



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

CAMPO DE CONOCIMIENTO

Ciencias de la Salud

CAMPO DISCIPLINARIO

Epidemiología clínica

“ESTUDIO DE EFECTIVIDAD COMPARADA DE LAS INTERVENCIONES FARMACOLÓGICAS APROBADAS Y/O EN APROBACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE EN PACIENTES CON RESPUESTA INADECUADA A FÁRMACOS ANTI-TNF MEDIANTE LA TÉCNICA DE META-ANÁLISIS BASADOS EN MODELOS”

TESIS

Que para optar por el grado de

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA:

CARLOS FERNANDO MENDOZA GUTIERREZ

TUTOR PRINCIPAL:

DRA. PATRICIA CLARK PERALTA

Hospital de México Federico Gómez

Unidad de Epidemiología clínica Universidad Nacional Autónoma de México

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:

Dra. Patricia Clark Peralta

Hospital Infantil de México “Federico Gómez”

Dr. Delfino Vargas Chanes

Programa de Estudios del Desarrollo de la Universidad Nacional Autónoma de México

Dra. Lucia Méndez Sánchez

Hospital Infantil de México “Federico Gómez”

Ciudad Universitaria, Ciudad de México. Marzo del 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Al Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, al Consejo Nacional de Humanidades Ciencia y Tecnología (CONACyT) y a la Universidad Nacional Autónoma de México por permitir el desarrollo de este proyecto.

A DIOS, mis familiares, maestros, profesores y tutores, con admiración y respeto.

IDENTIFICACIÓN DE INVESTIGADORES

TUTOR

Patricia E Clark Peralta

Médico Especialista en Reumatología. Jefe de la Unidad de epidemiología Clínica de la UNAM. Maestra en Epidemiología clínica por la universidad de McMaster y Doctora en Ciencias Médicas por la Universidad Nacional Autónoma de México

COMITÉ TUTORAL

Delfino Vargas Chanes

Licenciado en Matemáticas por la Universidad Nacional Autónoma de México, Maestro en Sociología y en Estadística, ambos por la Universidad Estatal de Iowa con énfasis en Metodología Estadística para la Investigación Social. Doctorado en Sociología en la Universidad Estatal de Iowa. Actualmente es Investigador de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Lucia Méndez Sánchez

Licenciada en Biología por la Universidad Nacional Autónoma de México, Maestra en ciencias de la Salud en el campo de Epidemiología clínica por la Universidad Nacional Autónoma de México y Doctora en el mismo campo y por la misma universidad. Actualmente es investigadora adscrita al *Hospital Infantil Federico Gómez* y la unidad de epidemiología de la Universidad Nacional Autónoma de México. Es parte, como investigadora, de la colaboración Cochrane-UNAM

ALUMNO

Carlos Fernando Mendoza Gutiérrez

Químico Farmacéutico, Maestro en ciencias farmacéuticas e investigador en las áreas de epidemiología clínica y farmacoeconomía.

“ESTUDIO DE EFECTIVIDAD COMPARADA DE LAS INTERVENCIONES FARMACOLÓGICAS APROBADAS Y/O EN APROBACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE EN PACIENTES CON RESPUESTA INADECUADA A FÁRMACOS ANTI-TNF MEDIANTE LA TÉCNICA DE META-ANÁLISIS BASADOS EN MODELOS”

Resumen ejecutivo

Introducción

La AR es una enfermedad de origen auto-inmune que afecta el sistema musculoesquelético produciendo un deterioro y destrucción poli-articular debido a un proceso crónico de inflamación que se asocia con un impacto negativo en la calidad de vida de quien la padece. La prevalencia de enfermedades reumatológicas se ha incrementado en los últimos años debido a que hay mayor cantidad de personas en edad avanzada y por la alta incidencia de padecimientos crónico-degenerativos en este grupo de personas. Este incremento se ha dado especialmente en personas de origen hispano y de nivel socioeconómico bajo. Con base en datos oficiales, se estima que en México existan más de 1.1 millones de personas con cualquier tipo de AR de los cuales más de 19 mil sujetos no responden a tratamiento. Para este tipo de pacientes están indicadas dos terapias biológicas y otras 5 han sido diseñadas y se encuentran en fase de aprobación por entidades regulatorias de carácter internacional. Este estudio busca hacer un análisis secundario comparativo longitudinal secundario de la efectividad de dichas terapias utilizando la técnica de metaanálisis basados en modelos.

Objetivo:

Desarrollar un estudio de efectividad comparada que permita comparar la efectividad clínica de todas las alternativas farmacológicas aprobadas y/o en aprobación para el tratamiento de la AR en pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF a través de la técnica de metaanálisis basados en modelos.

Hipótesis:

No existe diferencia estadísticamente significativa entre las terapias evaluadas para el tratamiento de la AR en pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF, en

términos de efectividad, medida como la proporción de pacientes que logran el ACR50.

Metodología

Este estudio se basó en un enfoque de Metaanálisis Metaanálisis Basado en Modelo (MBMA) para evaluar la eficacia de tratamientos en pacientes con artritis reumatoide (AR) y respuesta inadecuada a antiTNF. Se realizó una revisión sistemática de la literatura siguiendo la guía de PRISMA para identificar ensayos clínicos comparativos relevantes.

Se emplearon modelos bayesianos para modelar las respuestas a lo largo del tiempo. Se confirmó la convergencia de los modelos mediante técnicas de diagnóstico y muestreo de Gibbs. Se seleccionaron distribuciones de probabilidad adecuadas para los parámetros del modelo, lo que permitió estimaciones confiables. Se implementó el enfoque de modelo de Hill para realizar proyecciones, al aprovechar funciones no lineales para capturar patrones de respuesta.

La revisión de la literatura médica y estadística informó la selección de modelos y la identificación de parámetros clave. Se consideraron factores de heterogeneidad entre los estudios y se aplicaron métodos de ponderación para abordar las diferencias observadas. Las proyecciones se llevaron a cabo a través de técnicas de inferencia bayesiana.

Resultados

Se recuperaron 21 estudios en la población seleccionada que cumplieron los criterios de selección. Los resultados revelaron una convergencia sólida (trazos dinámicos con alto nivel de simetría) y adecuada de los modelos bayesianos implementados, lo cual respalda la robustez de las inferencias estadísticas realizadas. Se confirmó que el enfoque de muestreo de Gibbs (100,000 iteraciones) fue efectivo para asegurar la precisión de las estimaciones.

Las proyecciones realizadas mediante el enfoque del modelo de Hill demostraron la capacidad de capturar tendencias dinámicas en la respuesta clínica a lo largo del tiempo. Para los tratamientos anti-CD80/86, que presentaron datos más sustanciales, se lograron predicciones a mayor plazo (78 meses). A pesar de la disponibilidad limitada de datos para los tratamientos anti-IL6, los modelos no lineales permitieron proyecciones confiables y matemáticamente adecuadas, aunque tendieron a mostrar resultados más estables.

Sin embargo, el grupo de inhibidores de JAK (JAKis) presentó un desafío debido a la falta de datos sustanciales. Las proyecciones resultantes mostraron una incertidumbre significativa, que subrayó la necesidad de futuras investigaciones y la recopilación de datos más extensos para aumentar la confianza en las predicciones. Las tasas de respuesta ACR50 y ACR70 demostraron similitudes entre los grupos, con una tendencia interesante hacia impresiones más equilibradas a medida que aumentaban los datos disponibles.

En resumen, este estudio de MBMA realizó un análisis general de la eficacia de tratamientos en pacientes con AR y respuesta inadecuada a antiTNF. Los resultados resaltan la robustez de las proyecciones realizadas con modelos bayesianos, así como la importancia de datos suficientes y de calidad para mejorar la confianza en las predicciones. Estos hallazgos informan las decisiones clínicas y respaldan la necesidad continua de investigaciones y análisis en el campo de la AR.

Conclusión

Este estudio de MBMA proporcionó una evaluación integral de la eficacia de tratamientos en pacientes con AR y respuesta inadecuada a antiTNF. Donde no encontró diferencias estadísticas entre los mecanismos de acción evaluados.

Los resultados resaltan la robustez de las proyecciones realizadas con modelos bayesianos, así como la importancia de datos suficientes y de calidad para mejorar la confianza en las predicciones. Estos hallazgos informan las decisiones clínicas y respaldan la necesidad continua de investigaciones y análisis en el campo de la AR.

TABLA DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN	13
2. MARCO TEÓRICO	17
2.1. Artritis Reumatoide (AR), definición, clasificación, historia natural de la enfermedad y epidemiología	17
2.2. Tratamiento de la Artritis Reumatoide	26
2.3. Guías de práctica clínica y esquema de tratamiento	39
2.4. Estudio de efectividad comparada	40
2.5. Metaanálisis basado en modelos (MBMA)	41
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	49
4. JUSTIFICACIÓN	51
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN E HIPÓTESIS	52
6. OBJETIVOS	53
6.1. Objetivo General	53
6.2. Objetivos Específicos	53
7. IDENTIFICACIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	54
Tabla 3 Resumen de la operacionalización de las variables consideradas en el estudio (<i>continuación</i>)	55
8. METODOLOGÍA	56
Diseño de la investigación	56
8.1. Revisión de la literatura para determinar el estado del arte de las publicaciones de efectividad comparada en AR (en pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF):	56
8.2. Revisión sistemática de la literatura para recuperar la evidencia clínica publicada de las alternativas en evaluación para el tratamiento de la en AR (en pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF):	56

8.3. Extracción sistemática de los datos de los estudios recuperados en la revisión sistemática y almacenarlos en una base de datos:	63
8.5. Análisis exploratorio de los datos recuperados en la revisión sistemática para plantear el problema en términos matemáticos elucidar y estratificar dicha información.....	68
8.6. Síntesis de la información proveniente de la revisión sistemática a través de modelos de efectos mixtos que describan la efectividad de las alternativas evaluadas.....	68
9. ANÁLISIS COMPLEMENTARIO DE COSTOS DE LA RESPUESTA INADECUADA AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA AR EN EL SISTEMA DE SALUD MEXICANO.....	75
10. CONSIDERACIONES ÉTICAS	82
11. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.....	83
12. RESULTADOS.....	84
12.1 Revisión de la literatura y recuperación de la evidencia:.....	84
12.2. Definición del Modelo Bayesiano	95
12.3. Resultados del Muestreo de Gibbs:	98
12.4. Convergencia del modelo.....	100
12.5. Resultados generales del modelo	103
12.6. Resultados del análisis complementario de costos de la respuesta inadecuada al tratamiento farmacológico de la ar en el sistema de salud mexicano.	155
13. DISCUSION	160
13.1. Contexto y Desafíos Clínicos	160
13.2. Implicaciones del Metaanálisis Basado en Modelo	161
13.2.1. CD80/CD86.....	161
13.2.2. IL6	161

13.2.3. JAKi.....	162
14. CONCLUSIONES	166
15. Referencias	167

LISTA DE TABLAS

Tabla 1 Embudo Epidemiológico para determinar la prevalencia de la AR en pacientes con respuesta inadecuada a Biológicos en México	15
Tabla 2 Variables para diagnosticar y clasificar la AR	25
Tabla 3 Resumen de la operacionalización de las variables consideradas en el estudio.....	54
Tabla 4 Estrategia de búsqueda	61
Tabla 5 Formato de extracción de los datos usados por estudios recuperados en la revisión de la literatura	64
Tabla 6 Tabla resumen de estudios seleccionados	87
Tabla 7 Características demográficas de la población seleccionadas de acuerdo con el sexo y año de reporte del análisis de costos	156
Tabla 8 Tipos de procedimientos y especialidades responsables por la atención médica intrahospitalaria	157
Tabla 9 Costos por procedimientos intrahospitalarios asociados con la atención de la AR	159

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Esquema de tratamiento de la AR según el Colegio Americano de Reumatología (ACR por sus siglas en inglés) (ACR, 2016)	40
Figura 2 Esquema simple de un modelo PK/PD.....	44
Figura 3 Esquema simple de un metaanálisis longitudinal tipo MBMA.....	45
Figura 4 Embudo Prisma resultante de la revisión de la literatura.....	86
Figura 5 muestreo de Gibbs β_1	98
Figura 6 Muestreo de Gibbs β_2	98
Figura 7 Muestreo de Gibbs μ_1	99
Figura 8 Muestreo de Gibbs μ_2	99
Figura9 Muestreo de Gibbs Tau	100
Figura10 Trazos dinámicos β_1	100
Figura11 Trazos dinámicos β_2	101
Figura12 Trazos dinámicos μ_1	101
Figura13 Trazos dinámicos μ_2	102
Figura14 Trazos dinámicos Tau	102
Figura15 Valores estadísticos estimados del parámetro β	103
Figura16 Valores estadísticos estimados del parámetro μ	103
Figura17 Valores estadísticos del parámetro Tau	103
Figura 18 Gráfico del modelo proyectado para IL6 en ACR50	108
Figura 19 Gráfico del modelo proyectado para CD80/CD86 en ACR50.....	112
Figura20 Gráfico del modelo proyectado para JAKi en ACR50.....	115
Figura 21 Gráfico del modelo proyectado para el efecto combinado de IL6-CD80/CD86-JAKi en ACR70.....	121
Figura22 Gráfico del modelo proyectado para IL6 en ACR70	125
Figura 23 Gráfico del modelo proyectado para CD80/CD86 en ACR70.....	129
Figura 24 Gráfico del modelo proyectado para JAKi en ACR70.....	132
Figura 25 Gráfico del modelo proyectado para el efecto combinado de IL6-CD80/CD86-JAKi en ACR70.....	137
Figura 26 Gráfico del modelo proyectado para IL6 en remisión por DAS28.....	142

Figura 27 Gráfico del modelo proyectado para CD80/CD86 en remisión por DAS28	146
Figura 28 Gráfico del modelo proyectado para JAKi en remisión por DAS28	150
Figura 29 Gráfico del moidelo proyectado para el efecto combinado de IL6-CD80/CD86-JAKi en remisión por DAS28	154

1. INTRODUCCIÓN

Las afecciones reumáticas o musculoesqueléticas abarcan a más de 150 enfermedades y síndromes, las cuales pueden clasificarse como enfermedades articulares, discapacidad física, trastornos de la columna vertebral y afecciones resultantes de un trauma. (Aletaha, 2010). Entre las principales enfermedades articulares se encuentra la artritis reumatoide. (Aletaha, 2010)

El término artritis reumatoide (AR) fue acuñado por primera vez por Garrod en el año 1859. Puesto que esta denominación es relativamente reciente y se ha modificado mucho a lo largo del tiempo, es posible que dicha enfermedad haya existido con anterioridad a la fecha mencionada bajo otras denominaciones. (E. Martín Alcalde, 2003)

La AR es una enfermedad autoinmune sistémica que afecta principalmente las articulaciones. La prevalencia de la AR exhibe variaciones geográficas significativas, con una incidencia mayormente registrada en países desarrollados, lo que puede explicarse por la exposición a factores de riesgo ambientales, pero también por factores genéticos, demografía diferente y sub-notificación (subregistros) en diferentes partes del mundo. En las últimas tres décadas, se ha notado una tendencia importante en la reducción de la severidad de la AR probablemente se deba a los cambios en los esquemas de tratamiento y un mejor manejo general de la enfermedad. A pesar de esto se han reportado tendencias en el aumento de la prevalencia de la AR (Finckh, 2022).

A la fecha no se ha logrado elucidar en su totalidad la causa exacta de la AR. No obstante, se han dado avances importantes en este camino y hoy se sabe que diversos factores genéticos, inmunológicos, hormonales, ambientales e infecciosos desempeñan un papel importante en la etiología de esta enfermedad como factores y/o marcadores de riesgo. Se especula que la AR se manifiesta como una respuesta de un hospedero con predisposición genética a un agente infeccioso (Lipsky, 2008).

El desarrollo de la artritis reumatoide se asocia con factores ambientales. Los factores de riesgo informados de manera constante incluyen: el tabaquismo, factores ambientales, bajo nivel socioeconómico o bajo nivel educativo (Smolen J. S., 2016). Los factores genéticos incrementan el riesgo de que se desarrolle la enfermedad. Cabe mencionar que la AR es una enfermedad poligénica, lo que significa que son varios los genes involucrados para que la enfermedad se origine (Smolen J. L.-V., 2010). Adicionalmente, por su origen autoinmune y al afectar directamente el sistema musculoesquelético lo que produce deterioro y destrucción poliarticular debido a un proceso crónico de inflamación que se asocia con un impacto negativo en la calidad de vida de quien lo padece (Scott, 2007).

La prevalencia de enfermedades reumatológicas se ha incrementado en los últimos años debido a que hay mayor cantidad de personas en edad avanzada y por la alta incidencia de padecimientos crónico-degenerativos en este grupo de personas. Este incremento se ha dado especialmente en personas de origen hispano y de nivel socioeconómico bajo (Dunlop, 2001). En México se puede estimar el número de pacientes con AR de acuerdo con datos oficiales. En la tabla 1 se presenta una estimación de la población objetivo con AR que ha fallado a anti TNF.

Tabla 1 Embudo Epidemiológico para determinar la prevalencia de la AR en pacientes con respuesta inadecuada a Biológicos en México

Embudo epidemiológico	Factor	Fuente	Resultado*
Población mexicana mayor de 18 años		(CONAPO, Proyección)	83,544,973
Prevalencia de AR reportado en México	1.6**	(Cardiel M e. a., 2014)	1,336,720
Proporción de pacientes que logran ser diagnosticados por un médico	85%	Supuesto optimista para México	1,136,212
Proporción de pacientes que reciben tratamiento con FARME (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad) en México	45%	Supuesto basado en datos IMSS 2022	511,295
Proporción de pacientes que no logran el criterio de mejora ACR20 con FARME tradicional	50%	(Strand, et al.,1999)	255,647
Proporción de pacientes tratados con al menos una terapia biológica posterior a falla de FARME tradicional	25%	Supuesto basado en datos IMSS 2022	63,912
Proporción de pacientes que no alcanza ACR20 con un agente biológico en LATAM	30%	(Piñeiro, Correa, & Ramagli, 2012)	19,173

*los valores hacen referencia al número de sujetos calculados.

**Prevalencia por 100,000 habitantes.

Cuadro de elaboración propia con base en fuentes oficiales, academias y algunos supuestos debidamente reportados.

De acuerdo con la Tabla 1, a pesar del gran número de alternativas terapéuticas con las que se cuentan actualmente para tratar la AR, sigue siendo alto el número de pacientes que presentan respuesta inadecuada a FARME sintético y a FARME biológicos (anti-TNF y no TNF) y que requiere otra alternativa farmacológica.

Por otra parte, la determinación, comprensión y análisis del tamaño de los efectos en términos de seguridad y eficacia de las alternativas clínicas que se encuentran disponibles en el mercado y/o en fase de experimentación como prospectos de nuevos fármacos (pipeline), es de importancia crítica para las empresas que desarrollan nuevos fármacos, así como para los tomadores de decisión en las instituciones de salud. Dado que existe la necesidad de que los nuevos compuestos se diferencien de los tratamientos actuales del estándar de atención (SOC por sus siglas en inglés) y generalmente ya no es deseable ni aceptable producir fármacos considerados como "me too" (Boucher M. , 2016) del inglés "yo también" o en otras palabras fármacos con la misma estructura del farmacóforo (Aronson JK, 2020). Además de esto, la utilización de las herramientas epidemiológicas y farmacoeconómicas de tipo clínicas como los MBMA, permite al facultativo tener información científica de efectividad y seguridad para soportar su toma de decisiones para solucionar problemas de salud tanto a nivel poblacional como a nivel paciente.

Así mismo, cabe resaltar que a pesar de que existen múltiples terapias farmacológicas y combinaciones de estas para el tratamiento de la AR en pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF, a la fecha no se ha reportado un análisis de efectividad comparada que incluya todas las terapias actualmente aprobadas para dicha indicación incorporando todas las moléculas de tipo inhibidores de Jak-stat. Aunado a lo anterior, no se ha encontrado una comparación de tipo longitudinal que considere las diferentes dosis y tiempos de exposición de las alternativas en evaluación.

Por otra parte y como análisis adicional, resulta interesante evaluar los efectos económicos que impactan a los sistemas de salud y que se asocian con el tratamiento de la AR y su alta prevalencia en México y en el mundo.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Artritis Reumatoide (AR), definición, clasificación, historia natural de la enfermedad y epidemiología

Definición de la AR

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica de tipo autoinmune la cual, tiene como principal órgano blanco, la membrana sinovial (E. Martin Alcalde, 2003). Es caracterizada por inflamación poliarticular, sensibilidad articular y destrucción de las articulaciones sinoviales, que conduce a discapacidad grave y mortalidad prematura (Aletaha, 2010). Involucra principalmente las articulaciones, pero debe considerarse un síndrome que incluye manifestaciones extraarticulares, como nódulos reumatoides, afectación pulmonar o vasculitis y comorbilidades sistémicas (Smolen J. S., 2016). La AR se asocia a incapacidad física por la pérdida de movimiento y por la deformidad de las articulaciones, lo que lleva a una disminución progresiva de la calidad de vida relacionada con la salud y en algunos casos puede llevar a la muerte prematura debido a la inflamación que puede afectar otros sistemas del cuerpo (Aletaha, 2010). Las posibles manifestaciones extraarticulares, afectan principalmente a la piel, vasos sanguíneos, sangre, corazón, pulmones, entre otros (E. Martin Alcalde, 2003).

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica de tipo autoinmune la cual, tiene como principal órgano blanco, la membrana sinovial (E. Martin Alcalde, 2003). Es caracterizada por:

- inflamación poliarticular,
- sensibilidad articular y
- destrucción de las articulaciones sinoviales,

Estas características de la enfermedad conducen a discapacidad grave y mortalidad prematura (Aletaha, 2010). Involucra principalmente las articulaciones, pero debe considerarse un síndrome que incluye manifestaciones extraarticulares, como

nódulos reumatoides, afectación pulmonar o vasculitis y comorbilidades sistémicas (Smolen, 2016) .

De igual forma, la AR se asocia con incapacidad física por la pérdida de movimiento y por la deformidad de las articulaciones, lo que lleva a una disminución progresiva de la calidad de vida relacionada con la salud y en algunos casos puede llevar a la muerte prematura debido a la inflamación que puede afectar otros sistemas del cuerpo (Aletaha, 2010).

Las posibles manifestaciones extraarticulares, afectan principalmente a:

- La piel,
- Los vasos sanguíneos,
- La sangre,
- El corazón,
- Los pulmones, entre otros (Martin, 2003).

Cabe mencionar que el desarrollo de la artritis reumatoide se asocia con factores ambientales. Los factores de riesgo informados de manera constante incluyen el tabaquismo factores ambientales, bajo nivel socioeconómico o bajo nivel educativo (Smolen J. S., 2016). Es importante aclarar que, las variables socioeconómicas no explican per se la alta prevalencia de la AR. Pero se ha encontrado que dicha población frecuentemente se vincula a trabajo físicos con movimientos repetitivos o de alto impacto que podrían exacerbar la sintomatología de AR, así como su diagnóstico.

De igual forma los factores genéticos incrementan el riesgo de que se desarrolle la enfermedad. Es una enfermedad poligénica, lo que significa que son varios los genes involucrados para que la enfermedad se origine.

Por otra parte, la obesidad y tipo de alimentación también se ven implicados en la aparición de la enfermedad. Se ha demostrado que la AR es más frecuente en personas obesas (Martin, 2003), esto se puede deber a la sensibilidad que tienen

los pacientes y sus articulaciones al trabajo y/o esfuerzo de impacto, misma que en personas obesas se ve aumentado.

CLASIFICACIÓN

Existen dos subtipos principales de AR según la presencia o ausencia de anticuerpos proteicos anti-citrulinados (ACPA). Los ACPA se pueden detectar en aproximadamente el 67% de los pacientes con AR y sirven como referencia de diagnóstico útil para los pacientes con artritis temprana no diferenciada, por lo que podría indicar una progresión a la enfermedad (Guo, 2018) .

Desafortunadamente, el modelo de atención médica en los países de América Latina se basa en la clasificación de las instituciones de acuerdo con los niveles de complejidad (generalmente clasificando del nivel I al nivel III o IV; el I es el menos complejo y III o IV, el más especializado. Esta clasificación típica de servicios fragmenta el modelo de atención médica, ignorando la dinámica que surge en un modelo que se enfoca en el paciente y su enfermedad. A su vez, esto limita la atención adecuada y el tratamiento correcto por parte de especialistas durante las primeras etapas de la enfermedad (Rodríguez, 2015).

HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

En el desarrollo de la inflamación de la artritis reumatoidea se distinguen tres fases:

—**Primera fase** (de inflamación sinovial y perisinovial): se caracteriza por: edema del estroma sinovial, lo que produce proyecciones vellosas hacia la cavidad; proliferación de células sinoviales que se disponen en 6 a 9 capas; infiltración de linfocitos, plasmacélulas, monocitos y macrófagos. El líquido sinovial contiene leucocitos y complejos inmunes; daño de pequeños vasos

apareciendo tumefacción, trombosis y hemorragias perivasculares y microfocos de necrosis

—**Segunda fase** (de proliferación o de desarrollo de pannus): la inflamación persistente se desarrolla en tejido granulatorio, llamado pannus, en esta fase comienza la destrucción del cartílago bien directamente al desarrollarse el tejido granulatorio y proliferar las células sinoviales o bien por la liberación de enzimas lisosomales (proteasas, colagenasas, enzimas proteolíticas que fragmentan proteoglicanos y fibras colágenas)

—**Tercera fase** (de fibrosis y anquilosis): el tejido granulatorio se convierte en tejido fibroso en la cápsula, tendones y tejido periarticular inflamados, lo que produce gran deformación de la articulación. La desaparición del cartílago y la fibrosis del espacio articular provoca la inmovilización articular (anquilosis) (Martín, 2003).

Datos epidemiológicos de la AR

Las estimaciones más confiables de incidencia, prevalencia y mortalidad en la AR son las derivadas de estudios poblacionales (Sherine, 2001). Los problemas del estudio de la epidemiología de la AR son:

- La definición de caso de AR (un paciente con AR inactiva podría no ser incluido en un estudio de prevalencia puntual de la enfermedad)
- El método utilizado para la identificación de casos (los estudios de prevalencia de AR se realizan en 2 fases: una encuesta, con la que cribar casos de enfermedad probable, y posteriormente, los sujetos seleccionados son examinados por un médico, que clasifica a los sujetos sospechosos de enfermedad en casos de AR o no caso)
- La inferencia de los resultados (podría existir un sesgo para la estimación) (Carmona, 2002).

En 1991 se notificó una incidencia anual de 35,9 para las mujeres y de 14,3 para los hombres por 100.000 habitantes. La AR rara vez se presentó en hombres menores de 45 años, mientras que, en las mujeres, la incidencia aumentó hasta los 45 años y se estabilizó hasta la edad de 75 años, encontrándose una disminución. (Sherine, 2001)

En un estudio realizado donde se mostró que la morbilidad de la AR en los habitantes rurales fue mayor que en los habitantes urbanos. (Iltchev. P, 2016) Estos resultados son particularmente interesantes porque, en su discusión, dado que la población rural (con mayor prevalencia) se encontraba expuesta a trabajos físicos con mayor impacto, pero con un estilo de vida con menor estrés que la población urbana.

La AR afecta a aproximadamente al 1% de la población a nivel mundial, pero, en general, la prevalencia de la AR estimada a nivel mundial fluctúa entre el 0,3 y el 1,2%, los valores más elevados se presentan en las regiones indias americanas y esquimales, por encima del 3%, y los menores se han encontrado en África y Asia, por debajo del 0,2%. (Carmona, 2002). Principalmente perjudica a la población económicamente activa

De acuerdo con datos del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) la edad de inicio se distribuye alrededor de los 40 ± 10 años de edad (IMSS, 2010). Es más frecuente en mujeres que en hombres con una relación de 3:1 (Boletín Epidemiológico, 2016). Las estadísticas muestran que, del 100 % de las mujeres que padecen esta condición, 75 % está en edad productiva (entre 25 y 55 años), en tanto que en hombres sólo es el 25 %. (Gaceta del senado, 2017)

En México, la información relacionada con la prevalencia de la AR es limitada. De acuerdo con el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), se calcula que en México, más de 1 millón de personas padece Artritis Reumatoide. (Gaceta del senado, 2017). Sin embargo, algunos estudios han realizado estimaciones de la cantidad de pacientes que padecen AR en el país. Se ha estimado que la prevalencia de la AR en México en el 2005 era de 2,600 pacientes por cada 100,000.

Por otra parte, en un estudio más reciente se estimó que la prevalencia de AR en la población Mexicana es del 1.6% (Cardiel M e. a., 2014). Asimismo, se identificó que Yucatán es una región con una de las prevalencias más altas en todo el mundo, afectando al 2.8% de su población (Pelaez-Ballestas, 2011).

En 2013, el Congreso del Colegio Mexicano de Reumatología, reportó una prevalencia del 1.6% dentro de la población lo que colocó a México dentro de los países que tienen mayor porcentaje en AR (AMEPAR , 2017).

En México, Abud-Mendoza en el 2001 reportó que la tasa de incidencia por cada 100 000 habitantes de AR es de 35.9 en mujeres y de 14.3 en hombres. (Boletín Epidemiológico, 2016).

México no tiene un registro oficial de casos nuevos dentro de las Enfermedades Reumáticas ni de Artritis Reumatoide, por lo cual la información sobre incidencia, todavía hoy en día es muy limitada. (AMEPAR , 2017)

Impacto económico de la AR

La carga socioeconómica, aparte de los principales costos médicos directos, es una consecuencia de la discapacidad funcional, la capacidad de trabajo reducida y la participación social disminuida. (Smolen J. S., 2016). Aproximadamente el 70% de los pacientes con AR experimentan destrucción articular irreversible en el primer año de la aparición (Boletín epidemiológico, 2016).

A nivel mundial se han publicado diferentes estudios que determinan el impacto económico de la AR en la sociedad y los sistemas de salud. En Reino Unido se estimó que la falta de productividad debido a la AR le cuesta a los 4 países que lo conforman alrededor de 8 mil millones de libras esterlinas al año (NRAS, 2019) (NRAS, 2010). Asimismo, en Europa se ha reportado que el 40% de los pacientes con cualquier tipo de AR han tenido que dejar de trabajar durante una edad económicamente activa, e impacta seriamente la capacidad económica del paciente y la de su núcleo familiar (al, 2016).

En México, Aguirre y colaboradores publicaron un estudio de impacto presupuestal del tratamiento de la AR moderada a severa en el cual estiman que si en el año 2012 se decidiera tratar al 5% de la población objetivo con terapia biológica, se consumiría el 0.95% del Presupuesto de egresos de la federación (Aguirre A, 2013)

En EUA genera aproximadamente 9 millones de visitas médicas y 250 000 hospitalizaciones anuales, lo que produjo una pérdida de 17.6 billones de salarios y una invalidez permanente de 2.5% por año (Boletín epidemiológico, 2016).

El IMSS registró en 2008, 59,744 casos de Artritis Reumatoide en México, mismo que generó un costo anual de \$2,344 USD (costos directos institucionales y gasto de bolsillo). siendo así un 26.1% de los costos totales anuales por gastos de bolsillo de los pacientes.(AMEPAR, 2017)()

En México, el costo anual de la atención de un paciente con AR es de US \$5534 (65% de costos directos y 35% de costos indirectos). Se ha visto que en el 46,9% de los pacientes con AR, los costos de la enfermedad a cubrir generan gastos contra los ingresos del hogar (Rodríguez, 2015).

Diagnóstico

A nivel mundial es ampliamente usada la clasificación del ACR de 1987 para diagnosticar a los pacientes con AR. La clasificación del ACR: consiste en la evaluación de los siguientes criterios:

1. Rigidez matutina: rigidez matutina en y alrededor de las articulaciones, que dura al menos 1 hora antes de la mejoría.
2. Artritis de 3 o más áreas de la articulación: al menos 3 áreas de la articulación simultáneamente han tenido hinchazón de los tejidos blandos o fluido (no crecimiento excesivo óseo solo) observado por un médico. Las 14 áreas posibles son PIP (articulaciones interfalángicas proximales), MCP (articulaciones metacarpofalángicas), muñeca, codo, rodilla, tobillo y articulaciones MTP (articulaciones metatarsfalángicas) derechas o izquierdas.

3. Artritis de las articulaciones de las manos: al menos 1 área hinchada en una articulación de muñeca, MCP o PIP.

4. Artritis simétrica: afectación simultánea de las mismas áreas articulares (como se define en 2) en ambos lados del cuerpo (la participación bilateral de PIPS, MCP o MTP es aceptable sin simetría absoluta).

5. Nódulos reumatoides: nódulos subcutáneos, sobre prominencias óseas, o superficies extensoras, o en regiones yuxta-articulares, observados por un médico.

6. Factor reumatoide sérico: demostración de cantidades anormales de factor reumatoide sérico mediante cualquier método para el cual el resultado ha sido positivo en el 4% de los sujetos control normales.

7. Cambios radiográficos: cambios radiográficos típicos de la artritis reumatoide en las radiografías postero-anteriores de la mano y la muñeca, que deben incluir erosiones o descalcificación ósea inequívoca localizada en las articulaciones afectadas o más marcadas (los cambios en la osteoartritis por sí solos no califican).

Para fines de clasificación, se dice que un paciente tiene artritis reumatoide si cumple al menos 4 de estos 7 criterios. Los criterios 1 a 4 deben haber estado presentes durante al menos 6 semanas. Los pacientes con 2 diagnósticos clínicos no están excluidos. No se debe designar como artritis reumatoide clásica, definitiva o probable (ARNETT. F, 1988).

Para efectos prácticos, Gómez (Gómez, 2011), sintetizó las variables y valores que se deben considerar para diagnosticar y en su caso clasificar la AR como se muestra a continuación:

Tabla 2 Variables para diagnosticar y clasificar la AR

Variable	puntuación
<i>Afectación articular</i>	
1 articulación grande afectada	0
2-10 articulaciones grandes afectadas	1
1-3 articulaciones pequeñas afectadas	2
4-10 articulaciones pequeñas afectadas	3
> 10 articulaciones pequeñas afectadas	5
<i>Serología</i>	
FR y ACPA negativos	0
FR y/o ACPA positivos bajos (< 3 VN)	2
FR y/o ACPA positivos alto (> 3 VN)	3
<i>Reactantes de fase aguda</i>	
VSG y PCR normales	0
VSG y/o PCR elevadas	1
<i>Duración</i>	
<6 semanas	0
≥ 6 semanas	1

Criterio: Un paciente será clasificado de AR si la suma total es igual o superior a 6; ACPA: anticuerpos contra péptidos citrulinados; FR: factor reumatoide; PCR: proteína C reactiva; VN: valor normal; VSG: velocidad de sedimentación globular. (Gómez, 2011)

Asimismo, El acceso a la atención y el manejo de pacientes con artritis reumatoide (AR) puede diferir según el área residencial.

En un estudio de Corea, el promedio en la evaluación (tiempo que toma el proceso de diagnóstico desde el inicio de los síntomas hasta que se el paciente comienza a recibir el tratamiento) de pacientes con AR por parte de reumatólogos en Corea fue de 1.89 años, del cual fue más largo que el informado en toda Europa (de 16 semanas en Austria a 38 semanas en Grecia) pero más corto que el de Arabia Saudita (30 meses), además, la vejez al inicio de los síntomas, el nivel de educación

superior o el ingreso, y la participación inicial de las articulaciones pequeñas fueron factores asociados con un tiempo más corto para el diagnóstico en pacientes con AR temprana. (Cho, 2019)

Diagnóstico de laboratorio

Actualmente existen estudios de asociación del genoma completo que utilizan polimorfismos de un solo nucleótido y han caracterizado más de cien loci asociados con el riesgo de artritis reumatoide. (Smolen J. S., 2016).

La aparición de ACPA también se usa ampliamente para diagnosticar y predecir la AR debido a su alta especificidad (> 97%) en la práctica clínica. Se produce como resultado de una respuesta anormal por anticuerpos a un rango de proteínas como: fibrina, vimentina, fibronectina, antígeno nuclear de Epstein-Barr 1 (EBNA-1), α -enolasa, colágeno tipo II e histonas. (Guo, 2018).

Los estudios bioquímicos basales en el paciente con diagnóstico de artritis reumatoide deben incluir: biometría hemática completa, reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva), transaminasas, fosfatasa alcalina, creatinina sérica, y examen general de orina con una periodicidad de 3 meses. Una alta velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva tienen relación con la actividad inflamatoria de la enfermedad. La presencia de factor reumatoide en el contexto citado de inflamación articular, tiene una fuerte asociación con destrucción articular rápida, evidenciada por erosiones articulares visibles en radiografías. Un factor reumatoide negativo no excluye el diagnóstico. (Barrera, 2010).

2.2. Tratamiento de la Artritis Reumatoide

El principal objetivo del tratamiento en el paciente con AR es la remisión de la enfermedad o al menos alcanzar un bajo nivel de actividad clínica. La meta obligatoria en todo paciente es controlar la actividad de la enfermedad con el fin de mejorar los síntomas, disminuir el daño articular, prevenir la limitación funcional y mejorar la calidad de vida (OMS, 2004).

La AR es una enfermedad bastante estudiada por lo que el tratamiento actual para los pacientes con dicha enfermedad implica un enfoque multidisciplinario que incluye la educación, la terapia física y ocupacional, así como una combinación de tres tipos de medicamentos: antiinflamatorios no esteroides (AINE), antiinflamatorios esteroideos y FARME.

Antiinflamatorios no esteroides (AINE)

Debido a su naturaleza, estos medicamentos se emplean para disminuir el dolor y la inflamación en los pacientes que padecen AR (no modifican el curso de la enfermedad), sin embargo, no deben ser utilizados en monoterapia y de ninguna manera reemplazan a los FARME (Peters, 2012)

La Guía de Práctica Clínica del 2010 menciona que los AINE tiene indicación para la inflamación y el dolor en la AR y son superiores a los analgésicos puros como el paracetamol, deben ser considerados después del evaluar el riesgo individual a nivel gastrointestinal, renal y cardiovascular, debido a que se debe evitar el riesgo alto de enfermedad cardiovascular. Aquellos que inhiben específicamente la COX2, tienen un mejor perfil de seguridad a nivel gastrointestinal. Cualquier AINE debe utilizarse a dosis máxima durante al menos una semana antes de considerar que existe un fracaso terapéutico (Barrera, 2010).

Una vez controlados los síntomas, los AINE deben utilizarse a la dosis mínima eficaz. Además, se sabe que la vía tópica es menos eficaz que la vía oral (Barrera, 2010).

Antiinflamatorios esteroideos

Por su parte, los antiinflamatorios esteroideos han demostrado retrasar la aparición de lesiones radiológicamente visibles en pacientes con AR de reciente inicio, así como reducir el dolor y la inflamación. Estos medicamentos deben ser considerados como terapia temporal adjunta a los FARME y no deben sustituirlos de ninguna

manera. Al aplicarse vía sistémica dada su capacidad antiinflamatoria; sin embargo, su perfil de riesgo desincentiva su uso a largo plazo. Su uso intramuscular puede ser considerado como terapia de rescate mientras los FARME inician su efecto (Ledingham, 2005).

FARMEs

Los FARME están enfocados en suprimir la exacerbación de la respuesta inmune e inflamatoria del cuerpo. Estos medicamentos tienen actividades antiinflamatorias y/o anti-proliferativas generales que resultan en diferentes grados de inmunosupresión y, por lo tanto, disminuyen la velocidad de la progresión de la enfermedad. Los FARME se pueden clasificar como tradicionales y biológicos.

La Guía de Práctica Clínica de México del 2010 menciona que los FARMES reducen los signos y síntomas de la artritis reumatoide, mejoran la función física y los marcadores de laboratorio de actividad de la enfermedad, así como también reducen la progresión radiográfica.

Los FARME empleados en el tratamiento de la (AR comprenden una variedad que incluye la cloroquina, leflunomida, metotrexato, ciclosporina A, penicilamina y sulfasalazina. La literatura científica evidencia que la interrupción de los FARME puede desencadenar recaídas en los signos y síntomas de la AR, lo que sugiere la necesidad de un uso continuado de estos fármacos. Se establece que todo paciente con un diagnóstico confirmado de AR debe iniciar el tratamiento específico en un plazo no superior a un mes desde la confirmación del diagnóstico. En casos de AR sin factores de mal pronóstico, tales como erosiones radiológicas, factor reumatoide positivo, anticuerpos anti-CCP, presencia de enfermedad extra-articular, HAQ (cuestionario de evaluación de salud) superior a 1 o una carga inflamatoria elevada, se considera apropiado el inicio del tratamiento con FARME que posean un perfil de toxicidad más bajo, destacando entre ellos los antipalúdicos y la sulfasalazina. (Barrera, 2010)

FARMEs tradicionales

Estos medicamentos se asocian con un cambio en el curso natural de la enfermedad debido a su acción a contra el proceso anti-inflamatorio a nivel celular. Asimismo, tienen evidencia sólida como tratamiento de inicio en pacientes con AR incipiente o vírgenes a tratamiento. (Singh, 2016).

Los FARME tradicionales incluidos en las recomendaciones más actualizadas (Singh, 2016) del ACR son Hidroxicloroquina (HCQ), Leflunomida (LFM), Metotrexato (MTX), Minociclina y Sulfasalazina (SFZ). Todos los FARMEs tradicionales, a excepción de la Minociclina están considerados en la guía de práctica clínica del sector Salud de México (IMSS, 2010).

El MTX sigue siendo la terapia estándar de primera línea en AR activa, considerando su seguridad y bajo precio (Saag, 2008). Se recomienda la 8 monoterapia en pacientes de reciente diagnóstico con baja actividad de la enfermedad o aquellos con enfermedad moderada en la ausencia de características de pronóstico pobre (IMSS, 2010). Induce mayor eficacia sostenida en el tiempo, presenta mayor adherencia a largo plazo, reduce la mortalidad, posee toxicidad aceptable, es de bajo costo y fácil dosificación. (Barrera, 2010)

En los pacientes cuya enfermedad evoluciona de baja actividad a moderada o alta después de 3 meses de monoterapia con algún FARME tradicional, debe agregarse MTX, HCQ, o LFM. Análogamente, la combinación de 2 FARME tradicionales está justificada ante la presencia de enfermedad moderada o grave y la presencia de características de pobre pronóstico. En este contexto las combinaciones más utilizadas, salvo algunas excepciones, son: MTX + HCQ, MTX + LFM, MTX + SFZ, y SFZ + HCQ (Singh, 2016).

El uso concomitante de MTX y AINE es seguro con el monitoreo apropiado; el objetivo de su administración concomitante es alcanzar el objetivo terapéutico en el menor tiempo posible, e identificar los casos resistentes a la terapia inicial (Cardiel, 2010).

MTX y sulfasalazina son FARME de elección, en el tratamiento de AR, debido a una eficacia favorable y adecuado perfil de toxicidad. La combinación MTX + sulfasalazina es recomendada en los pacientes en cualquier período con elevada actividad de la enfermedad y factores mal pronóstico. (Barrera, 2010)

Los nuevos FARME sintéticos, se han subclasificado en:

- FARME sintéticos convencionales: fármacos antirreumáticos diseñados de forma tradicional, como el metotrexato o la sulfasalazina.
- FARME sintéticos específicos o dirigidos: fármacos sintéticos orales como tofacitinib (TOFA) o baricitinib (BARI), desarrollados para interactuar de manera específica con moléculas bien definidas. (GUIPCAR , 2018)

Eficacia y respuesta inadecuada al tratamiento con FARME tradicionales

El objetivo del tratamiento clínico de la AR es el control de la actividad inflamatoria en la enfermedad, la prevención de la progresión del daño articular, mejorar la función física del paciente, aumentar la calidad de vida relacionada con la salud y en su caso la remisión de la enfermedad (Smolen J. L.-V., 2010).

En términos generales el uso de FARMEs tradicionales puede retrasar el avance de la enfermedad en algunos pacientes, pero en la mayoría de ellos, no se aprecia dicho efecto por lo que la mayor parte de los pacientes tratados con estos fármacos en ensayos clínicos muestran una mejora inferior al 50% en lo que respecta a los signos y síntomas de la enfermedad (Balsa A, 2002).

En una cohorte de seguimiento por dos años con 244 pacientes tratados con FARMEs tradicionales, en la que se evaluó el fallo de estos fármacos, se observó que al final del seguimiento, el 66% de los pacientes tratados con MTX abandonaron el tratamiento debido a una respuesta inadecuada o por algún evento adverso. De éstos, el 78% no logró una respuesta favorable al cambiar o agregar un segundo FARME tradicional. Asimismo, de los pacientes que fallaron y cambiaron a un tercer

FARME tradicional, el 87% tampoco logró una respuesta adecuada bajo el nuevo tratamiento (Van der Kooij, 2007).

Por otra parte, en otro estudio con diseño de cohorte que incluyó 1,017 pacientes y fueron seguidos durante 14 años, se observaron resultados comparables al caso anterior. En dicho estudio se observó que, después de seis meses de tratamiento con un FARME tradicional, alrededor del 80% de los pacientes continuaba con el tratamiento; sin embargo, este porcentaje disminuyó rápidamente con el tiempo. Después de dos años, más del 50% había abandonado la terapia (Pavelka, 2002). Otros resultados indican una duración menor; considerando todas las estrategias de tratamiento con FARMEs tradicionales, en monoterapia o combinación, la media de duración fue de 17.9 meses (Van der Kooij, 2007).

Uso de agentes biológicos en artritis reumatoide (anti-TNF o Biológicos no TNF)

TNF- α desencadena respuestas inflamatorias y es producido por monocitos activados, macrófagos y linfocitos T. TNF- α se ha propuesto para mediar la destrucción ósea local en las enfermedades inflamatorias musculoesqueléticas debido al aumento de los niveles de TNF- α en estas enfermedades. Los antagonistas del TNF- α pueden aliviar la rigidez articular en la AR, esto disminuye el impacto económico de la enfermedad debido a que muchas personas que comienzan la terapia anti-TNF recuperan la capacidad laboral. Además que, En comparación de los pacientes que tienen tratamiento con DMARD, este, disminuye el riesgo de infarto de miocardio. (Guo, 2018).

Durante los últimos años se han multiplicado las opciones de tratamiento para la AR con el desarrollo de nuevas moléculas incluyendo nuevos mecanismos de acción. Algunos ejemplos son los agentes biológicos, que en su mayoría consisten en anticuerpos monoclonales dirigidos a moléculas específicas, como el TNF- α , receptores de interleucinas (IL-1, IL-6) y receptores de linfocitos B, entre otros (Mora Arias, 2010).

Estos medicamentos, aunque también son FARMES, su origen biológico los distingue de los tradicionales. Los fármacos anti-TNF utilizados en el sector salud mexicano son (CSG, 2022):

- Infliximab (IFX)
- Adalimumab (ADA)
- Etanercept (ETN)
- Certolizumab (CZP)
- Golimumab (GOL)

El Instituto Nacional de Excelencia Clínica NICE realizó una guía para el tratamiento de la artritis reumatoide después del fracaso de un inhibidor de TNF, una de las secciones importantes de la guía resume los resultados para la efectividad clínica de los medicamentos anteriormente mencionados mediante la tasa de respuesta ACR 20, 50 y 70 y la mejora en la puntuación DAS28 y/o HAQ para los estudios que se identificaron en la revisión sistemática (NICE, 2010).

Además, la Sociedad Nacional de Artritis Reumatoide, menciona que de esta guía, los pacientes para ser considerados elegibles y comenzar el tratamiento anti-TNF deben cumplir con los siguientes criterios:

- Deben haber probado como mínimo 2 de los DMARD estándar (como metotrexato, sulfasalazina, hidroxicloroquina y leflunomida) y uno de ellos debe ser metotrexato.

El nivel de enfermedad (DAS) debe estar por encima de 5.1 en dos ocasiones, con un mes de diferencia. Calculándose mediante una combinación de factores, que incluyen evaluar 28 articulaciones para ver si están inflamadas/sensibles y observar los niveles de inflamación que aparecen en la sangre (NRAS, 2019).

Alternativas para el tratamiento de pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF

Actualmente a nivel mundial los sistemas de salud cuentan con 2 alternativas farmacológicas aprobadas para el tratamiento de pacientes con AR refractaria a tratamientos biológicos, las cuales son las siguientes (CSG, 2015):

- Tocilizumab

Se une específicamente a los receptores de Interleucina 6 (IL-6) tanto solubles como unidos a membranas (IL-6Rs e IL-6Rm). Se ha demostrado que tocilizumab inhibe la señalización mediada por IL-6Rs e IL-6Rm. La IL-6 es una citocina proinflamatoria pleiotrópica producida por diversos tipos celulares incluidas células T y B, los monocitos y los fibroblastos. Cabe resaltar que la IL-6 participa en diversos procesos fisiológicos como la activación de los linfocitos T, la inducción de secreción de inmunoglobulina, la inducción de síntesis hepática de proteínas de la fase aguda y la estimulación de la hemopoyesis. Se ha implicado a la IL-6 en la patogenia de enfermedades como enfermedades inflamatorias, osteoporosis y neoplasias (EMA, 2017).

- Abatacept

Modula selectivamente una señal coestimuladora clave que es necesaria para la activación completa de los linfocitos T que expresan CD28. La activación completa de los linfocitos T requiere dos señales proporcionadas por las células presentadoras de antígeno: el reconocimiento de un antígeno específico por un receptor del linfocito T (señal 1) y una segunda señal coestimuladora. Una vía de coestimulación mayor implica la unión de moléculas CD80 y CD86 sobre la superficie del antígeno presentador de células al receptor de CD28 en los linfocitos T (señal 2).

Abatacept inhibe selectivamente esta vía de coestimulación mediante su unión específica a CD80 y CD86. Algunos estudios indican que abatacept afecta más a las respuestas de los linfocitos T vírgenes que a las respuestas

de los linfocitos T de memoria. Estudios in vitro y en modelos en animales demostraron que abatacept modula las respuestas a anticuerpos dependientes de linfocitos T y la inflamación. In vitro, abatacept atenúa la activación de los linfocitos T humanos medida por la disminución de la proliferación y la producción de citocina. Abatacept disminuye la producción de TNF α específico de antígeno, interferón- γ e interleucina 2 por los linfocitos T (EMA, 2017).

Tratamiento de los pacientes con AR refractaria a tratamiento biológico (anti-TNF y no TNF).

Los anti-TNF controlan los signos, síntomas y mejoría de la calidad de vida de los pacientes con AR que tiene una respuesta insuficiente al MTX. Sin embargo, hasta un tercio de los pacientes en tratamiento con anti-TNF presentan una respuesta insuficiente (GUIPCAR , 2018), por lo tanto a veces se recurre a la utilización de un segundo agente anti-TNF.

Algunos inhibidores de JAK (Janus quinasas: forman parte de las vías de señalización destinadas a la regulación de la expresión génica) como tofacitinib y baricitinib (TOFA y BARI) están disponibles en la actualidad para los pacientes con AR, mientras que otros están todavía en fases de desarrollo (filgotinib, ruxolitinib y upadacitinib).

Asimismo, a nivel mundial existen alrededor de 5 nuevas moléculas que cuentan con evidencia para el tratamiento de los pacientes con AR refractaria a tratamiento biológico (anti-TNF y no TNF). Mismos que se detallan a continuación:

- Tofacitinib

Es un inhibidor potente y selectivo de la familia de las JAK (Janus cinasa). En ensayos enzimáticos, tofacitinib inhibe JAK1, JAK2, JAK3 y, en menor medida, TyK2. Por el contrario, tofacitinib tiene un alto grado de selectividad frente a otras quinasas en el genoma humano.

En las células humanas, tofacitinib inhibe preferentemente las señales de transducción activadas por receptores de citoquinas heterodiméricos que se unen a JAK3 y/o JAK1, con una selectividad funcional superior a la de los receptores de citoquinas que activan señales de transducción a través de pares de JAK2.

La inhibición de JAK1 y JAK3 por tofacitinib atenúa las señales de transducción activadas por las interleucinas (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15 y -21) y los interferones de tipo I y II, lo que da lugar a la modulación de la respuesta inmune e inflamatoria (EMA, 2017).

El tratamiento con tofacitinib ha demostrado mayor eficacia que el tratamiento con metotrexato en monoterapia, mejorando las tasas de respuesta (ACR 20, ACR 50 y ACR 70), el porcentaje de pacientes con baja actividad o remisión de enfermedad (DAS 28), y reduciendo la progresión del daño estructural. (GUIPCAR , 2018) (Lee, 2014) (Strand, 2016).

- Baricitinib

Es un inhibidor selectivo y reversible de Janus quinasa (JAK) 1 y JAK2. En ensayos con enzimas aisladas, baricitinib inhibió las actividades de JAK1, JAK2, tirosina quinasa 2 y JAK3 con valores de IC50 de 5,9, 5,7, 53 y > 400 nM, respectivamente.

Las JAKs son enzimas que transducen las señales intracelulares de los receptores de la superficie celular para una serie de citocinas y factores de crecimiento implicados en la hematopoyesis, la inflamación y la función inmune. Dentro de la ruta de señalización intracelular, las JAK fosforilan y activan transductores de señal y activadores de transcripción (STAT por sus siglas en inglés), que activan la expresión génica dentro de la célula.

Baricitinib modula estas vías de señalización al inhibir parcialmente la actividad enzimática JAK1 y JAK2, reduciendo así la fosforilación y la activación de STAT (EMA, 2017).

En pacientes con artritis reumatoide que no han respondido al metotrexato el uso de Baricitinib incrementa la tasa de respuesta ACR20 y también el

cambio medio DAS28-CRP cuando se compara con adalimumab a 3 meses (GUIPCAR , 2018) (Taylor. P., 2017). Además, cuando se usa como monoterapia, tiene mayor eficacia que el tratamiento con metotrexato en monoterapia, mejorando las tasas de respuesta (GUIPCAR , 2018).

- Upadacitinib

Es un inhibidor selectivo y reversible de las Janus quinasas (JAK). Son enzimas intracelulares que transmiten las señales de las citoquinas o de los factores de crecimiento implicados en una amplia variedad de procesos celulares, incluyendo las respuestas inflamatorias, la hematopoyesis y el control inmunitario. En ensayos celulares en seres humanos, upadacitinib inhibe preferentemente la transmisión de señales mediante JAK1 o JAK1/3 con selectividad funcional sobre los receptores de citoquinas que transmiten las señales a través de pares de JAK2. (Vademecum, 2023) Upadacitinib está indicado para el tratamiento de la AR activa de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido adecuadamente, o que son intolerantes a uno o más FARME. Se puede administrar upadacitinib en monoterapia o en combinación con MTX (España, 2020)

- Sarilumab

Es un anticuerpo monoclonal humano (subtipo IgG1) que se une específicamente a los receptores IL-6 (IL-6R α) tanto solubles como unidos a membrana, e inhibe la transmisión de señales mediadas por IL-6 lo que implica a la glicoproteína 130 transductora de señales (gp130), de distribución ubicua y al transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT-3).

Sarilumab en ensayos funcionales en células humanas, pudo bloquear la vía de señalización de IL-6, medida como inhibición de STAT-3, solo en presencia de IL-6.

IL-6 es una citoquina pleotrópica que estimula diversas respuestas celulares como la proliferación, diferenciación, supervivencia y apoptosis y que puede

activar los hepatocitos para liberar proteínas de la fase aguda, incluidas la proteína C-reactiva (PCR) y el amiloide A sérico. Se observan niveles elevados de IL-6 en el líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoide y desempeñan un papel importante tanto en la inflamación patológica como en la destrucción articular, ambas manifestaciones características de la AR. IL-6 forma parte de diversos procesos fisiológicos tales como la migración y activación de linfocitos T, linfocitos B, monocitos y osteoclastos, lo que lleva a una inflamación sistémica, inflamación sinovial y erosión del hueso en pacientes con AR.

La actividad de sarilumab en la reducción de la inflamación se asocia a cambios analíticos, como la disminución del recuento absoluto de neutrófilos (RAN) y el aumento de lípidos (EMA, 2017).

- Secukinumab

Es un anticuerpo de tipo IgG1/k monoclonal, íntegramente humano, que se une selectivamente y neutraliza una citoquina proinflamatoria, la interleuquina 17A (IL-17A). Secukinumab actúa dirigiéndose a IL-17A e inhibe su interacción con el receptor de IL-17, que se encuentra en varios tipos de células, incluidos los queratinocitos. Como resultado, secukinumab inhibe la liberación de citoquinas proinflamatorias, de quimioquinas y de mediadores del daño tisular, y reduce los efectos mediados por la IL-17A, que participan en la enfermedad autoinmunitaria e inflamatoria. A la piel llegan concentraciones clínicamente importantes de secukinumab y reducen los marcadores inflamatorios locales. Como consecuencia directa, el tratamiento con secukinumab reduce el eritema, la induración y la descamación presentes en las lesiones de la psoriasis en placas.

IL-17A es una citoquina natural que participa en reacciones inmunitarias e inflamatorias normales. IL-17A desempeña una función clave en la patogenia de la psoriasis en placas, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante y se encuentra concentrada en la piel lesionada, a diferencia de la piel no lesionada de los pacientes con psoriasis en placas y en el tejido sinovial de

los pacientes con artritis psoriásica. La frecuencia de células productoras de IL-17, también fue significativamente superior en la médula ósea subcondral de las articulaciones facetarias de pacientes con espondilitis anquilosante (EMA, 2017).

- **Sirukumab**

SRK es un anticuerpo monoclonal anti-IL-6 humano actualmente en evaluación en estudios de Fase II / III en pacientes con AR. IL-6 es una pequeña glicoproteína secretada (~ 25 kD) compuesta de 184 aminoácidos y caracterizada por una estructura de haz de cuatro hélices. Es producido por varios tipos de células, incluidos los leucocitos (linfocitos T y B, monocitos, macrófagos), fibroblastos, osteoblastos, queratinocitos, células endoteliales, células mesangiales, adipocitos, miocitos esqueléticos, cardiomiocitos, células cerebrales (astroglías, microglías, neuronas), y algunas células tumorales en respuesta a diversos estímulos, como el lipopolisacárido y otros productos bacterianos, virus, citocinas (TNF- α , IL-1, factor de crecimiento transformante [TGF] - β), trifosfato de adenosina, parathormona, vitamina D3, homocisteína y angiotensina II (PE Lazzerini, 2016).

Hay pruebas de que en la AR algunos pacientes pueden responder a un inhibidor del TNF pero no a otro. El uso de fármacos biológicos no anti-TNF (rituximab, abatacept o tocilizumab) en pacientes con AR tras fallo a un primer anti-TNF es más eficaz que el uso de un segundo anti-TNF. (GUIPCAR , 2018).

PROBLEMÁTICA DE LOS TRATAMIENTOS.

Existe una acumulación rápida de evidencia y nuevas terapias, por lo que el desarrollo de una guía era necesario. El American College of Rheumatology (ACR) publicó una guía para AR en el año 2019. Dicha guía aborda 6 temas principales, los cuales son:

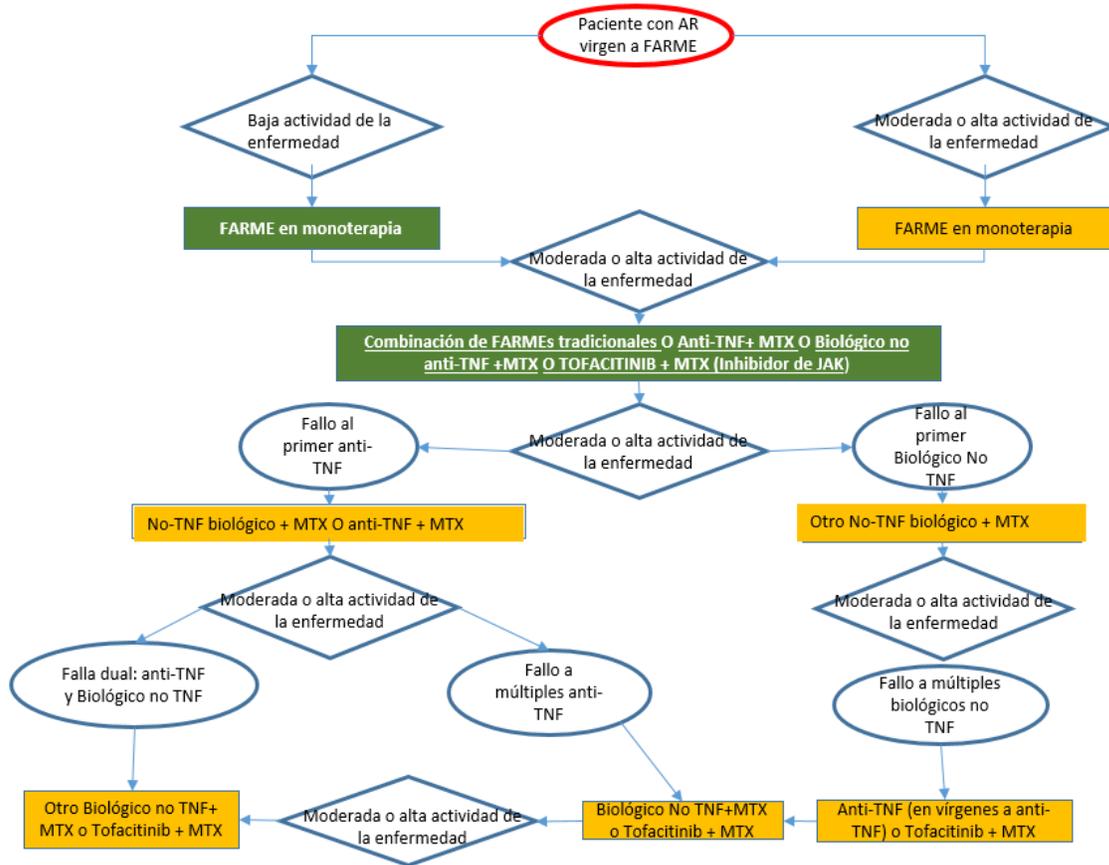
- Uso de FARMES tradicionales, biológicos y tofacitinib.

- Uso de glucocorticoides.
- Uso de productos biológicos y FARMES en poblaciones de alto riesgo.
- Uso de vacunas en pacientes que comienzan/reciben FARMES o productos biológicos.
- Detección de tuberculosis.
- Monitoreo de laboratorio para los FARMES tradicionales

2.3. Guías de práctica clínica y esquema de tratamiento

En la Ilustración 1 se presenta el esquema de tratamiento de los pacientes con AR según el colegio americano de reumatología, autoridad académica mundial en temas de AR. Cabe resaltar que guías de práctica clínica locales se inspiran en este consenso, así como la medición de los resultados en salud de la AR a nivel mundial contempla los criterios de esta asociación (IMSS, 2010).

Figura 1 Esquema de tratamiento de la AR según el Colegio Americano de Reumatología (ACR por sus siglas en inglés) (ACR, 2016)



Fuente: Extracto tomado de la guía para el tratamiento de la AR del colegio americano de reumatología (Singh, 2016). Los cuadros verdes () ■ significan un alto nivel de recomendación, los cuadros amarillos () ■ representan una recomendación condicionada. Por otra parte los círculos () ○ son los estadios de la enfermedad, y los rombos () ◇ representa la actividad de la enfermedad.

2.4. Estudio de efectividad comparada

Los estudios de efectividad comparada son investigaciones secundarias de tipo clínicas-epidemiológicas que se desarrollan a través de metodologías sistemáticas y que permiten determinar el tamaño del efecto clínico de una intervención en salud en el individuo y compararlo con las alternativas actualmente utilizadas. Estos estudios son herramientas para soportar la toma de decisiones en los sistemas de

salud de tipo público y privado. Por otra parte, estos estudios permiten a los clínicos y a los pacientes saber si el beneficio que se proporcionará es superior al riesgo que se asume al prescribir/recibir un tratamiento (Carcas, 2010).

La colaboración Cochrane, ha desarrollado una metodología para el diseño y ejecución de estudios de efectividad comparada a través de la realización de revisiones sistemáticas con la combinación y comparación de resultados a través de la técnica de metaanálisis (de ser posible) (Higgins, 2019). Cabe resaltar que en la pirámide de jerarquía de la evidencia clínica, este tipo de estudios son los que cuentan con una mayor robustez científica.

2.5. Metaanálisis basado en modelos (MBMA)

Los MBMA son una herramienta esencial en la epidemiología clínica para sintetizar y analizar los resultados de múltiples estudios independientes que evalúan una misma pregunta de investigación. A diferencia de los metaanálisis tradicionales de tipo puramente frecuentista de estructura de espejo, que se centran en la combinación de datos observacionales o ensayos clínicos, MBMA se enfocan en la integración de resultados de modelos matemáticos o simulaciones computacionales. Estos modelos pueden abarcar desde modelos de regresión hasta modelos de simulación de eventos discretos, y su uso en metaanálisis aporta una dimensión adicional a la evaluación de la evidencia científica en epidemiología clínica.

En cuanto a su relación con las ciencias de la salud, en términos generales se pueden 5 aspectos de convergencias donde pueden ser aplicados.

- Integración de Diferentes Fuentes de Datos: en epidemiología clínica, es común que los datos disponibles sean heterogéneos en términos de población, diseño del estudio y resultados. MBMA permiten la integración

de diversos tipos de estudios y datos, lo que puede aumentar el tamaño de la muestra y la precisión de las estimaciones.

- Exploración de Escenarios y Sensibilidad: los modelos en epidemiología permiten simular diferentes escenarios, manipular variables y evaluar la sensibilidad de los resultados a distintos supuestos. Los MBMA pueden incorporar esta flexibilidad para analizar cómo los resultados varían en función de diferentes contextos, lo que proporciona una comprensión más completa de los resultados.
- Rellenar Brechas en la Evidencia Empírica: en situaciones donde los estudios observacionales o los ensayos clínicos no son factibles o no proporcionan evidencia suficiente, MBMA pueden ayudar a llenar las lagunas en el conocimiento, brindando estimaciones y predicciones útiles.
- Incorporación de Incertidumbre: los modelos en epidemiología clínica a menudo incorporan incertidumbre en sus estimaciones. Los MBMA pueden capturar esta incertidumbre y proporcionar intervalos de confianza o intervalos de predicción para las estimaciones agregadas, lo que mejora la interpretación de los resultados.
- Apoyo a la Toma de Decisiones en Salud Pública: los MBMA pueden proporcionar información crucial para la toma de decisiones en políticas de salud pública. Al considerar múltiples fuentes de evidencia y simular diferentes escenarios, los responsables de la toma de decisiones pueden tener una visión más informada de los posibles resultados de sus elecciones.

No obstante lo anterior, en la actualidad los MBMA están ganando relevancia y se han diseminado ampliamente en el campo del desarrollo farmacéutico de nuevos fármacos. Esto debido a que la inversión material e intelectual para el desarrollo de nuevas moléculas por parte de la industria farmacéutica es alto y creciente mientras que el número de estas alternativas, que presentan un verdadero beneficio clínico adicional, son limitadas. Asimismo, la administración de medicamentos y alimentos de la unión americana (FDA por sus siglas en inglés) considera el desarrollo de nuevos fármacos basado en modelos (fármaco-estadísticos) como una manera de

optimizar la producción académica, disminuir los costos en desarrollo de nuevas moléculas y robustecer la toma de decisiones en salud. (Demin, 2012)

Igualmente, dado que la efectividad de las moléculas de interés a nivel estudios clínicos se pueden encontrar reportados en la literatura científica a varios puntos de corte en el tiempo, esta información se puede combinar y comparar a través de un MBMA (Mandema, 2011) a un bajo costo.

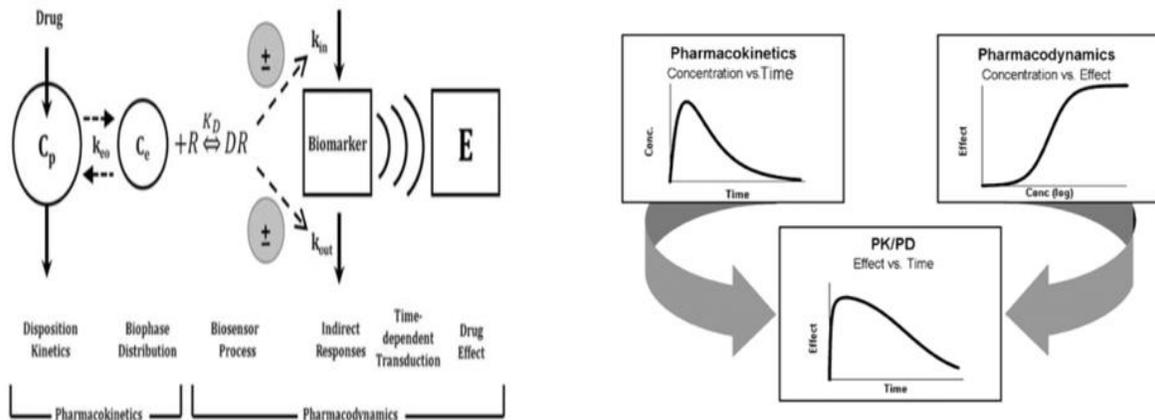
Por otra parte, a la técnica estadística que recoge una cantidad determinada de datos de estudios clínicos individuales y los combina con el fin de integrar los resultados se le conoce como metaanálisis. En este sentido los metaanálisis pueden basarse en datos a nivel de pacientes individuales (DNP) o datos agregados (DA), como la respuesta media o el efecto del tratamiento. Si bien los metaanálisis de DNP se consideran el estándar de oro, habitualmente se pueden encontrar con mayor frecuencia aquellos que se realizan con DA debido a la accesibilidad limitada a los DNP. (Ahn & French, 2010)

Los MBMA se basan en metaanálisis tradicionales y meta-regresiones mediante la incorporación de modelos paramétricos para describir, por ejemplo, las relaciones dosis-respuesta y los efectos del tiempo (según la comprensión de la farmacocinética y la farmacodinámica) a través de modelos matemáticos que generalmente no obedecen a una estructura lineal. (Ahn & French, 2010)

Dado lo anterior, con el objetivo de realizar evaluaciones de efectividad comparada completas los MBMA han sido propuestos como una metodología que permite incorporar toda la información clínica disponible en la literatura como datos agregados e inclusive los modelos farmacológicos PK/PD (farmacocinéticos y farmacodinámicos) de alternativas terapéuticas para realizar una comparación de eficacia y seguridad. (Boucher M. , 2016).

En la ilustración 2. Se presentan esquematizados los modelos de tipo PK/PD. Mismos que serían entradas del MBMA en ausencia de estudios clínicos.

Figura 2 Esquema simple de un modelo PK/PD



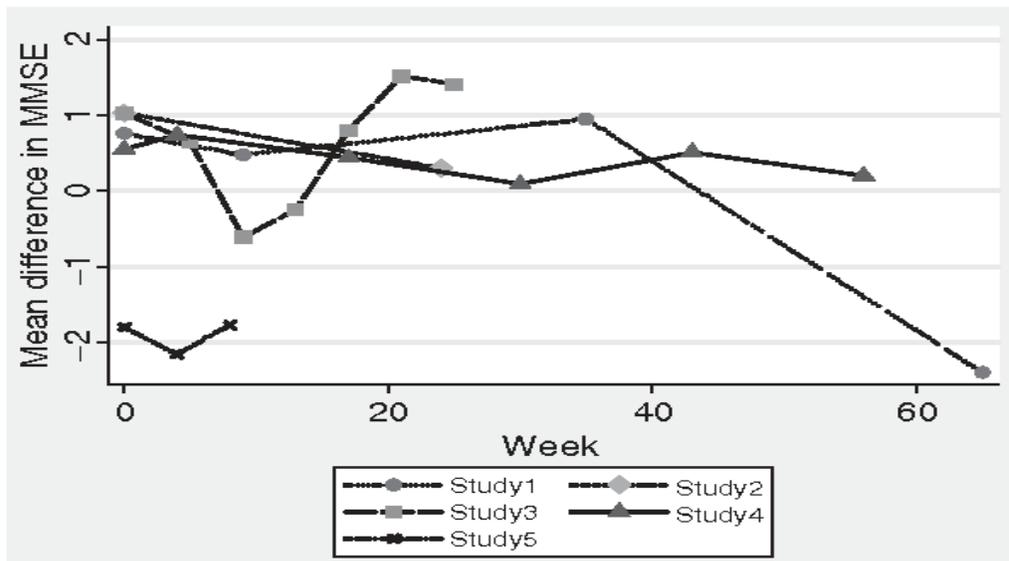
Esquema publicado por Derendorf y Meibohm en la revisión “Modelaje de farmacocinética/farmacodinamia (PK/PD), Relaciones: conceptos y perspectivas” (Derendorf, 1999)

Como se mencionó anteriormente los MBMA están cobrando mucha importancia a nivel de la industria farmacéutica para tomar la decisión de continuar o no el desarrollo de un producto, asimismo en el campo de las instituciones de salud permiten sustentar la inclusión a un cuadro básico de medicamentos.

Cabe resaltar que con la expresión “modelo” se hace referencia a una ecuación que describe el comportamiento de variables dependientes tales como la eficacia/efectividad y/o seguridad en función de variables independientes como el tiempo y/o la dosis para las alternativas en evaluación. Asimismo, Estos modelos matemáticos son aproximaciones bayesianas o frecuentistas que estiman los valores observados en los estudios clínicos (Demin, 2012).

Un claro ejemplo del tipo de manejo de datos en los metaanálisis longitudinales y/o basados en modelos, se ve en la publicación de Jones y colaboradores (Ashley P Jones, 2009) en donde se grafican los efectos para una población con las mismas características sometida a una misma intervención en función del tiempo (ilustración 3).

Figura 3 Esquema simple de un metaanálisis longitudinal tipo MBMA



En la figura 3 [tomada de (Demin, 2012)], se puede apreciar la necesidad de ajustar las curvas para describir el comportamiento de las variables mediante una ecuación. Este proceso se puede hacer por diferentes tipos de regresiones matemáticas, justo a este análisis se le atribuye el nombre metaanálisis longitudinal.

La diferencia entre un MBMA y un metaanálisis convencional es que en los MBMA se usan modelos de efectos mixtos (lineales o no lineales) para describir el comportamiento den el tiempo de la relación causa-efecto que tienen la variable dependiente (respuesta clínica) con respecto la variable independiente (intervención clínica) controlando por definición de las co-variables que pueden afectar dicha relación (Demin, 2012).

En resumen, los MBMA representan una valiosa herramienta en la epidemiología clínica al permitir la síntesis de resultados de modelos matemáticos y simulaciones computacionales. Su capacidad para integrar datos heterogéneos, explorar escenarios y evaluar la incertidumbre los convierte en una contribución esencial para la generación de evidencia sólida y la toma de decisiones informadas en el ámbito de la salud.

Tipos de modelos matemáticos usados en los MBMA

En el contexto de los MBMA para evaluar la eficacia de fármacos, se emplean diversos tipos de modelos matemáticos para describir y sintetizar los resultados de estudios clínicos y observacionales. Estos modelos permiten una mejor comprensión de cómo varía la eficacia de los fármacos en diferentes condiciones y poblaciones. Dos categorías fundamentales de modelos matemáticos que se utilizan en MBMA son los modelos lineales y los modelos no lineales.

Modelos Lineales: Los modelos lineales son ampliamente utilizados en MBMA debido a su simplicidad y facilidad de interpretación. Estos modelos se basan en la premisa de que la relación entre las variables se puede expresar mediante una combinación lineal de parámetros. En el contexto de la eficacia de fármacos, los modelos lineales pueden emplearse para resumir los resultados de múltiples estudios y estimar una medida de efecto global. Algunos ejemplos de modelos lineales incluyen:

Modelo de Efectos Fijos:

Supone que todos los estudios incluidos en el análisis comparten el mismo efecto verdadero. Cualquier variabilidad observada se atribuye únicamente a factores aleatorios, como el error de muestreo. La estimación global del efecto se calcula ponderando los resultados de cada estudio por su inversa de la varianza. Matemáticamente, el modelo de efectos fijos se puede expresar como: (Borenstein, 2011).

$$Y_i = \theta + \epsilon_i$$

Donde:

- Y_i es el resultado del estudio i .
- θ es el efecto verdadero común a todos los estudios.
- ϵ_i es el término de error aleatorio del estudio i .
- En este modelo, se asume que ϵ_i sigue una distribución normal con media cero y una varianza constante.

Modelo de Efectos Aleatorios:

El modelo de efectos aleatorios reconoce que los estudios pueden tener efectos verdaderos diferentes debido a la variabilidad inherente entre ellos. En este modelo, tanto la variabilidad aleatoria como la variabilidad entre estudios se tienen en cuenta al calcular las estimaciones globales. La estimación del efecto global combina la media de los efectos observados en los estudios con la variabilidad entre los efectos verdaderos. Matemáticamente, el modelo de efectos aleatorios se puede expresar como: (Borenstein, 2011)

$$T_i = \theta_i + \varepsilon_i = \mu + \zeta_i + \varepsilon_i$$

Donde:

- T_i : Es el efecto reportado por el estudio "x".
- θ_i : Es el efecto verdadero determinado para el estudio "x"
- μ : Es efecto verdadero ponderado de todos los estudios.
- ζ_i : Es El error entre estudios
- ε_i : Es el error intra-estudio

Modelos no lineales

Los modelos matemáticos no lineales son herramientas esenciales en los MBMA para evaluar la eficacia de fármacos, especialmente cuando la relación entre las variables no sigue una relación lineal. Estos modelos permiten capturar patrones más complejos y relaciones no proporcionales en los datos, lo que puede ser crucial para una representación más precisa y detallada de los resultados de diferentes estudios clínicos u observacionales. Los modelos no lineales se caracterizan por 4 factores, como se muestra a continuación:

Características de los Modelos Matemáticos No Lineales:

Flexibilidad: Los modelos no lineales son altamente flexibles y pueden acomodar relaciones más complejas entre las variables. Esto es especialmente útil cuando se trata de describir respuestas dosis-respuesta o relaciones no lineales entre la eficacia del fármaco y otras variables.

Formas de Curva Variadas: Estos modelos pueden representar una amplia variedad de formas de curvas, como sigmoidales, logísticas, exponenciales y más. Esto es esencial para capturar patrones de respuesta que no se ajustan a una relación lineal simple.

Parámetros Interpretables: Aunque los modelos no lineales pueden involucrar ecuaciones más complejas, los parámetros aún pueden tener interpretaciones biológicas o clínicas relevantes. Estos parámetros pueden proporcionar información sobre la dosis óptima, la máxima eficacia alcanzable y otros aspectos importantes de la eficacia del fármaco.

Captura de Respuestas Específicas: Los modelos no lineales son ideales para capturar respuestas específicas, como efectos de saturación en los que una dosis más alta no conduce a una mayor eficacia, o efectos limitados en los que la eficacia tiene un tope.

Modelos no lineales comúnmente usados en MBMA

Modelo de Hill: Utilizado para describir respuestas dosis-respuesta sigmoidales. El modelo de Hill incorpora parámetros que representan la pendiente de la curva y la concentración en la que se alcanza la mitad de la respuesta máxima.

$$E = E_{max} \frac{D^n}{D_{50}^n + D^n}$$

Donde:

- E es la eficacia.
- Emax es la eficacia máxima alcanzable.
- D es la dosis del fármaco.
- D_{50} es la dosis que produce la mitad de la eficacia máxima.
- n es el parámetro de Hill que controla la pendiente de la curva.

Modelo Logístico: Similar al modelo de Hill, el modelo logístico es útil para representar relaciones dosis-respuesta en forma de S. Puede capturar tanto efectos de saturación como respuestas limitadas.

Modelo de Emax: Utilizado para describir respuestas máximas alcanzables por el fármaco. Este modelo puede ser útil cuando se busca determinar la dosis óptima que maximiza la eficacia. Cabe resaltar que este modelo sigue una estructura similar al modelo de Hill

La elección entre modelos lineales y no lineales en un MBMA dependerá de la naturaleza de los datos y la relación entre la eficacia del fármaco y otras variables. En algunos casos, una combinación de ambos tipos de modelos puede proporcionar una comprensión más completa y precisa de los resultados. En última instancia, los

modelos matemáticos en MBMA permiten una integración significativa de la información de diferentes estudios para estimar de manera más precisa la eficacia de los fármacos en diversas condiciones y poblaciones.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La AR es una enfermedad con una gran prevalencia en México estimándose alrededor de 1.3 millones de pacientes mayor de edad en 2017 con esta enfermedad. Debido a su naturaleza crónica y de deterioro progresivo, el impacto epidemiológico medido en términos clínicos y económicos es alto y creciente siendo esta una de las patologías con mayor costo para los sistemas de salud a nivel mundial.

La discapacidad y el detrimento en la calidad de vida relacionada con la salud de la AR siguen siendo devastadora para los pacientes que la padecen y para su núcleo familiar.

Por otra parte, a pesar de los grandes avances en investigación básica que han llevado a la generación de nuevas alternativas farmacológicas para el tratamiento de la AR, el porcentaje de pacientes que no logran el objetivo terapéutico continúan siendo alto.

Alrededor de 5 nuevas terapias farmacológicas cuentan o están en fase de aprobación por agencias regulatorias a nivel mundial para ser comercializadas como tratamiento de la AR en pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF (los anti-TNF son la terapia de elección en pacientes que requieren un agente modificador de la enfermedad), presentándose como el futuro en el tratamiento de rescate para esta población.

A la fecha, no se encontraron estudios de efectividad comparada de tipo longitudinales que incluyan todas las alternativas farmacológicas para el tratamiento de la AR con respuesta inadecuada a anti-TNF incluyendo las terapias nuevas y las

establecidas en esta indicación. Por lo que la toma de decisiones para esta enfermedad crónica se lleva a cabo con datos a 3 y 6 meses provenientes de los estudios clínicos pivótales (conducidos por las casas comerciales para obtener la autorización de comercialización) .

De acuerdo con lo anterior, el presente protocolo pretende realizar un estudio de efectividad comparada de tipo longitudinal de todas las terapias autorizadas para el tratamiento de la AR en pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF mediante una revisión sistemática completa de la literatura científica, el desarrollo de modelos (modelos de efectos mixtos) que describan la efectividad de las terapias en el tiempo y la combinación de los resultados a través de la técnica de MBMA.

4. JUSTIFICACIÓN

La AR es una enfermedad que devasta a quien la padece e impacta negativamente su calidad de vida relacionada con la salud, actualmente la padece alrededor del 1% de la población mundial y en México se estima que al menos 1.3 millones de pacientes adultos padecen cualquier tipo de AR.

Por otra parte, día con día se invierten grandes recursos en investigación básica para lograr terapias más efectivas contra la AR, no obstante esto, no se logra reducir las altas cifras de pacientes con falla terapéutica y/o que no logran el objetivo clínico buscado.

El fenómeno de falla terapéutica en este tipo de enfermedades se traduce en un impacto epidemiológico de gran alcance y que consume una alta cantidad de recursos económicos para la sociedad y los sistemas de salud.

Aunado a lo anterior, existen presiones crecientes a los sistemas de salud pública en México y en el mundo para generar evidencia clínica que permita soportar la toma de decisiones en salud en pro de mayores resultados clínicos y humanísticos. Dado que no es suficiente contar con alternativas efectivas, sino que es necesario generar evidencia suficiente para determinar cuál(es) es (son) la(s) terapia(s) más efectiva(s).

De acuerdo con lo anterior, el presente protocolo pretende realizar un estudio de efectividad comparada de todas las terapias autorizadas para el tratamiento de la AR en pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF mediante una revisión sistemática completa de la literatura científica, el desarrollo de modelos matemáticos no lineales de efectos mixtos (con datos a nivel estudio clínicos) y la combinación y comparación de los resultados a través de la técnica de MBMA.

Estos resultados permitirán determinar la efectividad relativa en función del tiempo de las intervenciones utilizadas en el tratamiento de la AR a nivel mundial.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN E HIPÓTESIS

Pregunta de investigación

¿Cuál es la terapia farmacológica (mecanismo de acción) más efectiva en el tratamiento de la AR en pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF en términos de ACR50 y/o remisión medida como un puntaje menor a 2.4 de DAS28 desde una perspectiva longitudinal?

Hipótesis de la investigación

No existe evidencia estadísticamente significativa entre las terapias farmacológicas (mecanismos de acción) utilizadas para el tratamiento de la AR en pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF en términos de ACR50 y/o remisión medida como un puntaje menor a 2.4 de DAS28 desde una perspectiva longitudinal

Hipótesis estadística

No existe diferencia estadísticamente significativa entre las alternativas aprobadas y/o en aprobación para el tratamiento de la AR en pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF, en términos de efectividad medida como la proporción de pacientes que logran el ACR50.

6. OBJETIVOS

6.1. Objetivo General

Desarrollar un estudio de efectividad comparada que permita comparar la efectividad clínica de todas las alternativas farmacológicas aprobadas y/o en aprobación para el tratamiento de la AR en pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF a través de la técnica de MBMA.

6.2. Objetivos Específicos

- Realizar una revisión sistemática de la literatura para recuperar la evidencia clínica publicada de las alternativas en evaluación para el tratamiento de la AR (en pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF).
-
- Realizar un análisis exploratorio de los datos recuperados en la revisión sistemática para plantear el problema en términos matemáticos.
- Sintetizar la información proveniente de la revisión sistemática a través de modelos de efectos mixtos que describan la eficacia y seguridad de las alternativas evaluadas.
- Realizar la comparación estadística a través de la técnica de metaanálisis metaanálisis usando la metodología que más se adecue a la evidencia clínica disponible.
- Integrar el abordaje matemático a la investigación secundaria en epidemiología clínica.

7. IDENTIFICACIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Tabla 3 Resumen de la operacionalización de las variables consideradas en el estudio

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensiones	Indicadores	Escala	Valor final
Efectividad ACR50 (IMSS, 2010)	Es la capacidad que tiene una terapia farmacológica en lograr la mejoría clínica del paciente usando como referencia los criterios del ACR en un paciente con respuesta inadecuada a anti-TNF.	Es la proporción de pacientes que logran el 50% de los criterios ACR: 1. Rigidez matutina ausente o no superior a 15 minutos 2. Ausencia de cansancio 3. Ausencia de dolor articular en la anamnesis 4. Ausencia de dolor articular a la presión 5. Ausencia de tumefacción sinovial y tenosinovial 6. Velocidad de sedimentación normal < 30mm en mujeres y 20mm en varones.	Efectivo	Porcentaje de criterios ACR logrados	Dicotómica	Efectivo: Si No efectivo: No
			No efectivo			Efectivo: Si No efectivo: No
Efectividad DAS28** (IMSS, 2010) (Belmonte, 2008)	Es un índice compuesto de actividad, basado en el conteo de 28 articulaciones.	El DAS28 valora de forma asimétrica los cuatro componentes que lo forman. La fórmula matemática de la que se deriva este índice es: $DAS28=0,56 \times NAD + 0,28 \times NAT + 0,7 \times \ln(VSG) + 0,014 \times GH$ donde NAD es el recuento de dolor en 28 articulaciones, NAT es el recuento de tumefacciones en las mismas 28 articulaciones, $\ln(VSG)$ es el logaritmo neperiano de la velocidad de sedimentación globular y GH (global health) es la valoración del estado de salud y la actividad de la enfermedad estimados por el propio paciente en una escala visual de 100mm, en la que los valores más altos significan mayor actividad o peor estado de salud.	Remisión	Valor arrojado por el cuestionario en la escala DAS28	Continua	<2,4
			Actividad baja			<3,6
			Actividad moderada			3,6< DAS28 <5,5
			Actividad alta			>5,5

Tabla 3 Resumen de la operacionalización de las variables consideradas en el estudio (*continuación*)

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensiones	Indicadores	Escala	Valor final
Seguridad Evento adverso serio	Es la capacidad que tiene una terapia farmacológica en producir un evento adverso que provoque la discontinuación de dicha intervención y/o la necesidad de una intervención adicional.	Es la proporción de pacientes que debido un evento adverso producido por la terapia farmacológica deben abandonar el tratamiento anti-AR o requieren tratamiento para dicho evento adverso	Serio	Numero de eventos adversos que provocan el abandono a la terapia por parte del paciente y (o) necesidad de una intervención adicional.	Dicotómica	Serio: No serio:
			No Serio	Numero de eventos adversos que provocan el abandono a la terapia por parte del paciente y (o) necesidad de una intervención adicional.		Serio: No serio:

8. METODOLOGÍA

Diseño de la investigación

En términos de diseño, el presente estudio es una evaluación de efectividad comparada considerada como investigación secundaria y/o de resumen.

Este tipo de estudios se realizará mediante una revisión sistemática de la literatura y la combinación estadística de los resultados a través de MBMA.

Estrategia metodológica

Cabe resaltar que el desarrollo de la presente investigación está planeada para llevarse a cabo en 8 etapas metodológicas concatenadas que obedecen a un proceso de recuperación, combinación y comparación de la evidencia clínica publicada, a continuación se detallan dichas fases:

8.1. Revisión de la literatura para determinar el estado del arte de las publicaciones de efectividad comparada en AR (en pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF):

Se realizará una revisión narrativa de la literatura epidemiológica escrita en inglés y español a nivel mundial para determinar el estado del arte de los estudios de investigación de los resultados en el tratamiento de la AR en pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF.

8.2. Revisión sistemática de la literatura para recuperar la evidencia clínica publicada de las alternativas en evaluación para el tratamiento de la en AR (en pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF):

Se realizó una revisión sistemática de la literatura médica científica completa siguiendo la metodología COCHRANE (Higgins, 2019) para recuperar toda la evidencia científica expresada en ensayos clínicos controlados, estudios de cohorte de uno o múltiples brazos de tratamiento que permita determinar la efectividad de las terapias en evaluación en todas sus dosis y combinaciones reportadas para el tratamiento de la en AR (en pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF). A continuación, se detalla la metodología seguida en la RSL:

8.2.1. Criterios para la inclusión de estudios en la revisión

a) Tipos de estudios

La presente revisión contemplará estudios metodológicamente de la parte alta de la pirámide de evidencia clínica, asimismo la selección del tipo de estudios incluidos responde al principio de comparabilidad a través de técnica de metaanálisis. A continuación se detallan los diseños de ensayos clínicos aceptados:

- Ensayos clínicos controlados y aleatorizados en fase II
- Ensayos clínicos controlados y aleatorizados en fase III de desarrollo.

Estos tipos de estudios determinan causa efecto y/o asociación (este último para el caso de las cohortes) bajo la misma direccionalidad, ambos son de tipo analíticos y buscan determinar el efecto de un tratamiento sobre la progresión de una enfermedad en una población expuesta a dicha variable.

Tipos de diseños no incluidos:

- Ensayos cruzados: serán excluidos aquellos estudios que no definen el periodo de “lavado” y/o de “cambio” de tratamiento para evitar una falsa interpretación del efecto.
- Estudios transversales: no serán incluidos los estudios que tengan mediciones a un solo punto en el tiempo debido a que estos son sólo de tipo descriptivos.
- Estudios de casos y controles: por su direccionalidad no serán incluidos los estudios de casos y controles
- Estudios retrolectivos y/o ambispectivos; para evitar sesgos en el tiempo no se considerarán los estudios retrolectivos y/o ambispectivos.

b) Tipos de participantes

Pacientes mayores de 18 años con artritis reumatoide (AR) de moderada a severa con respuesta inadecuada al menos a un FARME anti-TNF.

c) Tipos de intervención

La presente revisión contempla la comparación directa e indirecta entre las alternativas actualmente usadas en la clínica para el tratamiento de la AR en pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF en como terapias experimentales vs las terapias que están siendo desarrolladas y cuentan con evidencia para dicha indicación a nivel mundial. A continuación se clasifican dichas alternativas terapéuticas:

Intervenciones experimentales:

- JAK STAT (Inhibidores de Jak Cinasas)
 - Tofacitinib
 - Baricitinib
 - Upadacitinib

Intervenciones comparativas:

- Inhibidores IL-6
 - Sarilumab
 - Tocilizumab
 - Sirukumab

Anti CD80/CD86

Abatacept

d) Tipos de desenlaces clínicos:

Con el propósito de conocer la forma en como ha sido medida la eficacia de los medicamentos en la AR, la presente revisión no considera los desenlaces clínicos como un criterio de elegibilidad. No obstante con base en lo reportado por la literatura, a continuación se presentan la clasificación *a priori* de los resultados en salud.

Desenlaces clínicos primarios

- a. ACR50: consiste en la mejoría clínica de al menos el 50% de los criterios de diagnóstico del ACR.
- b. ACR70: consiste en la mejoría clínica de al menos el 50% de los criterios de diagnóstico del ACR.
- c. Remisión de la enfermedad definida como un valor de DAS < 1.6 o DAS28 < 2.6.

Las variables se definen en la sección 7.

8.2.2. Búsquedas electrónicas

La búsqueda sistemática electrónica se condujo en diversos motores de búsqueda electrónica:

- a) PubMed, el motor de búsqueda de libre acceso a la base de datos de MEDLINE de citas y resúmenes de artículos de investigación biomédica, ya que es una de las bases de datos más completas con alrededor de 4800 revistas publicadas en Estados Unidos y en más de 70 países de todo el mundo desde 1966 hasta la actualidad.
- b) LILACs, la base de datos más importante y abarcadora de índice de literatura científica y técnica en Salud de América Latina y de Caribe. Contiene 923 revistas de 27 países que incluyen 768.477 registros entre artículos de los cuales se encuentran 638.843 artículos, 86.164 monografías, 35.863 tesis entre otras.

- c) Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas (CDSR, por sus siglas en inglés) es el principal recurso para revisiones sistemáticas en la atención médica. El CDSR incluye revisiones Cochrane (revisiones sistemáticas) y protocolos para revisiones Cochrane, así como editoriales. El CDSR también tiene suplementos ocasionales.
- d) PROSPERO, es una base de datos internacional (fundada por la universidad de York) de revisiones sistemáticas en salud, asistencia social, bienestar, salud pública, educación, delincuencia, justicia y desarrollo internacional (donde hay un resultado relacionado con la salud) registradas prospectivamente. PROSPERO tiene como objetivo proporcionar una lista exhaustiva de revisiones sistemáticas registradas al inicio para ayudar a evitar la duplicación y reducir la oportunidad de informar sesgos al permitir la comparación de la revisión completa con lo planeado en el protocolo.
- e) Referidos en las referencias de los estudios seleccionados.

Cabe resaltar que no se consideró limitación en las fechas de publicación de los artículos. Así mismo, todas las búsquedas se limitaron a publicaciones en inglés y español.

La revisión contempló los siguientes términos de búsqueda.

Tabla 4 Estrategia de búsqueda

#	Palabras claves
1.	Rheumatoid Arthritis, [MeSH Terms]
2.	Rheumatoid Arthritis, Inflammation [MeSH Terms]
3.	Rheumatoid Arthritis, Swelling [MeSH Terms]
4.	1 OR 2 OR 3
5.	Abatacept OR Orencia
6.	Tocilizumab OR Roactemra
7.	Tofacitinib OR Xeljanz
8.	Baricitinib OR Olumiant OR INCB28050 OR LY3009104
9.	Sarilumab OR Kevzara OR 1189541-98-7
10.	Upadacitinib (Rinvoq)
11.	5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10
12.	Clinical Trial[MeSH Terms]
13.	Randomized Controlled Trial[MeSH Terms]
14.	Randomization[MeSH Terms]
15.	"single blind procedure"
16.	"double blind procedure"
17.	"longitudinal procedure"
18.	"placebo"
19.	"cohort"
20.	(randomised[tiab] OR randomized[tiab]) AND "controlled trial"[tiab]
21.	(randomised[tiab] OR randomized[tiab]) AND "controlled trials"[tiab]
22.	rct[tiab]
23.	"random allocation"[tiab]
24.	"randomly allocated"[tiab]
25.	"allocated randomly"[tiab]
26.	allocated[tiab] AND random[tiab]
27.	single[tiab] AND blind*[tiab]
28.	double[tiab]) AND blind*[tiab]
29.	(treble[tiab] OR triple[tiab]) AND blind*[tiab]
30.	placebo*[tiab]
31.	Prospective Study[MeSH Terms]
32.	12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31
33.	case study[MeSH Terms]
34.	"case report"[tiab]
35.	"abstract report"[Publication Type] OR letter[Publication Type]
36.	editorial[Publication Type]
37.	case*[tiab] AND series[tiab]
38.	animal[MeSH Terms]
39.	human[MeSH Terms]
40.	40 NOT (39 AND 40)
41.	33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 40
42.	32 NOT 40
43.	4 AND 11 AND 42

En todos los casos donde la información publicada en el artículo fue insuficiente para incluirlo en el metaanálisis porque hubo ausencia de datos, se trató de vía correo electrónico (en inglés si el autor principal era de habla anglosajona o en español si es el caso) al autor de correspondencia solicitando los datos faltantes y proveyéndose una explicación del uso que se le dará a dichos datos. Asimismo en todo momento se respetaron los derechos de autor de las publicaciones mediante la debida referencia en el reporte.

Por otra parte, en el caso que los los autores contactados, no respondieron en un plazo de 3 meses se excluyó el estudio del metaanálisis.

De los estudios recuperados se realizó una búsqueda sobre la bibliografía referida por cada uno de ellos.

8.2.3. Otras Fuentes de búsqueda

Con el propósito de recuperar la literatura gris publicada sobre el asunto en cuestión, se realizó una búsqueda exhaustiva en los archivos de abstracts presentados en el congreso anual del ACR desde el 2010 hasta el 2022. A la fecha de realización del presente protocolo, la liga que contempla todos los congresos es la siguiente:

<https://rheumatology.org/arthritis-rheumatology-journal>

Dado que este tipo de publicaciones puede no contener toda la información necesaria para incluirlo en un metaanálisis. Se consideró contactar a los autores para solicitar los datos faltantes vía correo electrónico con el debido respeto a los derechos de autor y referencia de los mismos. Para este caso la ausencia de respuesta por parte de los autores en un periodo de 3 meses, igual que para los estudios publicados en revistas. Asimismo, la negativa de compartir los datos por parte de los autores será registrado en el reporte y se consideraron como causal de exclusión como en el caso del apartado inmediatamente anterior.

Debido al tipo de moléculas evaluadas, se realizó una búsqueda adicional en los registros de públicos de Clinicaltrial.gov

8.2.4. Selección de los estudios

De acuerdo con la naturaleza del presente protocolo, la selección será realizada por el autor responsable de la ejecución de la misma. No obstante en el caso de no existir la claridad sobre la inclusión o exclusión de algún (os) estudio (s) en particular, se consultó con otro reviso experto en el tema para definir su selección.

8.3. Extracción sistemática de los datos de los estudios recuperados en la revisión sistemática y almacenarlos en una base de datos:

En esta etapa metodológica se realizará un resumen de la evidencia recuperada a través de la extracción sistemática de los datos en forma de base de datos.

8.4.1. Extracción de los datos y análisis

Con el fin de homogeneizar la extracción de los datos y facilitar la comprensión visual de la información existente y la faltante, se generó una base de datos considerando el siguiente formulario de extracción de datos:

Tabla 5 Formato de extracción de los datos usados por estudios recuperados en la revisión de la literatura

Población									
N	Método de reclutamiento de los pacientes	Criterios de selección (inclusión y exclusión)	Definición de AR	Edad promedio (años)	Género:	Características epidemiológicas basales			
Intervención y comparadores									
Intervención (n)	Dosis de la intervención	Comparador 1 (n)	Comparador 2 (n)	Medicamentos concomitantes					
Resultados									
Punto final de eficacia primario					Puntos finales secundarios (incluido en todos los estudios)				
Punto final	Intervención	Comparador 1	Comparador 2	P	Punto final	Intervención	Comparador 1	Comparador 2	P

En la siguiente sección (extracción y manejo de los datos) se detalla la forma como se sintetizaron todos los estudios recuperados en la RSL.

8.4.2. Extracción y manejo de los datos

El manejo y síntesis de los datos se realizará con base en la recomendación del handbook de Cochrane en su apartado 7.3.a. (Higgins, 2019)

Fuente de Datos:

- Identificación del estudio
- Identificación del informe
- Identificación del revisor
- Citas y detalles de contacto

Criterios de Elegibilidad:

- Confirmación de la elegibilidad para la revisión
- Razones de exclusión

Procedimientos y Métodos:

- Diseño del estudio
- Duración total de la investigación
- Proceso de generación de la secuencia
- Procedimientos de ocultación de la asignación
- Consideraciones sobre el cegamiento
- Evaluación de otros posibles sesgos

Población de Estudio:

- Total de participantes
- Criterios de diagnóstico utilizados
- Rango de edad
- Distribución por género

- Localización geográfica de los participantes
- Comorbilidades presentes
- Datos sociodemográficos relevantes
- Etnicidad de los participantes
- Fecha del estudio

Intervenciones:

- Número total de grupos de intervención
- Descripción detallada de cada intervención (proporcionando información suficiente para su replicación, si es posible)

Desenlaces evaluados:

- Descripción de los desenlaces evaluados y su tiempo de medición
- Datos obtenidos directamente y datos informados por los participantes
- Definición de los desenlaces (incluyendo criterios diagnósticos si son relevantes)
- Unidad de medida utilizada para cada desenlace

Resultados del estudio:

- Distribución de los participantes en cada grupo de intervención
- Tamaño de la muestra utilizada
- Información sobre participantes que abandonaron el estudio
- Resumen de datos para cada grupo de intervención (por ejemplo, tablas de 2x2 para datos dicotómicos, medias y desviación estándar para datos continuos)
- Estimación del efecto con intervalo de confianza y valor de p

- Análisis de subgrupos realizados

Información Adicional:

- Fuente de financiamiento del estudio
- Conclusiones clave expresadas por los autores del estudio
- Observaciones adicionales proporcionadas por los autores del estudio
- Referencias a otros estudios relevantes
- Información de contacto para correspondencia adicional
- Comentarios diversos de los autores de la revisión

8.4.3. Medición del efecto de los tratamientos

De acuerdo con el tipo de diseños de estudios al que va dirigido la presente RSL (con direccionalidad causa-efecto) y el tipo de datos (incidencia en una población expuesta a una variable) se determinará el tamaño del efecto clínico a través de una medida directa del riesgo. En este caso será la razón de riesgo relativo “RR”.

8.4.4. Aspectos relacionados con la unidad de análisis

La presente RSL excluirá los estudios por conglomerados y/o de diseño cruzado debido a que se pretende hacer una comparación de las intervenciones en el tiempo considerando las variaciones naturales de dosis, pero no el cambio de tratamiento.

8.4.5. Manejo de datos faltantes

De acuerdo con la información provista por el artículo, los apéndices publicados y/o en su caso los datos enviados por los autores, se estimará si los datos faltantes son “faltantes al azar” o “no faltantes al azar”.

“los datos faltantes al azar” son aquellos que se perdieron por alguna falla de la logística del estudio pero que no pueden ser atribuidos a la condición del paciente y/o evolución de la enfermedad. Mientras que para el caso de los “datos no faltantes

al azar” son aquellos que se pueden atribuir a la esencia misma de la historia natural de la enfermedad.

Para efectos de la presente revisión sistemática, todo dato faltante será considerado como responsabilidad del autor por ocultamiento de información, de esta manera el estudio con este tipo de déficit tendrá una menor percepción de calidad metodológica.

8.5. Análisis exploratorio de los datos recuperados en la revisión sistemática para plantear el problema en términos matemáticos elucidar y estratificar dicha información.

Con los datos extraídos de los estudios clínicos seleccionados, se realizó un análisis descriptivo reportándose tablas resúmenes y gráficas bidimensionales. Adicionalmente se realizó un análisis de ajuste de curva para variables de eficacia. Tomando en cuenta este análisis se propuso el análisis matemático (señalado en la sesión 8.6) que permite determinar y predecir la variable de eficacia en función del tiempo mediante la técnica de metaanálisis.

Asimismo, con base en los datos obtenidos se logró definir la aproximación estadística para estimar el tamaño del efecto de las intervenciones evaluadas.

La definición de los programas y paquetes estadísticos utilizados en el análisis de las variables se definió en el siguiente apartado.

8.6. Síntesis de la información proveniente de la revisión sistemática a través de modelos de efectos mixtos que describan la efectividad de las alternativas evaluadas

86.1. Definición del Modelo Bayesiano

Identificación de las variables relevantes

Se identificaron las variables observadas y los parámetros desconocidos que serían parte del modelo. Las variables observadas fueron los datos clínicos recopilados de

estudios sobre el tratamiento de la Artritis Reumatoide. Los parámetros desconocidos incluyeron efectos de tratamientos y otros parámetros de interés.

Paso 2: Especificar Distribuciones Previas (Priors)

Para cada parámetro desconocido, se definieron distribuciones previas que reflejaban el conocimiento previo y la incertidumbre. Se eligieron distribuciones normales con medias y desviaciones estándar basadas en datos de estudios previos y la opinión de expertos.

Paso 3: Definir Ecuaciones de Probabilidad

Las ecuaciones probabilísticas fueron formuladas para modelar las relaciones entre las variables observadas y los parámetros. Se establecieron ecuaciones que relacionaban la eficacia de los diferentes tratamientos con el tiempo de tratamiento y otros factores clínicos relevantes.

Paso 4: Aplicación del Teorema de Bayes

Se aplicó el teorema de Bayes para actualizar las distribuciones previas con los datos observados. Las distribuciones posteriores se calcularon utilizando las ecuaciones de probabilidad y las distribuciones previas para obtener una mejor estimación de los parámetros.

Teorema de bayes

$$P(\theta | X) = [P(X | \theta) * P(\theta)] / P(X)$$

- **P(θ | X)**: Probabilidad posterior del parámetro θ dada la observación de los datos X. Representa nuestra estimación actualizada sobre θ después de considerar los datos observados.
- **P(X | θ)**: Función de verosimilitud. Probabilidad de observar los datos X dada una hipótesis particular sobre el parámetro θ . Indica cuán probable es obtener los datos observados bajo una determinada suposición sobre θ .
- **P(θ)**: Distribución previa del parámetro θ . Representa nuestra creencia o conocimiento inicial sobre θ antes de observar los nuevos datos X.

- **P(X)**: Probabilidad marginal de los datos observados X. Es una constante de normalización que asegura que la probabilidad total sea igual a 1. Puede calcularse integrando (o sumando) la función de verosimilitud ponderada por la distribución previa para todos los posibles valores de θ . (Stanford University, 2019)

Implementación del Modelo en OpenBUGS

Se implementó el modelo previamente definido mediante el uso del software OpenBUGS. El objetivo principal de esta etapa fue estimar los parámetros del modelo que capturan los efectos de los diferentes mecanismos de acción en el tratamiento de la Artritis Reumatoide. El modelo se configuró y se compiló mediante los siguientes 3 pasos:

- Especificación del Modelo y Variables: Definir las variables observadas, los parámetros desconocidos y sus distribuciones previas. Establecer las ecuaciones de probabilidad que relacionan las variables y los parámetros del modelo.
- Traducción al Lenguaje BUGS: Transformar las ecuaciones de probabilidad y la estructura del modelo en el lenguaje específico de OpenBUGS (utilizando la notación BUGS). Esto implica definir las distribuciones previas y verosimilitudes correspondientes a cada parámetro.
- Configuración de las Cadenas MCMC: Seleccionar el número de iteraciones MCMC, establecer valores iniciales para los parámetros y configurar los algoritmos de muestreo (por ejemplo, el algoritmo Metropolis-Hastings). Definir las cadenas y los tamaños de paso adecuados para el muestreo.

Paso 5: Muestreo por Cadenas de MCMC

Para obtener una estimación aproximada de las distribuciones posteriores de los parámetros, se utilizó el método de Muestreo de Gibbs. El muestreo de Gibbs es una técnica de MCMC que permite generar muestras de las distribuciones posteriores condicionales de los parámetros, uno a la vez.

Cabe mencionar que el método de Muestreo de Gibbs implica iterativamente muestrear un parámetro en función de sus distribuciones posteriores condicionales, manteniendo los otros parámetros fijos en cada paso. Esto se repite para cada parámetro hasta que se obtiene una muestra suficiente. El muestreo de Gibbs es especialmente útil cuando las distribuciones condicionales son conocidas y se pueden muestrear de manera eficiente (Yildirim, 2012)

Paso 6: Evaluar la Convergencia

Después de obtener las muestras mediante el muestreo de Gibbs, se procedió a evaluar la convergencia de las cadenas MCMC. La convergencia es esencial para asegurarnos de que las muestras capturan adecuadamente las características de las distribuciones posteriores.

Asimismo, Se utilizó una combinación de gráficos de diagnóstico y estadísticas para evaluar la convergencia. Los trazados (plots) de trazas y autocorrelaciones de las cadenas proporcionaron información visual sobre la estabilidad de las muestras a lo largo del tiempo. Si las cadenas oscilaban alrededor de un valor fijo y no mostraban patrones sistemáticos, esto indicaba convergencia (MC-STAN, 2023).

Paso 7: Resumen de los Resultados

Se resumieron los resultados obtenidos a partir de las cadenas MCMC. Se calcularon estadísticas resumen como las medias y los intervalos de confianza para los parámetros de interés. Estos resúmenes proporcionaron estimaciones puntuales y medidas de incertidumbre.

modelo a medida que se exploran los datos y se obtienen nuevos “*insights*” (entradas).

86.2. Análisis Complementario Predictivo de Modelo de Hill

Utilización del Modelo de Hill para Predecir la Eficacia a lo Largo del Tiempo:

Una vez implementado y validado el modelo bayesiano para explorar los mecanismos de acción en el tratamiento de la Artritis Reumatoide, se avanzó hacia la etapa de pronóstico y extrapolación de resultados. Para lograr esto, se recurrió al potencial del modelo de Hill, una herramienta confiable para modelar respuestas biológicas en función del tiempo.

En específico, se aprovechó el modelo de Hill para predecir la eficacia de los tratamientos en períodos de tiempo en los cuales no se disponía de datos observados. Esta extrapolación permitió visualizar y comprender cómo se esperaba que los mecanismos de acción influyeran en la eficacia del tratamiento en momentos posteriores, incluso en ausencia de datos empíricos.

Ajuste de Parámetros Utilizando Datos y Predicciones del Modelo Bayesiano:

Para garantizar que las predicciones del modelo de Hill fueran coherentes con los resultados obtenidos del análisis bayesiano, se llevó a cabo un proceso de ajuste de parámetros. Esta fase involucró la comparación de las predicciones generadas por el modelo de Hill con las estimaciones de los efectos de los mecanismos de acción obtenidas del modelo bayesiano.

A través de este proceso de ajuste, se refinaron los parámetros del modelo de Hill para lograr una concordancia óptima entre las predicciones proyectadas y las tendencias observadas en los datos. Esto permitió obtener predicciones más precisas y realistas de la eficacia del tratamiento a medida

que avanzaba el tiempo, considerando tanto la información empírica disponible como las estimaciones provenientes del enfoque bayesiano.

Análisis Complementario Predictivo de Modelo de Hill con Uso de R (R Core Team, 2018) y Librerías Específicas: Para enriquecer aún más la metodología y fortalecer el proceso de pronóstico, se incorporó el lenguaje de programación R en esta fase de análisis. La versatilidad de R y su amplia gama de librerías especializadas fueron esenciales para llevar a cabo la implementación del modelo de Hill y su posterior ajuste de parámetros.

En particular, se utilizaron librerías como *"dplyr"* (Wickham H. , 2021) y *"ggplot2"* (Wickham H. g., 2016) para manipular y visualizar los datos de manera efectiva, facilitando así la exploración y comparación entre las predicciones del modelo de Hill y las estimaciones provenientes del análisis bayesiano. La integración de R y estas librerías permitió una mayor flexibilidad en la adaptación de los parámetros del modelo de Hill, alineándolos de manera más precisa con las tendencias observadas en los datos reales.

Este enfoque conjunto, que combinó las capacidades del modelo de Hill con la potencia de R y sus librerías, permitió no solo realizar pronósticos más sólidos y confiables sobre la eficacia del tratamiento a lo largo del tiempo, sino también resaltar la importancia de la colaboración entre métodos analíticos y herramientas tecnológicas para lograr resultados más precisos y esclarecedores.

8.6.3. Visualización de la Eficacia en Función del Tiempo

En el marco de la investigación enfocada en comprender y pronosticar la eficacia de los tratamientos para la Artritis Reumatoide, se implementó un enfoque analítico que combinó el poder del Modelo de Hill con técnicas de predicción avanzadas. El

objetivo central de este estudio fue generar una representación visual clara y completa de cómo evoluciona la eficacia de los diferentes mecanismos de acción a lo largo del tiempo, incluso en aquellos meses en los que no se disponía de datos observados, mediante la utilización de las predicciones proporcionadas por el Modelo de Hill.

Para lograr esto, se utilizó el lenguaje de programación R, aprovechando su flexibilidad y las capacidades de las librerías especializadas. El proceso comenzó con la extracción y preparación de los datos relevantes, que abarcaron un amplio período de tiempo y abordaron múltiples tratamientos y sus respectivos mecanismos de acción. Una vez que los datos estuvieron listos, se implementó el Modelo de Hill, una herramienta ampliamente reconocida para modelar respuestas biológicas en función del tiempo.

Una etapa crucial de este enfoque fue la generación de gráficos que ilustraran cómo se esperaba que la eficacia de cada mecanismo de acción cambiara a lo largo de los meses, incluso en aquellos donde no había datos empíricos disponibles. La conjunción de las predicciones del Modelo de Hill con las capacidades de R y las librerías especializadas, como "dplyr" y "ggplot2", permitió visualizar con precisión estas tendencias temporales.

En este punto del estudio una vez definido qué tipo de metaanálisis se conducirá, se realizarán los análisis secundarios necesarios para incorporar en el metaanálisis.

De acuerdo con previas publicaciones como es el caso de Demin et al, (Demin, 2012) se espera encontrar datos provenientes de estudios legítimamente longitudinales con un comportamiento no lineal.

Como evaluación inicial se realizará un análisis de ajuste de curva para determinar el tipo de comportamiento que presenten los datos.

En esta etapa metodológica se definirán los modelos no lineales de efectos mixtos con cada alternativa evaluada para determinar la esperanza de la variable respuesta clínica (desenlaces clínicos) en función del tiempo (máximo 52 semanas). Se considerará el software R para realizar el análisis.

Cabe resaltar que, de acuerdo con la metodología de la presente investigación, en todo caso los modelos descriptivos fueron realizados con base en la información a nivel estudios clínicos que se recabe en a revisión sistemática de la literatura y no se contempla la modelación a nivel paciente.

9. ANÁLISIS COMPLEMENTARIO DE COSTOS DE LA RESPUESTA INADECUADA AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA AR EN EL SISTEMA DE SALUD MEXICANO.

Como análisis complementario, la presente tesis realizó un análisis de costos y consumo de recursos económicos del tratamiento intrahospitalario de la AR en México desde la perspectiva del sistema de salud mexicano, para estimar el impacto económico del uso inadecuado de terapias farmacológicas en esta enfermedad.

Cabe mencionar que, para los tomadores de decisiones, es importante conocer el costo asociado con las enfermedades y los procesos hospitalarios por los que transitan los pacientes con AR, ya que la cronicidad de esta enfermedad incrementa el costo de atención médica. De acuerdo con estos antecedentes y la falta de estudios de impacto económico de la AR en México, el objetivo del presente estudio

complementario fue estimar los costos médicos directos asociados con la utilización de recursos de los pacientes con AR hospitalizados durante el bienio de 2016 y 2017 en el IMSS.

Metodología económica utilizada:

Para este estudio se incluyó información de adultos mayores de 18 años que tuvieran diagnóstico de AR de acuerdo con los criterios diagnósticos de AR del ACR (Arnett FC, 1988) los cuales contemplan los siguientes criterios: rigidez matutina, artritis en al menos 3 zonas articulares, artritis en las articulaciones de las manos, artritis simétrica, nódulos reumatoideos, factor reumatoideo sérico positivo y/o cambios radiográficos. Así mismo, con fines de este estudio, los participantes debían haber recibido atención hospitalaria en alguna de las Unidades de Médicas de Alta Especialidad (UMAEs) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en los años 2016 y 2017.

El IMSS da servicio al 51% de toda la población mexicana (INEGI, 2020), siendo el sistema de salud más grande y de mayor representatividad del país, por esta razón, la información recabada de esta institución puede generalizarse a la gran mayoría de la población.

Data bases:

El presente estudio obtuvo información de las siguientes bases de datos y fuentes públicas de información para estimar el consumo de recursos en la población objetivo:

1. CIE-10 (World_Health_Organization., 2015): Identificación y clasificación de los diferentes procedimientos médico-quirúrgicos.
2. Sistema de Análisis de Enfermedades No Transmisibles (SANENT) ®, del IMSS: Identificación de derechohabientes del IMSS que durante el bienio evaluado que requirieron alguna intervención intrahospitalaria.

3. Sistema de Información de Atención Integral de Salud y los registros hospitalarios del Sistema de Estadísticas Médicas (DataMart) del IMSS: Identificación de características demográficas y clínicas de los pacientes seleccionados.
4. Base de datos de la Clasificación de Procedimientos de la ICD-9-CM: Identificación de intervenciones y/o procedimientos realizados en cada padecimiento de los pacientes seleccionados.
5. Grupos relacionados por diagnósticos: Estimación de los costos asociados con las intervenciones realizadas.

Procedimiento

Identificamos todos los casos registrados de AR de acuerdo con la clasificación CIE-10 (World_Health_Organization., 2015) (M05 y M06 de acuerdo con la clasificación internacional de enfermedades CIE-10) en mayores de 18 años dentro del SANENT®, del IMSS.

Las bases de datos se conformaron por: número de reporte y/o identificador, unidad hospitalaria, unidad administrativa, diagnóstico de ingreso y especialidad del médico tratante. Además, se recabaron datos sociodemográficos de cada paciente, diagnóstico principal (afección a la que se le atribuye mayor consumo de recursos en el caso de que el paciente presentara dos o más patologías), días de estancia hospitalaria, intervenciones, procedimientos intrahospitalarios, así como la fecha de ingreso y egreso. Esta información se alimentó de los registros del Sistema de Información de Atención Integral de Salud y los registros hospitalarios del Sistema de Estadísticas Médicas (DataMart) del IMSS.

La identificación de las intervenciones realizadas a cada paciente se llevó a cabo con la base de datos de la Clasificación de Procedimientos de la ICD-9-CM publicado por la secretaria de salud de México (Secretaria de Salud, 2009). La cual incluye las siguientes 16 categorías:

1. Operaciones sobre el Sistema Nervioso
2. Operaciones sobre el Sistema Endocrino
3. Operaciones sobre el Ojo
4. Operaciones sobre el Oído
5. Operaciones sobre la Nariz, Boca y Faringe
6. Operaciones sobre el Aparato Respiratorio
7. Operaciones sobre el Aparato Cardio Vascular
8. Operaciones sobre el Sistema Hemático y Linfático
9. Operaciones sobre el Aparato Digestivo
10. Operaciones sobre el Aparato Urinario
11. Operaciones sobre Órganos Genitales Masculinos
12. Operaciones sobre Órganos Genitales Femeninos
13. Procedimientos Obstétricos
14. Operaciones sobre el Aparato Musculoesquelético
15. Operaciones sobre el Aparato Tegumentario
16. Procedimientos Diagnósticos y Terapéuticos Misceláneos

Análisis estadístico

Se dividió a la población en 2 grandes grupos de acuerdo con el año del egreso hospitalario, generándose así el segmento de sujetos tratados durante el año 2016 y 2017, respectivamente. Adicionalmente, se reportaron los resultados en función del sexo y se presentan los totales.

Se evaluó la distribución de los datos mediante la prueba de normalidad de Kolmogórov-Smirnov, bajo una aproximación frecuentista, como medida de

tendencia central se determinó la media de la distribución y se presentó como valor absoluto y como porcentaje del total de sujetos evaluados.

Finalmente, para las características clínicas y sociodemográficas se evaluó la diferencia de medias usando la prueba “t-Student para dos muestras suponiendo varianzas iguales”, en el cual se contrastaron las distribuciones de las variables segmentadas por sexo.

Método de análisis de costeo:

El consumo de recursos y los costos totales asociados con estos se determinaron mediante el método de macro-costeo utilizando la técnica de “Grupos Relacionados por Diagnósticos” (GRD) tomando como referencia los valores reportados por el producto hospitalario 2017 del IMSS (Arroyave-Loaiza & L., 2017) (17)

Cada GRD del IMSS se construye con a) los diagnósticos y b) la combinación de las diversas características clínicas incluidas en el CIE10. Incorpora de forma estructurada (como factor) el tipo y cantidad de recursos necesarios para su función de producción (Arroyave-Loaiza & L., 2017).

A continuación, se presentan la secuencia de pasos utilizada para estimar los costos médicos directos por GRD.

1. Identificación de los procedimientos que consume recursos por paciente:

En este rubro se identificaron los procedimientos médicos y/o quirúrgicos que recibió cada individuo durante su estancia hospitalaria. Dentro de la base de datos, precisamente la variable “Intervención quirúrgica principal” recupera el código de la clasificación de procedimientos (CIE-9-MC) que se le asignó a cada paciente con diagnóstico de AR y que estuvo ingresado en el hospital de acuerdo con la base de datos.

2. Identificación del GRD asociado con cada paciente:

Cada código CIE-9-MC se encuentra relacionado con al menos 1 GRD. Para cada paciente incluido en el análisis se determinó el GRD del egreso hospitalario, y este fue utilizado para costear la estancia en el hospital para cada individuo.

En el caso que un Código CIE-9-MCb estuviera relacionado con dos o más GRDs, la forma de dirimir esta discordancia fue seleccionando el escenario más conservador, es decir el GRD que estuviera relacionado con un menor nivel de comorbilidades y menor costo asociado de esta manera se redujo el riesgo de una sobre estimación de los costos.

3. Cálculo del costo del GRD para cada paciente:

Se determinó el “peso relativo” de cada procedimiento de acuerdo con el GRD previamente definido para cada paciente. Este valor fue multiplicado por el costo médico técnico de referencia, que para el 2017 se estableció en \$46, 860.53 MXN (correspondiente al GRD 868 que se refiere al tratamiento de “Otros diagnósticos de enfermedad infecciosa y parasitaria”) Este producto se define como el costo por egreso para cada paciente como se muestra en la ecuación 1.

Ecuación 1

$$CEP_i = (PR) * (CMT)$$

CEP_i: Costo de egreso del paciente i

PR: Peso Relativo

CMT: Costo Médico Técnico (Costo de 1 GRD)

4. Actualización de los costos:

Dado que la recolección de la información de costos se actualizó por última vez a junio del 2017 y para contextualizar la interpretación de los resultados, se actualizaron los costos a enero de 2023 tomando como referencia la

inflación durante este periodo reportada por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) mediante la ecuación 2.

Ecuación 2

$$C\text{APi} = (\text{CIPi}) * (\text{IPA})$$

CAPi: Costo actual del Paciente i.

CIPi: Costo Inicial del Paciente i.

IPA: Inflación del Periodo a Actualizar.

10. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Consideraciones Éticas en el Metaanálisis Basado en Modelo:

Las consideraciones éticas en el metaanálisis basado en modelo se regían por los preceptos y directrices establecidos en la Declaración de Helsinki. La selección y aplicación de técnicas estadísticas para integrar y analizar datos de diversos estudios se llevó a cabo meticulosamente, con un enfoque en la precisión y confiabilidad de los resultados. A pesar de ser un análisis de datos secundarios, en todo momento se buscó mantener la transparencia de la selección y el respeto hacia los autores de los estudios de datos primarios incluidos en el estudio considerando los principios de la Declaración de Helsinki para obtener un estudio metanalítico riguroso y científicamente sólido.

Consideraciones Éticas en el Análisis de Consumo de Recursos con Base Anonimizada:

Las consideraciones éticas en el análisis del estudio de consumo de recursos, basado en una base de datos anonimizada, estuvieron alineadas con los preceptos de la Declaración de Helsinki para garantizar la integridad y validez del estudio. La aplicación de métodos estadísticos descriptivos y analíticos en la evaluación de los datos se realizó con un estricto respeto a los principios éticos establecidos. Los resultados del análisis se presentaron utilizando medidas de tendencia central y de dispersión, así como análisis de varianza y pruebas estadísticas pertinentes, según lo establece la Declaración de Helsinki para estudios que involucran a seres humanos. La confidencialidad y privacidad de los datos de los participantes fueron salvaguardadas en concordancia con las directrices éticas, garantizando la no identificación de individuos en los resultados presentados.

11. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.

Financiamiento:

El desarrollo del presente estudio recibió el apoyo económico concedido por Consejo Nacional de Humanidades Ciencia y Tecnología Mediante su programa de becas a estudiantes de posgrado en México otorgado al alumno Carlos Fernando Mendoza Gutiérrez durante el desarrollo del programa de doctorado.

Conflicto de intereses

En este trabajo de investigación no existen ni se reportan conflictos de intereses por parte de los investigadores, el Instituto Mexicano del Seguro Social (quien proveyó acceso a la base de datos anonimizada), ni empresas públicas y/o privadas con intereses particulares

12. RESULTADOS

12.1 Revisión de la literatura y recuperación de la evidencia:

Se tomaron como referencia los siguientes términos de búsqueda de la estrategia establecida (tabla 4) previamente y sus derivaciones para las diferentes bases de datos y motores de búsqueda seleccionados:

Términos de búsqueda que conformaron la estrategia de búsqueda:

- ("Rheumatoid Arthritis"[MeSH Terms] OR "Rheumatoid Arthritis, Inflammation"[MeSH Terms] OR "Rheumatoid Arthritis, Swelling"[MeSH Terms]) AND
- ("Abatacept" OR "Orencia") OR
- ("Tocilizumab" OR "Roactemra") OR
- ("Tofacitinib" OR "Xeljanz") OR
- ("Baricitinib" OR "Olumiant" OR "INCB28050" OR "LY3009104") OR
- ("Sarilumab" OR "Kevzara" OR "1189541-98-7") OR
- "Upadacitinib (Rinvoq)") AND
- ("Clinical Trial"[MeSH Terms] OR "Randomized Controlled Trial"[MeSH Terms] OR "Randomization"[MeSH Terms] OR "single blind procedure" OR "double blind procedure" OR "longitudinal procedure" OR "placebo" OR "cohort") OR
- ("randomised"[tiab] OR "randomized"[tiab]) AND "controlled trial"[tiab] OR
- "rct"[tiab] OR
- "random allocation"[tiab] OR
- "randomly allocated"[tiab] OR
- "allocated randomly"[tiab] OR
- "allocated"[tiab] AND "random"[tiab] OR
- "single"[tiab] AND "blind*"[tiab] OR
- "double"[tiab] AND "blind*"[tiab] OR
- ("treble"[tiab] OR "triple"[tiab]) AND "blind*"[tiab] OR
- "placebo*"[tiab] OR

- ("Prospective Study"[MeSH Terms]) OR
- ("case study"[MeSH Terms]) OR
- ("abstract report"[Publication Type] OR "letter"[Publication Type]) OR
- ("editorial"[Publication Type]) OR
- ("case*"[tiab] AND "series"[tiab]) OR
- ("animal"[MeSH Terms]) OR
- "human"[MeSH Terms]) OR
- ("40 NOT (39 AND 40)") OR
- ("33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 40") OR
- ("32 NOT 40") OR
- ("4 AND 11 AND 42")

Los resultados obtenidos en revisión de la literatura se agruparon y se sintetizaron siguiendo la recomendación de los “Elementos de Información Preferidos para Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis para Revisiones de Literatura Sistemática” (PRISMA por sus siglas en ingles) (PRISMA, 2020) .

Figura 4 Embudo Prisma resultante de la revisión de la literatura

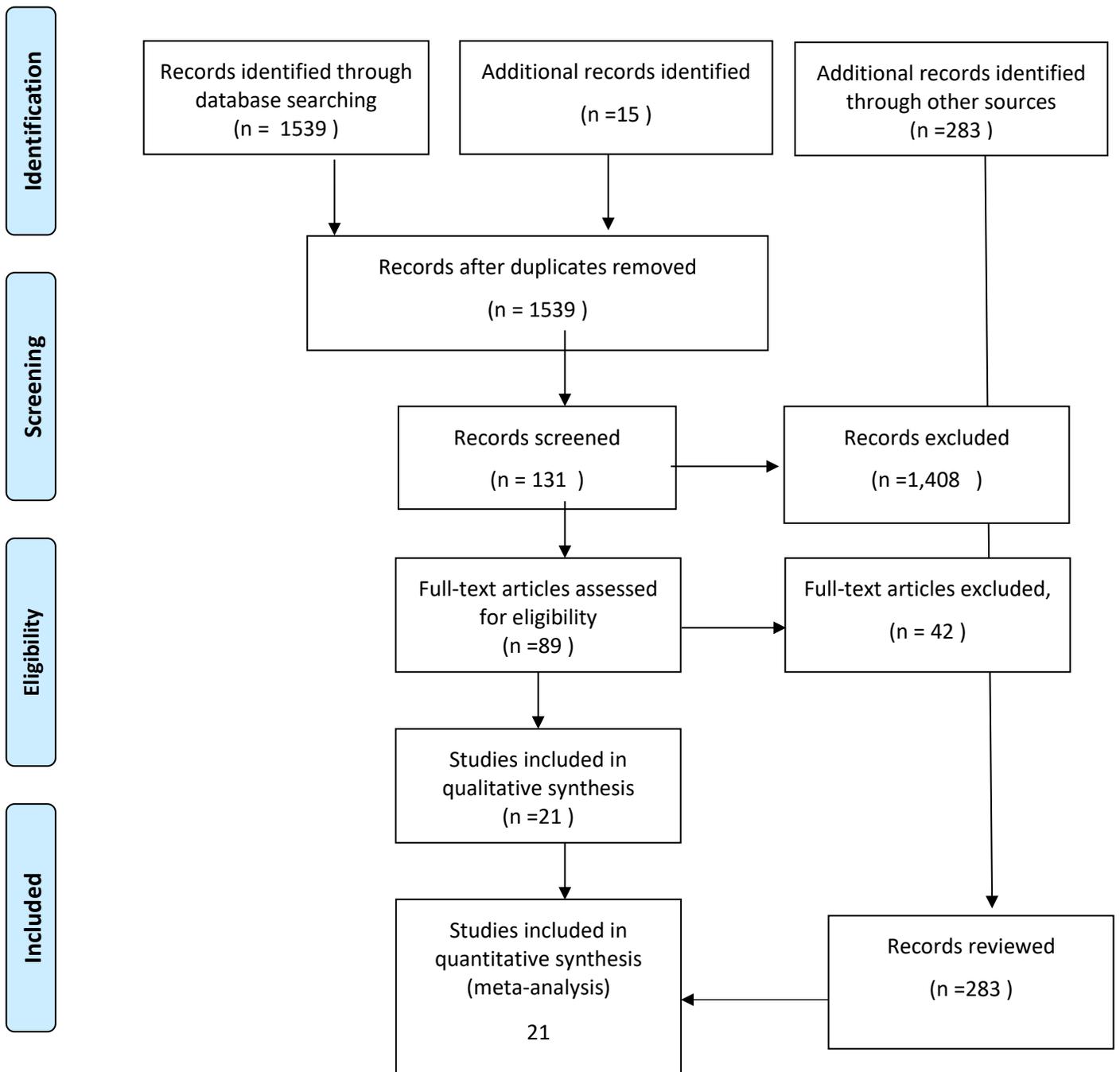


Tabla 6 Tabla resumen de estudios seleccionados

N°	Fármaco	Estudio (autor principal y año)	Referencia completa	Población Objetivo	Intervención	Comparador	Outcomes	Tipo de estudio	Horizonte temporal
1	Abatacept	Harrold L. 2016	Comparative effectiveness of abatacept versus tocilizumab in rheumatoid arthritis patients with prior TNFi exposure in the US Corrona registry. Arthritis Res Ther. 2016; 18: 280.	Los datos se recopilaron de pacientes con AR (Artritis Reumatoide) del registro Corrona que iniciaron TCZ (Tocilizumab) o ABA (Abatacept) el 1 de enero de 2010 o después. La población de estudio se limitó a pacientes que habían recibido ≥ 1 TNFi (inhibidor del factor de necrosis tumoral) y no habían utilizado previamente el medicamento comparador.	Abatacept	Tocilizumab	Continuous: Change in CDAI (Clinical Disease Activity Index), Change in mHAQ	Cohorte prospectiva	6 meses
2	Tocilizumab	Kihara M. 2017	Use and effectiveness of tocilizumab among patients with rheumatoid arthritis: an observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register for rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2017 Feb;36(2):241-250.	Pacientes registrados en el BSRBR-RA que comenzaron TCZ (ya sea como su primer biológico, en el grupo de TCZ de primera línea) o aquellos que ya habían recibido terapias biológicas y estaban cambiando a TCZ (en el grupo de TCZ de líneas sucesivas).	Tocilizumab	Tumour necrosis factor inhibitors (TNFi)	DAS28 – EULAR – HAQ – MCID	Cohorte prospectiva	1 año
3	Tocilizumab + Methotrexate	Bingham CO 3rd. 2015	Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: results of a randomised controlled trial (VISARA). Ann Rheum Dis. 2015 May;74(5):818-22.	Pacientes con AR (Artritis Reumatoide) con respuesta insuficiente o intolerancia a uno o más agentes anti-factor de necrosis tumoral- α .	Tocilizumab + Methotrexate	Methotrexate	Proportions of responders to ≥ 6 of 12 anti-pneumococcal antibody serotypes, Proportions of responders to tetanus toxoid vaccine	Ensayo clínico	8 Semanas

Tabla 6 Tabla resumen de estudios seleccionados (*continuación*)

N°	Fármaco	Estudio (autor principal y año)	Referencia completa	Población Objetivo	Intervención	Comparador	Outcomes	Tipo de estudio	Horizonte temporal
4	Tocilizumab + Methotrexate	Emery P. 2008	IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. <i>Clinical Rheumatology</i> February 2017, Volume 36, Issue 2, pp 241–250	Pacientes de 18 años en adelante con AR (Artritis Reumatoide) activa moderada a grave y falta de respuesta o intolerancia a uno o más antagonistas del TNF (factor de necrosis tumoral)	Tocilizumab + Methotrexate	Placebo + methotrexate	ACR20, ACR50, ACR70	Ensayo clinico	24 Semanas
5	Tocilizumab	Bykerk VP. 2012	Tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to DMARDs and/or TNF inhibitors: a large, open-label study close to clinical practice. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2012 Dec;71(12):1950-4.	Pacientes con artritis reumatoide (AR) con respuestas inadecuadas (RI) a medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs) o tanto DMARDs como inhibidores del factor de necrosis tumoral α (TNFi).	Tocilizumab	TNFi-naïve - TNFi-previous	AE, SAE, Serious infections, withdrawal - ACR20, ACR50 and ACR70	Ensayo clinico fase 3	24 Semanas
6	Tocilizumab	Burmester GR. 2011	Effectiveness and safety of the interleukin 6-receptor antagonist tocilizumab after 4 and 24 weeks in patients with active rheumatoid arthritis: the first phase IIIb real-life study (TAMARA). <i>Ann Rheum Dis.</i> 2011 May;70(5):755-9.	Hombres y mujeres mayores de 18 años con AR (Artritis Reumatoide) activa moderada a grave de una duración ≥ 6 meses, que tuvieron una respuesta clínica insuficiente a una dosis estable de DMARDs (medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad) convencionales o biológicos.	Tocilizumab	N/A	DAS28, AE, HAQ-DI	Ensayo clinico Fase 3b	24 semanas

Tabla 6 Tabla resumen de estudios seleccionados (*continuación*)

N°	Fármaco	Estudio (autor principal y año)	Referencia completa	Población Objetivo	Intervención	Comparador	Outcomes	Tipo de estudio	Horizonte temporal
7	Abatacept	Harrold L. 2016	Comparative effectiveness of abatacept versus tocilizumab in rheumatoid arthritis patients with prior TNFi exposure in the US Corrona registry. <i>Arthritis Res Ther.</i> 2016; 18: 280.	Los datos se recopilaron de pacientes con AR (Artritis Reumatoide) del registro Corrona que iniciaron TCZ (Tocilizumab) o ABA (Abatacept) el 1 de enero de 2010 o después. La población de estudio se limitó a pacientes que habían recibido ≥ 1 TNFi (inhibidor del factor de necrosis tumoral) y no habían utilizado previamente el medicamento comparador.	Abatacept	Tocilizumab	Continuous: Change in CDAI (Clinical Disease Activity Index), Change in mHAQ	Cohorte prospectiva	6 meses
8	Tocilizumab	Kihara M. 2017	Use and effectiveness of tocilizumab among patients with rheumatoid arthritis: an observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register for rheumatoid arthritis. <i>Clin Rheumatol.</i> 2017 Feb;36(2):241-250.	Pacientes registrados en el BSRBR-RA que comenzaron TCZ (ya sea como su primer biológico, en el grupo de TCZ de primera línea) o aquellos que ya habían recibido terapias biológicas y estaban cambiando a TCZ (en el grupo de TCZ de líneas sucesivas).	Tocilizumab	Tumour necrosis factor inhibitors (TNFi)	DAS28 – EULAR – HAQ – MCID	Cohorte prospectiva	1 año
9	Tocilizumab + Methotrexate	Bingham CO 3rd. 2015	Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: results of a randomised controlled trial (VISARA). <i>Ann Rheum Dis.</i> 2015 May;74(5):818-22.	Pacientes con AR (Artritis Reumatoide) con respuesta insuficiente o intolerancia a uno o más agentes anti-factor de necrosis tumoral- α .	Tocilizumab + Methotrexate	Methotrexate	Proportions of responders to ≥ 6 of 12 anti-pneumococcal antibody serotypes, Proportions of responders to tetanus toxoid vaccine	Ensayo clinico	8 Semanas

Tabla 6 Tabla resumen de estudios seleccionados (*continuación*)

N°	Fármaco	Estudio (autor principal y año)	Referencia completa	Población Objetivo	Intervención	Comparador	Outcomes	Tipo de estudio	Horizonte temporal
10	Tocilizumab + Methotrexate	Emery P. 2008	IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. <i>Clinical Rheumatology</i> February 2017, Volume 36, Issue 2, pp 241–250	Pacientes de 18 años en adelante con AR (Artritis Reumatoide) activa moderada a grave y falta de respuesta o intolerancia a uno o más antagonistas del TNF (factor de necrosis tumoral)	Tocilizumab + Methotrexate	Placebo + methotrexate	ACR20, ACR50, ACR70	Ensayo clínico	24 Semanas
11	Tocilizumab	Bykerk VP. 2012	Tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to DMARDs and/or TNF inhibitors: a large, open-label study close to clinical practice. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2012 Dec;71(12):1950-4.	Pacientes con artritis reumatoide (AR) con respuestas inadecuadas (RI) a medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs) o tanto DMARDs como inhibidores del factor de necrosis tumoral α (TNFis).	Tocilizumab	TNFi-naïve - TNFi-previous	AE, SAE, Serious infections, withdrawal - ACR20, ACR50 and ACR70	Ensayo clínico fase 3	24 Semanas
12	Tocilizumab	Burmester GR. 2011	Effectiveness and safety of the interleukin 6-receptor antagonist tocilizumab after 4 and 24 weeks in patients with active rheumatoid arthritis: the first phase IIIb real-life study (TAMARA). <i>Ann Rheum Dis.</i> 2011 May;70(5):755-9.	Hombres y mujeres mayores de 18 años con AR (Artritis Reumatoide) activa moderada a grave de una duración ≥ 6 meses, que tuvieron una respuesta clínica insuficiente a una dosis estable de DMARDs (medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad) convencionales o biológicos.	Tocilizumab	N/A	DAS28, AE, HAQ-DI	Ensayo clínico 3b	24 semanas

Tabla 6 Tabla resumen de estudios seleccionados (*continuación*)

N°	Fármaco	Estudio (autor principal y año)	Referencia completa	Población Objetivo	Intervención	Comparador	Outcomes	Tipo de estudio	Horizonte temporal
13	Tofacitinib	Charles-Schoeman C 2016	Efficacy and safety of tofacitinib following inadequate response to conventional synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2016 Jul;75(7):1293-301	Pacientes con una respuesta inadecuada a medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales o biológicos	Tofacitinib	bDMARD-naive – bDMARD-IR	ACR 20, ACR50, ACR70	Cohorte	6 meses
14	Tofacitinib	Strand V. 2017	Tofacitinib in Combination With Conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis: Patient-Reported Outcomes From a Phase III Randomized Controlled Trial. <i>Arthritis Care Res (Hoboken).</i> 2017 Apr;69(4):592-598	Los pacientes tenían más de 18 años con AR activa, definida por un número mayor de articulaciones dolorosas y articulaciones inflamadas (evaluadas mediante conteo de 68 o 66 articulaciones), y una velocidad de sedimentación eritrocitaria mayor a 28 mm/hora (método de Westergren) o un nivel de proteína C-reactiva mayor a 7 mg/litro. Los pacientes debían haber tenido una respuesta inadecuada a más de un DMARD convencional o biológico antes del inicio del estudio y continuar con la terapia de fondo estable con DMARD durante todo el ensayo.	Tofacitinib	Placebo	HAQ DI, PRO, DAS28	RCT	6 meses
15	Baricitinib	Smolen J.S. 2017	Patient-reported outcomes from a randomised phase III study of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to biological agents (RA-BEACON). <i>Ann Rheum Dis.</i> 2017 Apr;76(4):694-700.	Pacientes con artritis reumatoide y una respuesta inadecuada a agentes biológicos	Baricitinib	Placebo	VAS, PRO	Doble-blind phase III study	24 Semanas

Tabla 6 Tabla resumen de estudios seleccionados (*continuación*)

N°	Fármaco	Estudio (autor principal y año)	Referencia completa	Población Objetivo	Intervención	Comparador	Outcomes	Tipo de estudio	Horizonte temporal
16	Baricitinib	Genovese M.C. 2016	Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med. 2016 Mar 31;374(13):1243-52.	AR refractario	Baricitinib	Placebo	ACR 20, ACR50, DAS 28, HAQ-DI	Ensayo clínico	24 Semanas
17	Sarilumab	Fleischmann R 2017	Sarilumab and Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response or Intolerance to Tumor Necrosis Factor Inhibitors. Arthritis Rheumatol. 2017 Feb;69(2):277-290.	Pacientes con artritis reumatoide activa y respuesta inadecuada o intolerancia a los inhibidores del factor de necrosis tumoral	Sarilumab	Placebo	ACR 20, ACR 50, ACR 70	Ensayo clínico	24 Semanas
18	Sirukumab	Aletaha D 2017	Efficacy and safety of sirukumab in patients with active rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF therapy (SIRROUND-T): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multinational, phase 3 study. Lancet. 2017 Mar 25;389(10075):1206-1217.	Pacientes con artritis reumatoide activa refractaria a la terapia anti-TNF.	Sirukumab	Placebo	ACR 20, ACR 50, ACR 70, HAQ-DI	Ensayo clinico fase 3	52 Semanas

Tabla 6 Tabla resumen de estudios seleccionados (*continuación*)

N°	Fármaco	Estudio (autor principal y año)	Referencia completa	Población Objetivo	Intervención	Comparador	Outcomes	Tipo de estudio	Horizonte temporal
19	Abatacept	Genovese MC. 2005	Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. <i>New England Journal of Medicine</i> 2005; 353 (11):1114–23.	Pacientes con respuesta inadecuada a medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales o biológicos	Abatacept	Placebo	ACR 50, 70 Y DAS28	Ensayo clínico	6 meses
20	Tocilizumab	Keystone 2014	Continued benefit of tocilizumab plus disease-modifying antirheumatic drug therapy in patients with rheumatoid arthritis and inadequate clinical responses by week 8 of treatment. <i>Journal of Rheumatology</i> 2014; 41 (2):216–26	AR refractario	Tocilizumab	Tocilizumab diferentes dosis y placebo	ACR 50, 70 Y DAS28	Ensayo clínico	24 semanas
21	Abatacept, Rituximab	Navarro 2014	The ‘Switch’ study protocol: a randomised controlled trial of switching to an alternative tumour-necrosis factor (TNF)-inhibitor drug or abatacept or rituximab in patients with rheumatoid arthritis who have failed an initial TNF-inhibitor drug. <i>BMC Musculoskeletal Disorders</i> 2014; 15 :452.	Pacientes con respuesta inadecuada a medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales o biológicos.	Rituximab	abatacept	ACR 50, 70 Y DAS28	Ensayo clínico	24 semanas

Tabla 6 Tabla resumen de estudios seleccionados (*continuación*)

N°	Fármaco	Estudio (autor principal y año)	Referencia completa	Población Objetivo	Intervención	Comparador	Outcomes	Tipo de estudio	Horizonte temporal
22	Upadacitinib	Gevoveses 2018	Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2018 Jun 23;391(10139):2513-2524. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31116-4. Epub 2018	Pacientes con respuesta inadecuada a FARMES Biologicos	Upadacitinib	Adalimumab y placebo	ACR 50, 70 Y DAS28	Ensayo clinico	6 meses

Todos los estudios recuperados en la revisión de la literatura fueron revisados a texto completo y se extrajeron los datos necesarios para generar los modelos matemáticos para ejecutar los metaanálisis objetivos de estudio.

12.2. Definición del Modelo Bayesiano

Tal como se refirió en la sección de métodos, los modelos bayesianos fueron desarrollado en el software OpenBUGS (OpenBUGS, 2014). Para transparencia de los análisis, a continuación, se presentan el “script” de los los códigos construidos

Modelo bayesiano

```
model {  
  
  for (i in 1:N) {  
  
    mu[i] <- beta[1] + beta[2] * tiempo[i]  
  
    y[i] ~ dnorm(mu[i], tau)  
  
  }  
  
  beta[1] ~ dnorm(0, 0.001)  
  
  beta[2] ~ dnorm(0, 0.001)  
  
  tau ~ dgamma(0.001, 0.001)  
  
}
```

Valores iniciales

```
list(  
  
  beta = c(0, 0), # Valores iniciales para los parámetros beta  
  
  tau = 1 # Valor inicial para la precisión  
  
)
```

Parámetros a estimar

```
parameters {  
  
  beta[2] # Coeficiente de la variable predictor (tiempo)  
  
  tau # Precisión de los datos  
  
}
```

Generación de cantidades posteriores

```
generated quantities {  
  
  vector[N] y_pred; # Para almacenar las predicciones  
  
  for (i in 1:N) {  
  
    y_pred[i] <- normal_rng(beta[1] + beta[2] * tiempo[i], sigma)  
  }  
}
```

}

}

Datos para ACR50 proveniente de la revisión de la literatura

list(

N = 59,

y = c(0.041, 0.16, 0.23, 0.25, 0.26, 0.28, 0.16, 0.26, 0.30, 0.20,
0.34, 0.42, 0.47, 0.10, 0.28, 0.32, 0.34, 0.35, 0.38, 0.08, 0.17, 0.19,
0.22, 0.18, 0.22, 0.13, 0.40, 0.50, 0.55, 0.19, 0.22, 0.24, 0.32, 0.42,
0.46, 0.46, 0.51, 0.48, 0.46, 0.45, 0.52, 0.08, 0.17, 0.25, 0.29, 0.35,
0.38, 0.32, 0.46, 0.46, 0.49, 0.55, 0.50, 0.25, 0.30, 0.24, 0.33, 0.36,
0.40),

tiempo = c(1, 2, 3, 4, 5, 6, 1, 2, 3, 2, 4, 6, 3, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 1, 2, 3,
4, 5, 6, 3, 12, 24, 36, 6, 12, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 1, 2,
3, 4, 5, 6, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 3, 6, 3, 6, 3, 6)

)

12.3. Resultados del Muestreo de Gibbs:

Posterior a una fase de calentamiento del modelo se ejecutaron 100,000 iteraciones para estimar los valores finales. A continuación, se presentan los efectos de los parámetros posteriores

Figura 5 muestreo de Gibbs β_1

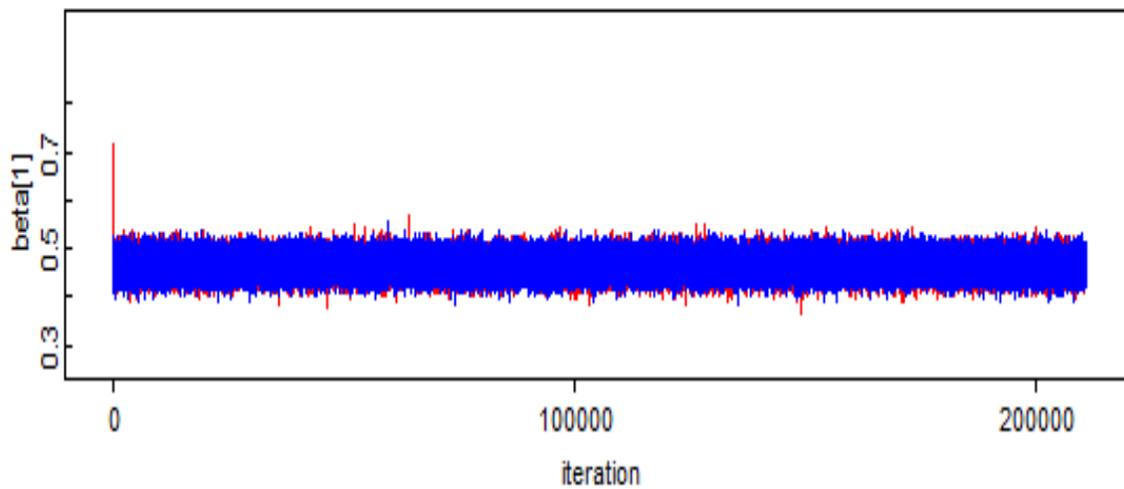


Figura 6 Muestreo de Gibbs β_2

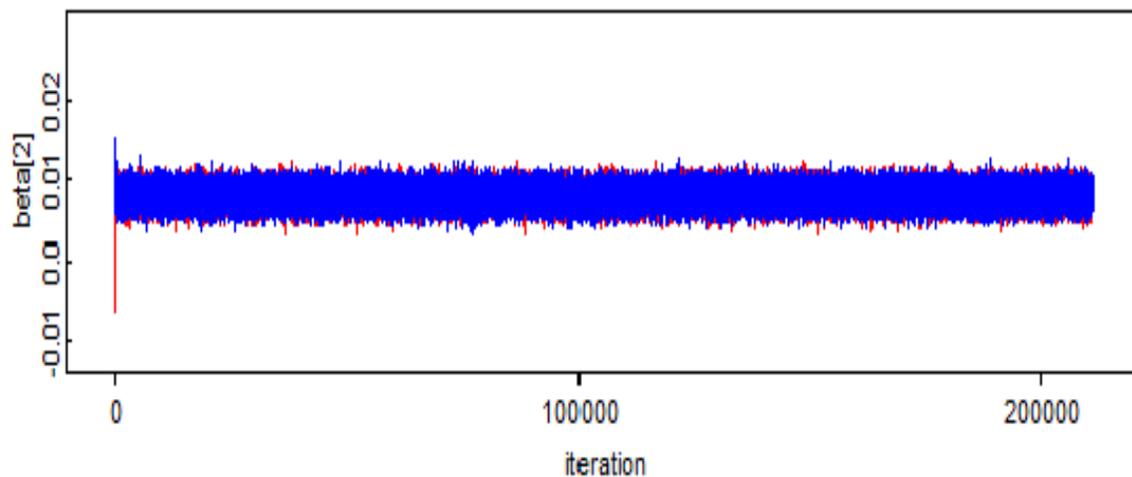


Figura 7 Muestreo de Gibbs μ_1

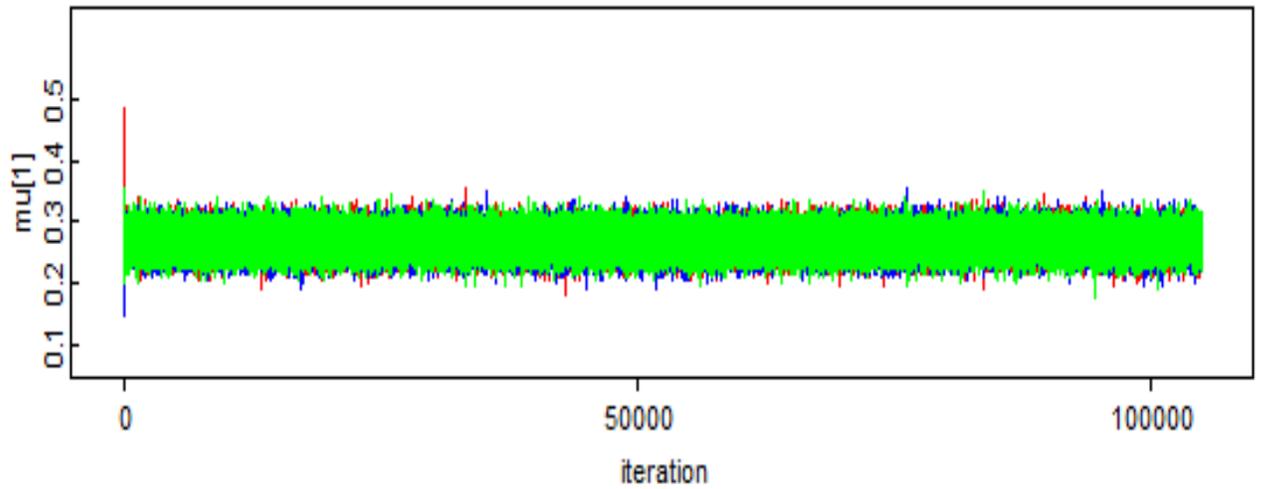


Figura 8 Muestreo de Gibbs μ_2

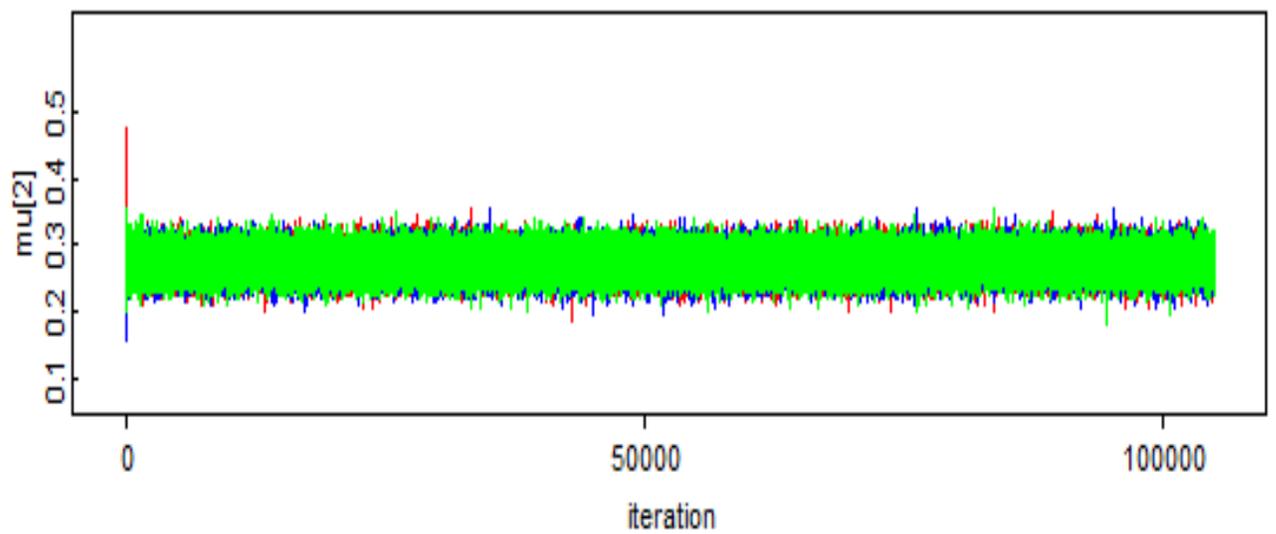
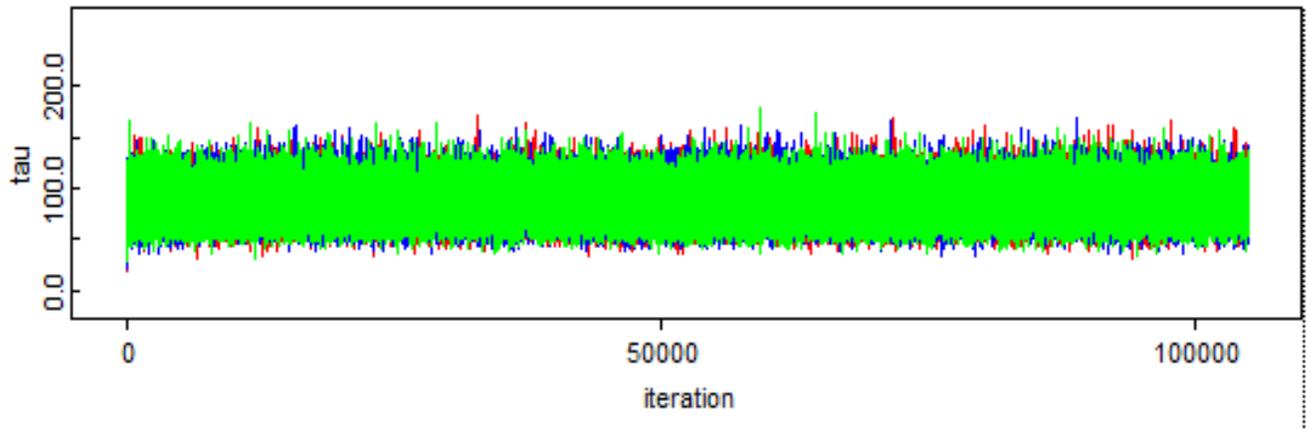


Figura9 Muestreo de Gibbs Tau



12.4. Convergencia del modelo

En congruencia con la aproximación bayesiana, se evaluó la convergencia de los parámetros *a priori* y *a posterior* mediante la estimación de los trazos dinámicos durante las iteraciones del modelo.

Figura10 Trazos dinámicos β_1

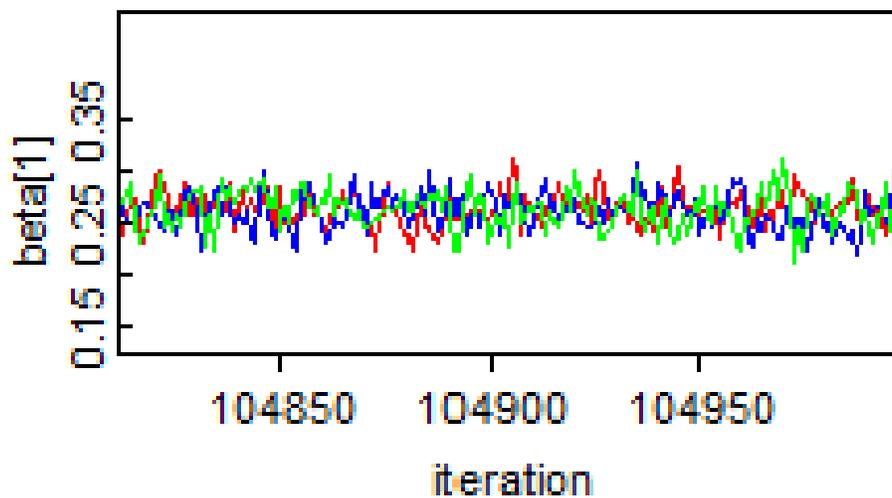


Figura11 Trazos dinámicos β_2

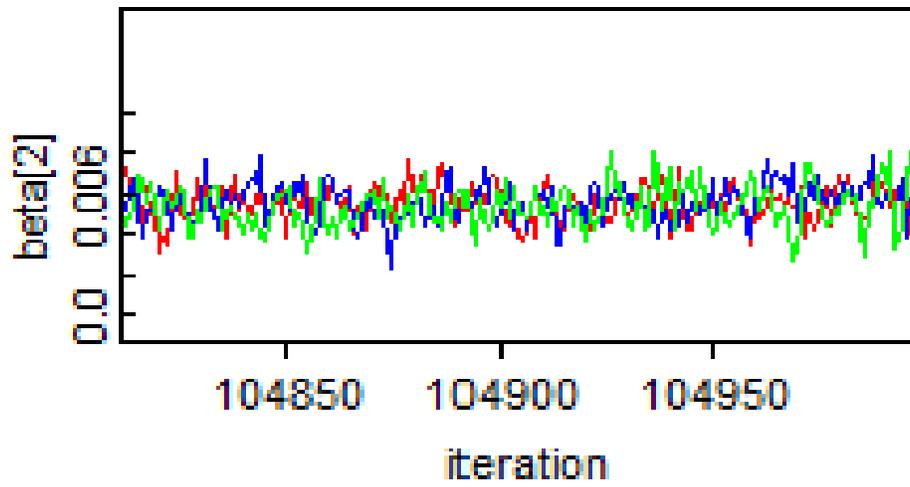


Figura12 Trazos dinámicos μ_1

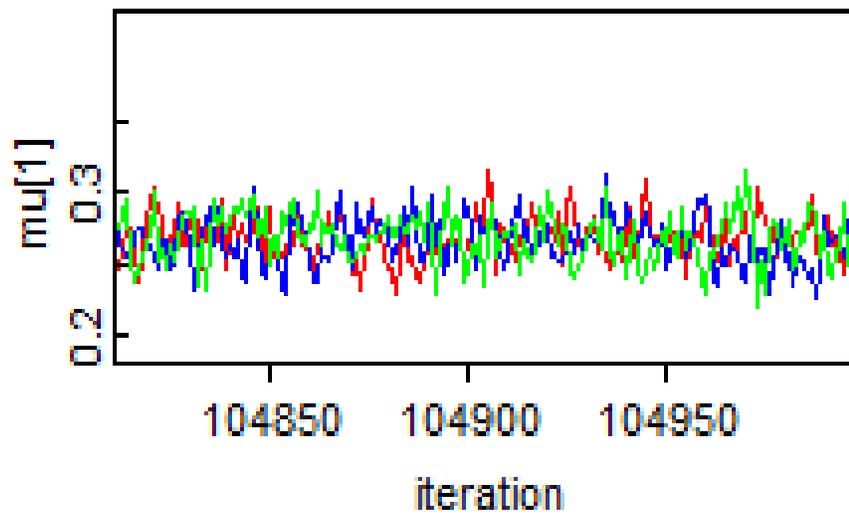


Figura13 Trazos dinámicos μ 2

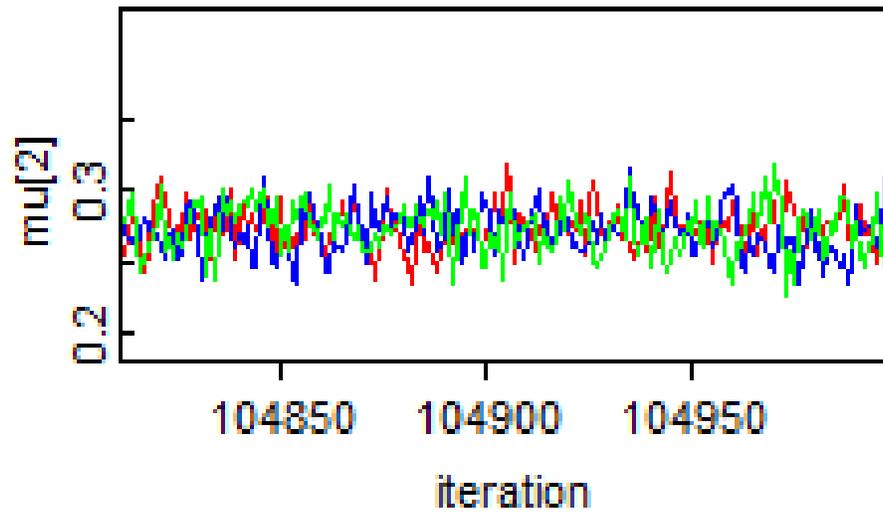
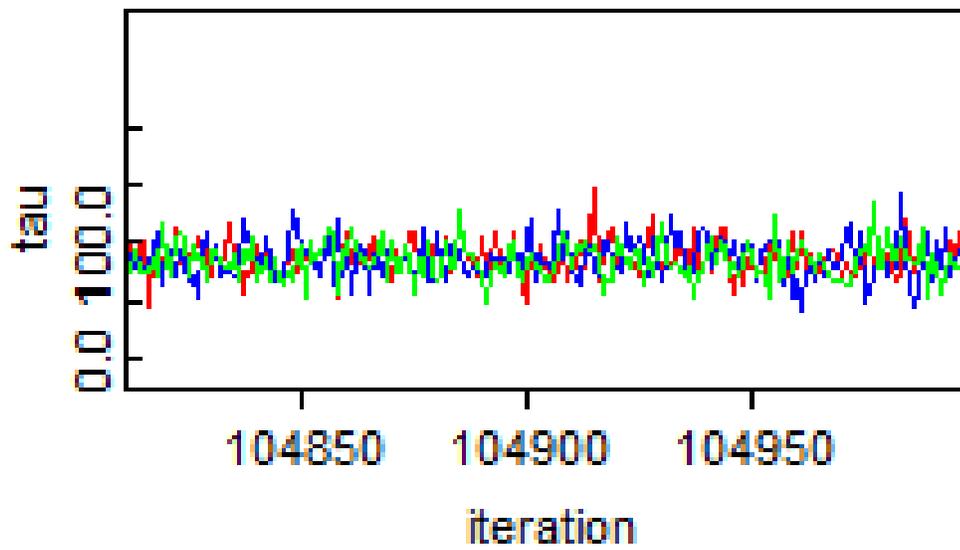


Figura14 Trazos dinámicos Tau



12.5. Resultados generales del modelo

Se concentraron los valores estadísticos arrojados por el modelo, mismos que se presentan a continuación como parte de los resultados generales de la aproximación bayesiana

Figura15 Valores estadísticos estimados del parámetro β

	mean	sd	MC_error	val2.5pc	median	val97.5pc	start	sample
beta[1]	0.2632	0.01769	7.604E-5	0.2285	0.2632	0.2981	1	100000
beta[2]	0.005481	0.001047	4.429E-6	0.003424	0.005482	0.007537	1	100000

Figura16 Valores estadísticos estimados del parámetro μ

	mean	sd	MC_error	val2.5pc	median	val97.5pc	start	sample
mu[1]	0.2687	0.0171	7.222E-5	0.2352	0.2687	0.3024	1	100000
mu[2]	0.2742	0.01656	6.847E-5	0.2417	0.2742	0.3068	1	100000
mu[3]	0.2797	0.01607	6.48E-5	0.2481	0.2797	0.3114	1	100000
mu[4]	0.2851	0.01564	6.124E-5	0.2545	0.2851	0.316	1	100000
mu[5]	0.2906	0.01526	5.78E-5	0.2608	0.2906	0.3208	1	100000
mu[6]	0.2961	0.01495	5.45E-5	0.2668	0.296	0.3256	1	100000
mu[7]	0.2687	0.0171	7.222E-5	0.2352	0.2687	0.3024	1	100000
mu[8]	0.2742	0.01656	6.847E-5	0.2417	0.2742	0.3068	1	100000
mu[9]	0.2797	0.01607	6.48E-5	0.2481	0.2797	0.3114	1	100000
mu[10]	0.2742	0.01656	6.847E-5	0.2417	0.2742	0.3068	1	100000

Figura17 Valores estadísticos del parámetro Tau

	mean	sd	MC_error	val2.5pc	median	val97.5pc	start	sample
tau	85.08	15.95	0.0497	56.86	84.08	119.0	1	100000

Análisis Complementario Predictivo de Modelo de Hill

Una vez obtenido los resultados del modelo bayesiano, con los valores extraídos de la revisión de la literatura y los parámetros posteriores de de dicho modelo, se estructuraron modelos predictivos utilizando los principios de los modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos de Hill. Ampliamente usados en farmacología para la proyección de datos. En aras de la transparencia del análisis a continuación se comparten los scripts de los códigos construidos para cada uno de los mecanismos de acción en cada uno de los desenlaces clínicos.

Cabe mencionar que el código incluye los comentarios (con el símbolo de número "#", mismo que no se reconoce como una instrucción en el lenguaje de programación R, pero que ayuda a la lectura del script.

Modelo de Hill para estimar el efecto proyectado del uso terapias IL6 considerando el plano eficacia (ACR50) -Tiempo (Meses)

```
# Cargar el paquete "drc"

if (!requireNamespace("drc", quietly = TRUE)) {

  install.packages("drc")

}

library(drc)

# Cargar las librerías necesarias

library(ggplot2)
```

```
library(dplyr)
```

Datos del Modelo de Tocilizumab

```
tocilizumab_data <- data.frame(
```

```
  Tiempo = c(1, 2, 3, 4, 5, 6),
```

```
  Eficacia = c(0.041176471, 0.164705882, 0.229411765, 0.252941176,  
0.264705882, 0.282352941),
```

```
  Lower_CI = c(0.038497131, 0.145823888, 0.204059182, 0.225235653,  
0.235823888, 0.251706241),
```

```
  Upper_CI = c(0.045647418, 0.175823888, 0.254059182, 0.265235653,  
0.276823888, 0.291706241),
```

```
  Molecule = rep("Tocilizumab", 6)
```

```
)
```

Datos del Modelo de Sarilumab

```
sarilumab_data <- data.frame(
```

```
  Tiempo = c(1, 2, 3, 4, 5, 6),
```

```
  Eficacia = c(0.10326087, 0.282608696, 0.320652174, 0.342391304, 0.35326087,  
0.380434783),
```

```
Lower_CI = c(0.10058153, 0.25193642, 0.286175551, 0.305740768,  
0.315523377, 0.339979898),  
  
Upper_CI = c(0.270151459, 0.275651459, 0.281151459, 0.286651459,  
0.292151459, 0.297551459),  
  
Molecule = rep("Sarilumab", 6)  
  
)
```

Datos del Modelo de Sirukumab

```
sirukumab_data <- data.frame(  
  
Tiempo = c(1, 2, 3, 4, 5, 6),  
  
Eficacia = c(0.082191781, 0.171232877, 0.191780822, 0.22260274,  
0.181506849, 0.22260274),  
  
Lower_CI = c(0.079512441, 0.151698183, 0.170191334, 0.19793106,  
0.160944758, 0.19793106),  
  
Upper_CI = c(0.270151459, 0.275651459, 0.281151459, 0.286651459,  
0.292151459, 0.297551459),  
  
Molecule = rep("Sirukumab", 6)  
  
)  
  
# Combinar todos los datos en un único data frame  
  
combined_data <- rbind(tocilizumab_data, sarilumab_data, sirukumab_data)
```

```

# Función de Hill modificada para modelar la eficacia no lineal

hill_model <- drm(Eficacia ~ Tiempo, data = combined_data, fct = LL.3())

# Generar valores de predicción hasta 60 unidades de tiempo

predicted_values <- data.frame(

  Tiempo = seq(1, 60),

  Molecule = "Combined",

  Eficacia = predict(hill_model, newdata = data.frame(Tiempo = seq(1, 60))),

  Lower_CI = NA,

  Upper_CI = NA

)

# Calcular los intervalos de confianza ampliados en un 10%

for (i in 1:60) {

  pred <- predict(hill_model, newdata = data.frame(Tiempo = i), interval =

"confidence")

  predicted_values$Lower_CI[i] <- pred[1]

  predicted_values$Upper_CI[i] <- pred[2]

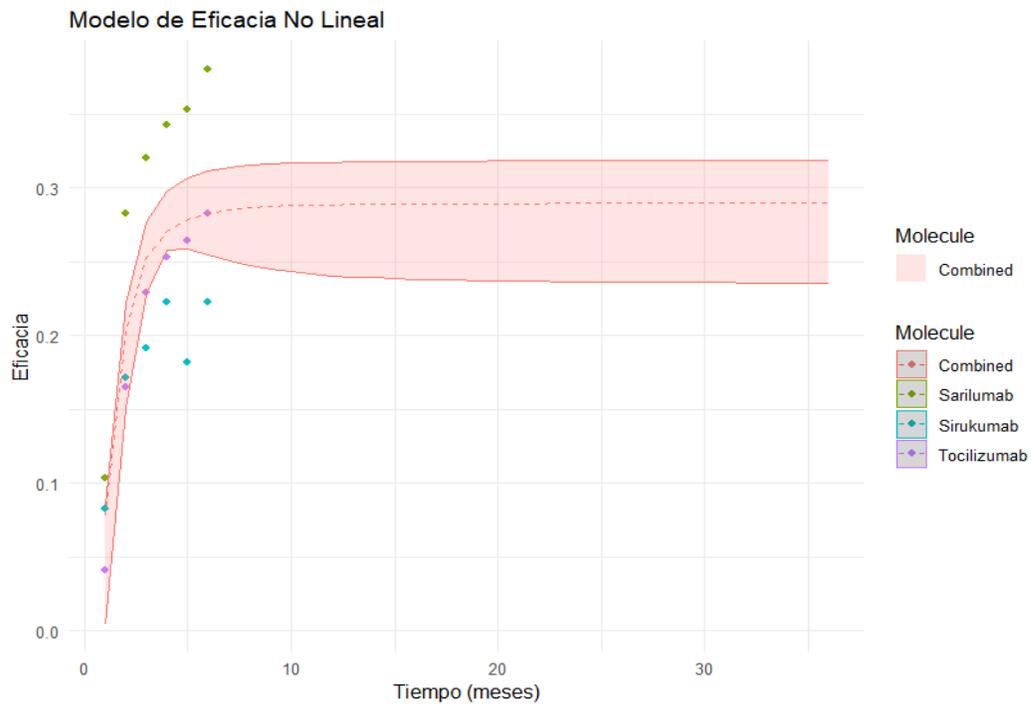
}

```

```
# Graficar los resultados
```

```
ggplot(data = combined_data, aes(x = Tiempo, y = Eficacia, color = Molecule)) +  
  
  geom_point() +  
  
  geom_line(data = predicted_values, aes(y = Eficacia, color = Molecule), linetype  
= "dashed") +  
  
  geom_ribbon(data = predicted_values, aes(ymin = Lower_CI, ymax = Upper_CI,  
fill = Molecule), alpha = 0.2) +  
  
  labs(x = "Tiempo", y = "Eficacia", title = "Modelo de Eficacia No Lineal") +  
  
  theme_minimal()
```

Figura 18 Gráfico del modelo proyectado para IL6 en ACR50



Modelo de Hill para estimar el efecto proyectado del uso terapias CD80/CD86 considerando el plano eficacia (ACR50) -Tiempo (Meses)

```
# cargar el paquete "drc"

if (!requireNamespace("drc", quietly = TRUE)) {

  install.packages("drc")

}

library(drc)

# Cargar las librerías necesarias

library(ggplot2)

library(dplyr)

# Datos del Modelo de Abatacept

abatacept_data <- data.frame(

  Tiempo = c(3, 12, 24, 36, 6, 12, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 1, 2, 3, 4, 5,

6, 1, 2, 3, 4, 5, 6),

  Eficacia = c(0.129032258, 0.396551724, 0.5, 0.551724138, 0.19025522,

0.220417633, 0.23923445, 0.323383085, 0.420118343, 0.45751634,
```

```
0.459854015, 0.510948905, 0.476190476, 0.460869565, 0.45045045,  
0.518867925, 0.075709779, 0.167192429, 0.249211356, 0.287066246,  
0.347003155, 0.375394322, 0.328125, 0.4609375, 0.4609375, 0.4921875,  
0.55078125, 0.50390625),
```

```
Lower_CI = c(0.113717626, 0.354485146, 0.447588594, 0.494140318,  
0.168818292, 0.195964464, 0.212899599, 0.28863337, 0.375695103, 0.4093533,  
0.411457207, 0.457442609, 0.426160023, 0.412371203, 0.402993999,  
0.464569726, 0.065727395, 0.14806178, 0.221878815, 0.255948215,  
0.309891433, 0.335443484, 0.292901094, 0.412432344, 0.412432344,  
0.440557344, 0.493291719, 0.451104219),
```

```
Upper_CI = c(0.144882758, 0.439154171, 0.552947274, 0.609843826,  
0.212228016, 0.245406671, 0.266105169, 0.358668667, 0.465077451,  
0.506215248, 0.50878669, 0.56499107, 0.473511136, 0.458190225, 0.44777111,  
0.573701991, 0.086228031, 0.186858946, 0.277079766, 0.318720145,  
0.384650744, 0.415881028, 0.363884774, 0.509978524, 0.509978524,  
0.544353524, 0.608806649, 0.557244149),
```

```
Molecule = rep("Abatacept", 28)
```

```
)
```

```
# Función de Hill modificada para modelar la eficacia no lineal
```

```
hill_model_abatacept <- drm(Eficacia ~ Tiempo, data = abatacept_data, fct =  
LL.3())
```

```

# Generar valores de predicción hasta 60 unidades de tiempo

predicted_values_abatacept <- data.frame(

  Tiempo = seq(1, 60),

  Molecule = "Combined",

  Eficacia = predict(hill_model_abatacept, newdata = data.frame(Tiempo = seq(1,
60))),

  Lower_CI = NA,

  Upper_CI = NA

)

# Calcular los intervalos de confianza ampliados en un 10%

for (i in 1:60) {

  pred <- predict(hill_model_abatacept, newdata = data.frame(Tiempo = i), interval
= "confidence")

  predicted_values_abatacept$Lower_CI[i] <- pred[1]

  predicted_values_abatacept$Upper_CI[i] <- pred[2]

}

# Graficar los resultados

ggplot(data = abatacept_data, aes(x = Tiempo, y = Eficacia, color = Molecule)) +

```

```

geom_point() +

geom_line(data = predicted_values_abatacept, aes(y = Eficacia, color =
Molecul e), linetype = "dashed") +

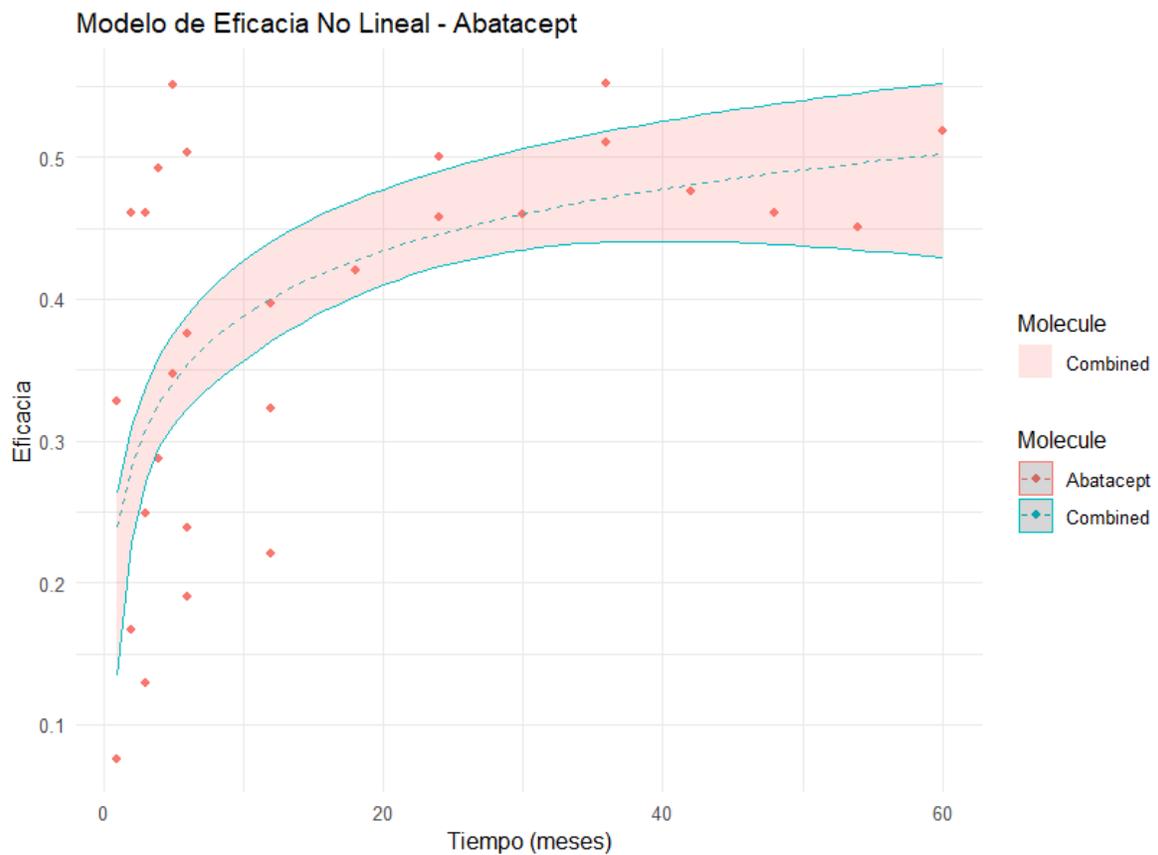
geom_ribbon(data = predicted_values_abatacept, aes(ymin = Lower_CI, ymax =
Upper_CI, fill = Molecul e), alpha = 0.2) +

labs(x = "Tiempo (meses)", y = "Eficacia", title = "Modelo de Eficacia No Lineal -
Abatacept") +

theme_minimal()

```

Figura 19 Gráfico del modelo proyectado para CD80/CD86 en ACR50



Modelo de Hill para estimar el efecto proyectado del uso terapias JAKi considerando el plano eficacia (ACR50) -Tiempo (Meses)

Codigo para ACR 50 JAKi

```
# Cargar el paquete "drc"
```

```
if (!requireNamespace("drc", quietly = TRUE)) {
```

```
  install.packages("drc")
```

```
}
```

```
library(drc)
```

```
# Cargar las librerías necesarias
```

```
library(ggplot2)
```

```
library(dplyr)
```

```
# Datos de JAKi (ToFacitinib y Upadacitinib)
```

```
jaki_data <- data.frame(
```

```
  Tiempo = c(3, 6, 3, 6, 3, 6),
```

```
  Eficacia = c(0.25, 0.303030303, 0.244186047, 0.329457364, 0.36, 0.4),
```

```
  Lower_CI = c(0.222588594, 0.270315867, 0.217356036, 0.294100222,  
0.321588594, 0.357588594),
```

```
  Upper_CI = c(0.25267934, 0.305709643, 0.246865386, 0.332136704,  
0.36267934, 0.40267934),
```

```

Molecule = c("ToFacitinib", "ToFacitinib", "ToFacitinib", "ToFacitinib",
"Upadacitinib", "Upadacitinib")

)

# Función de Hill modificada para modelar la eficacia no lineal

hill_model_jaki <- drm(Eficacia ~ Tiempo, data = jaki_data, fct = LL.3(), na.action =
na.omit)

# Generar valores de predicción hasta 36 meses

predicted_values_jaki <- data.frame(

Tiempo = seq(0, 36),

Molecule = rep(unique(jaki_data$Molecule), each = 37),

Eficacia = predict(hill_model_jaki, newdata = data.frame(Tiempo = seq(0, 36))),

Lower_CI = NA,

Upper_CI = NA

)

# Calcular los intervalos de confianza ampliados en un 10% hasta 36 meses

for (i in 1:37) {

pred <- predict(hill_model_jaki, newdata = data.frame(Tiempo = i-1), interval =
"confidence")

predicted_values_jaki$Lower_CI[i] <- pred[1]

```

```

predicted_values_jaki$Upper_CI[i] <- pred[2]

}

# Graficar los resultados hasta 36 meses

ggplot(data = jaki_data, aes(x = Tiempo, y = Eficacia, color = Molecule)) +

  geom_point() +

  geom_line(data = predicted_values_jaki, aes(y = Eficacia, color = Molecule),

linetype = "dashed") +

  geom_ribbon(data = predicted_values_jaki, aes(ymin = Lower_CI, ymax =

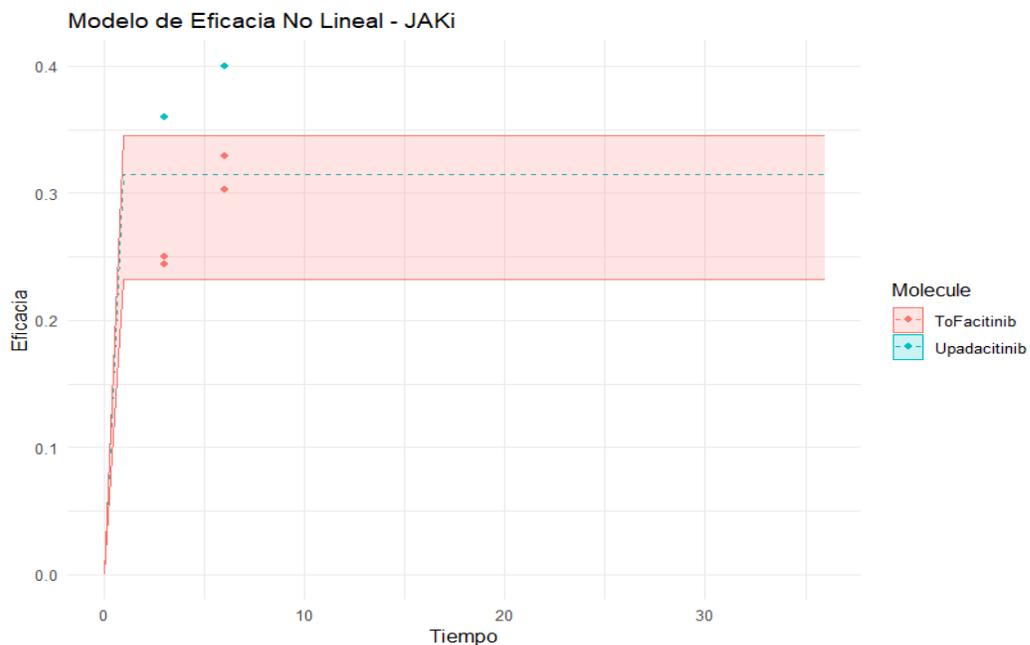
Upper_CI, fill = Molecule), alpha = 0.2) +

  labs(x = "Tiempo", y = "Eficacia", title = "Modelo de Eficacia No Lineal - JAKi") +

  theme_minimal()

```

Figura20 Gráfico del modelo proyectado para JAKi en ACR50



Modelo de Hill para estimar el efecto Combinado proyectado del uso terapias IL6-CD80/CD86-JAKi considerando el plano eficacia (ACR50) -Tiempo (Meses)

```
# Cargar el paquete "drc"

if (!requireNamespace("drc", quietly = TRUE)) {

  install.packages("drc")

}

library(drc)

# Carga las librerías necesarias

library(ggplot2)

library(dplyr)

# Datos del Modelo 1

model1_data <- data.frame(

  Tiempo = c(1, 2, 3, 4, 5, 6, 1, 2, 3, 2, 4, 6, 3, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 1, 2, 3, 4, 5,

6),

  Eficacia = c(0.04, 0.16, 0.23, 0.25, 0.26, 0.28, 0.16, 0.26, 0.30, 0.20,

0.34, 0.42, 0.47, 0.10, 0.28, 0.32, 0.34, 0.35, 0.38, 0.08, 0.17, 0.19, 0.22,

0.18, 0.22),

  Lower_CI = c(0.04 - 0.002, 0.16 - 0.002, 0.23 - 0.002, 0.25 - 0.002, 0.26

- 0.002, 0.28 - 0.002, 0.16 - 0.002, 0.26 - 0.002, 0.30 - 0.002, 0.20 - 0.002,
```

```
0.34 - 0.002, 0.42 - 0.002, 0.47 - 0.002, 0.10 - 0.002, 0.28 - 0.002, 0.32 -  
0.002, 0.34 - 0.002, 0.35 - 0.002, 0.38 - 0.002, 0.08 - 0.002, 0.17 - 0.002,  
0.19 - 0.002, 0.22 - 0.002, 0.18 - 0.002, 0.22 - 0.002),
```

```
Upper_CI = c(0.27 + 0.002, 0.28 + 0.002, 0.28 + 0.002, 0.29 + 0.002,  
0.29 + 0.002, 0.30 + 0.002, 0.27 + 0.002, 0.28 + 0.002, 0.30 + 0.002, 0.26  
+ 0.002, 0.34 + 0.002, 0.42 + 0.002, 0.47 + 0.002, 0.10 + 0.002, 0.28 +  
0.002, 0.32 + 0.002, 0.34 + 0.002, 0.35 + 0.002, 0.38 + 0.002, 0.08 +  
0.002, 0.17 + 0.002, 0.19 + 0.002, 0.22 + 0.002, 0.18 + 0.002, 0.22 +  
0.002),
```

```
Moleculas = rep("IL6", 25)
```

```
)
```

Datos del Modelo 2

```
model2_data <- data.frame(  
  

```

```
Tiempo = c(3, 12, 24, 36, 6, 12, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 1,  
2, 3, 4, 5, 6, 1, 2, 3, 4, 5, 6),
```

```
Eficacia = c(0.13, 0.40, 0.50, 0.55, 0.19, 0.22, 0.24, 0.32, 0.42, 0.46,  
0.46, 0.51, 0.48, 0.46, 0.45, 0.52, 0.08, 0.17, 0.25, 0.29, 0.35, 0.38, 0.33,  
0.46, 0.46, 0.49, 0.55, 0.50),
```

```
Lower_CI = c(0.13 - 0.002, 0.40 - 0.002, 0.50 - 0.002, 0.55 - 0.002, 0.19  
- 0.002, 0.22 - 0.002, 0.24 - 0.002, 0.32 - 0.002, 0.42 - 0.002, 0.46 - 0.002,  
0.46 - 0.002, 0.51 - 0.002, 0.48 - 0.002, 0.46 - 0.002, 0.45 - 0.002, 0.52 -
```

```
0.002, 0.08 - 0.002, 0.17 - 0.002, 0.25 - 0.002, 0.29 - 0.002, 0.35 - 0.002,  
0.38 - 0.002, 0.33 - 0.002, 0.46 - 0.002, 0.46 - 0.002, 0.49 - 0.002, 0.55 -  
0.002, 0.50 - 0.002),
```

```
Upper_CI = c(0.13 + 0.002, 0.40 + 0.002, 0.50 + 0.002, 0.55 + 0.002,  
0.19 + 0.002, 0.22 + 0.002, 0.24 + 0.002, 0.32 + 0.002, 0.42 + 0.002, 0.46  
+ 0.002, 0.46 + 0.002, 0.51 + 0.002, 0.48 + 0.002, 0.46 + 0.002, 0.45 +  
0.002, 0.52 + 0.002, 0.08 + 0.002, 0.17 + 0.002, 0.25 + 0.002, 0.29 +  
0.002, 0.35 + 0.002, 0.38 + 0.002, 0.33 + 0.002, 0.46 + 0.002, 0.46 +  
0.002, 0.49 + 0.002, 0.55 + 0.002, 0.50 + 0.002),
```

```
Molecule = rep("CD80", 28)
```

```
)
```

Datos del Modelo 3

```
model3_data <- data.frame(  

```

```
Tiempo = c(3, 6, 3, 6, 3, 6),
```

```
Eficacia = c(0.25, 0.30, 0.24, 0.33, 0.36, 0.40),
```

```
Lower_CI = c(0.25 - 0.002, 0.30 - 0.002, 0.24 - 0.002, 0.33 - 0.002,  
0.36 - 0.002, 0.40 - 0.002),
```

```
Upper_CI = c(0.25 + 0.002, 0.30 + 0.002, 0.24 + 0.002, 0.33 + 0.002,  
0.36 + 0.002, 0.40 + 0.002),
```

```
Molecule = rep("Jaki", 6)
```

```
)
```

```
# Combinar todos los datos en un único data frame
```

```
combined_data <- rbind(model1_data, model2_data, model3_data)
```

```
# Función de Hill modificada para modelar la eficacia no lineal
```

```
hill_model <- drm(Eficacia ~ Tiempo, data = combined_data, fct = LL.3())
```

```
# Generar valores de predicción
```

```
predicted_values <- data.frame(
```

```
  Tiempo = seq(1, 36),
```

```
  Molecule = "Combined",
```

```
  Eficacia = predict(hill_model, newdata = data.frame(Tiempo = seq(1,  
36))),
```

```
  Lower_CI = NA,
```

```
  Upper_CI = NA
```

```
)
```

```

# Calcular los intervalos de confianza

for (i in 1:36) {

  pred <- predict(hill_model, newdata = data.frame(Tiempo = i), interval =
"confidence")

  predicted_values$Lower_CI[i] <- pred[1] * 1.1

  predicted_values$Upper_CI[i] <- pred[2] * 1.1

}

# Graficar los resultados

ggplot(data = combined_data, aes(x = Tiempo, y = Eficacia, color =
Molecule)) +

  geom_point() +

  geom_line(data = predicted_values, aes(y = Eficacia, color = Molecule),
linetype = "dashed") +

  geom_ribbon(data = predicted_values, aes(ymin = Lower_CI, ymax =
Upper_CI, fill = Molecule), alpha = 0.2) +

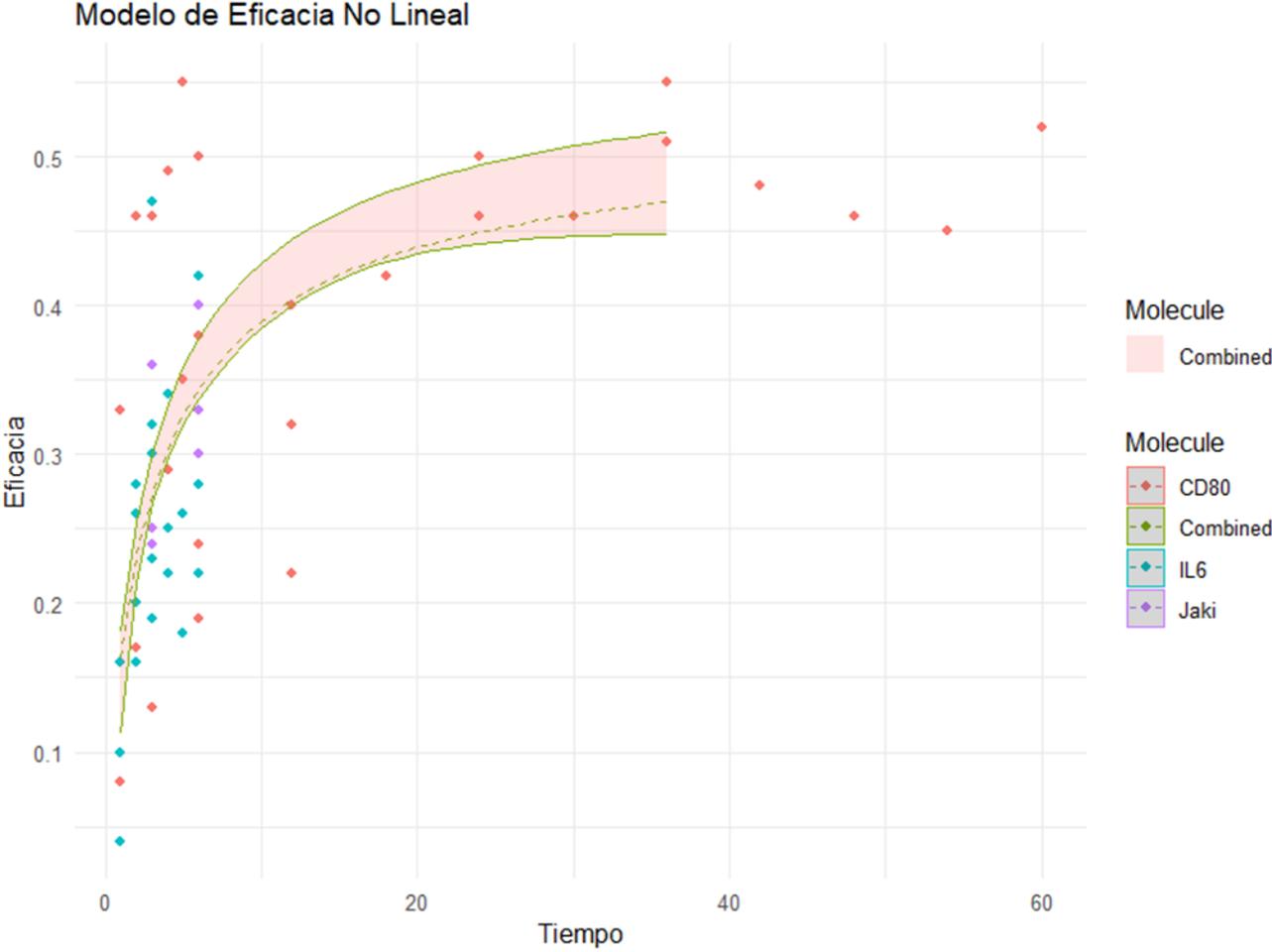
  labs(x = "Tiempo", y = "Eficacia", title = "Modelo de Eficacia No Lineal")

+

  theme_minimal()

```

Figura 21 Gráfico del modelo proyectado para el efecto combinado de IL6-CD80/CD86-JAKi en ACR70



Modelo de Hill para estimar el efecto proyectado del uso terapias IL6 considerando el plano eficacia (ACR70) -Tiempo (Meses)

```
# Cargar el paquete "drc"

if (!requireNamespace("drc", quietly = TRUE)) {

  install.packages("drc")

}

library(drc)

# Cargar las librerías necesarias

library(ggplot2)

library(dplyr)

# Datos del Modelo de Tocilizumab para ACR70

tocilizumab_data <- data.frame(

  Tiempo = c(1, 2, 3, 4, 5, 6),

  Eficacia = c(0.017647059, 0.058823529, 0.082352941, 0.105882353,

0.123529412, 0.117647059),

  Lower_CI = c(0.015, 0.056, 0.079, 0.103, 0.120, 0.115),

  Upper_CI = c(0.021, 0.062, 0.085, 0.109, 0.127, 0.121),

  Molecule = rep("Tocilizumab", 6)

)
```

```
# Datos del Modelo de Sarilumab para ACR70
```

```
sarilumab_data <- data.frame(
```

```
  Tiempo = c(1, 2, 3, 4, 5, 6),
```

```
  Eficacia = c(0.02173913, 0.10326087, 0.173913043, 0.190217391, 0.211956522,  
0.222826087),
```

```
  Lower_CI = c(0.019, 0.100, 0.171, 0.187, 0.209, 0.220),
```

```
  Upper_CI = c(0.025, 0.106, 0.177, 0.193, 0.215, 0.226),
```

```
  Molecule = rep("Sarilumab", 6)
```

```
)
```

```
# Datos del Modelo de Sirukumab para ACR70
```

```
sirukumab_data <- data.frame(
```

```
  Tiempo = c(1, 2, 3, 4, 5, 6),
```

```
  Eficacia = c(0.020547945, 0.171232877, 0.191780822, 0.22260274,  
0.181506849, 0.22260274),
```

```
  Lower_CI = c(0.017, 0.059, 0.079, 0.100, 0.117, 0.100),
```

```
  Upper_CI = c(0.024, 0.065, 0.085, 0.106, 0.123, 0.106),
```

```
  Molecule = rep("Sirukumab", 6)
```

```
)
```

```
# Combinar todos los datos en un único data frame
```

```

combined_data <- rbind(tocilizumab_data, sarilumab_data, sirukumab_data)

# Función de Hill modificada para modelar la eficacia no lineal

hill_model <- drm(Eficacia ~ Tiempo, data = combined_data, fct = LL.3())

# Generar valores de predicción hasta 36 unidades de tiempo

predicted_values <- data.frame(

  Tiempo = seq(1, 36),

  Molecule = "Combined",

  Eficacia = predict(hill_model, newdata = data.frame(Tiempo = seq(1, 36))),

  Lower_CI = NA,

  Upper_CI = NA

)

# Calcular los intervalos de confianza

for (i in 1:36) {

  pred <- predict(hill_model, newdata = data.frame(Tiempo = i), interval =

"confidence")

  predicted_values$Lower_CI[i] <- pred[1]

  predicted_values$Upper_CI[i] <- pred[2]

}

# Graficar los resultados

```

```

ggplot(data = combined_data, aes(x = Tiempo, y = Eficacia, color = Molecula)) +

  geom_point() +

  geom_line(data = predicted_values, aes(y = Eficacia, color = Molecula), linetype
= "dashed") +

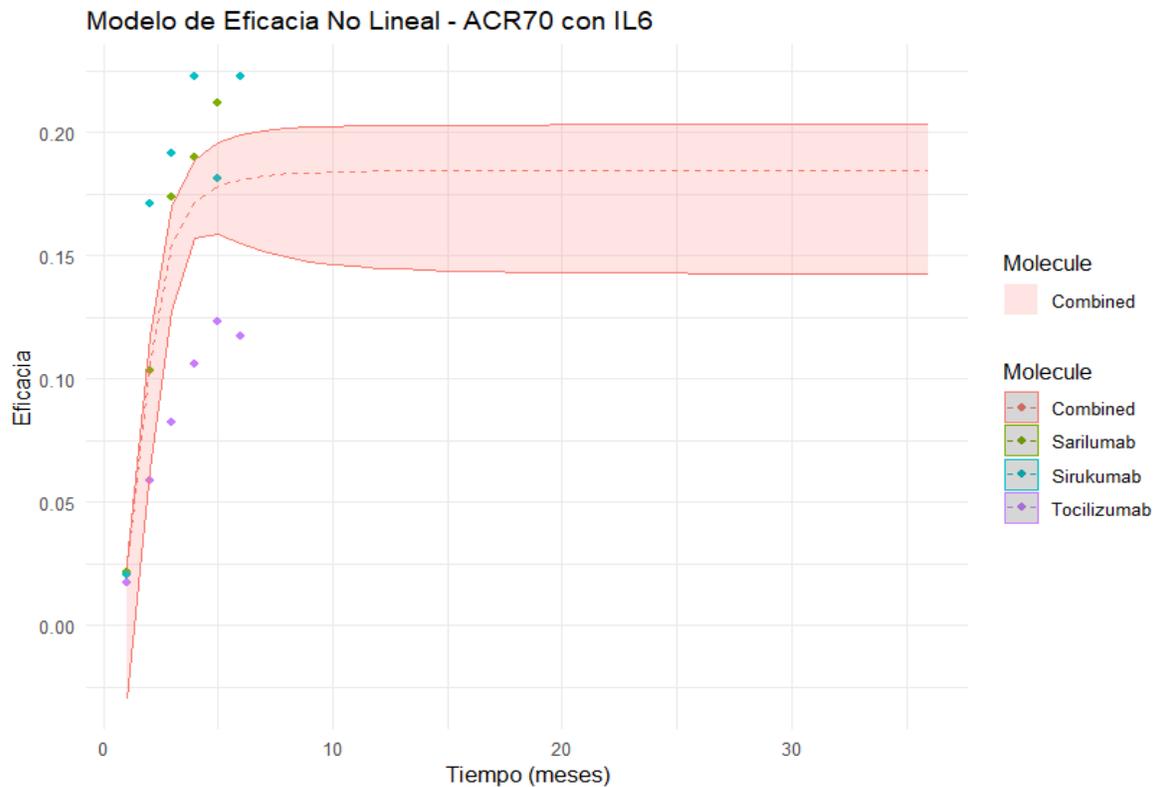
  geom_ribbon(data = predicted_values, aes(ymin = Lower_CI, ymax = Upper_CI,
fill = Molecula), alpha = 0.2) +

  labs(x = "Tiempo", y = "Eficacia", title = "Modelo de Eficacia No Lineal - ACR70
con IL6") +

  theme_minimal()

```

Figura22 Gráfico del modelo proyectado para IL6 en ACR70



Modelo de Hill para estimar el efecto proyectado del uso terapias CD80/CD86 considerando el plano eficacia (ACR70) -Tiempo (Meses)

```
# Cargar el paquete "drc"

if (!requireNamespace("drc", quietly = TRUE)) {

  install.packages("drc")

}

library(drc)

# Cargar las librerías necesarias

library(ggplot2)

library(dplyr)

# Datos del Modelo de Abatacept (CD80)

abatacept_data <- data.frame(

  Tiempo = c(4, 23, 29, 32, 82, 95, 50, 65, 71, 70, 63, 70, 60, 53, 50, 55, 84),

  Eficacia = c(0.129032258, 0.396551724, 0.5, 0.551724138, 0.19025522,

0.220417633, 0.23923445,

          0.323383085, 0.420118343, 0.45751634, 0.459854015,

0.510948905, 0.476190476,
```

```

0.460869565, 0.45045045, 0.518867925, 0.328125),

Lower_CI = c(0.126352918, 0.393872384, 0.49732066, 0.549044798,
0.18757588, 0.217738293, 0.23655511,

0.320703745, 0.417439003, 0.454837, 0.457174675,
0.508269565, 0.473511136,

0.458190225, 0.44777111, 0.516188585, 0.32544566),

Upper_CI = c(0.554403478, 0.19293456, 0.223096973, 0.24191379,
0.326062425, 0.422797683, 0.46019568,

0.462533355, 0.513628245, 0.478869816, 0.463548905,
0.45312979, 0.521547265,

0.33080434, 0.25267934, 0.305709643, 0.246865386),

Molecule = rep("Abatacept", 17)

)

# Función de Hill modificada para modelar la eficacia no lineal

hill_model_abatacept <- drm(Eficacia ~ Tiempo, data = abatacept_data, fct
= LL.3(), na.action = na.omit)

# Generar valores de predicción hasta 84 meses

predicted_values_abatacept <- data.frame(

Tiempo = seq(1, 84),

Molecule = rep(unique(abatacept_data$Molecule), each = 84),

```

```

Eficacia = predict(hill_model_abatacept, newdata = data.frame(Tiempo =
seq(1, 84))),

Lower_CI = NA,

Upper_CI = NA

)

# Calcular los intervalos de confianza

for (i in 1:84) {

  pred <- predict(hill_model_abatacept, newdata = data.frame(Tiempo = i),
interval = "confidence")

  predicted_values_abatacept$Lower_CI[i] <- pred[1]

  predicted_values_abatacept$Upper_CI[i] <- pred[2]

}

# Graficar los resultados hasta 84 meses

ggplot(data = abatacept_data, aes(x = Tiempo, y = Eficacia, color =
Molecule)) +

  geom_point() +

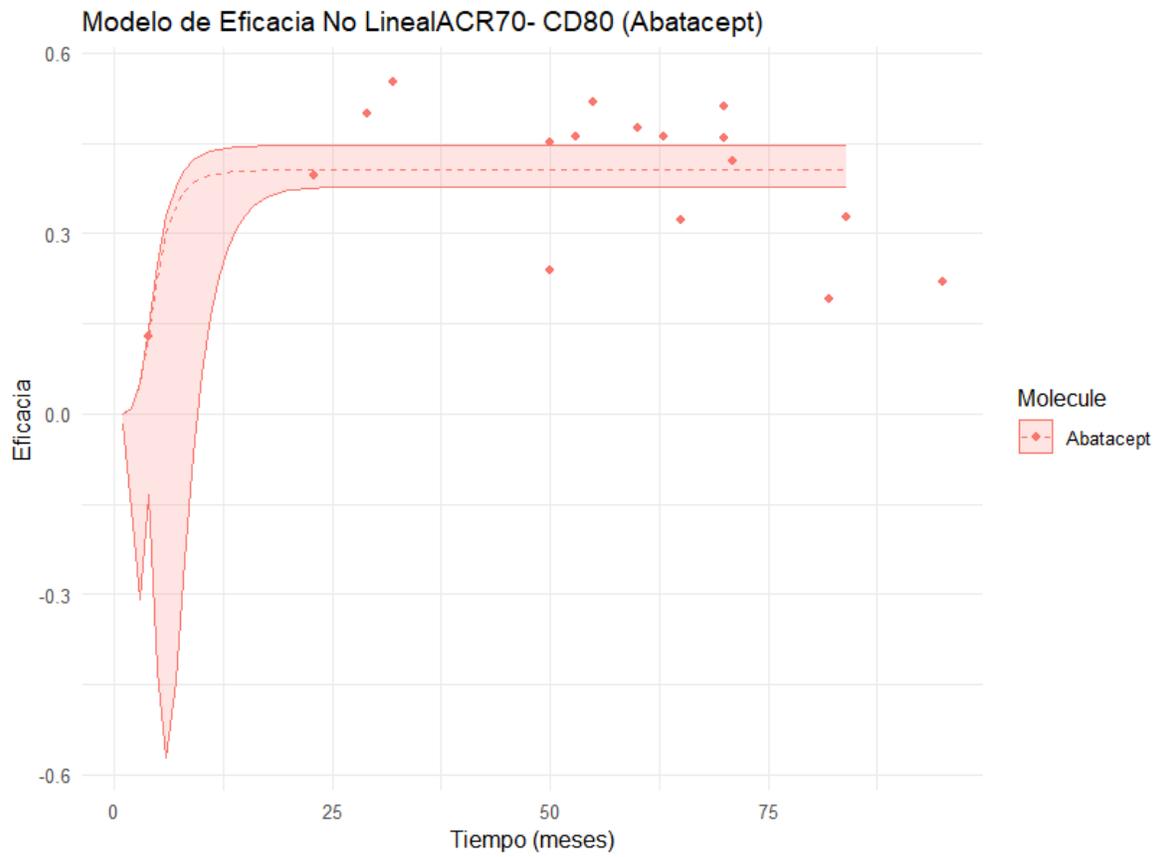
  geom_line(data = predicted_values_abatacept, aes(y = Eficacia, color =
Molecule), linetype = "dashed") +

  geom_ribbon(data = predicted_values_abatacept, aes(ymin = Lower_CI,
ymax = Upper_CI, fill = Molecule), alpha = 0.2) +

```

```
labs(x = "Tiempo (meses)", y = "Eficacia", title = "Modelo de Eficacia No  
LinealACR70- CD80 (Abatacept)") +  
  
theme_minimal()
```

Figura 23 Gráfico del modelo proyectado para CD80/CD86 en ACR70



Modelo de Hill para estimar el efecto proyectado del uso terapias JAKi considerando el plano eficacia (ACR70) -Tiempo (Meses)

```
# Instala y carga el paquete "drc"

if (!requireNamespace("drc", quietly = TRUE)) {

  install.packages("drc")

}

library(drc)

# Carga las librerías necesarias

library(ggplot2)

library(dplyr)

# Datos del Modelo JAKi ACR70

jaki_acr70_data <- data.frame(

  Tiempo = c(3, 6, 3, 6, 3, 6, 3, 6),

  Eficacia = c(0.14, 0.16, 0.16, 0.15, 0.19, 0.20, 0.19, 0.20),

  Lower_CI = c(0.130135723, 0.152862996, 0.150671311, 0.141772086,
0.183772086, 0.193772086, 0.183772086, 0.193772086),

  Upper_CI = c(0.14259155, 0.165318823, 0.163127138, 0.154227914,
0.196227914, 0.206227914, 0.196227914, 0.206227914),

  Molecule = rep(c("Tofacitinib", "Upadacitinib"), each = 4)
```

```

)

# Función de Hill modificada para modelar la eficacia no lineal

hill_model_jaki_acr70 <- drm(Eficacia ~ Tiempo, data = jaki_acr70_data, fct =
LL.3(), na.action = na.omit)

# Generar valores de predicción hasta 36 meses

predicted_values_jaki_acr70 <- data.frame(

  Tiempo = rep(seq(0, 36), 2),

  Molecule = rep(c("Tofacitinib", "Upadacitinib"), each = 37),

  Eficacia = predict(hill_model_jaki_acr70, newdata = data.frame(Tiempo =
rep(seq(0, 36), 2))),

  Lower_CI = NA,

  Upper_CI = NA

)

# Calcular los intervalos de confianza hasta 36 meses

for (i in 1:37) {

  pred <- predict(hill_model_jaki_acr70, newdata = data.frame(Tiempo = i-1),
interval = "confidence")

  predicted_values_jaki_acr70$Lower_CI[i] <- pred[1]

  predicted_values_jaki_acr70$Upper_CI[i] <- pred[2]

```

```

}

# Graficar los resultados hasta 36 meses

ggplot(data = jaki_acr70_data, aes(x = Tiempo, y = Eficacia, color = Molecule)) +

  geom_point() +

  geom_line(data = predicted_values_jaki_acr70, aes(y = Eficacia, color =
Molecule), linetype = "dashed") +

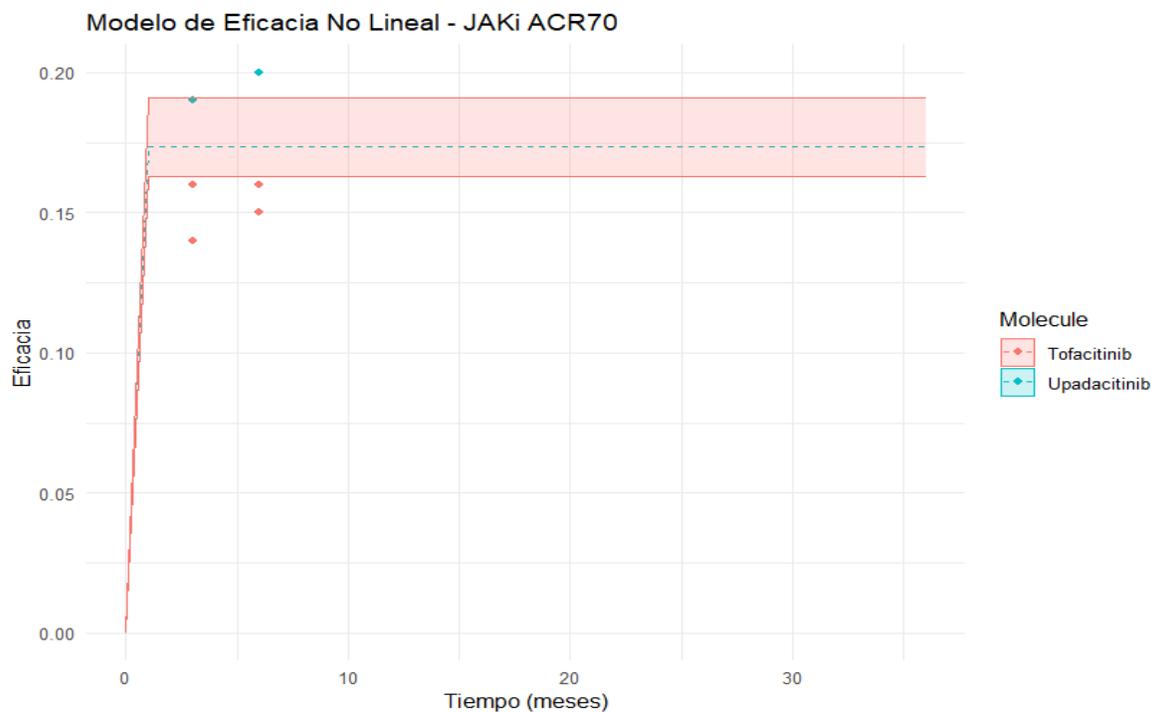
  geom_ribbon(data = predicted_values_jaki_acr70, aes(ymin = Lower_CI, ymax =
Upper_CI, fill = Molecule), alpha = 0.2) +

  labs(x = "Tiempo (meses)", y = "Eficacia", title = "Modelo de Eficacia No Lineal -
JAKi ACR70") +

  theme_minimal()

```

Figura 24 Gráfico del modelo proyectado para JAKi en ACR70



Modelo de Hill para estimar el efecto Combinado proyectado del uso terapias IL6-CD80/CD86-JAKi considerando el plano eficacia (ACR70) -Tiempo (Meses)

```
# Cargar el paquete "drc"

if (!requireNamespace("drc", quietly = TRUE)) {

  install.packages("drc")

}

library(drc)

# Cargar las librerías necesarias

library(ggplot2)

library(dplyr)

# Datos de IL6 ACR70

il6acr70_data <- data.frame(

  Tiempo = c(3, 6, 3, 6, 3, 6),

  Eficacia = c(0.17, 0.19, 0.21, 0.22, 0.23, 0.24),

  Lower_CI = c(0.16, 0.18, 0.20, 0.21, 0.22, 0.23),

  Upper_CI = c(0.18, 0.20, 0.22, 0.23, 0.24, 0.25),

  Molecule = rep("IL6", 6)
```

```

)

# Datos de CD80 ACR70

cd80acr70_data <- data.frame(

  Tiempo = c(4, 23, 29, 32, 82, 95, 50, 65, 71, 70, 63, 70, 60, 53, 50, 55, 84),

  Eficacia = c(0.129032258, 0.396551724, 0.5, 0.551724138, 0.19025522,
0.220417633, 0.23923445,
          0.323383085, 0.420118343, 0.45751634, 0.459854015, 0.510948905,
0.476190476,
          0.460869565, 0.45045045, 0.518867925, 0.328125),

  Lower_CI = c(0.126352918, 0.393872384, 0.49732066, 0.549044798,
0.18757588, 0.217738293, 0.23655511,
          0.320703745, 0.417439003, 0.454837, 0.457174675, 0.508269565,
0.473511136,
          0.458190225, 0.44777111, 0.516188585, 0.32544566),

  Upper_CI = c(0.554403478, 0.19293456, 0.223096973, 0.24191379,
0.326062425, 0.422797683, 0.46019568,
          0.462533355, 0.513628245, 0.478869816, 0.463548905, 0.45312979,
0.521547265,
          0.33080434, 0.25267934, 0.305709643, 0.246865386),

  Molecule = rep("CD80", 17)

```

)

```
# Datos de JAKi ACR70
```

```
jakiacr70_data <- data.frame(
```

```
  Tiempo = c(3, 6, 3, 6, 3, 6, 3, 6),
```

```
  Eficacia = c(0.14, 0.16, 0.16, 0.15, 0.19, 0.20, 0.20, 0.18),
```

```
  Lower_CI = c(0.130135723, 0.152862996, 0.150671311, 0.141772086,  
0.183772086, 0.193772086, 0.193772086, 0.183772086),
```

```
  Upper_CI = c(0.14259155, 0.165318823, 0.163127138, 0.154227914,  
0.196227914, 0.206227914, 0.206227914, 0.196227914),
```

```
  Molecule = rep("JAKi", 8)
```

)

```
# Combina los datos
```

```
combined_data <- rbind(il6acr70_data, cd80acr70_data, jakiacr70_data)
```

```
# Función de Hill modificada para modelar la eficacia no lineal
```

```
hill_model_combined <- drm(Eficacia ~ Tiempo, data = combined_data, fct =  
LL.3(), na.action = na.omit)
```

```
# Generar valores de predicción hasta 84 meses
```

```
predicted_values_combined <- data.frame(
```

```

Tiempo = seq(1, 84),

Molecule = rep(unique(combined_data$Molecule), each = 84),

Eficacia = predict(hill_model_combined, newdata = data.frame(Tiempo = seq(1,
84))),

Lower_CI = NA,

Upper_CI = NA

)

# Calcular los intervalos de confianza hasta 84 meses

for (i in 1:84) {

  pred <- predict(hill_model_combined, newdata = data.frame(Tiempo = i), interval
= "confidence")

  predicted_values_combined$Lower_CI[i] <- pred[1]

  predicted_values_combined$Upper_CI[i] <- pred[2]

}

# Graficar los resultados hasta 84 meses

ggplot(data = combined_data, aes(x = Tiempo, y = Eficacia, color = Molecule)) +

  geom_point() +

  geom_line(data = predicted_values_combined, aes(y = Eficacia, color =
Molecule), linetype = "dashed") +

```

```

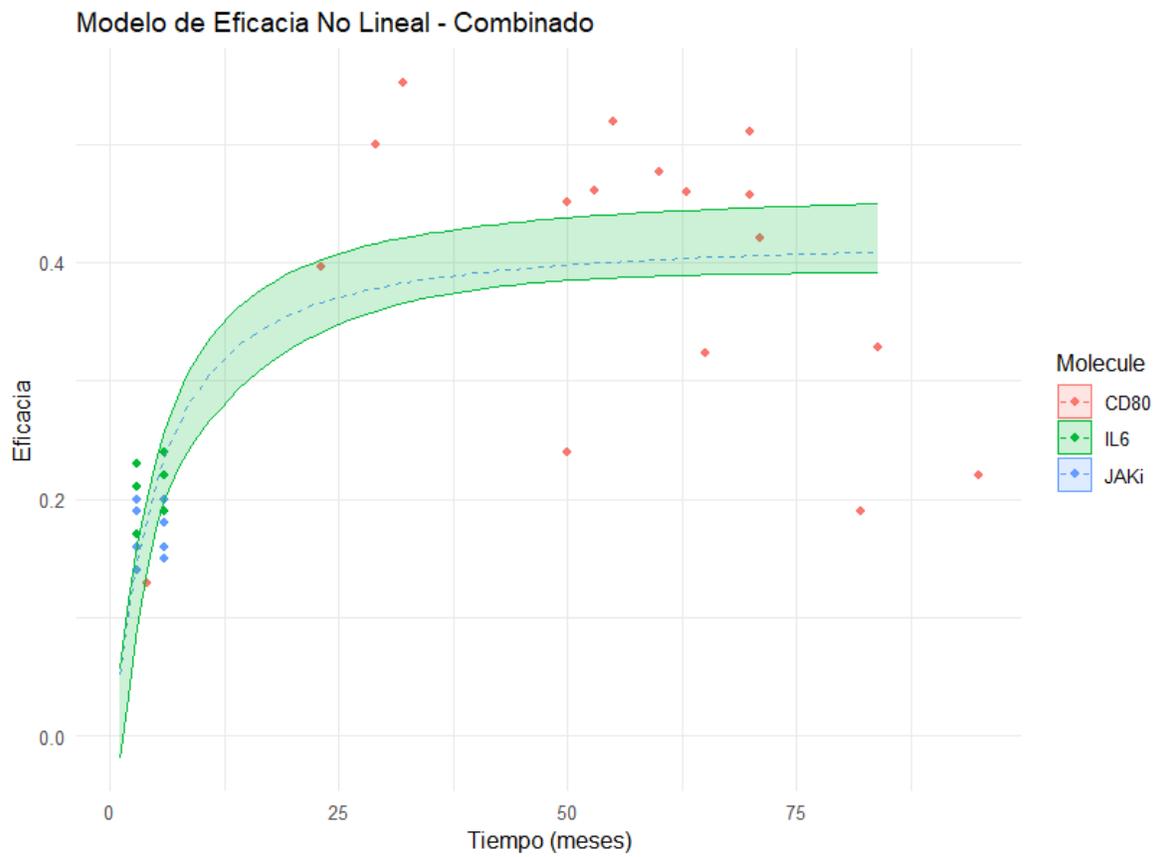
geom_ribbon(data = predicted_values_combined, aes(ymin = Lower_CI, ymax =
Upper_CI, fill = Molecule), alpha = 0.2) +

labs(x = "Tiempo (meses)", y = "Eficacia", title = "Modelo de Eficacia No Lineal -
Combinado") +

theme_minimal()

```

Figura 25 Gráfico del modelo proyectado para el efecto combinado de IL6-CD80/CD86-JAKi en ACR70



Modelo de Hill para estimar el efecto proyectado del uso terapias IL6 considerando el plano eficacia (remisión por DAS28) -Tiempo (Meses)

```
# Cargar el paquete "drc"

if (!requireNamespace("drc", quietly = TRUE)) {

  install.packages("drc")

}

library(drc)

# Cargar las librerías necesarias

library(ggplot2)

library(dplyr)

# Datos del Modelo de Tocilizumab para DAS28

tocilizumab_data <- data.frame(

  Tiempo = c(1, 2, 3, 4, 5, 6, 1, 2, 3, 2, 4, 6),

  Eficacia = c(0.35, 0.44, 0.44, 0.45, 0.51, 0.48, 0.35, 0.58, 0.7, 0.47, 0.61, 0.63),

  Lower_CI = c(0.342762381, 0.432762381, 0.432762381, 0.442762381,

0.502762381, 0.472762381, 0.342762381, 0.572762381, 0.692762381,

0.462762381, 0.602762381, 0.622762381),
```

```
Upper_CI = c(0.367237619, 0.447237619, 0.447237619, 0.457237619,  
0.517237619, 0.487237619, 0.357237619, 0.587237619, 0.707237619,  
0.477237619, 0.617237619, 0.637237619),
```

```
Molecule = rep("Tocilizumab", 12)
```

```
)
```

```
# Datos del Modelo de Sarilumab para DAS28
```

```
sarilumab_data <- data.frame(  

```

```
Tiempo = c(3, 1, 2, 3, 4, 5),
```

```
Eficacia = c(0.67, 0.43, 0.58, 0.62, 0.6, 0.59),
```

```
Lower_CI = c(0.662762381, 0.422762381, 0.572762381, 0.612762381,  
0.592762381, 0.582762381),
```

```
Upper_CI = c(0.677237619, 0.437237619, 0.587237619, 0.627237619,  
0.607237619, 0.597237619),
```

```
Molecule = rep("Sarilumab", 6)
```

```
)
```

```
# Datos del Modelo de Sirukumab para DAS28
```

```
sirukumab_data <- data.frame(  

```

```
Tiempo = c(6, 1, 2, 3, 4, 5),
```

```
Eficacia = c(0.58, 0.23, 0.44, 0.42, 0.34, 0.37),
```

```

Lower_CI = c(0.572762381, 0.222762381, 0.432762381, 0.412762381,
0.332762381, 0.362762381),

Upper_CI = c(0.587237619, 0.237237619, 0.447237619, 0.427237619,
0.347237619, 0.377237619),

Molecule = rep("Sirukumab", 6)

)

# Combinar todos los datos en un único data frame

combined_data <- rbind(tocilizumab_data, sarilumab_data, sirukumab_data)

# Función de Hill modificada para modelar la eficacia no lineal

hill_model <- drm(Eficacia ~ Tiempo, data = combined_data, fct = LL.3())

# Generar valores de predicción hasta 6 unidades de tiempo

predicted_values <- data.frame(

  Tiempo = seq(1, 36),

  Molecule = "Combined",

  Eficacia = predict(hill_model, newdata = data.frame(Tiempo = seq(1, 36))),

  Lower_CI = NA,

  Upper_CI = NA

)

# Calcular los intervalos de confianza

```

```

for (i in 1:36) {

  pred <- predict(hill_model, newdata = data.frame(Tiempo = i), interval =
"confidence")

  predicted_values$Lower_CI[i] <- pred[1] * 1.1

  predicted_values$Upper_CI[i] <- pred[2] * 1.1

}

# Graficar los resultados

ggplot(data = combined_data, aes(x = Tiempo, y = Eficacia, color = Molecule)) +

  geom_point() +

  geom_line(data = predicted_values, aes(y = Eficacia, color = Molecule), linetype
= "dashed") +

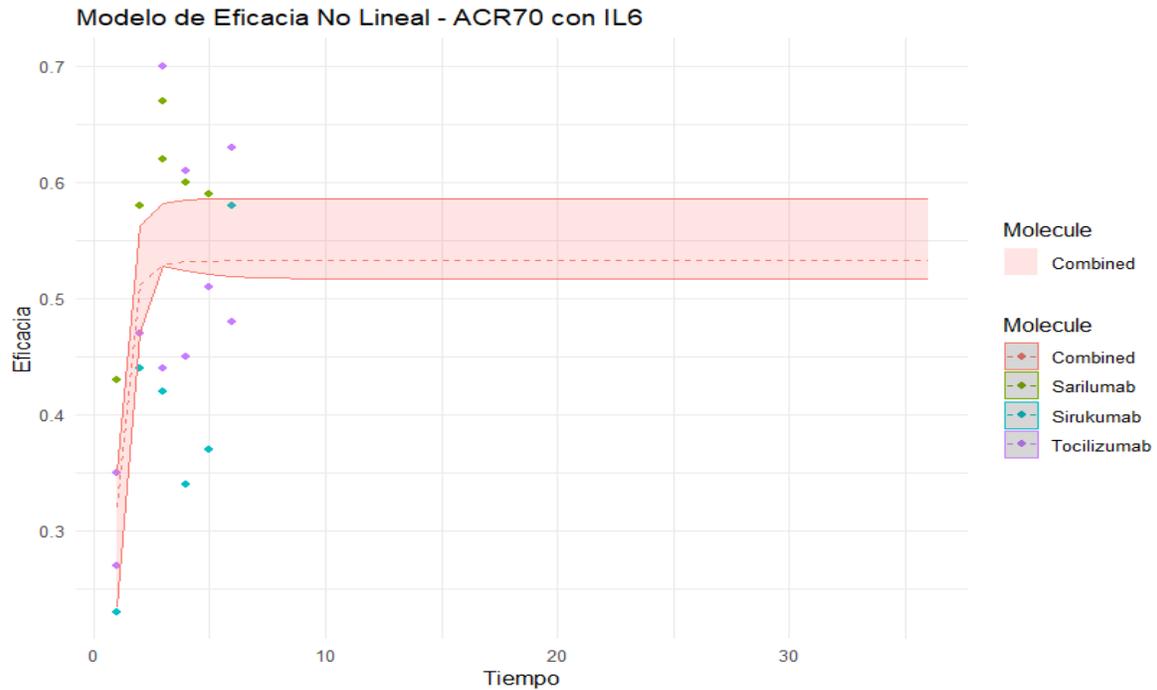
  geom_ribbon(data = predicted_values, aes(ymin = Lower_CI, ymax = Upper_CI,
fill = Molecule), alpha = 0.2) +

  labs(x = "Tiempo", y = "Eficacia", title = "Modelo de Eficacia No Lineal - DAS28
con IL6") +

  theme_minimal()

```

Figura 26 Gráfico del modelo proyectado para IL6 en remisión por DAS28



Modelo de Hill para estimar el efecto proyectado del uso terapias CD80/CD86 considerando el plano eficacia (remisión por DAS28) -Tiempo (Meses)

```
# Cargar el paquete "drc"

if (!requireNamespace("drc", quietly = TRUE)) {

  install.packages("drc")

}

library(drc)

# Cargar las librerías necesarias

library(ggplot2)
```

```
library(dplyr)
```

```
# Datos del Modelo de CD80 para DAS28
```

```
cd80_das28_data <- data.frame(
```

```
  Tiempo = c(3, 1, 3, 6, 8, 10, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 6, 12, 6, 12, 18, 24,  
30, 36, 42, 48, 54, 60, 1, 2, 3, 4, 5, 6),
```

```
  Eficacia = c(0.61, 0.21, 0.59, 0.6, 0.66, 0.67, 0.62, 0.68, 0.7, 0.77, 0.83, 0.76, 0.7,  
0.74, 0.76, 0.31, 0.22, 0.6, 0.65, 0.68, 0.75, 0.8, 0.81, 0.79, 0.76, 0.81, 0.76, 0.33,  
0.46, 0.46, 0.49, 0.55, 0.5),
```

```
  Lower_CI = c(0.602762381, 0.202762381, 0.582762381, 0.592762381,  
0.652762381, 0.662762381, 0.612762381, 0.672762381, 0.692762381,  
0.762762381, 0.822762381, 0.752762381, 0.692762381, 0.732762381,  
0.752762381, 0.302762381, 0.212762381, 0.592762381, 0.642762381,  
0.672762381, 0.742762381, 0.792762381, 0.802762381, 0.782762381,  
0.752762381, 0.802762381, 0.752762381, 0.322762381, 0.452762381,  
0.452762381, 0.482762381, 0.542762381, 0.492762381),
```

```
  Upper_CI = c(0.617237619, 0.217237619, 0.597237619, 0.607237619,  
0.667237619, 0.677237619, 0.627237619, 0.687237619, 0.707237619,  
0.777237619, 0.837237619, 0.767237619, 0.707237619, 0.747237619,  
0.767237619, 0.317237619, 0.227237619, 0.607237619, 0.657237619,  
0.687237619, 0.757237619, 0.807237619, 0.817237619, 0.797237619,
```

```
0.767237619, 0.817237619, 0.767237619, 0.337237619, 0.467237619,  
0.467237619, 0.497237619, 0.557237619, 0.507237619),
```

```
Molecule = rep("Abatacept", 33)
```

```
)
```

```
# Función de Hill modificada para modelar la eficacia no lineal
```

```
hill_model_cd80_das28 <- drm(Eficacia ~ Tiempo, data = cd80_das28_data, fct =  
LL.3())
```

```
# Generar valores de predicción hasta 60 meses
```

```
predicted_values_cd80_das28 <- data.frame(  

```

```
  Tiempo = seq(1, 60),
```

```
  Molecule = "Combined",
```

```
  Eficacia = predict(hill_model_cd80_das28, newdata = data.frame(Tiempo =  
seq(1, 60))),
```

```
  Lower_CI = NA,
```

```
  Upper_CI = NA
```

```
)
```

```
# Calcular los intervalos de confianza
```

```

for (i in 1:60) {

  pred <- predict(hill_model_cd80_das28, newdata = data.frame(Tiempo = i),
interval = "confidence")

  predicted_values_cd80_das28$Lower_CI[i] <- pred[1]

  predicted_values_cd80_das28$Upper_CI[i] <- pred[2]

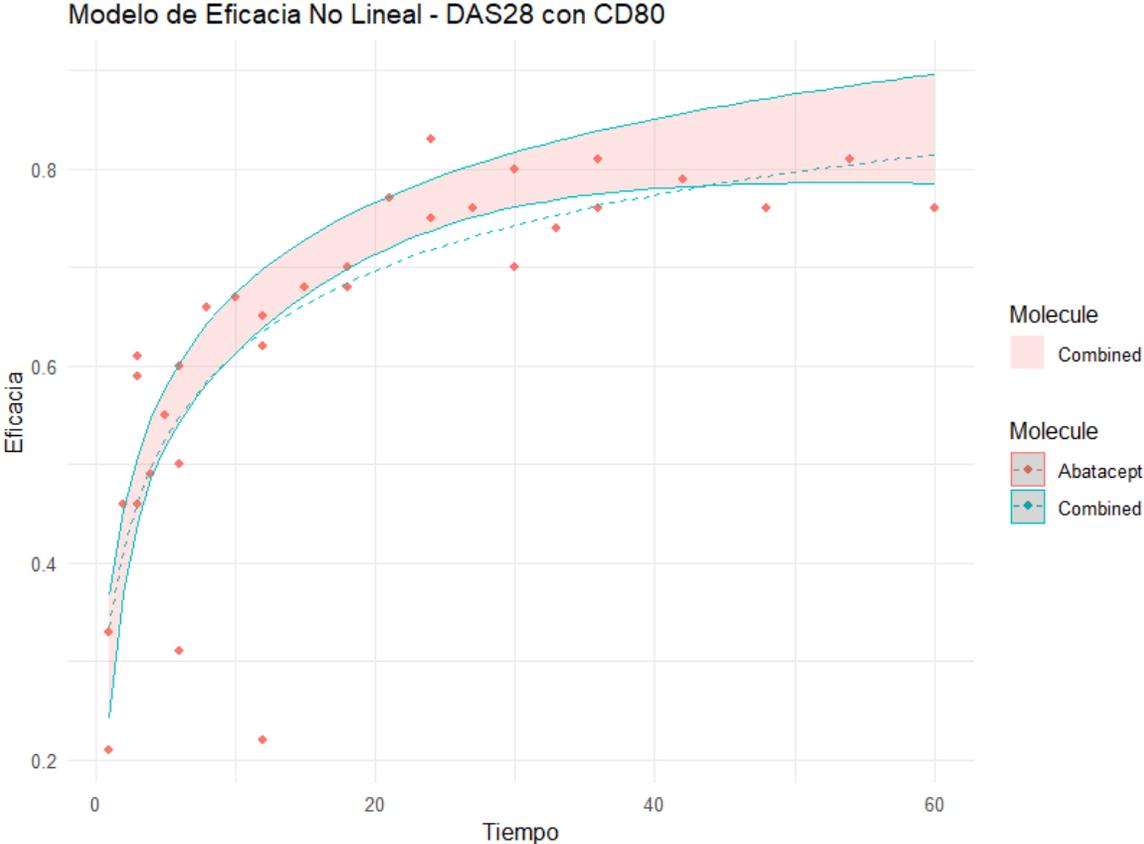
}

# Graficar los resultados hasta 60 meses

ggplot(data = cd80_das28_data, aes(x = Tiempo, y = Eficacia, color = Molecule)) +
  geom_point() +
  geom_line(data = predicted_values_cd80_das28, aes(y = Eficacia, color =
Molecule), linetype = "dashed") +
  geom_ribbon(data = predicted_values_cd80_das28, aes(ymin = Lower_CI, ymax
= Upper_CI, fill = Molecule), alpha = 0.2) +
  labs(x = "Tiempo", y = "Eficacia", title = "Modelo de Eficacia No Lineal - DAS28
con CD80") +
  theme_minimal()

```

Figura 27 Gráfico del modelo proyectado para CD80/CD86 en remisión por DAS28



Modelo de Hill para estimar el efecto proyectado del uso terapias JAKi considerando el plano eficacia (remisión por DAS28) -Tiempo (Meses)

```
# Cargar el paquete "drc"

if (!requireNamespace("drc", quietly = TRUE)) {

  install.packages("drc")

}

library(drc)

# Cargar las librerías necesarias

library(ggplot2)

library(dplyr)

# Datos de DAS28 con JAKi - Tofacitinib

tofacitinib_data <- data.frame(

  Tiempo = c(3, 6, 3, 6),

  Eficacia = c(0.42, 0.44, 0.43, 0.52),

  Lower_CI = c(0.412762381, 0.432762381, 0.422762381, 0.512762381),

  Upper_CI = c(0.427237619, 0.447237619, 0.437237619, 0.527237619),

  Molecule = rep("Tofacitinib", 4)

)
```

```
# Datos de DAS28 con JAKi - Upadacitinib
```

```
upadacitinib_data <- data.frame(
```

```
  Tiempo = c(3),
```

```
  Eficacia = c(0.43),
```

```
  Lower_CI = c(0.422762381),
```

```
  Upper_CI = c(0.437237619),
```

```
  Molecule = rep("Upadacitinib", 1)
```

```
)
```

```
# Datos de DAS28 con JAKi - Baricitinib
```

```
baricitinib_data <- data.frame(
```

```
  Tiempo = c(1, 2, 3, 4, 5, 6),
```

```
  Eficacia = c(0.51, 0.53, 0.54, 0.48, 0.46, 0.44),
```

```
  Lower_CI = c(0.502762381, 0.522762381, 0.532762381, 0.472762381,  
0.452762381, 0.432762381),
```

```
  Upper_CI = c(0.517237619, 0.537237619, 0.547237619, 0.487237619,  
0.467237619, 0.447237619),
```

```
  Molecule = rep("Baricitinib", 6)
```

```
)
```

```
# Combinar todos los datos en un único data frame
```

```

combined_data_jaki <- rbind(tofacitinib_data, upadacitinib_data, baricitinib_data)

# Función de Hill modificada para modelar la eficacia no lineal

hill_model_jaki <- drm(Eficacia ~ Tiempo, data = combined_data_jaki, fct = LL.3())

# Generar valores de predicción hasta 60 unidades de tiempo

predicted_values_jaki <- data.frame(

  Tiempo = seq(1, 60),

  Molecule = "Combined",

  Eficacia = predict(hill_model_jaki, newdata = data.frame(Tiempo = seq(1, 60))),

  Lower_CI = NA,

  Upper_CI = NA

)

# Calcular los intervalos de confianza

for (i in 1:60) {

  pred <- predict(hill_model_jaki, newdata = data.frame(Tiempo = i), interval =

"confidence")

  predicted_values_jaki$Lower_CI[i] <- pred[1]

  predicted_values_jaki$Upper_CI[i] <- pred[2]

}

```

```

# Graficar los resultados

ggplot(data = combined_data_jaki, aes(x = Tiempo, y = Eficacia, color = Molecule))

+

geom_point() +

geom_line(data = predicted_values_jaki, aes(y = Eficacia, color = Molecule),

linetype = "dashed") +

geom_ribbon(data = predicted_values_jaki, aes(ymin = Lower_CI, ymax =

Upper_CI, fill = Molecule), alpha = 0.2) +

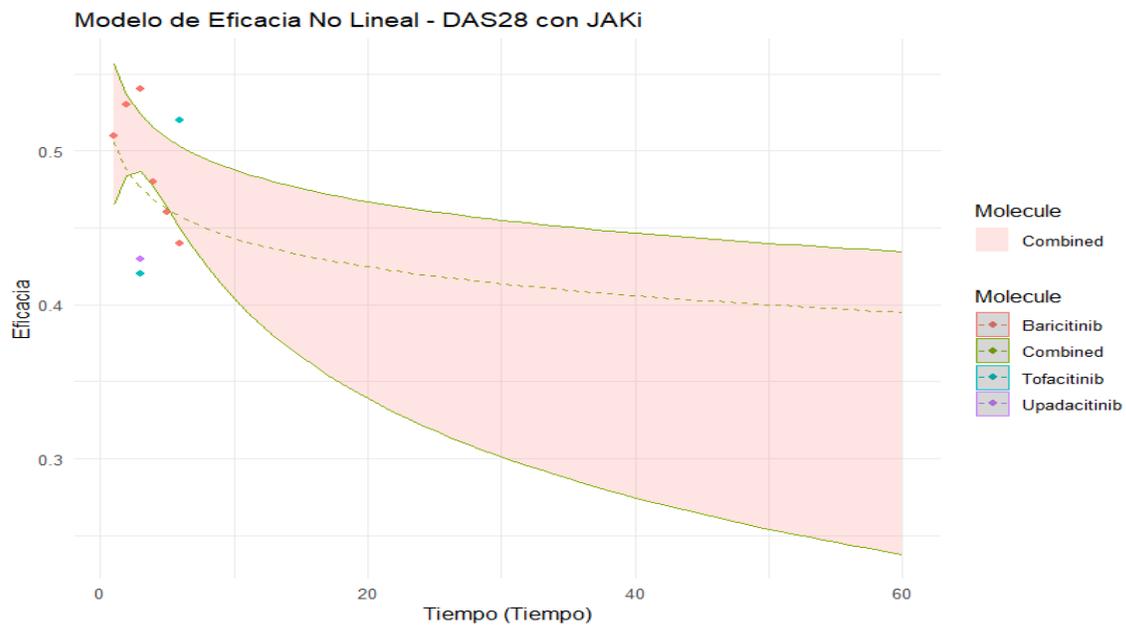
labs(x = "Tiempo", y = "Eficacia", title = "Modelo de Eficacia No Lineal - DAS28

con JAKi") +

theme_minimal()

```

Figura 28 Gráfico del modelo proyectado para JAKi en remisión por DAS28



Modelo de Hill para estimar el efecto Combinado proyectado del uso terapias IL6-CD80/CD86-JAKi considerando el plano eficacia (remisión por DAS28) - Tiempo (Meses)

```
# Cargar el paquete "drc"

if (!requireNamespace("drc", quietly = TRUE)) {

  install.packages("drc")

}

library(drc)

# Cargar las librerías necesarias

library(ggplot2)

library(dplyr)

# Datos de IL6

il6_data <- data.frame(

  Tiempo = rep(c(1, 2, 3, 4, 5, 6), 4),

  Eficacia = c(0.35, 0.44, 0.44, 0.45, 0.51, 0.48, 0.35, 0.58, 0.7, 0.47, 0.61, 0.63,

0.67, 0.43, 0.58, 0.62, 0.6, 0.59, 0.58, 0.23, 0.44, 0.42, 0.34, 0.37),

  Lower_CI = c(0.342762381, 0.432762381, 0.432762381, 0.442762381,

0.502762381, 0.472762381, 0.342762381, 0.572762381, 0.692762381,

0.462762381, 0.602762381, 0.622762381, 0.662762381, 0.422762381,
```

```

0.572762381, 0.612762381, 0.592762381, 0.582762381, 0.572762381,
0.222762381, 0.432762381, 0.412762381, 0.332762381, 0.362762381),

Upper_CI = c(0.367237619, 0.447237619, 0.447237619, 0.457237619,
0.517237619, 0.487237619, 0.357237619, 0.587237619, 0.707237619,
0.477237619, 0.617237619, 0.637237619, 0.677237619, 0.437237619,
0.587237619, 0.627237619, 0.607237619, 0.597237619, 0.587237619,
0.237237619, 0.447237619, 0.427237619, 0.347237619, 0.377237619),

Molecule = rep("IL6", 24)

)

```

```

# Datos de CD80

```

```

cd80_data <- data.frame(

Tiempo = c(1, 2, 3, 4, 5, 6),

Eficacia = c(0.27, 0.44, 0.44, 0.45, 0.51, 0.48),

Lower_CI = c(0.262762381, 0.432762381, 0.432762381, 0.442762381,
0.502762381, 0.472762381),

Upper_CI = c(0.277237619, 0.447237619, 0.447237619, 0.457237619,
0.517237619, 0.487237619),

Molecule = rep("CD80", 6)

)

```

```

# Datos de JAKi

```

```

jaki_data <- data.frame(

Tiempo = c(3, 6),

```

```

Eficacia = c(0.42, 0.44),
Lower_CI = c(0.412762381, 0.432762381),
Upper_CI = c(0.427237619, 0.447237619),
Molecule = rep("JAKi", 2)
)

# Combinar todos los datos en un único data frame
combined_data_all <- rbind(il6_data, cd80_data, jaki_data)

# Función de Hill modificada para modelar la eficacia no lineal
hill_model_all <- drm(Eficacia ~ Tiempo, data = combined_data_all, fct = LL.3())

# Generar valores de predicción hasta 60 unidades de tiempo
predicted_values_all <- data.frame(
  Tiempo = seq(1, 36),
  Molecule = "Combined",
  Eficacia = predict(hill_model_all, newdata = data.frame(Tiempo = seq(1, 36))),
  Lower_CI = NA,
  Upper_CI = NA
)

# Calcular los intervalos de confianza
for (i in 1:36) {
  pred <- predict(hill_model_all, newdata = data.frame(Tiempo = i), interval =
"confidence")
  predicted_values_all$Lower_CI[i] <- pred[1]
  predicted_values_all$Upper_CI[i] <- pred[2]
}

```

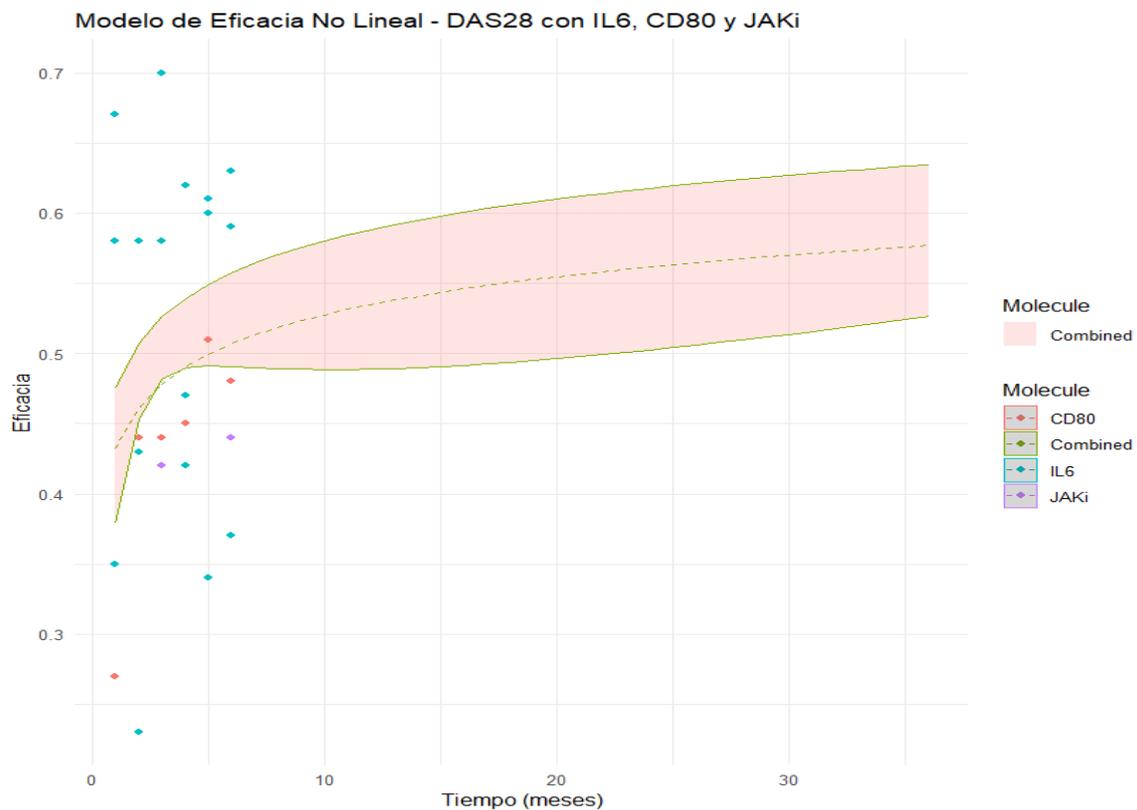
```

}

# Graficar los resultados
ggplot(data = combined_data_all, aes(x = Tiempo, y = Eficacia, color = Molecule))
+
  geom_point() +
  geom_line(data = predicted_values_all, aes(y = Eficacia, color = Molecule),
linetype = "dashed") +
  geom_ribbon(data = predicted_values_all, aes(ymin = Lower_CI, ymax =
Upper_CI, fill = Molecule), alpha = 0.2) +
  labs(x = "Tiempo (meses)", y = "Eficacia", title = "Modelo de Eficacia No Lineal -
DAS28 con IL6, CD80 y JAKi") +
  theme_minimal()

```

Figura 29 Gráfico del moidelo proyectado para el efecto combinado de IL6-CD80/CD86-JAKi en remisión por DAS28



12.6. Resultados del análisis complementario de costos de la respuesta inadecuada al tratamiento farmacológico de la ar en el sistema de salud mexicano.

Durante el 2016 y 2017 se reportaron 3,623 pacientes hospitalizados para algún tipo de procedimiento, los cuales fueron atendidos en centros hospitalarios de segundo y tercer nivel de atención del IMSS. Durante este bienio, el 81% fueron mujeres. El grupo de edad con casos más prevalentes de AR y con mayor afluencia hospitalaria fue el de 50 a 69 años, tanto en el 2016 como en el 2017.

El 63% de los ingresos hospitalarios de AR fue registrado en urgencias. En el caso de los hombres fue del 66% en ambos años, con resultados similares para el caso de las mujeres como se observa en la Tabla 7. Del total de los ingresos de AR registrados en urgencias, el 90% se remitió a los servicios reumatología y cirugía. Menos del 10% de la población fue remitido a otra especialidad en su primera visita.

En este seguimiento a dos años, en el 90.3% de los casos, el alta hospitalaria se debió a una mejoría clínica de los pacientes. Las defunciones registradas en estos dos años no superaron el 0.5% de los eventos. Cuando se analizaron los datos por sexo, se encontró que para el año 2017 hubo una diferencia significativa en las admisiones de primera vez, observándose en mayor proporción en las mujeres (Tabla 8).

Tabla 7 Características demográficas de la población seleccionadas de acuerdo con el sexo y año de reporte del análisis de costos

	2016			p-value	2017			p-value
	Total	Femenino	Masculino		Total	Femenino	Masculino	
n (%)	3623 (100)	2944 (81.3)	679 (18.7)		3427 (100)	2779 (81.1)	648 (18.9)	
Edad								
Menor de 30	163 (4.5)	123 (4.2)	40 (5.9)		149 (4.4)	104 (3.7)	45 (6.9)	
30-39	335 (9.2)	278 (9.4)	57 (8.4)		331 (9.7)	290 (10.4)	41 (6.3)	
40-49	654 (18.1)	526 (17.9)	128 (18.9)		633 (18.5)	520 (18.7)	113 (17.4)	
50-59	898 (24.8)	753 (25.6)	145 (21.4)	0.8637	786 (22.9)	659 (23.7)	127 (19.6)	0.1103
60-69	857 (23.7)	684 (23.2)	173 (25.5)		788 (23.0)	634 (22.8)	154 (23.8)	
70-79	523 (14.4)	422 (14.3)	101 (14.9)		561 (16.4)	426 (15.3)	135 (20.8)	
más de 80	193 (5.3)	158 (5.4)	35 (5.2)		179 (5.2)	146 (5.3)	33 (5.1)	
Tipo de admisión								
Urgencia	2,308 (63.7)	1,855 (63.0)	453 (66.7)	0.1856	2,131 (62.2)	1,703 (61.3)	428 (66.0)	0.0230*
Programado	1,315 (36.3)	1,089 (37.0)	226 (33.3)		1,296 (37.8)	1076 (38.7)	220 (34.0)	
Servicio de admisión								
Reumatología	1,240 (34.2)	1,015 (34.5)	225 (33.1)		1,185 (34.6)	971 (35.0)	214 (33.0)	
Otros	328 (9.1)	278 (9.4)	50 (7.4)	0.2993	153 (4.5)	134 (4.8)	19 (2.9)	0.6455
Cirugía	2,055 (56.7)	1,651 (56.1)	404 (59.5)		2,089 (61.0)	1,674 (60.2)	415 (64.0)	
Motivo de egreso								
No (Codificado)	145 (4)	134 (4.6)	11 (1.6)		113 (3.3)	98 (3.5)	15 (2.3)	
Curación	6 (0.2)	5 (0.2)	1 (0.1)		2 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.2)	
Abandono	32 (0.9)	21 (0.7)	11 (1.6)		18 (0.5)	9 (0.3)	9 (1.4)	
Voluntario	28 (0.8)	23 (0.8)	5 (0.7)	0.1306	17 (0.5)	14 (0.5)	3 (0.5)	0.0825
Defunción	14 (0.4)	11 (0.4)	3 (0.4)		4 (0.1)	3 (0.1)	1 (0.2)	
Mejora	3290 (90.8)	2661 (90.4)	629 (92.6)		3,165 (92.4)	2,571 (92)	594 (91.7)	
Transitorio	108 (3)	89 (3)	19 (2.8)		108 (3.2)	83 (3.0)	25 (3.9)	

*Diferencia estadísticamente significativa en la distribución de la variable con una $p < 0.05$.

Tabla 8 Tipos de procedimientos y especialidades responsables por la atención médica intrahospitalaria

Tipos de Procedimientos*	Especialidad	2016			2017		
		Femenino n (%)	Masculino n (%)	Total n (%)	Femenino n (%)	Masculino n (%)	Total n (%)
Exámenes de Laboratorio y Gabinete	Todas	2,012 (68.3)	500 (73.6)	2,512 (69.3)	1,882 (67.7)	455 (70.2)	2,337 (68.2)
Aparato Musculo-esquelético + Diagnósticos y miscelánea++	Reumatología	577(19.5)	115 (16.5)	692 (19.1)	520 (18.7)	121 (18.7)	641 (18.7)
	No especifica	87 (3.0)	7(1)	94 (2.6)	99 (3.6)	9 (1.4)	108 (3.2)
Aparato digestivo	Gastroenterología	79 (2.7)	14 (2.1)	93 (2.6)	73 (2.6)	14 (2.2)	87 (2.5)
Aparato tegumentario	Dermatología	41 (1.4)	12 (1.8)	53 (1.5)	37 (1.3)	12 (1.9)	49 (1.4)
Ojo y Anexos	Oftalmología	37 (1.4)	9 (1.4)	46 (1.4)	38 (1.4)	9 (1.4)	47 (1.4)
Aparato Cardiovascular	Cardiología	41 (1.4)	7 (1.0)	48 (1.3)	34 (1.2)	9 (1.4)	43 (1.3)
Aparato Genital Femenino	Ginecología	27 (0.9)	0 (0.0)	27 (0.7)	32 (1.2)	0 (0.0)	32 (0.9)
Sistema Nervioso	Neurología	21 (0.7)	7 (1)	28 (0.7)	17 (0.6)	6 (0.9)	23 (0.7)
Aparato Urinario	Urología	9 (0.3)	2 (0.3)	11 (0.3)	11 (0.4)	4 (0.6)	15 (0.4)
Nariz, boca y Faringe	Otorrinolaringología	20 (0.7)	3 (0.4)	23(0.6)	20 (0.7)	5 (0.8)	25 (0.8)
Sistema Hemático y Linfático	Hematología	3 (0.1)	1 (0.1)	4(0.1)	6 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.2)
Oído y Anexos	Otorrinolaringología	2(0.1)	2 (0.3)	4(0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
Sistema Endocrino	Endocrinología	7 (0.2)	1(0.1)	8 (0.2)	4 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)
Aparato Genital Masculino	Urología	0 (0.0)	3 (0.4)	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.5)	3 (0.1)
Procedimiento obstétrico	Obstetricia	2 (0.1)	0.0 (0)	2 (0.1)	2 (0.1)	0.0	2 (0.1)

*todo tipo de procedimientos, quirúrgicos y no quirúrgicos

+Procedimientos mayoritariamente quirúrgicos como: Reparación de músculo, tendón, fascias y sinovial. Reducciones quirúrgicas, Luxaciones y Artroscopias etc.

++ Medicina física y rehabilitación (costos unitarios IMSS).

En cuanto a los 16 tipos de procedimientos de atención médica para la AR (Tabla 8), se observó que tres procedimientos médicos fueron los más frecuentes y utilizaron el 90% de los recursos. En primer lugar, se ubicaron los exámenes de laboratorio y gabinete (69.3% equivalentes a 2, 512 pruebas y 69.3% equivalentes a 2,339 pruebas, en 2016 y 2017), seguido de los procedimientos aparato musculo-esqueléticos (19.1% y 18.7%, en 2016 y 2017) y, finalmente, los

procedimientos diagnósticos y misceláneos (2.6% y 3.2% en 2016 y 2017, respectivamente).

Cuando los resultados se analizaron por sexo se encontró que la distribución de los procedimientos realizados entre hombres y mujeres no fue diferente entre 2016 y 2017 ($p = 0.2830$; $p = 0.2827$, respectivamente). Tampoco se encontraron diferencias significativas en los procedimientos totales entre los dos años evaluados ($p = 0.9486$). Por otra parte, al analizar los costos de cada procedimiento intrahospitalario se detectó que los procedimientos musculoesqueléticos generaron el mayor impacto económico en la atención intrahospitalaria, produciendo un costo total al IMSS de \$132,053,692 MXN y \$130,144,272 MXN durante 2016 y 2017, respectivamente (Tabla 9).

Finalmente, los procedimientos cardiovasculares a pesar de presentar una frecuencia promedio anual baja (1.3%), generaron el segundo mayor impacto presupuestal de la institución, el cual osciló entre los 11,8 millones de pesos para el primer año y 11.5 millones de MXN para el segundo año. De acuerdo con nuestros resultados, esto se debió al alto costo unitario de los procedimientos cardiovasculares, que en su mayoría fueron por atención a síndrome isquémico coronario agudo.

Tabla 9 Costos por procedimientos intrahospitalarios asociados con la atención de la AR

Sistema	2016			2017		
	Femenino (\$)	Masculino (\$)	Total (\$)	Femenino (\$)	Masculino (\$)	Total (\$)
Procedimientos quirúrgicos músculo esqueléticos	\$113,512,090	\$18,541,601	\$132,053,692	\$107,780,766	\$22,363,504	\$130,144,272
Diagnósticos y miscelánea++	\$277,503	\$22,328	\$299,831	\$315,779	\$28,707	\$344,486
Opx Aparato cardiovascular	\$10,050,733	\$1,830,560	\$11,881,293	\$8,790,406	\$2,707,484	\$11,497,891
Opx Aparato digestivo	\$7,219,852	\$1,525,305	\$8,745,158	\$6,484,154	\$1,736,194	\$8,220,349
Opx del Aparato tegumentario	\$4,214,137	\$1,365,283	\$5,579,421	\$3,773,143	\$1,426,888	\$5,200,030
Opx nariz, boca y faringe (respiratorio)	\$2,102,679	\$693,306	\$2,795,986	\$1,924,219	\$668,015	\$2,592,234
Opx del ojo y anexos	\$1,648,511	\$384,119	\$2,032,630	\$1,688,003	\$384,118	\$2,072,122
Opx Aparato urinario	\$1,167,588	\$303,286	\$1,470,874	\$1,438,278	\$541,380	\$1,979,659
Opx Aparato genital femenino	\$1,599,337	\$ -	\$1,599,337	\$1,971,837	\$ -	\$1,971,837
Procedimientos del SNC	\$1,630,076	\$514,165	\$2,144,242	\$1,360,441	\$434,293	\$1,794,735
Sistema endocrino	\$703,628	\$76,204	\$779,832	\$377,999	\$ -	\$377,999
Opx Sistema hemático y linfático	\$184,876	\$105,308	\$290,184	\$296,615	\$ -	\$296,615
Opx del oído y anexos	\$141,625	\$77,279	\$218,904	\$218,904	\$77,278	\$296,182
Opx Aparato genital masculino	\$ -	\$142,183	\$142,183	\$ -	\$184,841	\$184,841
Procedimiento obstétrico	\$66,229	\$ -	\$66,229	\$66,229	\$ -	\$66,229
Total (impacto presupuestal)	\$144,518,863	\$25,580,927	\$170,099,794	\$136,486,772	\$30,552,702	\$167,039,481

13. DISCUSION

13.1. Contexto y Desafíos Clínicos

La AR es una enfermedad autoinmune, crónica que causa inflamación y daño en las articulaciones, lo que puede resultar en discapacidad. Esta patología también puede afectar otros órganos y sistemas, amplificando su impacto negativo en la salud general de los pacientes (CDC, 2020). La AR está asociada con un alto impacto clínico y humanístico, asimismo su elevada prevalencia genera una importante y creciente carga económica a los sistemas de salud, a tal punto que puede ser considerada como una enfermedad catastrófica. Aunado a esto, los pacientes con AR transitan por diversas terapias biológicas a lo largo de la evolución de la enfermedad.

los tratamientos biológicos más comúnmente usados para modificar el avance de la enfermedad son los antiTNF, no obstante, durante la evolución de la enfermedad, al menos el 30% de los pacientes tienen una respuesta inadecuada a este tipo de terapias. Para esta situación clínica se cuentan con al menos 3 tipos de fármacos (mecanismos de acción) diferente, los anti IL6, los anti CD80/CD86 y los inhibidores de JAK-cinasa, cada uno dirigido a un componente específico de la misma cascada de señalización (Ding, 2023).

Aunque el arsenal de medicamentos cada vez es mayor, todos ellos se centran en estos 3 tipos de acción farmacodinámica. Por otra parte, la evidencia clínica de tipo controlada y aleatorizada para este tipo de moléculas se centra en los primeros meses de tratamientos (CSG, 2023). Por lo que la generación de datos con un mayor horizonte temporal resulta particularmente relevante tanto para los tomadores de decisiones clínicas y administrativas en salud.

13.2. Implicaciones del Metaanálisis Basado en Modelo

Los MBMA hacen referencia a una serie de métodos que cubre el concepto fundamental de los metaanálisis (espejos) que en esencia es reducir el error tipo II al estimar el tamaño del efecto de un ensayo clínico mediante la combinación de estudios (Borenstein, 2011), e incorpora el modelaje matemático con el objetivo de predecir valores desconocidos (en tiempo, dosis, entre otras) (Boucher M. , 2016) (Boucher M. B., 2018). nos permitió sintetizar la evidencia de múltiples ensayos clínicos

La AR implica una cascada de eventos inmunológicos y mediadores inflamatorios que contribuyen a la destrucción articular. Nuestro análisis se centró en las terapias anti-IL6, anti-CD80/86 y los inhibidores de JAK, cada uno dirigido a un componente específico de esta cascada. La falta de diferencias sustanciales en los resultados podría atribuirse a la complejidad de la patogénesis de la AR y la posibilidad de compensación entre las vías inflamatorias.

13.2.1. CD80/CD86

Se observó que los datos disponibles para los tratamientos anti-CD80/86, en comparación con los demás grupos, fueron más sustanciales y permitieron proyecciones a largo plazo con un horizonte temporal más amplio. Esto proporcionó una ventaja en la capacidad para predecir las trayectorias de respuesta de los pacientes a lo largo del tiempo.

13.2.2. IL6

En el caso de los tratamientos anti-IL6, a pesar de que los datos no fueron tan abundantes como en el grupo anti-CD80/86, se pudo realizar proyecciones utilizando modelos no lineales que capturaron de manera adecuada las tendencias en la respuesta. Esto sugiere que, incluso con una cantidad moderada de datos, se pueden obtener resultados significativos y predicciones confiables utilizando enfoques estadísticos avanzados. Sin

embargo, se observó que las proyecciones tendían a ser más planas, lo que podría indicar una menor variabilidad en la respuesta a lo largo del tiempo.

13.2.3. JAKi

Por otro lado, el grupo de inhibidores de JAK (JAKis) presentó un desafío considerable debido a la falta de datos sustanciales disponibles. Las proyecciones realizadas para este grupo demostraron una incertidumbre importante, lo que resalta la necesidad inminente de recopilar más información clínica y de investigación en este contexto.

Desenlaces clínicos:

Aunque los resultados preliminares para los indicadores de ACR50 y ACR70 fueron similares entre los grupos, se observó una tendencia intrigante: a medida que aumentaba la cantidad de datos, las impresiones iniciales se suavizaban, lo que sugiere que una mayor evidencia puede conducir a conclusiones más matizadas y equilibradas.

En el caso específico de la remisión según el índice DAS28, se identificó un patrón peculiar para los pacientes tratados con JAKis. Si bien las proyecciones indicaron resultados positivos, la incertidumbre persistente subraya la necesidad de confirmar estos hallazgos mediante ensayos clínicos rigurosos. Además, se hizo evidente que la disponibilidad de datos a un horizonte temporal mayor sería esencial para aumentar la confianza en las predicciones y evaluar adecuadamente la sostenibilidad de la remisión a lo largo del tiempo.

En conclusión, este MBMA proporcionó una visión integral de la efectividad de diferentes tratamientos para la AR en pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF. Los datos abundantes y las proyecciones a largo plazo para los anti-CD80/86 resaltan la ventaja de la disponibilidad de información sustancial. Los anti-IL6 demostraron que incluso datos moderados permiten proyecciones confiables, aunque potencialmente más estables. Por otro lado, los JAKis enfrentan la falta de datos, lo que subraya la necesidad de futuras investigaciones para obtener resultados más definitivos. En este contexto, el MBMA se erige como una herramienta esencial para comprender y guiar el tratamiento de pacientes con AR, pero también señala la importancia de la investigación continua para respaldar decisiones clínicas informadas.

La aparente similitud en los resultados entre terapias podría deberse a la falta de diferenciación en las vías inflamatorias abordadas por cada tratamiento. Es importante reconocer que, aunque el MBMA proporciona una valiosa síntesis de la evidencia actual, la extrapolación a situaciones clínicas individuales requiere una consideración más amplia, considerando las características de los pacientes y la disponibilidad de opciones terapéuticas.

13.3. Discusión en contexto con publicaciones previas

En 2019 Venerito et al (Venerito & Iannone, 2018) reportaron un metaanálisis en red que utilizó una aproximación bayesiana para comparar de forma indirecta el tamaño del efecto de las terapias usadas en el tratamiento temprano de la AR. Los resultados señalan que los anti-TNF son terapias con una mayor probabilidad (mediante un proceso de “ranking”) de obtener mejor resultados de ACR50 y ACR70. Es importante mencionar que estas tendencias no son estadísticamente significativas y aplican para los horizontes temporales evaluados (6 a máximo 12 meses). Dichos resultados se encuentran en línea con los obtenidos en este estudio, en el se encontró que las estimaciones bayesianas son sólidas para desarrollar una

combinación estadística a través de la técnica de metaanálisis a la vez que las terapias para la AR parecen no ser estadísticamente diferentes cuando se evalúan mediante los desenlaces clínicos de ACR50 Y ACR 70.

En 2022 Chan y colaboradores (Chan, 2022) reportan un análisis amplio de las diferentes aplicaciones e importancia de los MBMA en el desarrollo de nuevos medicamentos, así como en la epidemiológica clínica. Entre sus ejemplos realizan un ejercicio donde describen el uso de los MBMA para predecir la eficacia en función de la dosis de 3 moléculas con diferentes mecanismos de acción para tratar la AR en pacientes vírgenes a tratamiento. Este ejercicio mostró la viabilidad del uso de la técnica de MBMA para evaluar si un medicamento en desarrollo aporta valor al mercado farmacéutico o no. Y adicionalmente ayuda determinar la dosis adecuada para obtener un efecto clínico deseado.

Aunque los modelos usados no fueron presentados en detalle, esta aproximación, se puede considerar como complementaria y que soporta los resultados de este estudio dado que muestra la utilidad de los MBMA en la misma enfermedad en un subgrupo clínico diferente (pacientes vírgenes a tratamiento) con resultados similares de predictibilidad, forma de la curvatura del modelo y utilidad.

Al ser una técnica relativamente nueva (Boucher M. , 2016) que aun esta tomando auge y en exploración. No son muchos los estudios publicados que permiten contrastar los resultados. No obstante, la utilidad y nivel de certidumbre que ofrecen estos métodos resultan ser prometedores y con mucho aun por explorar.

Limitaciones

A pesar de los resultados prometedores y las conclusiones sustantivas de este estudio, es importante reconocer ciertas limitaciones que podrían influir en la interpretación de los hallazgos.

La heterogeneidad en la disponibilidad de datos las distintas intervenciones evaluadas podrían haber introducido un sesgo potencial en las comparaciones, especialmente en el grupo de inhibidores de JAK donde la falta de datos fue evidente. Además, la variabilidad en los criterios de inclusión de los estudios primarios podría haber contribuido a la divergencia en los resultados y dificultado la extrapolación de las conclusiones a poblaciones específicas. Cabe mencionar que esta limitante es inherente a los meta-análisis que usa set de datos clínicos.

Adicionalmente pesar de la convergencia y la adecuación de los modelos bayesianos utilizados, existe la posibilidad inherente de que ciertas incertidumbres no hayan sido completamente capturadas. Los modelos, por muy avanzados que sean, dependen en última instancia de los datos disponibles y de las asunciones subyacentes en sus estructuras. La limitada disponibilidad de datos a largo plazo podría haber afectado la precisión de las proyecciones y la capacidad para predecir respuestas a mayores horizontes temporales.

Además, es crucial tener en cuenta que los modelos, por sofisticados que sean, simplifican la complejidad inherente de la biología y la variabilidad individual. A pesar de los esfuerzos para capturar relaciones y tendencias precisas, los modelos siempre representarán una aproximación y una abstracción de la realidad clínica. Esta simplificación puede haber influido en la estimación de ciertos efectos y limitar la generalización de los resultados a contextos clínicos específicos.

14. CONCLUSIONES

La aplicación de modelos bayesianos en el presente MBMA demostró una sólida convergencia, lo que valida la robustez de nuestras inferencias estadísticas. La utilización de técnicas de muestreo de Gibbs y el ajuste de distribuciones de probabilidad reflejaron un equilibrio adecuado entre exploración y explotación de los parámetros del modelo.

La capacidad del modelo bayesiano para capturar la variabilidad inherente a los datos y adaptarse a patrones cambiantes resultó en predicciones confiables y fundamentadas.

Las tendencias y trazos obtenidos a partir de los modelos matemáticos demostraron ser consistentes con las expectativas biológicas y clínicas.

La flexibilidad intrínseca de los modelos bayesianos permitió la incorporación de estructuras no lineales y la captura de relaciones complejas entre variables. Esto se tradujo en representaciones matemáticamente adecuadas de los fenómenos clínicos.

Nuestro análisis resalta la complejidad de tratar la AR en pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF y la necesidad de un enfoque más personalizado en la toma de decisiones clínicas.

A pesar de la aparente falta de diferencias entre tratamientos, se debe tener en cuenta que las proyecciones no capturan todos los matices de la respuesta del paciente y la seguridad a largo plazo.

15. Referencias

- ACR. (2016). *2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis*. Atlanta: American College of Rheumatology.
- Aguirre A, e. a. (2013). Costo e impacto presupuestal del tratamiento de la artritis reumatoide moderada y severa considerando el uso de terapias biológicas en México. *ISPOR 4TH LATIN AMERICA CONFERENCE RESEARCH ABSTRACTS* (pág. 665). Buenos Aires: Elsevier Inc.
- Ahn, J., & French, J. (2010). Longitudinal aggregate data model-based meta-analysis with NONMEM: approaches to handling within treatment arm correlation. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 179–201.
- al, A. K. (2016). Social implications of rheumatic diseases. *Reumatologia* , 73–78.
- Aletaha, D. e. (2010). 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria, An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism, Collaborative Initiative. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*, 2569–2581.
- AMEPAR . (2017). *Cifras en México*. . Ciudad de México: AMEPAR .
- Arnett FC, E. S. (1988). Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the class. *Arthritis Rheum*, 315-24.
- ARNETT. F, E. S. (1988). THE AMERICAN RHEUMATISM ASSOCIATION 1987 REVISED CRITERIA FOR THE CLASSIFICATION OF RHEUMATOID ARTHRITIS. *Arthritis and Rheumatism*, Vol. 31, No. 3 , 3.
- Aronson JK, G. A. (2020). Me-too pharmaceutical products: History, definitions, examples, and relevance to drug shortages and essential medicines lists. . *Br J Clin Pharmacol*.
- Arroyave-Loaiza, M. R., & L., A. V. (2017). *Grupos Relacionados con el Diagnóstico: Producto Hospitalario GRD-IMSS 2017*. CDMX: IMSS.

- Ashley P Jones, R. D. (2009). Meta-analysis of individual patient data versus. *Clinical Trials* , 16–27.
- Balsa A, V. V. (2002). Índices de actividad y mejoría en la artritis reumatoide. 1(4-8).
- Barrera, A. B. (2010). *Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento de Artritis Reumatoide del Adulto*. . Ciudad de México: México: Secretaría de Salud. .
- Belmonte, M. (2008). Is the DAS28 Score the Most Adequate Method to Estimate Activity in Rheumatoid Arthritis? Clinimetric Considerations and Simulations Scenarios. *Reumatol Clin*, 183-90 .
- Borenstein, M. (2011). *Introduction to Meta-Analysis*. Chichester: John Wiley & Sons,.
- Boucher, M. (2016). The Many Flavors of Model-Based Meta-Analysis: Part I— Introduction and Landmark Data. *Pharmacometrics Syst. Pharmacol.*, 54-64.
- Boucher, M. B. (2018). The Many Flavors of Model-Based Meta-Analysis: Part II - Modelling Summary Level Longitudinal Responses. *CPT Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 288-297.
- Carcas, A. (2010). Fundación Grifols. En D.-R. R, *Luces y Sombras de la Investigación Clínica* (págs. 371-398). Madrid: Triacastela. Obtenido de www.fundaciongrifols.org:
<https://www.fundaciongrifols.org/documents/4662337/4688901/cap14.pdf/c337d938-dc73-4420-a373-14ad00d0c2a9>
- Cardiel M, e. a. (2014). Actualización de la Guía Mexicana para el Tratamiento Farmacológico de la Artritis Reumatoide del Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatología Clínica*, 227-240.
- Cardiel M, e. a. (2014). Actualización de la Guía Mexicana para el Tratamiento Farmacológico de la Artritis Reumatoide del Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatología Clínica*, 227-240.

- Cardiel, e. a. (2014). Actualización de la Guía Mexicana para el Tratamiento Farmacológico de la Artritis Reumatoide del Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatología Clínica*, 227-240.
- Carmona L. (2002). Epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rev Esp Reumatol* , 86-90.
- CDC. (2020). *Rheumatoid Arthritis (RA)*. USA: Centers for Disease Control and Prevention.
- Chan, e. a. (2022). Applications of Model-Based Meta-Analysis in Drug Development. *Pharmaceutical Research*, 1761-1777.
- Cho, S. K. (2019). Factors associated with time to diagnosis from symptom onset in patients with early rheumatoid arthritis. *Korean J Intern Med*, 910-916.
- CONAPO. (2023). *Proyecciones de la Población de México y de las Entidades Federativas, 2020-2070*. Ciudad de México : Consejo Nacional de Población.
- CONAPO. (s.f.). *Proyección*. Obtenido de http://www.conapo.gob.mx/es/CONAPO/Proyecciones_Datos
- Cooles, F. I. (2011). Pathophysiology of rheumatoid arthritis. 23(233-240).
- CSG. (2022). *Guía para la conducción de estudios de evaluación económica para la actualización del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud en México*. México.
- CSG. (2023). *Compendio de insumos para la Salud*. CDMX: Secretaria de Salud de México .
- De la Cruz, C. &. (2000). Historia de la artritis reumatoide. *Rev Clin Supl*, 3-9.
- Demin, I. (2012). Longitudinal Model-Based Meta-Analysis in Rheumatoid Arthritis: An Application Toward Model-Based Drug Development . *Nature*, 352-359.
- Derendorf, H. (1999). Modeling of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) relationships: concepts and perspectives. *Pharm Res* ., 176-185.

- Ding, Q. H. (2023). Signaling pathways in rheumatoid arthritis: implications for targeted therapy. . *Sig Transduct Target Ther*, 68.
- Dunlop, D. M. (2001). Arthritis prevalence and activity limitations in older adults. *44*(212-221).
- E. Martin Alcalde, S. C. (2003). Nuevas perspectivas en el tratamiento de la artritis reumatoide. . *Farmacia Hospitalaria*, 360-370.
- EMA. (14 de 10 de 2017). *RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO*. Obtenido de [www.ema.europa.eu: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf)
- EMA. (14 de 10 de 2017). *www.ec.europa.eu*. Obtenido de Sarilumab: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170623138002/anx_138002_es.pdf
- EMA. (14 de 10 de 2017). *www.ema.europa.eu*. Obtenido de http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000701/WC500048935.pdf
- EMA. (14 de 10 de 2017). *www.ema.europa.eu*. Obtenido de Tofacitinib: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004214/WC500224911.pdf
- EMA. (14 de 10 de 2017). *www.ema.europa.eu*. Obtenido de Baricitinib: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004085/WC500223723.pdf
- EMA. (15 de 10 de 2017). *www.ema.europa.eu*. Obtenido de Secukinumab: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003729/WC500183129.pdf
- España, M. d. (2020). *Informe de Posicionamiento Terapéutico de upadacitinib (Rinvoq®) en artritis reumatoide*. Madrid: Agencia española de medicamentos y productos sanitarios.

- Finckh, A. G.-6.-0.-0.-y. (2022). Global epidemiology of rheumatoid arthritis. *Nature*, 591–602.
- Fisher, R. (2014). *epilepsy*. Obtenido de <http://www.epilepsy.com>: <http://www.epilepsy.com/article/2014/4/revised-definition-epilepsy>
- Gaceta del senado. (2017). *Implementar campañas mediáticas para prevenir y controlar la artritis reumatoide como enfermedad crónica no transmisible, a cargo de la Diputada Ma. Victoria Mercado Sánchez*. . Ciudad de México: LXIII/2SPR-11/72039.
- Gómez, A. (2011). Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide. *Reumatología Clínica*, 33-37.
- GUIPCAR . (2018). *Guía de practica clínica para el manejo de pacientes con artritis reumatoide*. Madrid: Sociedad Española de Reumatología.
- Guo, Q. W.-0.-0.-9. (2018). Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Research*, 6.
- Higgins, J. (2019). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chicago: The Cochrane Collaboration.
- ILAE. (2008). *Informe de epilepsia en Latinoamérica*. Panamá: PAHO.
- Iltchev, P, .. S. (2016). Epidemiology of Rheumatoid Arthritis (RA) in rural and urban areas of Poland – 2008–2012. *Ann Agric Environ Med*;12:350–6. *Ann Agric Environ Med*, 350–6.
- IMSS. (2010). *Diagnóstico y Tratamiento de Artritis Reumatoide del Adulto*. Ciudad de México: Instituto Mexicano del Seguro Social.
- INEGI. (2020). *Poblacion derechohabientes de las instituciones del sector publico de salud*. CDMX: INEGI.
- JC, M. S. (2005). Validation of single-factor structure and scoring protocol for the Health Assessment Questionnaire-Disability Index. *Arthritis Rheum* , 536-542.

- Kwan, P. (2000). Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*, 314-9.
- Kwan, P. e. (2010). Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on. *Epilepsia*, 1069–1077.
- Lipsky, P. (2008). ARTRITIS REUMATOIDE: INTRODUCCIÓN. URL <http://www.harrisonmedicina.com.pbidi.unam.mx:8080/content.aspx?aID=3742826&searchStr=artritis+reumatoide#3742826>.
- Mahrer-Imhof, R. (2013). Quality of life in adult patients with epilepsy and their family members. *Seizure*, 128-35.
- Mandema, J. e. (2011). A dose-response meta-analysis for quantifying relative efficacy of biologics in rheumatoid arthritis. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 828-835.
- MC-STAN. (febrero de 2023). *bayesplot*. Obtenido de bayesplot: <https://mc-stan.org/bayesplot/reference/MCMC-overview.html>
- México, E. e. (2017). *epilepsiaenmexico*. Obtenido de <http://epilepsiaenmexico.com>: <http://epilepsiaenmexico.com/epidemiologia/>
- NRAS. (2010). *The economic burden of rheumatoid arthritis*. Maidenhead: National Rheumatoid Arthritis Society.
- NRAS. (2019). *Anti-TNFa Treatment in Rheumatoid Arthritis*. London: National Rheumatoid Arthritis Society.
- OpenBUGS. (2014). *Bayesian inference Using Gibbs Sampling (Versión 3.2.3) [Software de computadora]*. Obtenido de Bayesian inference Using Gibbs Sampling (Versión 3.2.3) [Software de computadora]: <https://www.openbugs.net/w/HomePage>
- Pavelka, K. F. (2002). Analysis of the reasons for DMARD therapy discontinuation in patients with rheumatoid arthritis in the Czech and Slovak republics. *21(220-226)*.
- PE Lazzerini, e. a. (2016). Spotlight on sirukumab for the treatment of rheumatoid arthritis: the evidence to date. *Development and Therapy*, 3083–3098.

- Pelaez-Ballestas, I. S.-M.-N.-V.-E.-A.-R.-V. (2011). Epidemiology of the Rheumatic Diseases in Mexico. A Study of 5 Regions Based on the COPCORD Methodology. *Supplement 86*(3-8).
- Piñeiro, N., Correa, F., & Ramagli, A. (2012). Treating Rheumatoid Arthritis with Anti-TNF. Experience in Uruguay. *Arch Med Interna*, 38-41.
- PRISMA. (2020). *PRISMA Checklist. PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)*.
- R Core Team. (2018). A language and environment for statistical. Vienna, Vienna.
- Santos Ramírez, C. R. (2011). Estudio de correlación entre DAS28-VSG y DAS28-PCR en la cohorte valenciana de pacientes con artritis reumatoide precoz (CoAR-SVR). 4.
- Scott, D. S. (2007). The course of established rheumatoid arthritis. *21*(943-967).
- Secretaria de Salud. (2009). *Clasificación de Procedimientos (Volumen 3 de la CIE-9-MC)*. Secretaria de Salud: Secretaria de Salud.
- Sherine, G. (. (2001). The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 27.
- Singh JA, H. A. (2016). Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* , Issue 5. Art. No.: CD012183.
- Singh, A. (2016). 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY*, 1-26.
- Smolen, J. L.-V. (2010). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *69*(964-975).
- Smolen, J. S. (2016). Rheumatoid arthritis. *The Lancet*, 2023–2038.

- Stanford University. (Diciembre de 2019). *Bayes' Theorem*. Obtenido de Bayes' Theorem: <https://plato.stanford.edu/archives/spr2019/entries/bayes-theorem/>
- Strand, V., Tugwell, P., Bombardier, C., Maetzel, A., Crawford, B., Dorrier, C., . . . Wells, G. (1999). Function and health-related quality of life: results from a randomized controlled trial of leflunomide versus methotrexate or placebo in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1870-1878.
- Taylor, P., K. E. (2017). Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*, 652-62.
- Vademecum. (2 de 02 de 2023). *Vademecum España*. Obtenido de Vademecum España: <https://www.vademecum.es/principios-activos-upadacitinib-l04aa44>
- Van der Kooij, S. d.-B.-R. (2007). Limited efficacy of conventional DARDs after initial methotrexate failure in patients with recent onset rheumatoid arthritis treated according to the disease activity score. 66(1356-1362).
- Venerito, V. L., & Iannone, F. (2018). A Bayesian mixed treatment comparison of efficacy of biologics and small molecules in early rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*.
- Whalley D, M. S. (1997). Quality of life in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*, 884-888.
- WHO. (Febrero de 2017). *who*. Obtenido de <http://www.who.int: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/es/>
- WHO. (2019). *Chronic rheumatic conditions*. NY: WHO.
- Wickham, H. (2021). *A Grammar of Data Manipulation. R package version 1.0.7.* . Obtenido de dplyr: <https://CRAN.R-project.org/package=dplyr>
- Wickham, H. g. (2016). *Elegant Graphics for Data Analysis*. Obtenido de ggplot2:: <https://ggplot2.tidyverse.org/>

World_Health_Organization. (2015). *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision*. NY: WHO.

Yildirim, I. (Agosto de 2012). *Bayesian Inference: Gibbs Sampling*. Obtenido de Rochester University:
https://www2.bcs.rochester.edu/sites/jacobslab/cheat_sheet/GibbsSampling.pdf