

**FACTORES ASOCIADOS A FALLA TERAPÉUTICA DE MEDICAMENTOS  
BIOLÓGICOS TIPO ANTI-TNF EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE  
EN LA IPS BIOMAB**

**FERRER ACOSTA PAMELA ALEJANDRA**

Bioingeniera

**HIGUERA RODRÍGUEZ ASTRID KATHERINE**

Enfermera Esp. Gerencia y Auditoría en Calidad de la Salud

**UNIVERSIDAD EL ROSARIO  
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**UNIVERSIDAD CES  
FACULTAD DE MEDICINA**

**ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGIA  
TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE  
ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA**

**BOGOTÁ D.C., COLOMBIA  
ENERO 15 DE 2021**

**FACTORES ASOCIADOS A FALLA TERAPÉUTICA DE MEDICAMENTOS  
BIOLÓGICOS TIPO ANTITNF EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE  
EN LA IPS BIOMAB**

**FERRER ACOSTA PAMELA ALEJANDRA**  
[Pamela.ferrer@urosario.edu.co](mailto:Pamela.ferrer@urosario.edu.co)  
**HIGUERA RODRÍGUEZ ASTRID KATHERINE**  
[Astrid.higuera@urosario.edu.co](mailto:Astrid.higuera@urosario.edu.co)

**Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de  
ESPECIALISTA EN EPIDEMIOLOGÍA**

**Tutor Metodológico:** Anacaona Martínez Del Valle  
Médico Cirujano, especialista en epidemiología  
Magister en estudio y tratamiento del dolor  
Máster en dirección de empresas

**Tutor Temático:** Pedro Iván Santos Moreno  
Médico Internista y Reumatólogo  
Máster en Investigación Clínica  
Máster en Farmacoeconomía

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO - UNIVERSIDAD CES  
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD  
ESPECIALIZACION EN EPIDEMIOLOGIA**

**BOGOTÁ D.C., COLOMBIA  
ENERO 15 DE 2021**

## Tabla de Contenido

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA .....	11
1.1 Planteamiento del problema .....	11
1.2 Justificación .....	13
1.3 Pregunta de investigación.....	15
2. MARCO TEÓRICO.....	16
2.1. Epidemiología y Antecedentes de artritis reumatoide .....	16
2.2. Artritis Reumatoide .....	17
2.3. Clasificación de la artritis.....	19
2.4. Sistema de salud colombiano y Guía de práctica clínica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide.....	20
2.5. Terapias .....	21
2.6. Falla terapéutica.....	23
3. HIPÓTESIS .....	27
4. OBJETIVOS .....	28
4.1 Objetivo General .....	28
4.2 Objetivos Específicos.....	28
5. METODOLOGÍA.....	29
5.1. Enfoque metodológico de la investigación .....	29
5.2. Tipo y diseño de estudio .....	29
5.3 Población .....	29
5.4 Diseño muestral .....	29
5.5 Descripción de las variables .....	30
5.6 Unidad de análisis.....	31
5.7 Unidad de muestra.....	31
5.8 Criterios de inclusión y exclusión para los casos .....	31
5.9 Criterios de inclusión y exclusión para los controles.....	32
5.10 Técnicas de recolección de información .....	33
5.11 Control de errores y sesgos .....	34

5.12 Técnicas de procesamiento y análisis de los datos .....	34
6. RESULTADOS .....	36
7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	43
8. CONCLUSIONES.....	47
9. CONSIDERACIONES ÉTICAS PRELIMINARES.....	48
10. BIBLIOGRAFÍA .....	49

## **LISTA DE ANEXOS**

Anexo 1. Tabla de descripción de variables .....	55
Anexo 2. Formato Excel de recolección de datos .....	59
Anexo 3. Acta 003-20 Reunión Comité Investigación Biomab IPS .....	60

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Características sociodemográficas, clínicas y farmacológicas de la población de casos y controles en un BIOMAB entre el 2017 hasta el 2019.....	37
Tabla 2. Comparación de la caracterización casos y controles en BIOMAB de variables dicotómicas entre el periodo comprendido de 2017 hasta 2019.....	39
Tabla 3. Comparación de la caracterización casos y controles en BIOMAB de las variables politómicas entre el periodo comprendido de 2017 hasta 2019.....	40
Tabla 4. Análisis multivariado. Factores asociados con falla terapéutica con tratamiento biológico Anti-TNF en pacientes con artritis reumatoide.....	41

## DECLARATORIA DE RESPONSABILIDAD

“La universidad del Rosario y CES no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velarán por el rigor científico, metodológico y ético de este en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”

---

FERRER ACOSTA PAMELA ALEJANDRA  
CC 1.032.471.820 Bogotá

---

HIGUERA RODRÍGUEZ ASTRID KATHERINE  
CC 1.022.388.277 Bogotá

## **AGRADECIMIENTOS**

Nuestros agradecimientos a todos aquellos que hicieron posible el desarrollo de este proyecto de investigación. A cada uno de nuestros maestros, quienes durante este proceso han aportado de sus conocimientos, paciencia y entrega en nuestra formación profesional.

A nuestras familias que con esfuerzo, apoyo, paciencia y amor han aportado a nuestras vidas diferentes valores que nos fortalecen durante nuestro proceso de formación como epidemiólogas.

A Biomab, su equipo de trabajo y el Doctor Pedro Iván Santos Moreno quienes confiaron en nuestro proyecto, nos brindaron herramientas para lograr los resultados obtenidos y así poder alcanzar nuestro título como epidemiólogas.

A los directivos de la Universidad del Rosario y Universidad CES, quienes nos han forjado a nosotros para ser los mejores profesionales, investigadores sin olvidarnos de ser seres humanos, brindándonos herramientas y permitiéndonos el desarrollo final de este trabajo de grado.

## RESUMEN

### FACTORES ASOCIADOS A FALLA TERAPÉUTICA DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS TIPO ANTI-TNF EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN LA IPS BIOMAB

**Introducción:** La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria de comportamiento crónico donde su intervención terapéutica más efectiva se basa en terapias combinadas farmacológicas y diferentes especialidades clínicas, según estudios indican que existen diferentes motivos sociodemográficos, clínicos y farmacológicos que influyen en el resultado de la terapia.

**Objetivo:** El objetivo de este estudio fue evaluar los factores asociados a presentar falla terapéutica en medicamentos biológicos Anti-TNF durante el tratamiento para la artritis reumatoide de enero 2017 hasta diciembre de 2019 en la IPS BIOMAB de la ciudad de Bogotá.

**Metodología:** El estudio fue observacional, analítico de casos y controles. Se trabajó con 139 casos y 139 controles que cumplieron los criterios de inclusión para el estudio.

**Resultados:** De la totalidad de la muestra el 83,3% correspondió al género femenino, la edad promedio fue de 58 años, la probabilidad de fallo terapéutico fue del 30%, tiene mayor probabilidad de presentar fallo Certolizumab ( $p 0,047$ ), como riesgo se identifica ser adulto Joven (OR 1,650), tener comorbilidades como DM (OR 4,769), ECV (OR 2,069) y tener adherencia al tratamiento farmacológico (OR 0,193), no hubo diferencia con el género, comorbilidades no mencionadas y ser adherente al modelo de la IPS.

**Conclusiones:** Se concluye que la subcategoría ocupación: activo disminuye la probabilidad de que el paciente en un periodo de 3 años presente una falla terapéutica asociada a un tratamiento con biológicos 2 veces respecto al grupo de aquellos que se encuentran desempleados, con una diferencia entre grupos estadísticamente significativo ( $p 0,001$ ). Adicionalmente los factores de riesgo que pueden predecir una falla terapéutica son los medicamentos prescritos, tener comorbilidades, el número de DMARs previo y la adherencia al tratamiento farmacológico.

**Palabras claves:** Artritis reumatoide; Falla terapéutica; Adherencia; Biológicos; Factores; Terapia biológica.

## ABSTRACT

### FACTORS ASSOCIATED WITH THERAPEUTIC FAILURE OF BIOLOGICAL ANTI-TNF DRUGS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS IN THE IPS BIOMAB

**Background:** Rheumatoid arthritis is a chronic behavioral inflammatory disease where its most effective therapeutic intervention is based on combined pharmacological therapies and different clinical specialties, as studies indicate that there are different sociodemographic, clinical and pharmacological reasons that influence the result of the therapy.

**Objective:** The objective of this study was to evaluate the factors associated with presenting therapeutic failure in anti-TNF biological drugs during the treatment for rheumatoid arthritis from January 2017 to December 2019 at the IPS BIOMAB in the city of Bogotá.

**Methods:** The study was observational, analytical of cases and controls. We worked with 139 cases and 139 controls that met the inclusion criteria for the study.

**Results:** Of the total sample, 83.3% corresponded to the female gender, the average age was 58 years, the probability of therapeutic failure was 30%, and Certolizumab has a higher probability of failure ( $p$  0.047), as risk is identified being a Young adult (OR 1.650), having comorbidities such as DM (OR 4.769), CVD (OR 2.069) and having adherence to pharmacological treatment (OR 0.193), there was no difference with gender, comorbidities not mentioned and being adherent to the model of the IPS.

**Conclusions:** It is concluded that the occupation: active subcategory decreases the probability that the patient in a period of 3 years will present a therapeutic failure associated with a treatment with biologics twice compared to the group of those who are unemployed, with a statistically significant difference between groups ( $p$  0.001). Additionally, the risk factors that can predict a therapeutic failure are the prescribed medications, having comorbidities, the number of previous ARMDs and adherence to pharmacological treatment.

**Keywords:** Rheumatoid arthritis; Therapeutic failure; Adherence; Biologics; Factors; Biological therapy.

# 1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

## 1.1 Planteamiento del problema

La artritis reumatoide es una enfermedad que es progresiva y destructiva asociada a una discapacidad a largo plazo, convirtiéndola así en una enfermedad de comportamiento crónico, que logra afectar alrededor de 54 millones de adultos en el mundo aproximadamente y suele presentarse en los años que son considerados más productivos de la etapa adulta. En Colombia se dice ser la segunda causa de pérdida de años saludables y con una centralización en población femenina entre las edades de 15 y 44 años (1), esta enfermedad al ser progresiva, su actividad inflamatoria en las articulaciones va empeorando, produciendo dolor, deformidad, rigidez, tumefacción entre otros síntomas lo cual lleva a una limitación el movimiento y en su peor panorama discapacidad. Esta enfermedad no solo de caracteriza por generar enormes costos al sistema de salud por los tratamientos requeridos si no que ocasiona gran pérdida de la calidad de vida de los pacientes como sus familias.

Partiendo de que el principio de un tratamiento efectivo para cualquier patología incluye aspectos farmacológicos y no farmacológicos bajo una intervención por un grupo multidisciplinario dirigido por el médico reumatólogo el cual buscara como objetivo tener ausencia de inflamación y progresión de un daño articular. El cumplimiento del tratamiento resulta ser un factor importante para disminuir la aparición de complicaciones a corto y largo plazo, en los últimos años se ha mostrado más atención a la adherencia al tratamiento farmacológico y falla que se puede presentar debido a diferentes factores que la favorecen o perjudican el tratamiento (3).

La literatura refiere que el tratamiento farmacológico para artritis reumatoide se divide en dos líneas terapéuticas, la primera se realiza con los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES) no biológicos; Al no alcanzar su objetivo terapéutico con la primera línea (remisión) o que se presenten reacciones adversas graves se toma la decisión de pasar al uso de medicamentos de segunda línea como lo son los medicamentos biológicos anti-TNF (Factor de necrosis tumoral) donde es importante resaltar que este tipo de terapia se sugiere utilizar en combinación con el Metotrexato para disminuir la inmunogenicidad y/o los eventos adversos y aumentar su eficacia, ya si bajo esta línea farmacológica se fracasa o se presenta un evento adverso serio se pasaría a otro biológico. Pero entonces si el paciente ha fracasado a 2 medicamentos anti-TNF lo mejor es pasar a otro tratamiento que no sea anti-TNF, aunque la evidencia no es conclusiva frente a estos cambios por eso cabe la primera necesidad de poder identificar qué factores hacen que estas fallas se generen.

Según el INVIMA un fallo terapéutico se puede determinar debido a diferentes factores como lo son los tipos de interacciones, el uso inapropiado de las instrucciones del producto, indicaciones erróneas, tiempos de uso y dosis inadecuadas, ausencia por cambios en la evolución del paciente, polifarmacia, hábitos de consumo, comorbilidades, tolerancia, defectos farmacéuticos secundarios a problemas relacionados con la calidad del medicamento, entre otros (4).

La falla terapéutica será entonces un fracaso del tratamiento, obteniendo una respuesta inadecuada y una posible progresión de la enfermedad (5). Se calcula que entre el 30 y el 80% de los enfermos con AR y otras patologías crónicas, no siguen el tratamiento adecuadamente (6), llevando así un problema de mala adherencia y acarreado así a una falla terapéutica, la cual es frecuente en nuestro medio ya que los reportes indican tasas de incumplimiento del tratamiento en más del 50% de los casos y que aproximadamente el 30-40% de los pacientes interrumpen el tratamiento anti-TNF debido a una falla primaria y/o pérdida secundaria de respuesta o intolerancia (7). Dado que los medicamentos se encuentran en el Plan Obligatorio de Salud (POS), los gastos que corresponden al tratamiento con estos medicamentos deben ser cubiertos por las entidades prestadoras de los servicios de salud (EPS).

Cabe resaltar que los estudios que analizan los factores asociados a falla terapéutica pueden contribuir a la formulación de estrategias para mejorar la adherencia y los desenlaces clínicos en las patologías crónicas de alto costo.

## 1.2 Justificación

La falla terapéutica será entonces un fracaso del tratamiento, obteniendo una respuesta inadecuada y una posible progresión de la enfermedad (5). Se calcula que entre el 30 y el 80% de los enfermos con AR y otras patologías crónicas, no siguen el tratamiento adecuadamente (6), causando un problema de mala adherencia y acarreado así a una falla terapéutica. “Aproximadamente entre el 30-40% de los pacientes interrumpen el tratamiento farmacológico con medicamentos anti-TNF debido a una falla primaria, pérdida secundaria de respuesta o intolerancia, según la evidencia, *con el uso de algún agente anti-TNF posterior a falla a un agente anti-TNF previo el porcentaje de respuesta a un segundo anti-TNF es inferior con respecto al primero*”. La respuesta según los criterios de mejoría ACR 70% oscila entre el 7 al 14%. Se ha descrito en estudios abiertos, que aquellos pacientes con falla por intolerancia o por pérdida de respuesta tienen un mayor porcentaje de respuesta que los pacientes con falla por ineficacia al pasar a un segundo agente anti-TNF. Por ello la importancia del problema del incumplimiento de los tratamientos se hace indiscutible si se analizan las repercusiones que este tiene desde el punto de vista clínico, médico, económico, psicosocial y se demuestra que afecta variables relacionadas con la calidad de la atención, con la relación médico-paciente, con el uso racional de los recursos y los servicios de salud, entre otros.

Todos estos factores pueden contribuir a aumentar las cifras de fallo terapéutico o una baja adherencia a los esquemas terapéuticos recomendados, lo cual puede llevar a desenlaces desfavorables y a mayor progresión de la enfermedad. (8) De ahí que se convierta en un asunto serio para la salud pública dado que el volumen de pacientes que migran de un tratamiento biológico a otro consume más recursos, tienen menor calidad de vida y más comorbilidad asociada. En Colombia, aún no se ha fortalecido evidencia acerca de los posibles factores que pueden llevar a un fallo terapéutico lo cual se evidencia en los escasos estudios de evaluación publicados.

Con base en esto, este estudio pretende investigar cuales son los factores asociados a la falla terapéutica y su comportamiento en los pacientes mayores de edad hasta los 90 años con artritis reumatoide seronegativa, seropositiva y no especificada. Ya que encontrando estos factores se puede determinar por qué se lleva un inadecuado tratamiento creando un impacto en el paciente, en los costos invertidos en la IPS y así finalmente causando un efecto en el sistema de la salud y en la salud de los colombianos que tienen estos diagnósticos. Puesto que

determinando esto se puede llegar a causar un impacto en la mejora de la prescripción en la IPS donde se desarrollará el estudio.

### **1.3 Pregunta de investigación**

¿Cuáles son los factores asociados a falla terapéutica con medicamentos biológicos tipo anti-TNF en pacientes mayores de edad con artritis reumatoide atendidos en la IPS BIOMAB en la ciudad de Bogotá en el periodo comprendido desde 01 enero de 2017 hasta 31 diciembre de 2019?

## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1. Epidemiología y Antecedentes de artritis reumatoide

La artritis reumatoide es una enfermedad, crónica y autoinmune, que suele presentarse en los años más productivos de la etapa adulta, condición, que genera una actividad inflamatoria en las articulaciones, produciendo dolor, hinchazón, deformidad, rigidez y disminución en el rango del movimiento, limitando no solo la calidad de vida de los pacientes y sus familias, sino generando costos económicos para el sistema laboral y el sistema de salud de los países. Se evidencia que la enfermedad afecta a los adultos en edades productivas, calculando que al menos el 50% de las personas con este diagnóstico, luego de 10 años con la condición no puede mantener un trabajo de tiempo completo, por lo que reportan que el 27% presenta dolor intenso en las articulaciones, el 30% tienen dificultad para arrodillarse, y el 20% se le dificulta caminar; aumentando la probabilidad de sufrir una caída (2).

“Su prevalencia puede variar de acuerdo con la población de estudio, pero se encuentra en un rango entre 0,2% y 5% en todo el mundo, el promedio es cercano al 1%. Se considera que es la principal enfermedad crónica inflamatoria de articulaciones, esta es más frecuente en las mujeres de los países desarrollados (10). Las prevalencias más altas de la enfermedad se encuentran en poblaciones indígenas de Estados Unidos, indios Yakima, Chipewa y pima respectivamente (3,4%, 5,3%, 5,3%), los más bajos corresponden a países orientales como la isla de Kinmenen China con una prevalencia correspondiente al 0,3% (9)”.

En Colombia, en un estudio con población afrocolombiana, “se estimó una prevalencia del 0,4%” y otro estudio que se realizó a partir de la información de historias clínicas de una institución de atención a pacientes con la enfermedad, reporta una “prevalencia del 0,15%, con una edad promedio de  $53,2 \pm 13,9$  años e inicio de síntomas en promedio a los  $41,3 \pm 14,0$  años y predominio de la enfermedad en el sexo femenino (81,9% de los pacientes)”. Al comparar con otros países de Latinoamérica, encontramos que nuestros resultados muestran una prevalencia similar a las poblaciones de “Brasil (0,46%), Venezuela (0,4%) y Perú (0,55%), y menor que las de Argentina (0,94%) y México (1,6%)”. Así mismo, se reporta una alta cantidad de pacientes en grupos de 70 a 75 años, lo cual podría deberse al aumento en la expectativa de vida y a la cronicidad de la enfermedad (9).

En Colombia, el Ministerio de Salud y Protección Social expidió la Resolución 1393 del 2015, por medio de la cual obliga a las entidades de salud el reporte de la

población con AR en un informe denominado “Cuenta de Alto Costo” (CAC), el primer reporte se presentó con un periodo entre 2015 y 2016 donde fueron reportados 65.657 pacientes con este diagnóstico, una prevalencia de 0,21%. Para el 2019 fueron reportados 81.386 adultos, de los cuales 4.766 fueron casos incidentes, presentando un aumento del 0,59% con respecto al año anterior.

El avance de la biotecnología ha permitido el desarrollo de unas nuevas modalidades de tratamientos conocidas como terapia biológica, los medicamentos inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti TNF); (Infliximab, Certolizumab, Adalidumab, Etanercept, Golimumab). La cual ha creado expectativas sobre su efecto en pacientes con esta enfermedad ya que son moléculas que van dirigidas a bloquear la activación de células del sistema inmune (10). Por ende, estas estrategias buscan un manejo diferente para la AR en los últimos años en pro de disminuir la carga sintomática de la enfermedad, la progresión del daño articular y la discapacidad funcional.

Por ende, la terapia biológica tiene un papel importante buscando modificar el curso clínico de la AR y la remisión de la enfermedad, se ha encontrado evidencia de que el inicio temprano de tratamiento farmacológico puede traer mejores resultados en la fase inicial de la enfermedad, logrando cambiar su evolución natural y en algunos casos retornar a la normalidad (7).

## **2.2. Artritis Reumatoide**

### **2.2.1. Definición de artritis**

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, crónica y sistémica de tipo inflamatorio, que afecta principalmente las articulaciones y las estructuras periarticulares, pero que puede también llegar a afectar órganos como: ojos, corazón, vasos pulmones y el sistema nervioso, produciendo una desmejora progresiva de las articulaciones afectadas, con deformaciones asociadas (12). La hinchazón articular asociada a la AR refleja inflamación de la membrana sinovial, caracterizada por infiltración leucocitaria, en último término, esta respuesta inmune da lugar a destrucción ósea y del cartílago. Sus manifestaciones son comunes, ya que aparecen en un “40-50% de los pacientes, las más frecuentes son la presencia de nódulos subcutáneos (20-30%), vasculitis y alteraciones pleuro-pulmonares y cardiovasculares (13)”.

### **2.2.2. Diagnóstico**

La patogénesis de la enfermedad se considera que puede estar asociada con la producción de auto anticuerpos generada por la interacción de células

presentadoras de antígenos con el sistema inmune adaptativo. “La activación puede llevar a la producción de citoquinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral, IL1, e IL-6, entre otras (10)”. Para su diagnóstico se requiere de un conjunto de criterios clínicos y no clínicos de los cuales no existen marcadores específicos, ya que el diagnóstico puede ser temprano en su fase inicial y/o una vez que está establecida; sin embargo, los criterios son de clasificación para determinar la severidad de esta, permitiendo diferenciar la AR de otras enfermedades reumáticas.(10) El inicio de la AR se caracteriza por sensibilidad e inflamación articular, rigidez matinal y test de laboratorio anormales, como proteína C reactiva (PCR), VSG elevadas y positividad de la anti-CCP, afectación de pequeñas y grandes articulaciones de forma simétrica.

### **2.2.3. Factores pronósticos**

Ante la sospecha de la enfermedad, se debe solicitar una batería de laboratorios como lo son, el hemograma (hemoglobina, creatinina, TFG), marcadores serológicos (FR y ACPA) y reactantes de fase aguda (PCR y VSG) así como valorar la actividad de la enfermedad de tal manera que se establezca su diagnóstico.

“Ante la sensibilidad y especificidad de los marcadores serológicos se puede decir que el FR a pesar de su baja especificidad (40-80%), es uno de los marcadores serológicos más utilizados en el diagnóstico ya que se presenta en un 70% de los pacientes con AR establecida, para los Ac anti-péptido cíclico citrulinado (anti-CCP) la positividad suele ser constante con aproximadamente un 5% de variación de sus niveles en el curso de la enfermedad, presentando una sensibilidad del 60-80% y una especificidad del 95-99% frente al diagnóstico de AR(12)”.

En los años noventa se propuso el Disease Activity Score (DAS), está compuesta por una medida de dolor articular (índice de Ritchie que oscila entre 0 y 78), un índice de inflamación en 44 articulaciones (que oscila entre 0 y 44), la VSG y la valoración de la actividad por el paciente en una escala analógica (0-100 mm). El DAS original utiliza índices articulares poco usados en la práctica clínica, se planteó el proceso utilizando índices reducidos de 28 articulaciones, dando como resultado el DAS28, más práctico, porque usa recuentos articulares más fáciles y rápidos, sin perder precisión.(14) Este índice DAS28 se considera una variable fundamental para valorar la actividad de la artritis reumatoide y es el principal parámetro utilizado para establecer las decisiones terapéuticas en la enfermedad, incluidos el inicio y el cambio de los tratamientos farmacológicos (15).

En Colombia, se plantea como parte del seguimiento la Guía de práctica clínica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide nos definen el DAS28 como un “Índice para evaluar la actividad en AR, donde se busca realizar un conteo de las articulaciones dolorosas e inflamada, la VSG y la

valoración global del paciente mediante una escala visual análoga (0 – 100).” (10). Partiendo de esto para el 2015 para el reporte de pacientes con artritis reumatoide a la Cuenta de Alto Costo (CAC) estableció el estado de actividad en Remisión ( $\geq 0$ - $< 2.6$ ); Baja actividad ( $\geq 2.6$ - $\leq 3.2$ ); Activa ( $> 3.2$ - $\leq 10$ ), para este estudio se distinguió esta clasificación DAS28 según el centro de excelencia BIOMAB la cual se divide en Remisión de la enfermedad ( $< 2.6$ ); Baja actividad de la enfermedad ( $> 2.6$ - $< 3.2$ ); Actividad Moderada de la enfermedad ( $> 3.2$ - $< 5.1$ ) y Actividad alta de la enfermedad ( $> 5.1$ ).

#### **2.2.4. Criterios ACR de 1987 – Criterios EULAR 2010**

Para el diagnóstico de AR existían inicialmente los criterios de clasificación ACR de 1987 los cuales tenían una gran limitación dado que no permitían diferenciar los estadios tempranos de la artritis o diferenciarla de otras, por lo tanto, tendrían una sensibilidad muy baja para lograr un diagnóstico oportuno y veraz (10). En el 2010 bajo la colaboración del Colegio Americano de Reumatología y la European League Against Rheumatism se establecieron unos nuevos criterios los cuales servirían para identificar entre pacientes con sinovitis inflamatoria indiferenciada de los que tienen alto riesgo de enfermedad persistente y/o erosiva (16).

En la actualidad se planteó la meta de tratamiento por las guías de manejo de AR de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) y la adaptación aplicada en la guía en Colombia busca alcanzar la remisión o un estado de actividad baja de la enfermedad junto con la valoración del estado de actividad según el DAS28. Estos criterios incorporan nuevos elementos diagnósticos como los anticuerpos anti citrulinados y los reactantes de fase aguda ya que estos tienen mayor rendimiento operativo (10). Determinando así los criterios EULAR como un conjunto de variables que proporcionan una puntuación integral, derivada de 3 grupos que son la Afectación articular, Serología y Duración de enfermedad la cuales determinarían así la clasificación como AR establecida si la suma total es igual o superior a 6 puntos (16).

### **2.3. Clasificación de la artritis**

Los criterios de cada clasificación de artritis permiten definir los pacientes en grupos establecidos para estandarizar su objetivo clínico y beneficiarse de una intervención terapéutica precoz y efectiva para así evitar que lleguen a un estadio de enfermedad crónica.

En este estudio se seleccionaron 3 tipos de clasificaciones la cuales se identifican por:

#### **2.3.1. Artritis reumatoide seronegativa**

Clasificación que se identifica por presentar factor reumatoide y anticuerpos anticitrulinados negativos, VSG normal o muy elevada, idealmente, el diagnóstico debe confirmarse por imagen ya que no es frecuente presentar erosiones.

En la identificación de sinovitis afecta predominantemente a pequeñas articulaciones como manos, pies, cintura escapular y pelviana (17).

### **2.3.2. Artritis reumatoide seropositiva**

Clasificación más frecuente que se caracteriza por presentar factor reumatoide positivo y/o anticuerpos anticitrulinados positivos, VSG y/o PCR suelen aparecer elevadas y generalmente es erosiva.

En la identificación de sinovitis se caracteriza por una poliartritis aditiva, simétrica que interesa las pequeñas y grandes articulaciones (17).

### **2.3.3. Artritis no especificada**

Clasificación que no está dentro los parámetros de diagnóstico de las demás clasificaciones ya que su cuadro clínico es más bizarro, con rigidez matinal y otros síntomas de corta duración, además cursa con periodos cortos de exacerbaciones.

Tanto el factor reumatoide como los anticuerpos anticitrulinados son negativos y las pruebas de imagen son normales. Se dejada en esta clasificación mientras cumple con alguno de los parámetros de las demás clasificaciones.

## **2.4. Sistema de salud colombiano y Guía de práctica clínica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide**

El sistema de seguridad social en salud de Colombia fue creado en la Ley 100 de 1993 y modificado por la Ley 1122 de 2007, donde se separan las funciones de aseguramiento y administración de los recursos financiero, este sistema cuenta con dos regímenes, el contributivo en el cual se encuentra la población empleada o que tiene capacidad de pago y el régimen subsidiado que está dirigido a la población pobre indicada por el censo (18).

En el 2007 mediante el decreto 3039 se creó el Plan Nacional Pública el cual tiene un enfoque poblacional con miras a reducir la carga de la enfermedad del país y crear mejores condiciones de la población futura. Este decreto contiene unas líneas políticas las cuales se enfocan en la calidad y bienestar de la población previniendo riesgos y recuperando la calidad de vida entre muchas otras líneas, pero todas en miras a lograr una mejor salud, su finalidad sería entonces armonizar y articular el

sistema de Protección social para lograr disminuir las tantas brechas en salud existentes en el país (18).

Parte de estas brechas encontramos la artritis reumatoide la cual es una enfermedad crónica y de alto costo, por lo cual en el 2013 el Ministerio de Salud en alianza con otras entidades publicaron Guías de Práctica Clínica basadas en la evidencia, con el fin de mejorar la calidad de la atención en salud (19), entre estas guías se encuentra la Guía De Práctica Clínica Para La Detección Temprana, Diagnóstico y Tratamiento De La Artritis Reumatoide, la cual busca brindar recomendaciones basadas en la mejor evidencia, de una forma clara, concisa y fácil de seguir para la detección temprana, el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con Artritis Reumatoide en Colombia (10).

## **2.5. Terapias**

Parte de los objetivos de los diferentes tratamientos para la artritis reumatoide se centran en el tratamiento y el apoyo temprano, controlado su sintomatología, reduciendo la inflamación y/o aliviando su dolor; Previniendo así, el daño articular y mantenido una calidad de vida y la capacidad de funcionamiento del paciente (20).

### **2.5.1. Tipos de terapias**

Entre los tratamientos existen tres tipos de terapias farmacológicas, no farmacológicas y quirúrgicas. En esta investigación se enfatizará en la terapia farmacológica específicamente de los agentes biológicos.

La **Terapia no farmacológica** es un tipo de terapia que se puede prescribir partiendo de un diagnóstico precoz de AR será entonces el primer paso para tratarla, la cual ira desde mantener reposo, una adecuada alimentación, ejercicios pasivos y activos y la intervención de un grupo interdisciplinar conformado por fisioterapia y terapia ocupacional. Si bajo esta terapia no se logra su objetivo entonces se acompañará de un tratamiento farmacológico convencional como lo son los (AINES) medicamentos antiinflamatorios no esteroideos y Corticosteroides (20). Donde su finalidad será aliviar los síntomas y generar un retraso de la enfermedad, dependiendo del medicamento que se esté tomando, estos pueden ser combinados con Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs) (20,21).

De tal manera que si no es posible disminuir la progresión de la enfermedad se optara por una **terapia farmacológica**, la cual busca disminuir el dolor en las articulaciones, la hinchazón e inflamación, para finalmente prevenir o retrasar la enfermedad por lo tanto su prescripción dependerá de que tan grave o avanzada

sea la artritis y su respuesta hacia los medicamentos (20). Esta terapia se divide en dos grandes tipos de fármacos que su finalidad será aliviar el dolor y modificar la enfermedad a largo plazo (22) Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs) y los agentes biológicos.

Los DMARDs funcionan bloqueando los efectos de las sustancias químicas que libera el sistema inmunitario cuando busca atacar las articulaciones, generando que estas sustancias químicas no puedan causar un daño en los huesos, tendones y cartílagos, dentro esta clasificación encontramos medicamentos como el Metotrexato, Sulfasalazina y Leflunomida, entre otros.

La **Terapia Biológica (b-DMARDs)** llegó al mercado en 1990 y es la segunda elección cuando el paciente rechaza o no le funciona el tratamiento con los DMARDs (23). Son medicamentos que dirigen su mecanismo de acción a moléculas específicas o vías moleculares que se encuentran en los procesos inflamatorios de la artritis reumatoide. Este se considera que es tratamiento farmacológico más efectivo en la actualidad, ya que se ha determinado que tiene una alta eficacia clínica y radiológica (24).

“Los productos biológicos tienden a funcionar de manera más rápida, en dos semanas para algunos y en cuatro a seis semanas para otros, pueden usarse solos o en combinación con otros DMARDs. Estos son asignados a los pacientes que no responden adecuadamente a la terapia convencional y la terapia DMARDs o si el doctor determina que el pronóstico a futuro del paciente no es el más indicado (20). Los agentes inhibidores b-DMARDs TNF son los más nuevos en el mercado como el Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Certolizumab, Golimumab, Tocilizumab, Abatacept y Tofacitinib” (24) entre otros.

“Su principal mecanismo de acción es bloquear los anticuerpos anti-TNF, la forma en que lo hace cada uno de ellos varían, por que principalmente se indicó que estos inactivan la citocina proinflamatoria de forma directa, causando una disminución de la inflamación. Pero muchos estudios han indicado que estos ejercen funciones más grandes que simplemente bloquear. Aunque todos los agentes anti-TNF tienen un mismo propósito, se ha logrado determinar que no es el mismo mecanismo de acción debido a la afinidad que tiene cada una de las moléculas” (21, 24).

Los agentes biológicos anti-TNF como el Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Certolizumab, Golimumab no son recomendados en personas con linfoma, que tengan o hayan recibido tratamiento, puesto que las personas con artritis

reumatoide, principalmente con enfermedad avanzada, tienen mayor riesgo de presentar un linfoma, independientemente del tratamiento utilizado. Adicionalmente se deberían tomar pruebas de tuberculosis antes de comenzar la terapia con cualquier anti-TNF y deberán recibir tratamiento para la tuberculosis porque existe un mayor riesgo de desarrollar tuberculosis mientras recibe terapia (20). En la actualidad existe una nueva clase de medicamentos orales de que tienen pequeñas moléculas que interfieren en la traducción de señales (ts-DMARDs) como el Tofacitinib, Baricitinib (24).

Tanto para los DMARDs convencionales como para los DMARDs biológicos se debe tener en cuenta que estos medicamentos interfieren con el sistema inmune causando en el paciente sea más propenso a infecciones y no deberían ser utilizados en pacientes con infecciones graves (20).

Finalizando con las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas se cuenta con la **Cirugía** que es el último tratamiento y se debe tomar en cuenta cuando el daño óseo de la artritis es severo o el dolor es incontrolable con los medicamentos, ya que la cirugía busca restaurar la función de una articulación dañada (20).

## **2.6. Falla terapéutica**

### **2.6.1. Definición de la falla terapéutica**

La falla terapéutica es definida por las siglas en inglés *therapeutic failure* según el diccionario de MedDRA hace parte del *Standardised MedDRA Queries (SMQ)*, de *Lack of Efficacy* según su traducción se define como falta de eficacia o Ausencia de eficacia, el cual es la capacidad de un fármaco, para producto el efecto terapéutico deseado (23).

Las fallas terapéuticas en las terapias con bDMARD pueden definirse de acuerdo con cuatro escenarios posibles distintos. La primera es la ausencia completa desde el comienzo de una respuesta clínica al tratamiento con bDMARD (falta primaria de eficacia), que probablemente sea el resultado de tratar cierto subtipo inmunológico de AR con un mecanismo de acción no apropiado para este subtipo de AR específico. La segunda opción es una ineficacia secundaria, generalmente definida como la pérdida posterior de una respuesta clínica inicialmente lograda. Este tipo de resistencia farmacológica adquirida puede referirse al desarrollo de anticuerpos contra el agente biológico, lo que podría afectar su perfil de eficacia y seguridad. El tercero está relacionado con una eficacia parcial, relacionada con aquellos pacientes que experimentaron una mejoría clínica insuficiente para lograr el objetivo del tratamiento de remisión o baja actividad de la enfermedad.

Finalmente, en la cuarta posibilidad, la falla de bDMARD está determinada por una intolerancia incidente en un paciente con buena respuesta (25).

A pesar de la buena respuesta clínica general experimentada con la introducción de los bDMARD, la proporción de pacientes que descontinúan el primer agente biológico debido a intolerancia y / o respuesta insuficiente es despreciable tanto en los ECA como en los estudios observacionales. De hecho, todos los ECA realizados en la AR refractaria establecida proporcionaron el mismo conjunto de resultados, mostrando que alrededor del 40% de los pacientes no lograron el objetivo mínimo aceptable de respuesta del 20% (ACR20) del American College of Rheumatology, independientemente de los diferentes mecanismos de acción evaluados. Pasando a un objetivo de tratamiento más estricto, como el logro de la remisión clínica EULAR, la proporción de pacientes clasificados como no respondedores oscila entre el 50 y el 75% incluso en poblaciones de AR no tratados previamente con metotrexato MTX) (25).

Asimismo, se ha demostrado que se puede considerar una terapia eficaz con inhibidores anti-TNF a los 6 meses de tratamiento como se indican en el estudio realizado por Aaltonen donde se midió la eficacia y efectividad de los inhibidores del factor de necrosis tumoral en el tratamiento de la artritis reumatoide en ensayos controlados aleatorios en donde la remisión del DAS28 se logró en un 47% de los participantes. (37)

### **2.6.2. Factores que influyen en la falla terapéutica**

Se identifican como factores que podrían influir en llevar a una falla terapéutica:

- **Edad:** Esta enfermedad afecta a adultos sin importar la edad, aunque la mayoría de los pacientes están entre los 40 y 60 años, se ha evidenciado que las tres cuartas parte de las personas que se les diagnostican por primera vez artritis reumatoide están edad laboral (26).
- **Sexo:** Esta enfermedad es más común en las mujeres.
- **IMC:** Si se tiene sobrepeso tiene mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad (26).
- **Nivel de actividad de la enfermedad al inicio de la terapia biológica:** La presencia de alta actividad de la enfermedad al inicio aumenta la probabilidad de respuesta al tratamiento (OR 4,19 – IC 95% (1.18-14,9), (p 0,027) (27).
- **Nivel de actividad de la enfermedad los primeros tres meses:** Se considera que esta variable puede predecir la eficacia clínica y la progresión radiográfica

después de un año, ya que por literatura se considera poco probable que los pacientes que no tienen niveles moderados o bajos después de tres meses tengan un buen resultado al año (28)

- **Nivel de escolaridad o educación:** Se determinó que el nivel de educación de los pacientes influía en la continuidad, adherencia y en la falla terapéutica con tratamientos para la artritis reumatoide (OR 1.09 IC 95:(1.50 – 0.079). (29) En otros estudios se ha determinado un chi cuadrado de 4,64 con  $p=0,19$  según el grado de educación (30).
- **Etnia:** Se ha escrito que la falla terapéutica se puede dar en mayor frecuencia en minorías étnicas en comparación con pacientes caucásicos. (31) Con modelos de regresión lineal se identificó que la tenía (OR: 3.34;  $p<0,05$ ) es un predictor de la falta de adherencia los medicamentos (32).
- **Estatus socioeconómico:** El bajo estatus socioeconómico se encuentra asociado a la iniciación y continuación de los tratamientos biológicos para la artritis reumatoide, se deben establecer estrategias para reducir el retraso del tratamiento y continuidad. (33)
- **Polifarmacia:** Se han realizado estudios donde se ha determinado que un OR de 3,545 y un índice de confianza de 1.19 – 10.48 y  $p<0.05$ , donde la evaluación de la polifarmacia se encuentra relacionada adherencia y continuidad del tratamiento en pacientes con artritis reumatoide. (30) El número de medicamentos tomados fue definido como factor predictor relacionado con la falta de adherencia a los tratamientos (OR: 1,7;  $p<0,05$ ) (32).
- **Adherencia del tratamiento:** La persistencia en el tratamiento muchas veces se puede ver influenciada por factores involuntarios o voluntarios, que el paciente escoja dejar el tratamiento por qué se siente bien es un factor voluntario, pero que por problemas administrativos el paciente no haya podido tomarse una dosis es un factor involuntario que si puede perjudicar el tratamiento. El paciente cuando no evidencia mejoría toma la decisión de dejar el medicamento (OR:4) o el paciente puede indicar que olvido tomarse el medicamento (OR:2,8), incluso muchas veces los pacientes por querer esperar una respuesta rápida del medicamento (OR:2) tienden a tener menor índices de cumplimiento o persistencia al medicamento y en muchos casos el acceso al medicamento (OR:4,69) (34) En otro estudio se determinó que los regímenes con más de 3 fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad tuvieron un mayor riesgo de no adherencia y no persistencia ( $p<0.02$ ) (35).

Adicionalmente de las variables encontradas por literatura se establecerán variables como estado civil, ocupación, comorbilidades, duración de la enfermedad, número de DMARDs con los que ha sido tratado el paciente, debido que por

experiencia de las investigadoras se consideró que pueden estar asociadas al desenlace de interés.

### 3. HIPÓTESIS

#### **Hipótesis estadísticas**

Existen variables del paciente que recibe terapia con medicamentos biológicos que se asocian con la falla terapéutica.

#### **Hipótesis nula**

**Ho=** No hay posible asociación entre las variables sociodemográficas, clínicas y farmacológicas entre los pacientes que presentaron falla terapéutica con tratamiento con medicamentos biológico Anti-TNF y los pacientes que no presentaron falla terapéutica con tratamiento con medicamento biológicos Anti-TNF.

#### **Hipótesis alterna**

**Ha=** Hay posible asociación entre las variables sociodemográficas, clínicas y farmacológicas entre los pacientes que presentaron falla terapéutica con tratamiento con medicamentos biológico Anti-TNF y los pacientes que no presentaron falla terapéutica con tratamiento con medicamento biológicos Anti-TNF.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo General**

Identificar los factores asociados a falla terapéutica del tratamiento con medicamento biológico Anti-TNF para la artritis reumatoide en un grupo de pacientes atendidos en la IPS Biomab entre enero de 2017 y diciembre de 2019.

### **4.2 Objetivos Específicos**

- Caracterizar los factores sociodemográficos, clínicas y/o farmacológicas de la muestra.
- Describir cuantitativamente los tratamientos farmacológicos previos y concomitantes que recibieron los pacientes con artritis reumatoide que presentaron falla terapéutica con medicamento biológico Anti-TNF.
- Analizar la asociación entre la falla terapéutica y los factores sociodemográficos, clínicos y farmacológicos.
- Determinar la contribución de los factores sociodemográficos, clínicos, farmacológicos a la falla terapéutica a biológicos Anti-TNF en la población en estudio.

## **5. METODOLOGÍA**

### **5.1. Enfoque metodológico de la investigación**

El presente estudio tenía un enfoque cuantitativo. Se recolectaron datos sobre diferentes características de los pacientes con artritis reumatoide seronegativa, seropositiva y no especificada y se aplicaron métodos estadísticos para identificar los factores que podrían estar asociados a la presentación falla terapéutica durante el tratamiento con medicamentos biológicos Anti-TNF.

### **5.2. Tipo y diseño de estudio**

Estudio observacional, analítico de casos y controles, correspondiente al periodo de enero 2017 hasta diciembre de 2019 en la IPS BIOMAB en la ciudad de Bogotá, Colombia.

### **5.3 Población**

La población estuvo constituida por personas con artritis reumatoide seropositiva, seronegativa y desconocida, clasificada según el diccionario CIE10 atendidas en la IPS BIOMAB en la ciudad de Bogotá.

La población objetivo, son fueron aquellos pacientes que presentaron falla terapéutica con tratamiento biológico Anti-TNF (Casos) y pacientes que no presentaron falla terapéutica con tratamiento biológico Anti-TNF (Controles).

### **5.4 Diseño muestral**

#### **Tamaño de la muestra**

El tamaño de la muestra se calculó mediante la fórmula de casos y controles, un nivel de confianza del 95% y un factor de error permitido del 5%. El cálculo inicial se realizó a través del Software estadístico Epi Info. Considerándose el OR más alto obtenido por literatura en la variable de adherencia del medicamento (9) 4,69 y obteniendo el porcentaje de exposición de la variable (25%) se utiliza la fórmula en el programa, obteniendo 25 casos (paciente con falla terapéutica con tratamiento biológicos) y 50 controles (paciente sin falla terapéutica con tratamiento biológico), con un poder de 80% y un índice de confianza de 95%.

Poder: 80%; IC: 95%; Radio Controles por caso: 2; OR: 4,69; Porcentajes de exposición de los controles: 25%; Porcentaje de casos de exposición: 61%. Cuando el cálculo de tamaño de muestra se hace con base a la proporción de casos expuestos, se utiliza el método descrito en Kelsey et. Alabama:

$$n_1 = \frac{(z_{\frac{\alpha}{2}} + z_{1-\beta})^2 * \underline{p} * \underline{q} * (r + 1)}{r * (p_1 - p_2)^2}$$

$$n_2 = r * n_1$$

*Ecuación 1. Cálculo de tamaño de muestra para estudios de casos y controles no apareados*

Donde,

n1= número de casos,

n2= número de controles,

Z2= desviación normal estándar para la prueba de dos colas basadas en el nivel alfa (nivel de intervalo de confianza),

Z= desviación normal estándar para la prueba de una cola basada en el nivel beta, (nivel de potencia),

r= relación de controles a casos,

p1= proporción de casos con exposición y q1=1-p1

p2= proporción de controles con exposición y q2= 1-p2

Cuando el cálculo se realiza por las OR detectada en la literatura en lugar de la proporción de casos expuestos, Epi Info calculará el tamaño de muestra con la siguiente fórmula:

$$p_1 = \frac{p_2 * OR}{1 + p_2 * (OR - 1)}$$

*Ecuación 2. Cálculo de tamaño de muestra con OR para estudios de casos y controles no apareado*

Finalmente se realizó una muestra por conveniencia derivada, donde a pesar del cálculo efectuado se incluirán todos los pacientes con artritis reumatoide que presentaron falla terapéutica en tratamiento biológico, atendidos en la IPS BIOMAB en el periodo comprendido entre enero 1 de 2017 y diciembre 31 de 2019 dado que tenemos acceso a toda la población y así solicito la IPS su procesamiento. Por cada uno de los casos se analizó 1 control, teniendo una relación 1:1 caso-control.

Todos los pacientes contaban con un registro de historia clínica en medio electrónico en dos plataformas Software Pulse (2017 a abril de 2018) y Software SAM (abril de 2018 en adelante) del cual se tomó la base de datos inicial para realizar la revisión de las historias clínicas.

## **5.5 Descripción de las variables**

A continuación, se presentará el diagrama de variables estudiadas:

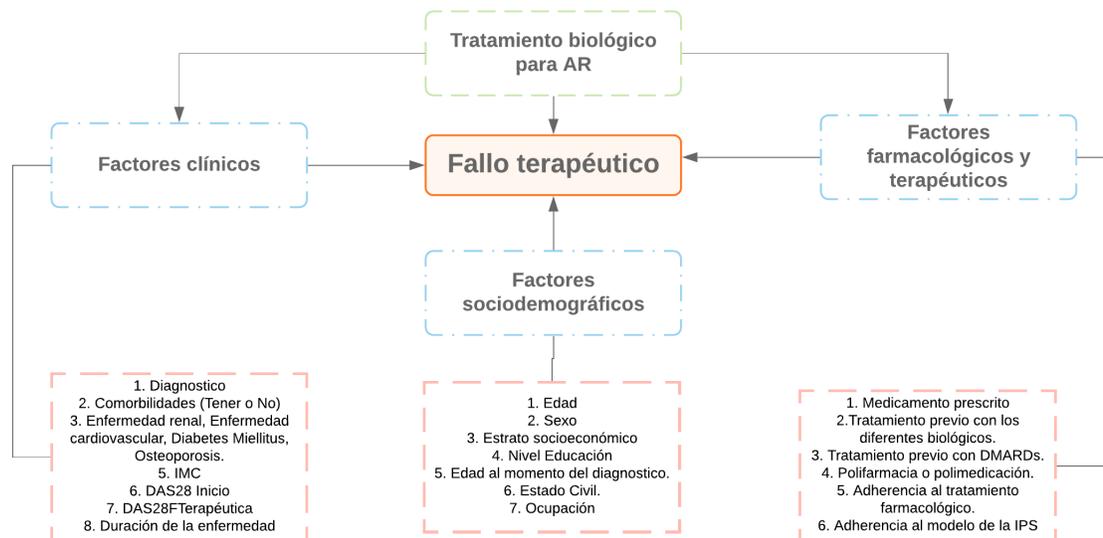


Ilustración 1. Diagrama de variables preliminares: factores asociados al fallo terapéutico

**Tabla de Variables:** Mirar Anexo 1.

## 5.6 Unidad de análisis

Las unidades de análisis fueron las historias clínicas de los pacientes atendidos en la IPS BIOMAB, seleccionados para ser incluidos en la muestra.

## 5.7 Unidad de muestra

Las historias clínicas de los pacientes que iban a ser parte de los controles se seleccionaron mediante muestreo aleatorio, para los casos se revisaron todas las historias clínicas de los pacientes que presentaron el evento.

## 5.8 Criterios de inclusión y exclusión para los casos

A continuación, se presentarán los criterios de inclusión y exclusión que fueron utilizados en los casos:

Hombres y mujeres entre los 18 y 65 años que hayan tenido una consulta en la IPS BIOMAB de la ciudad de Bogotá D.C que cumplieron con los siguientes criterios de selección:

### Inclusión

- Pacientes con diagnóstico médico de artritis reumatoide seropositiva, seronegativa y desconocida en tratamiento con medicamentos biológicos Anti-

TNF (Adalimumab, Certolizumab, Golimumab, Etanercept) que presentaron falla terapéutica.

- Pacientes mayores de edad.
- Pacientes que acudieron por control al centro especializado entre enero 2017 y diciembre de 2019.

### **Exclusión**

- Pacientes con VIH.
- Pacientes con otros diagnósticos relacionados con el sistema inmune (Lupus, artropatías, artritis psoriásica y otras).
- Pacientes con Cáncer
- Pacientes con cualquier droga inmunosupresora independiente del diagnóstico.
- Pacientes que tenían tratamiento con Tofacitinib, Tocilizumab y Abatacept.

### **5.9 Criterios de inclusión y exclusión para los controles**

A continuación, se presentarán los criterios de inclusión y exclusión de los que fueron utilizados en los controles:

Hombres y mujeres entre los 18 y 65 años que hayan tenido una consulta en la IPS BIOMAB de la ciudad de Bogotá D.C que cumplieron con los siguientes criterios de selección:

### **Inclusión**

- Pacientes con diagnóstico médico de artritis reumatoide seropositiva, seronegativa y desconocido en tratamiento con medicamentos biológicos Anti-TNF (Adalimumab, Certolizumab, Golimumab, Etanercept) que han mantenido criterios de enfermedad estable, controlada o con evidencia de mejoría clínica durante el 115% del tiempo máximo de tratamiento de los casos incluidos.
- Pacientes mayores de edad.
- Pacientes que acudieron por control al centro especializado entre enero 2017 y diciembre de 2019.

### **Exclusión**

- Pacientes con VIH.
- Pacientes con otros diagnósticos relacionados con el sistema inmune (Lupus, artropatías, artritis psoriásica y otras).
- Pacientes con Cáncer.
- Pacientes con cualquier droga inmunosupresora independiente del diagnóstico.

- Pacientes que tenían tratamiento con medicamentos biológicos Tofacitinib, Tocilizumab y Abatacept.

### **5.10 Técnicas de recolección de información**

Se presentó al comité de investigaciones de la IPS, donde se realizaron los cambios correspondientes a las sugerencias por parte del comité y se procedió a la aprobación y autorización de la investigación. Posteriormente se recibió la información correspondiente al número de pacientes que habían presentado fallo terapéutico durante el periodo de enero de 2017 hasta diciembre de 2019. Adicionalmente, se obtuvo acceso a las historias clínicas para completar la información necesaria y registrarla en el instrumento de Excel.

Para la selección de los controles se solicitaron los pacientes dentro del periodo de enero de 2017 hasta diciembre de 2019 que no presentaron fallo terapéutico con evidencia de mejoría clínica durante el 115% del tiempo máximo de tratamiento y con la función de Excel aleatorio se realizó la selección de los primeros 139 pacientes. De acuerdo con la revisión realizada a cada control seleccionado se evidenció que 9 de ellos no cumplían con los criterios de selección. Por ende, se volvió a realizar un proceso de aleatorización para seleccionar los 9 casos faltantes.

### **Fuentes de información**

Las fuentes de información son secundarias, los datos se extrajeron del software de la IPS con el que cuenta BIOMAB los cuales corresponde al sistema Pulse con información desde el 2017 a abril 2018 y sistema SAM para información correspondiente a mayo de 2018 en adelante. Adicionalmente se realizó la lectura y extracción de la información desde las historias clínicas de los pacientes atendidos en la IPS BIOMAB.

### **Instrumento de recolección de información**

Se construyó un instrumento de recolección de información en el programa Excel que incluyó todas las variables y se agruparon en 3 grupos: factores sociodemográficos, factores farmacológicos y por último factores clínicos. La información fue diligenciada con el debido permiso de la entidad de las historias clínicas de los pacientes.

### **Proceso de obtención de la información**

Se recibieron de la IPS, un informe de los pacientes con artritis reumatoide que presentaron falla terapéutica con tratamiento biológico Anti-TNF en el periodo de enero 2017 hasta diciembre de 2019 y un informe de los pacientes con artritis reumatoide que no presentaron falla terapéutica con tratamiento biológico Anti-TNF

en el mismo periodo. De los informes entregados, se extrajeron los datos que se diligenciaron en el formato Excel que se construyó.

Todo esto se completó con la revisión de las historias clínicas de los casos y de los controles por parte de los investigadores principales junto con el director científico y directora de Servicios Asistenciales en BIOMAB IPS quienes son los custodios de la información, la cual fue recolectada en los tiempos definidos con la IPS.

Los datos fueron entregados por la IPS a los investigadores, estos se custodiarán en medio magnético durante un periodo de 10 años por si es requerido por alguna autoridad con capacidad, todo bajo los acuerdos de confidencialidad con la IPS.

### **5.11 Control de errores y sesgos**

Para la recolección de la muestra se recurrió a la búsqueda de historias clínicas mediante el sistema disponible en BIOMAB (Pulse y SAM) bajo los códigos de diagnóstico CIE-10 (pacientes con artritis reumatoide). La recolección de los datos se realizó de manera directa con cada una de las historias clínicas con el fin de evitar sesgos de entrevistador y disminuir los errores de recolección de datos.

La selección de los controles se realizó entre todos los pacientes con artritis reumatoide que no presentaron fallo terapéutico con tratamiento biológico Anti-TNF en el periodo de enero de 2017 hasta diciembre de 2019, fueron seleccionados de forma aleatoria. Para controlar el sesgo de selección se realizó una revisión completa de la historia clínica para descartar que no haya presentado la falla terapéutica con medicamentos biológicos en el periodo, adicionalmente en la selección de los controles se debe garantizar que recibieron el mayor tiempo de tratamiento en comparación con los casos por ende debían de tener mejoría clínica durante el 115% del tiempo máximo de tratamiento.

Todos los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y exclusión para los casos y los controles fueron añadidos a una base de datos en el programa Excel.

### **5.12 Técnicas de procesamiento y análisis de los datos**

La información se consideró primeramente en una base de datos en el programa Excel para su posterior análisis en el programa SPSS versión 26 licenciado a la Universidad del Rosario.

En primer lugar, la prevalencia se determinó como la proporción en porcentaje en la población total, en cada uno de los años y en el periodo total de 3 años.

Seguidamente, para realizar la caracterización de los factores sociodemográficos, clínicos y farmacológicos se realizó un análisis univariado; para las variables

categorías se describieron utilizando medidas de frecuencias absolutas y frecuencias relativas, para las variables continuas se describieron por medio de promedio y desviación estándar o mediana y rangos intercuartílicos de acuerdo a la distribución de los datos que se realizó de manera previa la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la normalidad.

Para continuar con el análisis de la asociación entre la falla terapéutica y los factores sociodemográficos, clínicos y farmacológicos se realizó un análisis bivariado donde se construyeron tablas de contingencia para calcular Chi cuadrado o t- exacto de Fisher de acuerdo con los valores esperados, T-student o U de Mann Whitney de acuerdo con la distribución de los datos. Se evaluó la falla terapéutica con cada uno de los factores de interés.

Y finalmente para determinar la contribución de los factores sociodemográficos, clínicos y farmacológicos a la falla terapéutica a biológicos anti-TNF en la población en estudio, se calcularán los productos cruzados en las tablas de contingencia y sus respectivos intervalos de confianza al 95%, aceptando que los resultados son significativos cuando  $p < 0.05$ .

## 6. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio de enero de 2017 a diciembre del año 2019 se seleccionaron 139 pacientes que presentaron falla terapéutica con medicamentos biológicos anti-TNF, los cuales fueron pareados con 139 controles de acuerdo con el periodo que se revisó con una relación de 1:1.

Se calculó la prevalencia teniendo en cuenta la totalidad de pacientes que tenían tratamiento con medicamentos biológicos en el periodo de estudio, la cual correspondió a 30,7%, lo cual indicó que por cada cien personas que acudieron a la IPS con diagnóstico de artritis reumatoide seropositiva, seronegativa y desconocida y tenían un tratamiento biológico presentaron una probabilidad de 30% de fallar al tratamiento biológico en el periodo comprendido entre enero 2017 a diciembre de 2019.

De la totalidad de la muestra se encontró que prevalece el género femenino, el promedio de la edad de los sujetos incluidos en el estudio fue de 58 años, el promedio de índice de masa corporal corresponde la categoría de sobre peso (25,07), tenían un DAS28 al inicio del periodo de 3,7 y el 57,2% tenían más de 41 años al momento del diagnóstico de la enfermedad. La mayoría de los pacientes tenían un nivel de educación de bachiller y eran pensionados. El 52,5% de los sujetos incluidos en el estudio tenían una pareja, el 24,5% estaban solteros o viudos y el 4% eran divorciados.

El diagnóstico más frecuente en la población fue para los pacientes con artritis reumatoide seropositiva con el 86%, seguido de la artritis reumatoide seronegativa y artritis reumatoide no especificada. En la población objeto se identificó que el 56,8% no presentan una comorbilidad asociada, siendo la enfermedad renal Crónica, enfermedad cerebrovascular, y la diabetes mellitus las comorbilidades con mayor porcentaje en la población (mayor al 90%).

En cuanto a los medicamentos prescritos se observan mayor porcentaje en Certolizumab, Infliximab y Adalimumab, el promedio de duración con el tratamiento farmacológico del total de la muestra era de 61,38 meses. El 50% de la población entro al periodo con un puntaje DAS28 entre actividad moderada y alta de la enfermedad y aproximadamente el 52,2% término el periodo con un puntaje de la actividad entre moderada y alto. El 86% de la población (controles y casos) es adherente al tratamiento farmacológico mientras que el otro 5,8% restante no es adherente al tratamiento farmacológico. Las características demográficas, farmacológicas y clínicas se presentan en la tabla 1.

En promedio cada paciente de la población recibió 2,43 medicamentos DMARDs no biológicos y 1,17 medicamentos biológicos antes del inicio con el tratamiento biológico con la que presentaron fallas. Los controles en promedio recibieron 1,89 medicamentos DMARDs no biológicos y 1,02 medicamentos biológicos, en comparación con los casos que recibieron 2,97 medicamentos en promedio de DMARDs no biológicos y 1,32 medicamentos biológicos.

Tabla 1. Características sociodemográficas, clínicas y farmacológicas de la población de casos y controles en un BIOMAB entre el 2017 hasta el 2019.

<b>Variable</b>	<b>N (%)</b>
<b>Género</b>	
Femenino	233 (83,3)
Masculino	45 (16,2)
<b>Grupo Etario en el Periodo</b>	
Adulto joven: 18 – 40 años	152 (54,7)
Adulto mayor: mayor a 41 años	126 (45,3)
<b>Educación</b>	
Ninguno	33 (11,9)
Bachiller	69 (24,8)
Profesional	14 (5)
<b>Grupo Etario en el Diagnóstico</b>	
Adulto joven: 18 – 40 años	111 (39,9)
Adulto mayor: mayor a 41 años	159 (57,2)
<b>Estado Civil</b>	
Soltero o viudo	68 (24,5)
Divorciado	11 (4)
Con pareja	146 (52,5)
<b>Ocupación</b>	
Desempleado	80 (28,8)
Pensionado	88 (31,7)
Activo	77 (27,7)
<b>Diagnóstico</b>	
M59: Artritis reumatoide seropositiva	239 (86)
M60: Artritis reumatoide seronegativa	18 (6,5)
M69: Artritis reumatoide, No especificada	21 (7,6)
<b>Comorbilidad</b>	
Si	120 (43,2)
No	158 (56,8)
<b>Hipertensión</b>	
Si	68 (24,5)
No	210 (75,5)
<b>Diabetes Mellitus</b>	
Si	26 (9,4)
No	252 (90,6)
<b>Enfermedad cerebrovascular</b>	
Si	9 (3,2)
No	269 (96,8)

<b>Enfermedad renal</b>	
Si	2 (0,7)
No	276 (99,3)
<b>Osteoporosis</b>	
Si	51 (18,3)
No	227 (81,7)
<b>Síndrome de Sjögren</b>	
Si	18 (6,5)
No	260 (93,5)
<b>Comorbilidad Agrupada</b>	
No tener	158 (56,8)
Tener 1 y 2	110 (39,6)
Tener 3 o más	10 (3,6)
<b>IMC</b>	
IMC >18.5: Bajo peso	7 (2,5)
IMC entre 18.5 y 24.9: Peso Normal	141 (50,7)
IMC entre 25.0 < 0 = 30: Sobrepeso	130 (46,8)
<b>Número de DMARS antes de la falla terapéutica</b>	
0 a 2 medicamentos	157 (56,5)
3 o más medicamentos	121 (43,5)
<b>Número de biológicos antes de la falla terapéutica</b>	
0 a 2 medicamentos	257 (92,4)
3 o más medicamentos	21 (7,6)
<b>Puntaje DAS28 al inicio del periodo (2017-2019)</b>	
Remisión de la enfermedad (<2.6)	75 (27)
Baja actividad de la enfermedad ( $\geq 2.6$ y $\leq 3.2$ )	33 (11,9)
Actividad moderada de la enfermedad ( $> 3.2$ - $\leq 5.1$ )	87 (31,3)
Actividad alta de la enfermedad ( $> 5.1$ )	52 (18,7)
<b>Medicamento biológico prescrito</b>	
Adalimumab	34 (12,2)
Certolizumab	99 (35,6)
Etanercept	67 (8,6)
Golimumab	40 (2,2)
Infliximab	38 (13,7)
<b>Puntaje DAS28 al final del periodo (2017-2019)</b>	
Remisión de la enfermedad (<2.6)	90 (32,4)
Baja actividad de la enfermedad ( $\geq 2.6$ y $\leq 3.2$ )	29 (10,4)
Actividad moderada de la enfermedad ( $> 3.2$ - $\leq 5.1$ )	97 (34,9)
Actividad alta de la enfermedad ( $> 5.1$ )	62 (22,3)
<b>Número medicamentos concomitantes</b>	
0 a 3 medicamentos	34 (12,2)
4 o más medicamentos	244 (87,8)
<b>Número medicamentos concomitantes de la patología</b>	
0 a 3 medicamentos	269 (96,8)
4 o más medicamentos	9 (3,2)
<b>Número medicamentos concomitantes indirectos</b>	
0 a 3 medicamentos	122 (43,9)
4 o más medicamentos	156 (56,1)

<b>Adherencia a la terapia farmacológica</b>	
Existen una adherencia al tratamiento farmacológico	239 (86)
No es adherente al tratamiento farmacológico	16 (5,8)
<b>Adherencia al modelo de la IPS</b>	
Existe una adherencia al modelo de la IPS	158 (56,8)
No es adherente al modelo de la IPS	67 (24,1)
Variable	Promedio ± DE [Mín – Max]
<b>Edad (años)</b>	58,37 ± 10,51 [29 – 85]
<b>Edad al momento del diagnóstico (años)</b>	42,47 ± 12,44 [8 – 74]
Variable	Mediana ± IQR
<b>Duración de la enfermedad</b>	13,00 ± 13
<b>Índice de masa corporal</b>	24,7 ± 2,82
<b>Puntaje del DAS28 al inicio del periodo</b>	3,49 ± 1,37
<b>Puntaje del DAS28 al terminar el periodo</b>	3,72 ± 1,24
<b>Duración con el tratamiento farmacológico (meses)</b>	51,00 ± 42

### Resultados análisis bivariado:

Al comparar los grupos se encontraron variables con diferencia estadísticamente significativas: grupo etario en el periodo y al momento del diagnóstico, ocupación, comorbilidades, diabetes mellitus, enfermedad cerebrovascular, número de medicamentos DMAR y biológicos antes del inicio con el tratamiento biológico, medicamento biológico prescrito y la adherencia al tratamiento farmacológico. En la tabla 2 se realiza una comparación de las variables dicotómicas de los casos respecto a los controles y en la tabla 3 se realiza una comparación de las variables politómicas de los casos respecto a los controles.

Tabla 2. Comparación de la caracterización casos y controles en BIOMAB de variables dicotómicas entre el periodo comprendido de 2017 hasta 2019.

Variable	Categoría	Casos		Controles		Valor p	OR	IC 95%
		No.	%	No.	%			
<b>Género</b>	Femenino	117	42,1	116	41,7	0,871	1,054	[0,557 – 1,997]
	Masculino	22	7,9	23	8,3			
<b>Grupos Etario en el periodo</b>	Adulto Joven	100	36	52	18,7	<b>0,000</b>	4,290	[2,589 – 7,108]
	Adulto Mayor	39	14	87	31,3			
<b>B, Grupo Etario Diagnostico</b>	Adulto Joven	62	23	49	18,1	<b>0,044</b>	1,650	[1,013 – 2,690]
	Adulto Mayor	69	25,6	90	33,3			
<b>Comorbilidades</b>	Si	75	27	45	16,2	<b>0,000</b>	2,448	[1,504 – 3,985]
	No	64	23	94	33,8			
<b>HTA</b>	Si	40	14,4	28	10,1	0,094	1,602	[0,921 – 2,787]
	No	99	35,6	111	39,9			
<b>DM</b>	Si	21	7,6	5	1,8	<b>0,001</b>	4,769	[1,744 – 13,045]
	No	118	42,4	134	48,2			
<b>ECV</b>	Si	9	3,2	0	0	<b>0,003</b>	2,069	[1,829 – 2,341]
	No	130	46,8	139	50			
<b>ERC</b>	Si	2	0,7	0	0	0,498	2,015	[1,789 – 2,269]
	No	137	49,3	139	50			
<b>Osteoporosis</b>	Si	31	11,2	20	7,2	0,088	1,708	[0,919 – 3,173]

	No	108	38,8	119	42,8			
<b>Síndrome de Sjögren</b>	Sí	12	4,3	6	2,2	0,144	2,094	[0,763 – 5,749]
	No	127	45,7	133	47,8			
<b>Número de DMARDs antes de la falla</b>	0 a 2	49	17,6	108	38,8	<b>0,000</b>	0,156	[0,092 – 0,265]
	3 o más	90	32,4	31	11,2			
<b>Número de biológicos antes de la falla</b>	0 a 2	119	42,8	138	49,6	<b>0,000</b>	0,043	[0,006 – 0,326]
	3 o más	20	7,2	1	0,4			
<b>Medicamentos Concomitantes Patologías</b>	0 a 3 medicamentos	132	47,5	137	49,3	0,173	0,275	[0,056 – 1,349]
	4 o más medicamentos	7	2,5	2	0,7			
<b>Medicamentos Concomitantes Indirectos</b>	0 a 3 medicamentos	66	23,7	56	20,1	0,227	1,340	[0,833 – 2,155]
	4 o más medicamentos	73	26,3	83	29,9			
<b>Adherencia al tratamiento Farmacológico</b>	Adherente al tratamiento farmacológico	109	42,7	130	51	<b>0,006</b>	0,193	[0,054 – 0,697]
	No adherente al tratamiento farmacológico	13	5,1	3	1,2			
<b>Adherencia al modelo de la IPS</b>	Adherente al modelo de la IPS	65	28,9	93	41,3	0,184	0,678	[0,382 – 1,205]
	No adherente al modelo de la IPS	34	15,1	33	14,7			

Tabla 3. Comparación de la caracterización casos y controles en BIOMAB de las variables políticas entre el periodo comprendido de 2017 hasta 2019.

Variable	Categoría	Casos		Controles		B	Valor p	OR	IC 95%
		No.	%	No.	%				
<b>Educación</b>	Ninguno*	6	5,2	8	6,9		1		
	Bachiller	30	25,9	39	33,6	-0,043	0,920	0,958	[0,414 – 2,216]
	Profesional	14	12,1	19	16,4	0,018	0,978	0,982	[0,278 – 3,476]
<b>Estado Civil</b>	Soltero o Viudo*	77	34,2	69	30,7		1		
	Divorciado	40	17,8	28	12,4	0,174	0,790	1,190	[0,331 – 4,287]
	Con Pareja	6	2,7	5	2,2	0,247	0,406	1,280	[0,715 – 2,291]
<b>Ocupación</b>	Desempleado*	53	21,6	24	9,8		1		
	Pensionado	40	16,3	48	19,6	-0,492	0,123	0,611	[0,327 – 1,142]
	Activo	27	11	53	21,6	-1,467	<b>0,000</b>	0,231	[0,118 – 0,450]
<b>Diagnóstico</b>	M59*	17	6,1	4	1,4		1		
	M60	9	3,2	9	3,2	-0,109	0,824	0,897	[0,344 – 2,338]
	M69	113	40,6	126	45,3	-1,556	<b>0,006</b>	0,211	[0,069 – 0,646]
<b>IMC</b>	IMC entre 25.0 < 0 = 30: Sobrepeso*	61	21,9	69	24,8		1		
	IMC entre 18.5 y 24.9: Peso Normal	75	27	66	23,7	0,164	0,834	1,179	[0,254 – 5,477]
	IMC >18.5: Bajo peso	3	1,1	4	1,4	-0,251	0,303	0,778	[0,483 – 1,254]
<b>Medicamento Prescrito</b>	Infliximab*	22	7,9	16	5,8		1		
	Adalimumab	12	4,3	22	7,9	0,925	0,057	2,521	[0,971 – 6,542]
	Certolizumab	48	17,3	51	18,3	0,379	0,325	1,461	[0,687 – 3,108]
	Etanercept	18	6,5	49	17,6	1,320	<b>0,002</b>	3,743	[1,615 – 8,675]
	Golimumab	39	14	1	0,4	-3,345	<b>0,002</b>	0,035	[0,004 – 0,284]

\*Categorías de referencia

### Resultados Análisis multivariado:

Para analizar la probabilidad de que ocurra el desenlace (falla terapéutica) durante el tratamiento con medicamentos biológicos en pacientes con artritis reumatoide seropositiva, seronegativa y sin especificar, se utilizó el modelo de regresión logística binaria. Para la construcción de este, se tuvieron en cuenta alguna de las variables que presentaron un valor estadísticamente significativo y que adicionalmente los investigadores consideraron importantes a incluir de acuerdo con lo revisado en la literatura. Dichas variables utilizaron como valor de referencia la subvariable que en literatura representaba el mayor factor de riesgo, entre las variables incluidas se encuentran: ocupación, diagnóstico, comorbilidades, diabetes mellitus, enfermedad cerebrovascular, número de DMARS y biológicos antes del tratamiento farmacológico, medicamento biológico prescrito, adherencia al tratamiento farmacológico.

En la tabla 4, se presentan los resultados de la regresión logística, los valores OR crudo y los intervalos de confianza.

Tabla 4. Análisis multivariado. Factores asociados con falla terapéutica con tratamiento biológico Anti-TNF en pacientes con artritis reumatoide.

Variable	B	Wald	Sig	Exp(B)	IC 95%
<b>Ocupación: Desempleado</b>		11,589	1		
<b>Ocupación: Pensionado</b>	-0,709	1,923	1,66	0,492	[0,180 – 1,341]
<b>Ocupación: Activo</b>	-1,795	11,218	<b>0,001</b>	0,166	[0,058 – 0,475]
<b>Comorbilidad</b>	1,427	9,769	<b>0,002</b>	4,165	[1,702 – 10,188]
<b>Diabetes Mellitus</b>	0,946	1,257	0,262	2,575	[0,493– 13,453]
<b>ECV</b>	20,617	0,000	0,999	898891696,200	
<b>Número de DMARS antes de la falla</b>	1,933	21,981	<b>0,000</b>	6,909	[3,080 – 15,499]
<b>Número de biológicos antes de la falla</b>	20,977	0,000	0,998	1288433245,000	
<b>Medicamento: Infliximab</b>		21,340	1		
<b>Medicamento: Adalimumab</b>	1,911	6,339	<b>0,012</b>	6,758	[1,527 – 29,908]
<b>Medicamento: Certolizumab</b>	1,128	3,939	<b>0,047</b>	3,090	[1,014 – 9,414]
<b>Medicamento: Etanercept</b>	2,022	9,669	<b>0,002</b>	7,551	[2,111 – 27,006]
<b>Medicamento: Golimumab</b>	-2,219	3,761	0,052	0,109	[0,012 – 1,024]
<b>Adherencia al tratamiento farmacológico</b>	-1,163	7,754	<b>0,005</b>	0,312	[0,138 – 0,709]

\*Categorías de referencia, B: Coeficiente Beta, Exp(B):Odds Ratio; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%. Wald: estadístico de prueba

En el análisis multivariado se pudo determinar que la subcategoría ocupación: activo disminuye la probabilidad de que el paciente en un periodo de 3 años presente una falla terapéutica asociada a un tratamiento con biológicos 2 veces respecto al grupo de aquellos que se encuentran desempleados, con una diferencia entre grupos estadísticamente significativo (p 0,001) y índice de confianza del 95% lo que concuerda con los datos encontrados a nivel de la literatura mundial.

De acuerdo con lo anterior, la capacidad explicativa de presentar un fallo terapéutico con tratamientos biológicos teniendo un diagnóstico de artritis reumatoide seropositiva, seronegativa y no especificada en la IPS Biomab, se explica en aproximadamente 49,2% por las variables ocupación, comorbilidades (tener o no tener), número de medicamentos DMARDs antes de la falla, el medicamento prescrito siendo más probable presentar la falla en nuestra población con Certolizumab tomando como referencia Infliximab debido a que en literatura se reporta que es el que menos efectividad tiene comparado con tratamientos biológicos similares como Adalimumab y Etanercept (44)(45) y la adherencia al tratamiento farmacológico determinada por los psicólogos de la IPS.

## 7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La artritis reumatoide al ser una enfermedad de origen autoinmune suele ser una enfermedad difícil en su manejo debido a su complejidad y en ocasiones limitaciones por parte de los entes regulatorios. A pesar de que los años van trayendo nuevas herramientas de tratamiento para esta enfermedad, en la parte clínica se evidencian diferentes factores que hacen que estos desarrollos de terapias biológicas no tengan la respuesta al tratamiento de manera eficiente, esto principalmente se da porque la patología tiene comportamientos diferentes entre cada población y cada paciente (1) (48).

En la literatura podemos encontrar infinidad de artículos que nos lleven acerca de la efectividad de los tratamientos biológicos, la comparación entre ellos, la mejor forma de hacer que el tratamiento sea efectivo para cada uno de los pacientes, la relación entre algunos factores como el sexo (41), enfermedad renal, obesidad (42) entre otros, pero existen muy pocos estudios que reporten los factores individuales sociodemográficos, clínicos y farmacológicos de cada uno de los pacientes que proporcionen una seguridad a cerca del tratamiento con medicamentos biológicos en la artritis reumatoide (3).

El principal objetivo del estudio fue proporcionar evidencia a cerca de los posibles factores que pueden tenerse en cuenta para la toma de decisiones al evaluar la mejor alternativa terapéutica en determinados pacientes. Se tomó la decisión de realizar un estudio descriptivo de casos y controles, donde la prevalencia de la AR en sesenta estudios publicados fue de 0,56% (rango entre 0,00% a 2,70%) entre 1986 y 2014 (39), siendo mayor en entornos urbanos que en entornos rurales, en la realización de la recolección de la información para la construcción de la base de datos se evidencio una pérdida de más del 30% de los datos sobre el nivel socioeconómico lo cual no permitió obtener un análisis de esta variable en la población.

De los grupos que se evaluaron no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en variables como el género, estado civil, educación, comorbilidades como hipertensión, enfermedad renal, la cantidad de medicamentos concomitantes durante el tratamiento tanto directo como indirecto de la patología y la adherencia al modelo integral de la IPS Biomab.

### **Factores asociados a la falla terapéutica en pacientes en tratamiento con medicamentos biológicos:**

Como principales factores protectores farmacológicos se encontró que tener menos de 2 tratamientos con DMARDs y con otros medicamentos biológicos antes de

iniciar con el tratamiento tienen una probabilidad menor probabilidad de presentar falla terapéutica comparados con los pacientes que estuvieron tratados con más de 3 medicamentos DMARDs o más de 3 medicamentos biológicos. Adicionalmente los pacientes que tienen una adherencia completa o parcial al tratamiento farmacológico tienen menor probabilidad de presentar el evento comparado con los que no son adherentes.

En análisis inicial se reportó diferencias entre las variables de edad, diabetes mellitus, enfermedad cerebrovascular y número de medicamentos biológicos, sin embargo, estas diferencias no fueron de importancia al momento de relacionarlas con las demás variables en el modelo multivariado. Por lo tanto, se podría decir que estos factores de manera individual presentan un factor de riesgo de manera independiente y aunque por literatura este podría explicar un mayor riesgo en este estudio no se evidenció una relación para presentar una falla terapéutica. Se identificaron como factores de riesgo tener comorbilidades, la ocupación, el diagnóstico, medicamentos biológicos tales como Golimumab y Etanercept y adherencia al tratamiento farmacológico.

Estos resultados se explican porque diferentes estudios han encontrado que la artritis reumatoide es una enfermedad que puede desarrollar diferentes comorbilidades como la hipertensión, osteoporosis, diabetes, obesidad, enfermedad cardiovascular, renal, tiroidea, entre otros, pero a lo largo del estudio se logra definir que estas comorbilidades que el paciente puede tener o desarrollar a lo largo de la duración de la enfermedad no tienen una posible asociación significativa con presentar una falla terapéutica. Aunque cabe destacar que en el estudio no se logra abarcar todas las comorbilidades que puede presentar un paciente, se consideraron estudiar aquellas que, por literatura, conocimiento de las investigadoras y asesores eran relevantes (diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal, hipertensión, osteoporosis, síndrome de Sjögren).

Se encontró que los pacientes que presentaron una falla terapéutica con medicamentos biológicos Anti-TNF presentaban con mayor prevalencia de comorbilidades como la diabetes mellitus (0,15%) vs los que no presentaban falla terapéutica (0,03%), igualmente enfermedad cardiovascular (0,064%) y (0%) respectivamente. En el análisis bivariado se determinó que las dos comorbilidades mencionadas anteriormente presentan una posible asociación con presentar el evento estudiado (falla terapéutica), en literatura se ha realizado estudios donde se determina que los medicamentos DMARDs pueden incrementar el riesgo de problemas cardiovasculares y en la población estudiada el 99.9% de los sujetos estuvieron con DMARDs antes de iniciar con un tratamiento biológico.

Se determinó que la ocupación del paciente tiene una asociación con presentar una falla terapéutica, un sujeto que este desempleado y pensionado tiene 4,33 veces y 2,65 veces respectivamente más de posibilidades de presentar una falla terapéutica en comparación con los sujetos que se encuentran activos trabajando. Siendo el factor de mayor riesgo el sujeto que se encuentra desempleado, según la publicación realizada por la Organización Mundial de la Salud sobre la adherencia a los tratamientos a largo plazo afirma y reporta que el bajo nivel socioeconómico, el analfabetismo y el desempleo son factores de riesgo importantes de adherencia deficiente con el tratamiento de una enfermedad (40).

La variable tener o no tener comorbilidades da estadísticamente significativa en el análisis multivariado ( $p < 0,001$ ) y esto se puede deberse a que de manera individual cada una de estas comorbilidades pueden no representar un mayor riesgo para presentar una falla terapéutica pero la unión de varias pueden causar el evento. El 43,2% (media de 1,45 pacientes) de la población presentaban alguna comorbilidad, el 14% de estos pacientes eran controles y el 86% eran casos, donde se puede evidenciar que la mayor prevalencia se encontró en los casos. Se realizó el análisis de las comorbilidades agrupadas obteniendo que el tener más de 3 comorbilidades ( $p < 0,001$ ) es un factor mayor en comparación con el tener entre 1 y 2 ( $p < 0,028$ ).

La variable de medicamento prescrito nos indica que existe una relación estadísticamente significativa tomando como punto de referencia el medicamento Infliximab ya que este por literatura se encuentra que es uno de los medicamentos con más baja eficacia en comparación con medicamentos como Adalimumab y Etanercept. La población en estudio tiene características particulares que no nos permiten indicar un análisis completo para el medicamento prescrito Golimumab ya que este presentó un bajo porcentaje de prescripción en los pacientes controles ya que tenemos una relación de 39 casos con Golimumab y un (1) solo control, esto nos puede dar indicios de que los pacientes con este medicamento puede tener más probabilidad de presentar una falla terapéutica como lo podemos ver en el análisis bivariado con  $p < 0,002$  pero no podemos dar certeza con la información obtenida hasta el momento debido a que los dos grupos no son comparables en su totalidad.

Siendo así se realizó el análisis de los otros medicamentos en el estudio donde se logró determinar que los medicamentos biológicos prescritos van a estar relacionados con el estadio de inicio de la enfermedad al momento de prescribir el tratamiento (46) como se indica en el estudio realizado por Masataka y acompañantes donde indican que la actividad de la enfermedad va a indicar la remisión o la eficacia de tratamientos como Infliximab. Para saber la asociación entre estas variables se realizó una prueba de chi cuadrado obteniendo una

significancia estadística con  $p$  0,0001, corroborando que la clasificación del DAS28 al inicio del tratamiento va a ser una variable que se deberá tener en cuenta al momento de realizar el análisis.

En base a los resultados obtenidos se puede determinar que existe una asociación estadísticamente significativa entre los medicamentos prescritos, siendo así que los pacientes con Certolizumab tienen mayor probabilidad de presentar fallo terapéutico ( $p$  0,047, OR 3,09), en seguida de los pacientes con Adalimumab ( $p$  0,012, OR: 6,76) y por último los pacientes con Etanercept ( $p$  0,002, OR 7,55), muy en concordancia con la información obtenida por el estudio de M Neovius y acompañantes (47) donde se buscaba comparar la supervivencia del fármaco Adalimumab, Etanercept e Infliximab, donde se obtuvieron resultados similares a los de este estudio.

En la literatura se daba a conocer que los pacientes se podían ver involucrados en factores involuntarios o voluntarios que podían afectar a la adherencia y esta adherencia en el resultado de la terapia (34)(35), en la IPS la adherencia se evalúa desde el punto de vista farmacológico y del modelo integral de la misma, siendo significativo estadísticamente la adherencia a la terapia farmacológica ( $p$  0,005) esto logra comprobar que cuando el paciente ve mejoría en su calidad de vida toma la decisión de continuar con el medicamento.

Se ha encontrado que las tasas de interrupción del tratamiento están ligadas al medicamento prescrito muchas veces por la falta de eficacia de este, siendo así Infliximab el que más tasa de interrupción presenta, seguido de Adalimumab y Etanercept (47), igualmente en el estudio de Florenzo Iannone, se determinó que la mejor tasa de retención del medicamento fue etanercept y un resultado interesante que deja para analizar en futuros estudios es que el principal predictor positivo de la adherencia a la terapia es el uso concomitante de metotrexato con los medicamentos biológicos Adalimumab, etanercept e infliximab(49).

En el estudio se puede determinar que la adherencia fue mayor en las personas que toman números de medicamentos más altos, esto nos permite corroborar lo mencionado en el estudio de GJ Treharne y acompañantes donde destacan que existe una percepción en cuanto a la toma de medicamentos para beneficio propio que suele ser importante en la toma de decisión de continuar con su tratamiento y puede con llevar a crear nuevas metodologías educativas dentro de la IPS (43)

## 8. CONCLUSIONES

De los resultados obtenidos respecto factores asociados a falla terapéutica de medicamentos biológicos tipo ANTI-TNF en pacientes con artritis reumatoide, se concluye lo siguiente:

- Es necesario implementar intervenciones para aumentar la adherencia significativamente. Los factores de riesgo más influyentes para la baja adherencia terapéutica son factores modificables; estos tienen mucha variabilidad Inter paciente y por lo tanto deben ser intervenidos de forma individualizada.
- La diabetes al tener una posible asociación con presentar falla terapéutica y ser quizás un factor de riesgo para los pacientes con enfermedad inflamatoria que utilizan terapia anti-TNF, es aún muy controversial dado que no se registra literatura que soporte ser un factor asociado a presentar una falla terapéutica, por ende, es indispensable abordar más esta relación en posteriores estudios para así lograr evidenciar un soporte más sólido de esta información.
- Es relevante seguir identificando y estudiando a nivel país en la población de estudio factores de riesgo y de protección que se ven involucrados para que se presente una falla terapéutica, como es bien sabido este tipo de terapia tiene un costo desbordante para el sistema de salud.
- Se recomendaría realizar un estudio de cohorte, captando a los pacientes que recién ingresan al tratamiento anti-TNF por artritis reumatoide, hacerles un monitoreo en las consultas y evaluar las causas de no adherencia.
- Se recomendaría realizar un estudio donde se determine la fuerza de asociación del nivel de la enfermedad al inicio del tratamiento biológico y un estudio donde se busque describir cualitativa y cuantitativamente los tratamientos farmacológicos previos al inicio del tratamiento biológico.

## **9. CONSIDERACIONES ÉTICAS PRELIMINARES**

Este estudio, al ser de carácter observacional retrospectivo y al no pretender realizar ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, biológicas o psicosociales de la población elegible, es considerado como una investigación sin riesgo de acuerdo con lo estipulado en el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993.

De lo anterior y en cumplimiento con el párrafo primero del artículo 16 de dicha resolución, este proyecto de investigación será presentado al Comité de Ética e Investigación correspondiente, siguiendo los lineamientos y procedimientos que apliquen para tal efecto.

De acuerdo con la Resolución 1393 de 2015 del Ministerio de Salud de Colombia, para todos los proveedores de salud pública / privada y las compañías de seguros / pagadores es obligatorio reportar los datos de los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide (AR) al Registro Nacional de AR (NARRA) de la Cuenta de Enfermedades de Alto Costo, que incluye 89 variables clínicas y administrativas; además, según la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, esta investigación no presenta riesgos para los pacientes.

Este estudio fue aprobado por el comite de investigación Institucional de BIOMAB IPS, Acta 003-20 del 04 de septiembre de 2020 ver Anexo 3. Todos los pacientes habían firmado previamente el consentimiento informado para el uso de datos; la base de datos se anonimizó para proteger la confidencialidad y privacidad de los pacientes.

La investigadora Pamela Alejandra Ferrer declara el siguiente conflicto de interés: Actualmente la investigadora se encuentra laborando en el laboratorio farmacéutico Pfizer Colombia S.A.S el cual provee medicamentos a la IPS en estudio. La investigadora labora en el área de Farmacovigilancia no teniendo contacto con el área comercial y/o de ventas de manera directa.

La investigadora Astrid Katherine Higuera Rodríguez declara el siguiente conflicto de interés: Actualmente la investigadora se encuentra laborando en Nueva EPS entidad que contrata los servicios de la IPS de estudio, en la jefatura de alto impacto con la cohorte de artritis.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Vinaccia S, Tobón S, Pedro EMS, Cadena J, Anaya JM. Evaluación de la calidad de vida en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide. Int J Psychol Psychol Ther [Internet]. 2005; 5(1):47–61. Available from: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=56050104>
2. Turrión Nieves A, Martín Holguera R, Pérez Gómez A, Álvarez de Mon-Soto M. Situación de la Artritis Reumatoide en Colombia 2017. Med [Internet]. 2017;12(28):1615–25. Available from: <https://cuentadealtocosto.org/site/publicaciones/situacion-de-la-artritis-reumatoide-en-colombia-2017/>
3. Andrea L, Cortes R, De U, Aplicadas C, Ambientales Y, De F, et al. Evaluacion Economica De Medicamentos Biologicos Utilizados En El Tratamiento De Tercera Linea Para Artritis Reumatoide En Colombia [Internet]. Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales; 2015 [cited 2020 Oct 27]. Available from: <https://repository.udca.edu.co/bitstream/11158/330/1/EVALUACION ECONOMICA DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE TERCERA LINEA PAR.pdf>
4. Grupo de Farmacovigilancia INVIMA / UN. Boletín de farmacovigilancia (Fallo Terapéutico). Drug Saf [Internet]. 2002; 25(7):1–10. Available from: [https://www.invima.gov.co/documents/20143/453029/4BOLETIN\\_11.pdf/aed23e95-3899-5ce7-bfd1-e359793af5cb](https://www.invima.gov.co/documents/20143/453029/4BOLETIN_11.pdf/aed23e95-3899-5ce7-bfd1-e359793af5cb)
5. Elizabeth CHR, Jaime CAV. Adherencia Terapéutica En Pacientes Con Artritis Que Frecuentan Un Hospital De La Provincia De Huancayo. Prog Phys Geogr [Internet]. 2017;14(7):1–114. Available from: <http://repositorio.uroosevelt.edu.pe/xmlui/bitstream/handle/ROOSEVELT/42/Adherencia%20Terape%20c3%20batica%20En%20Pacientes%20Con%20Artritis%20Que%20Frecuentan%20Un%20Hospital%20De%20La%20Provincia%20De%20Huancayo.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
6. Juan Mas A, Castañeda S, Cantero Santamaría JI, Baquero JL, del Toro Santos FJ. Adherence to Synthetic Disease-modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis: Results of the OBSERVAR Study. Reumatol Clínica (English Ed [Internet]. 2019;15(5):264–70. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2173574318301552>
7. Wolfe F, Michaud K. The loss of health status in rheumatoid arthritis and the effect of biologic therapy: A longitudinal observational study. Arthritis Res Ther [Internet]. 2010; 12(2). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2888182/>

8. Ruiz Mejía C, Parada Pérez AM, Urrego Vásquez A, Gallego González D. Adherencia al tratamiento en artritis reumatoide: Condición indispensable para el control de la enfermedad. Rev Cuba Med Gen Integr [Internet]. 2017; 32(3):1–14. Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252016000300015](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252016000300015)
9. Fernández-Ávila DG, Rincón-Riaño DN, Bernal-Macías S, Gutiérrez Dávila JM, Rosselli D. Prevalence of rheumatoid arthritis in Colombia based on information from the Ministry of Health registry. Rev Colomb Reumatol [Internet]. 2019; 26(2):83–7. Available from: <https://www.elsevier.es/en-revista-revista-colombiana-reumatologia-english-edition--474-pdf-S2444440519300767>
10. Ministerio de Salud y Protección Social; Departamento Administrativo de ciencia T e innovación-C. Guía de práctica clínica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide. [Internet]. Vol. 26, Ministerio de Salud y Protección Social – Colciencias. Colombia-Bogotá; 2014. 876 p. Available from: [http://gpc.minsalud.gov.co/gpc\\_sites/Repositorio/Conv\\_563/GPC\\_art\\_reumatoide/gpc\\_art\\_reumatoide.aspx](http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_563/GPC_art_reumatoide/gpc_art_reumatoide.aspx)
11. Díaz-Rojas JA, Dávila-Ramírez FA, Quintana-López G, Aristizábal-Gutiérrez F, Brown YP. Rheumatoid arthritis prevalence in Colombia: An approach based on burden of disease study during 2005. Rev Colomb Reumatol [Internet]. 2016; 23(1):11–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2015.12.004>
12. Alina Z, Otero G, Luis J, Mesa E, Fusté C, Eugenio J, et al. Clinical and Epidemiological Characterization of Patients with Rheumatoid Arthritis. Finlay Rev Enfermedades no Transm [Internet]. 2015; 5(4):264–74. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=55058>
13. González DA, Avellanad LM. Enfermedades autoinmunes sistémicas I: lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren y artritis reumatoide [Internet]. Diagnóstico y monitorización de las enfermedades autoinmunes. Elsevier Espa8#241; a, S.L.U.; 2018. 1–12 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-84-9113-244-8/00001-0>
14. Balsa A. ¿Cómo se evalúa una respuesta inadecuada en un paciente con artritis reumatoide en la práctica clínica? Reumatol Clin [Internet]. 2007; 3(1):38–44. Available from: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-pdf-S1699258X07735970>
15. Belmonte Serrano MÁ. ¿Es la puntuación DAS28 el método más adecuado para estimar la actividad de la artritis reumatoide? Consideraciones clinimétricas y escenarios de simulación. Reumatol Clin [Internet]. 2008; 4(5):183–90. Available from: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-pdf-S1699258X08724628>

16. Gómez A. Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide. Reumatol Clin [Internet]. 2010;6(SUPPL. 3):33–7. Available from: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-pdf-S1699258X1100026X>
17. Olivé Marqués A. Artritis reumatoide del anciano. Rev española Reumatol Órgano Of la Soc Española Reumatol [Internet]. 2005; 32(3):121. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-reumatologia-29-articulo-artritis-reumatoide-del-anciano-13044004>
18. Organización Panamericana de la Salud. Perfil De Los Sistemas De Salud. Colombia [Internet]. Vol. 3, Biblioteca OPS. Washington DC, marzo, 2010; 2008. 1–56 p. Available from: [http://www.paho.org/hq/dmdocuments/2010/Perfil\\_Sistema\\_Salud-Colombia\\_2009.pdf?ua=1](http://www.paho.org/hq/dmdocuments/2010/Perfil_Sistema_Salud-Colombia_2009.pdf?ua=1)
19. Bates MLP, Vargas MCO. Experiencia en el desarrollo e implementación de guías de práctica clínica cardiovascular. Rev Mex Enferm Cardiol [Internet]. 2013; 21(3):128–32. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/IA/SSA/Implementacion-guias-practica-clinica-colombia.pdf>
20. Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. Rheumatoid arthritis: Pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. Bone Res [Internet]. 2018;6(1). Available from: <https://www.nature.com/articles/s41413-018-0016-9>
21. Billmeier U, Dieterich W, Neurath MF, Atreya R. Molecular mechanism of action of anti-tumor necrosis factor antibodies in inflammatory bowel diseases. World J Gastroenterol. 2016 Nov 14; 22(42):9300–13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5107694/>
22. Artritis reumatoide tratamientos, síntomas e información en CuidatePlus [Internet]. [Cited 2019 Oct 29]. Available from: <https://cuidateplus.marca.com/enfermedades/musculos-y-huesos/artritis-reumatoide.html>
23. BioPortal. Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology (MedDRA) - Lack of efficacy/effect (SMQ) - Classes | NCBO BioPortal [Internet]. 2019 [cited 2019 Oct 23]. Available from: <http://bioportal.bioontology.org/ontologies/MEDDRA?p=classes&conceptid=20000032>
24. Rheumatoid Arthritis Management and Treatment | Cleveland Clinic [Internet]. [Cited 2019 Oct 29]. Available from: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/4924-rheumatoid-arthritis/management-and-treatment>

25. Favalli EG, Raimondo MG, Becciolini A, Crotti C, Biggioggero M, Caporali R. The management of first-line biologic therapy failures in rheumatoid arthritis: Current practice and future perspectives. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2017; 16(12):1185–95. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.10.002>
26. 1. LUDWIG AO, WYMAN SM. [Rheumatoid arthritis]. *N Engl J Med* [Internet]. 2019;237(11):44. Available from: <https://www.versusarthritis.org/about-arthritis/conditions/rheumatoid-arthritis/>
27. Rodríguez López JM. Factores asociados a respuesta de abatacept subcutáneo en artritis reumatoide. 2016; Available from: <http://repository.urosario.edu.co/handle/10336/12183>
28. Aletaha D, Funovits J, Keystone EC, Smolen JS. Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2007; 56(10):3226–35.
29. Hope HF, Bluett J, Barton A, Hyrich KL, Cordingley L, Verstappen SMM. Psychological factors predict adherence to methotrexate in rheumatoid arthritis; Findings from a systematic review of rates, predictors and associations with patient-reported and clinical outcomes. *RMD Open*. 2016; 2(1).
30. Mariños Mendoza K. Polifarmacia Como Factor Asociado A La No Adherencia Al Tratamiento Farmacológico En Pacientes Con Artritis Reumatoide. Univ Cesar Vallejo. 2019.
31. Carter CT, Waters HC, Smith DB. Effect of a continuous measure of adherence with infliximab maintenance treatment on inpatient outcomes in Crohn’s disease. *Patient Prefer Adherence*. 2012; 6:417–26
32. Rincón JR, Jaimes Fernández DA, García Casallas JC, Beltrán A, Téllez A, Fernández-Ávila DG, et al. Métodos para la medición de la adherencia a medicamentos modificadores de la enfermedad orales en artritis reumatoide y factores asociados con baja adherencia farmacológica. *Rev Colomb Reumatol*. 2018; 25(4):261–70.
33. Molina E, del Rincon I, Restrepo JF, Battafarano DF, Escalante A. Association of Socioeconomic Status With Treatment Delays, Disease Activity, Joint Damage, and Disability in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2020 Oct 27];67(7):940–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/acr.22542>
34. Chaparro Del Moral R, Rillo OL, Benegas M, De Los M, Correa A, Citera G, et al. Adherencia al tratamiento de pacientes con artritis reumatoidea que reciben medicamentos biológicos [Internet]. 2013 [cited 2020 Feb 23]. Available from: [http://www.revistasar.org.ar/revistas/2013/numero\\_4/art2.pdf](http://www.revistasar.org.ar/revistas/2013/numero_4/art2.pdf)

35. Contreras-Yáñez I, Ponce De León S, Cabiedes J, Rull-Gabayet M, Pascual-Ramos V. Inadequate therapy behavior is associated to disease flares in patients with rheumatoid arthritis who have achieved remission with disease-modifying antirheumatic drugs. *Am J Med Sci* [Internet]. 2010 Oct [cited 2020 Feb 23]; 340(4):282–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20881757>
36. Manterola C, Otzen T. Los Sesgos en Investigación Clínica. *Int J Morphol* [Internet]. 2015;33(3):1156–64. Available from: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/ijmorphol/v33n3/art56.pdf>
37. Kalle J, Aaltonen, Suvi Ylikylä, Jaana Tuulikki Joensuu, Pia Isomäki, Laura Piriälä, Markku Kauppi, Tuomas Rannio, Kari Eklund, Marja Blom, Dan Nordström, Efficacy and effectiveness of tumour necrosis factor inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis in randomized controlled trials and routine clinical practice, *Rheumatology*, Volume 56, Issue 5, May 2017, Pages 725–735, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew467>
38. The epidemiology of drug treatment failure in rheumatoid arthritis (<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S095035790580305X>)
39. Almutairi K, Nossent J, Preen D, et al SAT0576 THE PREVALENCE OF RHEUMATOID ARTHRITIS: A SYSTEMATIC REVIEW OF POPULATION-BASED STUDIES. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020;79:1246-1247. Available from: [https://ard.bmj.com/content/79/Suppl\\_1/1246.2](https://ard.bmj.com/content/79/Suppl_1/1246.2)
40. Salud OM de la SOP de la. Adherencia a los tratamientos a largo plazo. Pruebas para la acción. Ginebra: 2004 [Internet]. 2004;(92 75 325499):202. Available from: <https://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/NC/nc-adherencia.pdf>
41. M. Intriago, G. Maldonado, J. Cárdenas, C. Ríos, "Clinical Characteristics in Patients with Rheumatoid Arthritis: Differences between Genders", *The Scientific World Journal*, vol. 2019, Article ID 8103812, 6 pages, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/8103812>
42. Guimarães, Maria Fernanda Brandão de Resende, Rodrigues, Carlos Ewerton Maia, Gomes, Kirla Wagner Poti, Machado, Carla Jorge, Brenol, Claiton Viegas, Krampe, Susana Ferreira, Andrade, Nicole Pamplona Bueno de, & Kakehasi, Adriana Maria. (2019). High prevalence of obesity in rheumatoid arthritis patients: association with disease activity, hypertension, dyslipidemia and diabetes, a multi-center study. *Advances in Rheumatology*, 59, 44. Epub October 28, 2019. <https://doi.org/10.1186/s42358-019-0089-1>

43. GJ Treharne, AC Lyons & GD Kitas (2004) Medication adherence in rheumatoid arthritis: effects of psychosocial factors, *Psychology, Health & Medicine*, 9:3, 337-349, DOI: 10.1080/13548500410001721909
44. Chen, Y. F., Jobanputra, P., Barton, P., Jowett, S., Bryan, S., Clark, W., Fry-Smith, A., & Burls, A. (2006). A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health technology assessment (Winchester, England)*, 10(42), iii–229. <https://doi.org/10.3310/hta10420>
45. Zhang, J., Xie, F., Delzell, E., Yun, H., Lewis, J. D., Haynes, K., Chen, L., Beukelman, T., Saag, K. G., & Curtis, J. R. (2015). Impact of biologic agents with and without concomitant methotrexate and at reduced doses in older rheumatoid arthritis patients. *Arthritis care & research*, 67(5), 624–632. <https://doi.org/10.1002/acr.22510>
46. Masataka Umeda, Tomohiro Koga, Kunihiro Ichinose, Ayuko Takatani, Takashi Igawa, Toshimasa Shimizu, Shoichi Fukui, Ayako Nishino, Yoshiro Horai, Yasuko Hirai, Shin-Ya Kawashiri, Naoki Iwamoto, Mami Orihi Tamaki, Tosoki Nakigui Yukitaka Ueki, Akitomo Okada, Keita Fujikawa, Naoki Matsuoka y Atsushi Kawakami (2018) Eficacia de infliximab como biológico cambiado en pacientes con artritis reumatoide en la práctica clínica diaria, *Medicina inmunológica*, 41: 4, 181-186, DOI: 10.1080 / 25785826.2018. 1542942
47. Neovius M , Arkema EV , Olsson H para el Grupo de estudio ARTIS , et al. Supervivencia del fármaco con inhibidores del TNF en pacientes con artritis reumatoide comparación de adalimumab, etanercept e infliximab *Annals of the Rheumatic Diseases* 2015; 74: 354-360
48. Rubbert-Roth, A., & Finckh, A. (2009). Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. *Arthritis research & therapy*, 11 Suppl 1(Suppl 1), S1. <https://doi.org/10.1186/ar2666>
49. Iannone, F., Gremese, E., Atzeni, F., Biasi, D., Botsios, C., Cipriani, P., Ferri, C., Foschi, V., Galeazzi, M., Gerli, R., Giardina, A., Marchesoni, A., Salaffi, F., Ziglioli, T., Lapadula, G., & Gruppo Italiano di Studio sulle Early Arthritides (GISEA) (2012). Longterm retention of tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor therapy in a large italian cohort of patients with rheumatoid arthritis from the GISEA registry: an appraisal of predictors. *The Journal of rheumatology*, 39(6), 1179–1184. <https://doi.org/10.3899/jrheum.111125>

## 5 ANEXOS

Anexo 1. Tabla de descripción de variables

VARIABLE				CLASIFICACIÓN			CLUSTER	TIPO DE ANÁLISIS	OBJETIVO DEL ANÁLISIS	ESTADÍSTICO DE PRUEBA
NOMBRE	ETIQUETA	VALORES	Perdidos	NATURALEZA	NIVEL DE MEDICIÓN	POSICIÓN EN LA INVESTIGACIÓN				
COD										
Falla_Terapeutica	Paciente que presentó falla terapéutica	1 Si 2 No	9999	Categoría (Dicotómica)	Nominal	Dependiente	Principal			
Sexo	Sexo	1 FEMENINO 2 MASCULINO	9999	Categoría (Dicotómica)	Nominal	Independiente	Sociodemográfica	Bivariado	Mostrar diferencias	Chi cuadrado
Edad_Periodo	Edad del paciente en años	Número de Años	9999	Cuantitativa (Discreta)	Escala	Independiente	Sociodemográfica	Bivariado	Mostrar diferencias	Chi cuadrado
Grupo_Etario_Periodo	Grupo etario dentro del periodo	1 Adulto joven 18 - 40 años 2 Adulto mayor: 41 años o más	9999	Categoría (Dicotómica)	Nominal	Independiente	Sociodemográfica	Bivariado	Mostrar diferencias	Chi cuadrado
Socioeconomic	Estrato socioeconómico	1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6	9999	Cuantitativa (Discreta)	Nominal	Independiente	Sociodemográfica	Univariado	Describir una variable	Frecuencias absolutas y relativas
Nivesc	Nivel de educación	1 Ninguno 2 Bachiller 3 Profesional	9999	Categoría (Politémica)	Nominal	Independiente	Sociodemográfica	Bivariado	Mostrar diferencias	Regresión logística
EdadDiag	Edad al momento del diagnóstico	Número de Años	9999	Cuantitativa (Discreta)	Escala	Independiente	Sociodemográfica	Bivariado	Mostrar diferencias	Chi cuadrado
Grupo_Etario_Diagnos	Grupo Etario Diagnos	1 Adulto mayor: mayor a 41 años 2 Adulto joven 18 - 40 años	9999	Categoría (Dicotómica)	Nominal	Independiente	Sociodemográfica	Bivariado	Mostrar diferencias	Chi cuadrado
Estcvi	Estado Civil actual	1 Soltero o Viudo 2 Divorciado 3 Con Pareja	9999	Categoría (Politémica)	Nominal	Independiente	Sociodemográfica	Bivariado	Mostrar diferencias	Regresión logística
Ocupación	Ocupación	1 Desempleado 2 Pensionado 3 Activo	9999	Categoría (Politémica)	Nominal	Independiente	Sociodemográfica	Multivariado	Mostrar relación	Regresión logística

Duracion_Enfer	Duración de la enfermedad en años	Número de Años	9999	Cuantitativa (Discreta)	Escala	Independiente	Clínicos	Univariado	Describir una variable	Frecuencias absolutas y relativas
Diagnos	Diagnóstico clínico del paciente	1 M059 2 M060 3 M09	9999	Categoría (Politémica)	Nominal	Independiente	Clínicos	Multivariado	Mostrar relación	Regresión logística
Comorbilidades	Comorbilidad	1 Si 2 No	9999	Categoría (Dicotómica)	Nominal	Independiente	Clínicos	Multivariado	Mostrar relación	Regresión logística
HTA	HT	1 Si 2 No	9999	Categoría (Dicotómica)	Nominal	Independiente	Clínicos	Bivariado	Demostrar diferencias	Chi cuadrado
DM	DM	1 Si 2 No	9999	Categoría (Dicotómica)	Nominal	Independiente	Clínicos	Multivariado	Mostrar relación	Regresión logística
ECV	ECV	1 Si 2 No	9999	Categoría (Dicotómica)	Nominal	Independiente	Clínicos	Multivariado	Mostrar relación	Regresión logística
ERC	ERC	1 Si 2 No	9999	Categoría (Dicotómica)	Nominal	Independiente	Clínicos	Bivariado	Demostrar diferencias	Chi cuadrado
Osteoporosis	Osteoporosis	1 Si 2 No	9999	Categoría (Dicotómica)	Nominal	Independiente	Clínicos	Bivariado	Demostrar diferencias	Chi cuadrado
Síndrome_de_Sjogren	Síndrome de Sjögren	1 Si 2 No	9999	Categoría (Dicotómica)	Nominal	Independiente	Clínicos	Bivariado	Demostrar diferencias	Chi cuadrado
Comorbilidad_grupal		1 No tiene 2 Tener 1 y 2 3 Tener 3 o más		Categoría (Politémica)	Nominal	Independiente	Clínicos	Univariado	Describir una variable	Frecuencias absolutas y relativas
IMC	Índice de masa corporal	Valor del IMC	9999	Cuantitativa (Continua)	Escala	Independiente	Clínicos	Univariado	Describir una variable	Frecuencias absolutas y relativas
IMC_Cate	Índice de masa corporal categorizado	1 IMC >18.5: Bajo peso 2 IMC entre 18.5 y 24.9: Peso Normal 3 IMC entre 25.0 y 29.9: Sobrepeso		Categoría (Politémica)	Nominal	Independiente	Clínicos	Bivariado	Demostrar diferencias	Regresión logística
DAS28Inicio	Puntaje del DAS28 al inicio del tratamiento biológico	Valor del DAS28	9999	Cuantitativa (Continua)	Escala	Independiente	Clínicos	Univariado	Describir una variable	Frecuencias absolutas y relativas

DAS28FTer	Puntaje del DAS28 al terminar el tratamiento biológico	Valor del DAS28	9999	Cuantitativa (Continua)	Escala	Independiente	Clínicos	Univariado	Describir una variable	Frecuencias absolutas y relativas
NumDMAR_Nobio	Número de DMARDs recibido antes de la falla terapéutica	1 0 a 2 2 3 o más	9999	Cuantitativa (Discreta)	Nominal	Independiente	Farmacológicos	Multivariado	Mostrar relación	Regresión logística
NumBio	Número de biológicos recibidos antes de la falla terapéutica	1 0 a 2 2 3 o más	9999	Cuantitativa (Discreta)	Nominal	Independiente	Farmacológicos	Multivariado	Mostrar relación	Regresión logística
DAS28Inicio_Cat	Puntaje del DAS28 al inicio del tratamiento biológico	1 Remisión de la enfermedad (<2.6) 2 Baja actividad de la enfermedad (>=2.6 y <=3.2) 3 Actividad moderada de la enfermedad (>3.2 - <=5.1) 4 Actividad alta de la enfermedad (>5.1)	9999	Categoría (Politémica)	Nominal	Independiente	Farmacológicos	Univariado	Describir una variable	Frecuencias absolutas y relativas
MDbiológicopres	Medicamento biológico prescrito	1 Infliximab 2 Adalimumab 3 Certolizumab 4 Etanercept 5 Golimumab	9999	Categoría (Politémica)	Nominal	Independiente	Farmacológicos	Multivariado	Mostrar relación	Regresión logística
DAS28F_Cat	Puntaje del DAS28 al terminar el tratamiento biológico	1 Remisión de la enfermedad (<2.6) 2 Baja actividad de la enfermedad (>=2.6 y <=3.2) 3 Actividad moderada de la enfermedad (>3.2 - <=5.1) 4 Actividad alta de la enfermedad (>5.1)	9999	Categoría (Politémica)	Nominal	Independiente	Farmacológicos	Univariado	Describir una variable	Frecuencias absolutas y relativas
Polifarmacia		1 0 a 3	9999		Escala	Independiente	Farmacológicos	Bivariado		Chi cuadrado

	Número medicamentos concomitantes	2	4 o más		Categoría (Dicotómica)				Demostrar diferencias		
Medicament_patología	Número medicamentos concomitantes de la patología	1	0 a 3	9999	Categoría (Dicotómica)	Nominal	Independiente	Farmacológicos	Bivariado	Demostrar diferencias	Chi cuadrado
Medicament_Indirector	Número medicamentos concomitantes de la patología	2	4 o más	9999	Categoría (Dicotómica)	Nominal	Independiente	Farmacológicos	Bivariado	Demostrar diferencias	Chi cuadrado
Tiempo_presento_falla	Tiempo de duración con el medicamento antes de la falla		Número	9999	Cuantitativa (Continua)	Escala	Independiente	Farmacológicos	Univariado	Describir una variable	Frecuencias absolutas y relativas
Adherencia_Farmaco	Adherencia a la terapia farmacológica	1	Adherente a tratamiento farmacológico	9999	Categoría (Politémica)	Nominal	Independiente	Farmacológicos	Multivariado	Mostrar relación	Regresión logística
		2	Adherencia parcial al tratamiento farmacológico								
		3	No es adherente a tto farmacológico								
Adherencia_Modelo	Adherencia al modelo la IPS	1	Adherente al modelo de la IPS	9999	Categoría (Politémica)	Nominal	Independiente	Farmacológicos	Bivariado	Demostrar diferencias	Regresión logística
		2	Adherencia parcial al modelo de la IPS								
		3	No es adherente al modelo de la IPS								

Anexo 2. Formato Excel de recolección de datos

	<b>Variable Dependiente</b>							
		<b>Factores Sociodemográficos</b>						
COD	Falla_Terapeutica	Sexo	Edad_Periodo	Grupo_Etario_Periodo	Socioeconomic	Nivesc	EdadDiag	Grupo_Etario_Diagnos

		<b>Variable:</b>										
		<b>Factores Clínicos</b>										
Estcvi	Ocupación	Duracion_Enfer	Diagnos	Comorbilidades	HTA	DM	ECV	ERC	Osteoporosis	Síndrome_de_Sjogren	Comorbilidad_gru	

**Independientes**

		<b>Fac</b>								
IMC	IMC_Cate	DAS28Inicio	DAS28FTer	NumDMAR_Nobio	NumBio	DAS28Inicio_Cat	MDbiológicopres	DAS28F_Cat	Polifarmacia	

<b>Factores Farmacológicos</b>				
Medicament_patología	Medicament_Indirector	Tiempo_presento_falla	Adherencia_Farmaco	Adherencia_Modelo

Anexo 3. Acta 003-20 Reunión Comité Investigación Biomab IPS

 <p>Centro de Atención Integral en Artritis Reumatoide</p>	<b>BIOMAB IPS</b>		<b>Código:</b> GIC.IN.01.FR.03
	<b>MACROPROCESO:</b>	ESTRATEGICO	<b>Versión:</b> 01
	<b>PROCESO:</b>	INVESTIGACION	<b>Fecha:</b> 26/04/2020
	<b>TIPO DE DOCUMENTO:</b>	FORMATO	<b>Página:</b> 1 de 3
	<b>NOMBRE:</b>	ACTA DE REUNIÓN	

**1. IDENTIFICACIÓN**

<b>Tema de Reunión:</b>	Revisión final de proyecto de investigación	
<b>Tipo de Reunión:</b>	-	Otro: Virtual
<b>Número de Acta:</b>	003-20	
<b>Fecha:</b>	04 de septiembre de 2020	
<b>Hora de inicio</b>	2:00 pm	
<b>Hora final:</b>	3:00 pm	
<b>Lugar:</b>	Conexión por Meet	

**2. AGENDA**

1. Aprobación del Proyecto de Investigación: FACTORES ASOCIADOS A FALLA TERAPEUTICA DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN LA IPS BIOMAB
2. Revisión preliminar de la propuesta de protocolo de investigación: MONOTERAPIA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE QUE USAN ANTI-TNF EN BIOMAB IPS y UTILIDAD DE LA ECOGRAFIA PRE-JUNTA INTERDISCIPLINARIA PARA OPTIMIZAR EL USO DE TERAPIAS BIOLOGICAS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE.

**3. DESARROLLO DE LA AGENDA**

Primero:

- Las señoras HIGUERA RODRÍGUEZ ASTRID KATHERINE y FERRER ACOSTA PAMELA ALEJANDRA aspirantes al título de especialistas en epidemiología de la Universidad del Rosario, presentan al comité el protocolo FACTORES ASOCIADOS A FALLA TERAPEUTICA DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN LA IPS BIOMAB. Se realiza una discusión académica entre los integrantes del Comité de Investigación y las proponentes del proyecto; se considera que debe excluirse del análisis el Rituximab por ser un medicamento cuya evaluación de la efectividad es a largo plazo; por otra parte se considera que el estudio debería limitarse solo a los medicamentos biológicos tipo antiTNF; finalmente, se considera que el número de sujetos a incluir debería ser mayor al número propuesto; El comité considera que el

 <p>Centro de Atención Integral en Artritis Reumatoide</p>	<b>BIOMAB IPS</b>		Código: GIC.IN.01.FR.03
	<b>MACROPROCESO:</b>	ESTRATEGICO	Versión: 01
	<b>PROCESO:</b>	INVESTIGACION	Fecha: 26/04/2020
	<b>TIPO DE DOCUMENTO:</b>	FORMATO	
	<b>NOMBRE:</b>	ACTA DE REUNIÓN	Página: 2 de 3

estudio tiene una metodología adecuada y de acuerdo con la normativa local se considera de muy bajo impacto en los pacientes; por lo tanto, no requiere ser sometido a un Comité de Ética y puede comenzar a recopilar información. Además, los pacientes ya previamente han dado un consentimiento informado para el procesamiento de datos anonimizado en investigación.

- El Comité de Investigación de Biomab IPS aprueba el protocolo bajo el nombre de **FACTORES ASOCIADOS A LA FALLA TERAPÉUTICA A MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS TIPO antiTNF EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN LA IPS BIOMAB** y solo lo revisará en caso de modificaciones importantes.

Otro:

- El doctor Pedro Santos-Moreno presenta al comité la posibilidad de dos proyectos de investigación:
- Uno sobre la **UTILIDAD DE LA ECOGRAFIA PRE-JUNTA INTERDISCIPLINARIA PARA OPTIMIZAR EL USO DE TERAPIAS BIOLÓGICAS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE.**
- Un segundo proyecto sobre **MONOTERAPIA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE QUE USAN ANTI-TNF EN BIOMAB IPS.**
- Sin embargo, las personas que debían presentarlos formalmente no asistieron, por lo tanto, quedaron pendientes de aprobación final.

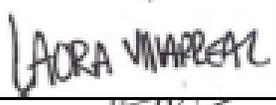
#### 4. COMPROMISOS

- Entregar de acta de este comité a las personas que presentaron el proyecto **FACTORES ASOCIADOS A LA FALLA TERAPÉUTICA A MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS TIPO antiTNF EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN LA IPS BIOMAB.**
- Proceder por parte de Biomab IPS a la entrega de las respectivas bases de datos, previa firma del acuerdo de confidencialidad, acuerdo de cooperación entre las partes, y demás requisitos intra-Biomab y legales.
- Invitar a los médicos involucrados en los otros dos proyectos mencionados al comité.

#### 5. ASISTENTES

NOMBRE COMPLETO	CARGO	FIRMA
Pedro Santos-Moreno	Director científico y coordinador del Comité de Investigación Biomab IPS	

 <p>Centro de Atención Integral en Artritis Reumatoide</p>	<b>BIOMAB IPS</b>		Código: GIC.IN.01.FR.03
	MACROPROCESO:	ESTRATEGICO	Versión: 01
	PROCESO:	INVESTIGACION	Fecha: 26/04/2020
	TIPO DE DOCUMENTO:	FORMATO	
	NOMBRE:	ACTA DE REUNIÓN	Página: 3 de 3

Adriana Rojas-Villarraga	Internista Reumatóloga Epidemióloga	
Omaira Valencia	MSc en Salud pública	
Laura Villareal	Coordinadora asistencial Biomab IPS	
Michael Cabrera	Coordinador informes clínicos Biomab IPS	