, Braun J, Ruhrgebiet Herne R. Non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis: what are the similarities and differences? Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/>
5. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *The Lancet*. 2011;377(9783):2127–37.
6. Sudół-Szopińska I, Matuszewska G, Kwiatkowska B, Pracoń G. Diagnostyka obrazowa łuszczycowego zapalenia stawów. Część I: etiopatogeneza, klasyfikacje i rentgenodiagnostyka. *Journal of Ultrasonography* [Internet]. 2016 Feb 20;16(64):65–77. Available from: <http://jultason.pl/index.php/issues/volume-16-no-64/diagnostic-imaging-of-psoriatic-arthritis-part-i-etio-pathogenesis-classifications-and-radiographic-features?aid=416>
7. García-Kutzbach A, Chacón-Súchite J, García-Ferrer H, Iraheta I. Reactive arthritis: update 2018. *Clinical Rheumatology*. 2018;37(4):869–74.
8. Selmi C, Gershwin ME. Diagnosis and classification of reactive arthritis. Vol. 13, *Autoimmunity Reviews*. Elsevier; 2014. p. 546–9.
9. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N°150 - IETSI- ESSALUD-2019. 2019;4. Available from:

http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/direcc_invest_salud/Resolucion_150_IE_TSI_ESSALUD_2019.pdf

10. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial Spondyloarthritis.
11. Le QA, Kang JH, Lee S, Delevry D. Cost-effectiveness of treatment strategies with biologics in accordance with treatment guidelines for ankylosing spondylitis: A patient-level model. *Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy*. 2020;26(10):1219–31.
12. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis and Rheumatology*. 2019 Oct 1;71(10):1599–613.
13. Tahir H. Therapies in ankylosing spondylitis-from clinical trials to clinical practice. Vol. 57, *Rheumatology (Oxford, England)*. NLM (Medline); 2018. p. vi23–8.
14. Gómez de Rueda F, Robles Rodríguez L, Tena Sempere M, López López A, Zafra López F, Elsegui Horno I, et al. Análisis y evaluación del coste del tratamiento anti-TNFalfa en artritis reumatoide y espondilitis anquilosante. Dosis individualizadas frente a comercializadas. *Journal of Negative & No Positive Results*. 2017;2(6):233–9.
15. Gu T, Shah N, Deshpande G, Tang DH, Eisenberg DF. Comparing Biologic Cost Per Treated Patient Across Indications Among Adult US Managed Care Patients: A Retrospective Cohort Study. *Drugs - Real World Outcomes*. 2016 Dec 1;3(4):369–81.
16. Secretaría de Salud, *Diario Oficial de la Federación*. Ley General de Salud, Secretaría de Salud. 1984

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Nombre del paciente _____	
NSS _____	
Edad: _____	Genero <input type="checkbox"/> 1. Femenino <input type="checkbox"/> 2. Masculino
Diagnóstico <input type="checkbox"/>	1. Espondilitis anquilosante 2. Artritis psoriásica 3. Artritis reactiva 4. Espondiloartritis no radiológica
Terapia con FARME <input type="checkbox"/>	1. Si 2. No Cual _____
Terapia con AINE <input type="checkbox"/>	1. Si 2. No Cual _____

ESTADO BASAL	Terapia biológica por iniciar <input type="checkbox"/>	1. Adalimumab 2. Infliximab 3. Etarnecept 4. Certolizumab
	Actividad de la enfermedad	BASDAI _____ BASMI _____ ASDAS _____ VSG _____ PCR _____
6 MESES CON ANTI-TNF	Terapia biológica <input type="checkbox"/>	1. Adalimumab 2. Infliximab 3. Etarnecept 4. Certolizumab
	Actividad de la enfermedad	BASDAI _____ BASMI _____ ASDAS _____ VSG _____ PCR _____
	Respuesta a tratamiento	BASDAI 50 _____ ASDAS _____ ASAS 40 _____
	Recaída <input type="checkbox"/>	si No
12 MESES CON ANTI-TNF	Terapia biológica <input type="checkbox"/>	1. Adalimumab 2. Infliximab 3. Etarnecept 4. Certolizumab
	Actividad de la enfermedad	BASDAI _____ BASMI _____ ASDAS _____ VSG _____ PCR _____
	Respuesta a tratamiento	BASDAI 50 _____ ASDAS _____ ASAS 40 _____
	Recaída <input type="checkbox"/>	si No

ALGORITMO DE EFICACIA BIOLÓGICA

FECHA DE MEDICIÓN: _____

VARIABLES	NO	SI	EN CASO DE RESPUESTA AFIRMATIVA RESPONDER	RESPUESTA
Alta adherencia al fármaco índice			¿Cuántos meses de uso?	
Cambiar biológico o agregar nuevo biológico.			¿Cuál es el nuevo FARME?	
Adición de un nuevo FARME no biológico			¿Cuál es el nuevo FARME?	
Aumento de la dosis			¿Cuál fue la nueva dosis?	
Inyección articular de glucocorticoides			¿Qué articulación de infiltro?	
Aumento de la dosis de glucocorticoide oral.			¿Cuál fue la nueva dosis?	

****Se considera un producto biológico efectivo: Respuesta afirmativa al inciso 1 + respuestas negativas en los incisos 2 al 5**

NÚMERO DE DOSIS RECIBIDAS EN 12 MESES _____

COSTO TOTAL DE LA TERAPIA EN 12 MESES _____

ANEXO 1

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS MODIFICADOS DE NUEVA YORK DE LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

Criterios clínicos

1. Dolor lumbosacro, con duración de ≥ 3 meses, que mejora tras el ejercicio y no desaparece en reposo
2. Limitación de la movilidad de la columna lumbar, tanto en el plano sagital, como en el frontal
3. Limitación de la movilidad del tórax en relación con la edad y el sexo del paciente

Criterios radiológicos

1. Artritis de articulaciones sacroilíacas bilateral de grado 2-4 o unilateral de grado 3-4.
- **Diagnóstico cierto:** criterio radiológico y ≥ 1 de criterio clínico
 - **Diagnóstico probable:** presencia de los 3 criterios clínicos o solo un criterio radiológico

ANEXO 2

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN ASAS PARA ESPONDILOARTRITIS EN LOS PACIENTES MENORES DE 45 AÑOS CON DOLOR LUMBAR MAYOR A 3 MESES

Diagnóstico radiológico de sacroileítis + 1 o más características de espondiloartritis de HLA B27 + 2 o más características de espondiloartritis

Características de espondiloartritis

- Dolor inflamatorio bajo
- Artritis
- Entesitis
- Uveítis
- Dactilitis
- Psoriasis
- Crohn/colitis
- Buena respuesta a AINE
- Historia familiar de espondiloartropatía
- HLA B27 positivo
- PCR elevada

Diagnóstico radiológico de sacroileítis

- Inflamación activa (aguda) en RM altamente sugestiva de sacroileítis asociada a EspA
- Sacroileítis radiológica definida acorde con los criterios de Nueva York (grado > 2 bilateral o grado 3-4 unilateral)

ANEXO 3

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN ASAS PARA ESPONDILOARTRITIS PERIFÉRICA.

Artritis periférica (generalmente inflamación asimétrica de las articulaciones dentro de las extremidades inferiores, entesitis, dactilitis (dedos en salchicha) más:

≥ 1 característica de SpA:

- Psoriasis.
- Enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa
- Precede a la infección
- HLA-B27
- Uveítis.
- Sacroileítis en radiografía simple o resonancia magnética

≥ 2 otras características de SpA:

- Artritis
- Entesitis
- Dactilitis / dedo del pie en salchicha o dedo del pie
- Dolor de espalda de tipo inflamatorio.
- Antecedentes familiares de SpA

ANEXO 4

CRITERIOS CASPAR PARA EL DIAGNÓSTICO DE ARTRITIS PSORIÁSICA

La artritis psoriásica se puede diagnosticar en pacientes con artritis (artritis periférica, espondiloartritis y artritis sacroilíaca o entesopatía) y ≥ 3 de los siguientes puntos

1. Antecedentes personales o familiares (familiar de 1.º o 2.º grado) de psoriasis o de síntomas de psoriasis (cambios psoriásicos de la piel confirmados por reumatólogo o dermatólogo): 1 pto.; psoriasis presente en la actualidad: 2 ptos.
2. Cambios típicos de psoriasis en las uñas (separación de uña, depresiones en la lámina ungueal e hiperqueratosis) encontrados en el examen clínico: 1 pto.
3. Factor reumatoide negativo (cualquier prueba salvo la prueba de látex), preferiblemente ELISA o por nefelometría: 1 pto.
4. Inflamación de los dedos (dactilitis), definida como edema del dedo (el denominado dedo en salchicha), actualmente o en anamnesis registrada por reumatólogo: 1 pto.
5. Características radiológicas de proliferación ósea periarticular en forma de osificación limitada vagamente cerca de la superficie articular (pero sin crear osteofitos) en las radiografías de las manos o los pies: 1 pto.

ANEXO 5

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA ARTRITIS REACTIVA.	
Criterios mayores	Criterios menores.
1) Artritis con 2 de 3 de los siguientes hallazgos: <ol style="list-style-type: none"> i. asimétrico ii. Mono u oligoartritis iii. Afectación de miembros inferiores 2) Infección sintomática previa con 1 o 2 de los siguientes hallazgos: <ol style="list-style-type: none"> i. Enteritis (definida como diarrea durante al menos 1 día y de 3 días a 6 semanas antes del inicio de la artritis) ii. Uretritis (disuria o secreción durante al menos 1 día, 3 días a 6 semanas antes del inicio de la artritis) 	1) Evidencia de desencadenar una infección: <ol style="list-style-type: none"> i. Reacción positiva a la ligasa de orina o frotis uretral / cervical para <i>Chlamydia trachomatis</i> ii. Cultivo de heces positivo para patógenos entéricos asociados con artritis reactiva 2) Evidencia de infección sinovial persistente (inmunohistología positiva o PCR para clamidia)
<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico definitivo: Presencia de dos criterios mayores y un criterio menor. • Diagnóstico probable: Presencia de dos criterios mayores, en ausencia un criterio menor o un criterio mayor y ≥ 1 criterios menores. <p>**Se requiere la identificación de la infección desencadenante.</p>	

ANEXO 6. BATH ANKYLOSING SPONDYLITIS DISEASE ACTIVITY INDEX (BASDAI)

BASDAI

Por favor, marque con una X el recuadro que representa su respuesta (ejemplo 10)
Todas las preguntas se refieren a **la última semana**.

1. ¿Cómo describiría el grado global de fatiga / cansancio que ha experimentado?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ausente					muy intensa					

2. ¿Cómo describiría el grado global de dolor en **cuello, espalda o caderas** debido a su enfermedad?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ausente					muy intenso					

3. ¿Cómo describiría el grado global de dolor-hinchazón en **otras articulaciones fuera de** cuello, espalda o caderas?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ausente					muy intenso					

4. ¿Cómo describiría el grado global de malestar que ha tenido en zonas dolorosas al tacto o a la presión?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ausente					muy intenso					

5. ¿Cómo describiría el grado global de rigidez matutina que ha tenido al despertar?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ausente					muy intensa					

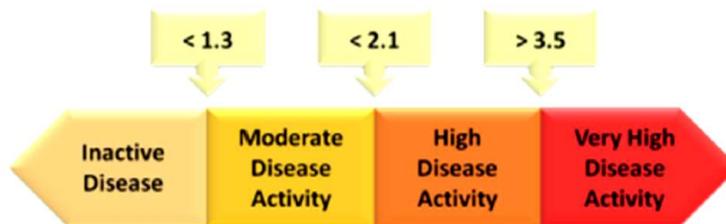
6. ¿Cuánto tiempo dura su rigidez matutina tras despertarse?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0 horas			1 hora				2 horas o más			

ANEXO 7. ANKYLOSING SPONDYLITIS DISEASE ACTIVITY SCORE (ASDAS)

Back Pain [0-10]	
Duration Morning Stiffness [0-10]	
Patient Global [0-10]	
Peripheral Pain/Swelling [0-10]	
C-Reactive Protein (mg/l)	
Erythrocyte Sedimentation Rate (mm/hr)	
ASDAS-CRP	
ASDAS-ESR	

ASDAS disease activity states



ASDAS improvement criteria



A CRP value <math>< 2\text{mg/L}</math> is not allowed. If the conventional CRP is below the limit of detection or if the high sensitivity CRP is <math>< 2\text{mg/L}</math>, the constant value of 2mg/L should be used.

ANEXO 8. BATH ANKYLOSING SPONDYLITIS FUNCTIONAL INDEX (BASFI) - VERSIÓN ESPAÑOLA.

A continuación se le indican una serie de actividades. Por favor, marque una raya vertical en la línea situada debajo de cada actividad, de acuerdo con su situación EN LA ÚLTIMA SEMANA. Tenga en cuenta que mientras más a la izquierda significa que se ha sentido MEJOR y que le ha sido más FÁCIL realizar esa actividad, mientras más a la derecha quiere decir que se ha encontrado PEOR y que le ha resultado más DIFÍCIL o, incluso, IMPOSIBLE realizar dicha actividad.

1. Ponerse los calcetines (o medias) sin la ayuda de otros medios externos.

FÁCIL _____ IMPOSIBLE

2. Recoger un bolígrafo del suelo sin ayuda inclinándose hacia adelante (doblando la cintura).

FÁCIL _____ IMPOSIBLE

3. Coger de una estantería un objeto situado por encima de su cabeza sin ayuda.

FÁCIL _____ IMPOSIBLE

4. Levantarse de una silla sin apoyar las manos ni utilizar ninguna otra ayuda?

FÁCIL _____ IMPOSIBLE

5. Estar acostado sobre la espalda y levantarse del suelo sin ayuda

FÁCIL _____ IMPOSIBLE

6. Estar a pie firme sin apoyarse en nada durante 10 minutos y no tener molestias.

FÁCIL _____ IMPOSIBLE

7 Subir 12 ó 15 escalones sin agarrarse al pasamanos ni usar bastón o muletas (poniendo un pie en cada escalón)

FÁCIL _____ IMPOSIBLE

8. Mirarse un hombro girando sólo el cuello (sin girar el cuerpo).

FÁCIL _____ IMPOSIBLE

9. Realizar actividades que supongan un esfuerzo físico como ejercicios de rehabilitación, trabajos de jardinería o deportes

FÁCIL _____ IMPOSIBLE

10. Realizar actividades que requieran dedicación plena durante todo el día (en casa o en el trabajo)

FÁCIL _____ IMPOSIBLE

ANEXO 9. MEDIDAS DE RESPUESTA TERAPEUTICA.

MEDIDAS DE RESPUESTA TERAPEUTICA	
HERRAMIENTA	DESCRIPCIÓN
BASDAI	Mejoría ≥ 2 cm del BASDAI y mejoría en la evaluación global de la actividad de la enfermedad por el médico ≥ 1 .
BASDAI 50	$\geq 50\%$ de mejora en BASDAI
ASAS 20	$\geq 20\%$ de mejora y ≥ 1 unidad de mejora absoluta (rango 1-10) en tres de los cuatro dominios sin empeoramiento de $\geq 20\%$ de mejora y ≥ 1 unidad absoluta en el cuarto dominio: BASFI, dolor espinal, GDA del paciente e inflamación (BASDAI Q5 y 6)
ASAS 40	$\geq 40\%$ de mejoría y ≥ 2 unidades de mejoría absoluta (rango 1-10) en tres de los cuatro dominios sin empeoramiento en absoluto en el cuarto dominio: BASFI, dolor espinal, GDA del paciente e inflamación (BASDAI Q5 y 6)
Remisión parcial ASAS	Un valor de ≥ 2 unidades de mejoría absoluta (rango 1-10) en cada uno de los cuatro dominios: ASFI, dolor espinal, GDA del paciente e inflamación (BASDAI Q5 y 6)
ASAS 5/6	Mejoría en cinco de seis dominios (utilizando% de mejoras predefinidas) sin deterioro en el sexto dominio: dolor, evaluación global del paciente, función, inflamación, movilidad espinal, nivel de PCR
Respuesta ASDAS	Diferencia ≥ 1.1 = mejoría clínica importante Diferencia ≥ 2.1 : Mayor mejoría
Recaída de la enfermedad	Se define con BASDAI >4

FIGURAS Y TABLAS.

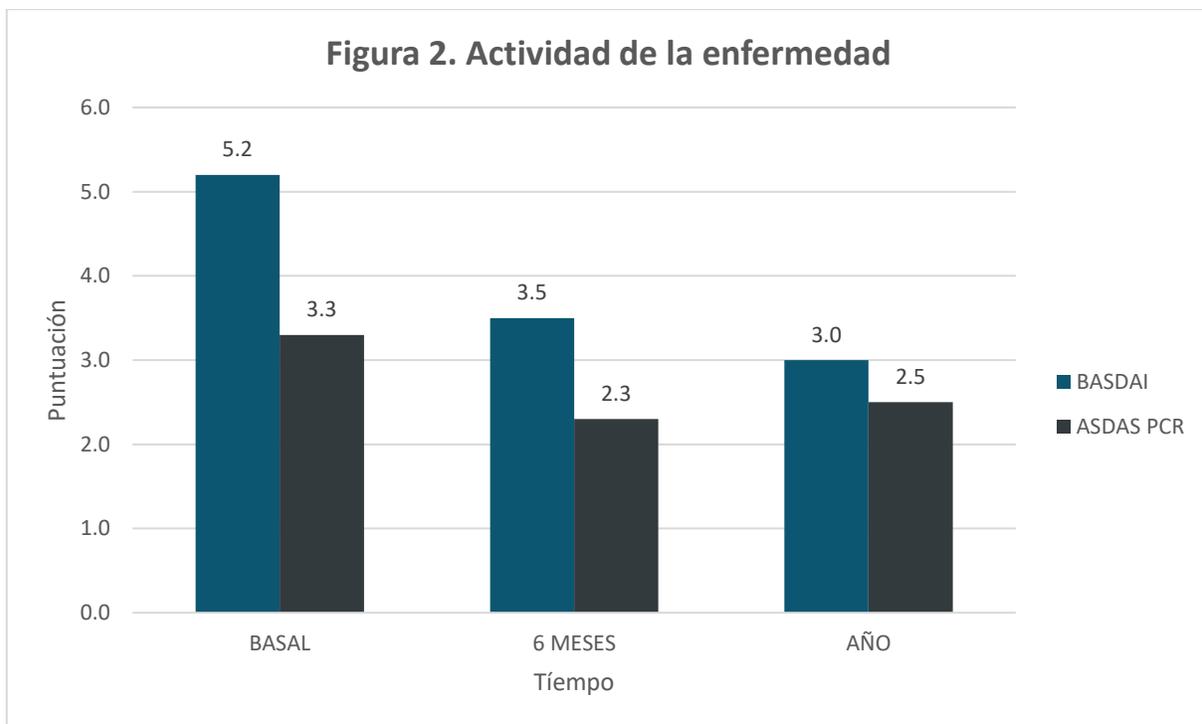
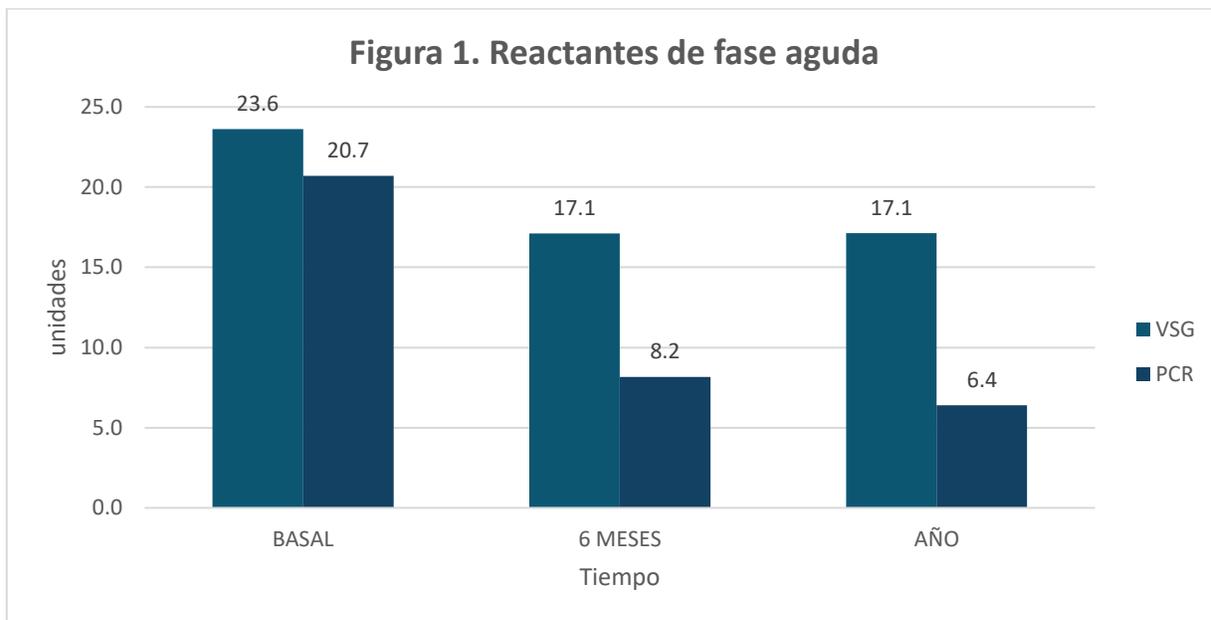


Figura 3. Respuesta terapeutica a los 6 y 12 meses de tratamiento con terapia biológica

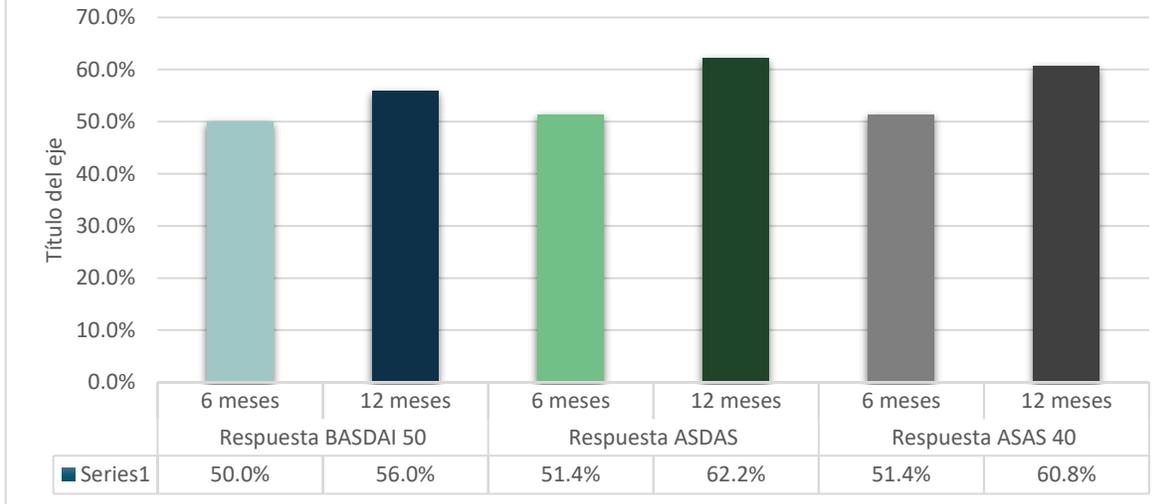


Figura 5. Respuesta terapéutica a los diferentes anti-TNF a los 6 y 12 meses de tratamiento

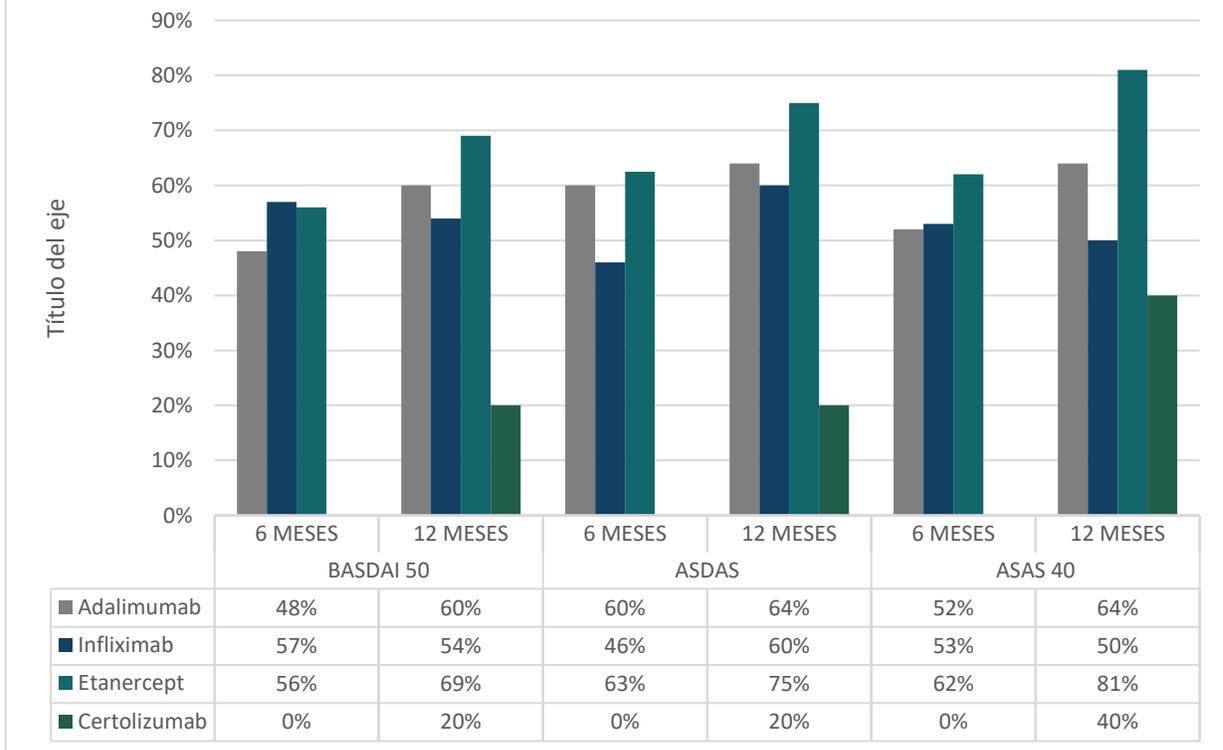


Tabla 1. Actividad de la enfermedad al inicio del estudio acorde a terapia biológica establecida.				
Anti-TNF	Remisión	Actividad leve	Actividad moderada	Actividad severa
Adalimumab	2 (8%)	6 (24%)	4 (16%)	13 (52%)
Infliximab	0 (0%)	8 (28%)	7 (25%)	13 (46%)
Etanercept	1 (6.25%)	4 (25%)	2 (12.5%)	9 (52.25%)
Certolizumab	0 (0%)	0 (0%)	2 (40%)	3 (60%)

Tabla 2. Actividad de la enfermedad a los 6 y 12 meses de tratamiento con terapia biológica					
Anti-TNF	Tiempo de terapia biológica	Remisión	Actividad leve	Actividad moderada	Actividad severa
Adalimumab	6 meses	3 (12%)	12 (48%)	4 (16%)	6 (24%)
	12 meses	9 (36%)	7 (28%)	4 (16%)	4 (16%)
Infliximab	6 meses	3 (10.7%)	11 (39.2%)	9 (32.1%)	5 (38.1%)
	12 meses	5 (17.8%)	7 (25%)	13 (46.2%)	3 (10.7%)
Etanercept	6 meses	4 (25%)	5 (31.25%)	5 (31.25%)	2 (12.5%)
	12 meses	6 (37.5%)	6 (37.5%)	4 (25%)	0 (0%)
Certolizumab	6 meses	0 (0%)	0 (0%)	5 (100%)	0 (0%)
	12 meses	0 (0%)	2 (40%)	3 (60%)	0 (0%)

Tabla 3. Análisis del costo efectividad de las terapias con anti-TNF al año				
	Adalimumab	Infliximab	Etanercept	Certolizumab
Costo de biológico por paciente/año (media)	\$135,231.60	\$89,628.67	\$56,557.17	\$86,914.08
Costo de biológico por paciente/año (desviación estándar)	(135231.6-135231.6)	(48261.59-120263.98)	(51772.32-59428.08)	(86914.08-86914.08)
Número de pacientes tratados	25	28	16	5
Número de pacientes tratados efectivamente	17 (68%)	14 (50%)	12 (75%)	2 (40%)
Costo de biológico por paciente tratado efectivamente	\$198,870.00	\$147,623.69	\$53,230.28	\$25,562.96