

**Análisis costo versus efectividad del Etanercept, Infliximab y Adalimumab,
en pacientes con artritis reumatoide refractaria**

Luz Marina Cubillos Mendoza¹, Juliana Pinto Álvarez², Juan Pablo Cardona Nieto³, Flor Nancy Díaz-Piraquive⁴, Javier Leonardo González⁵

¹Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia. Luz.cubillos@urosario.edu.co

²Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia. Juliana.pinto@urosario.edu.co

³Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia. Juan.cardona@l2ecapital.com

⁴Universidad católica de Colombia. Bogotá, Colombia. fndiaz@ucatolica.edu.co

⁵Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia. javier.gonzalez@urosario.edu.co

Introducción: En la actualidad existen varias tecnologías para tratar la artritis reumatoide (AR), lo que se ha convertido en una industria puesto que los tratamientos para la misma, pueden ser por largos periodos de tiempo, con costos importantes para el sistema de salud colombiano. Las instituciones de salud, se enfrentan a un gran reto al tratar de mejorar la calidad de vida de los pacientes a través de nuevas alternativas terapéuticas mediante medicamentos inmunomoduladores como los antagonistas del factor de necrosis tumoral (anti-TNF), sin embargo, la eficiencia económica de este tipo de tecnologías sigue siendo un aspecto que las instituciones de salud están buscando optimizar.

Objetivo: Comparar y evaluar el costo del tratamiento requerido y la efectividad de tres anti-TNF en una Empresa Promotora de Salud (EPS) en Colombia: el Etanercept, Infliximab y Adalimumab. Dicho análisis se realizará de manera

cuantitativa, para poder determinar cuál de ellos es la primera opción más costo-efectiva.

Métodos: Se llevó a cabo una búsqueda sistémica de la literatura en los avances y tendencias en el tratamiento de la AR a nivel mundial. Posteriormente, se realizó un estudio retrospectivo (con alcance cuantitativo descriptivo) y un diseño no experimental, donde se realizó un análisis estadístico de los resultados de las mediciones clínicas del DAS28 (Disease Activity Score por sus siglas en ingles) de los pacientes que cumplieron con todos los criterios de inclusión en un horizonte temporal de 12 meses en la EPS. Para el análisis se incluyeron las variables de los costos directos mensuales, semestrales y anuales del tratamiento (se excluyeron los costos por complicaciones dado que los tres medicamentos tienen según la literatura el mismo porcentaje de complicaciones).

Resultados: El 47,5% de los pacientes tratados con las tres estrategias evaluadas obtuvieron una mejoría clínica evidenciada por la disminución de los signos y síntomas. El Adalimumab presentó un porcentaje de efectividad del 54%, el Etanercept del 50% y el Infliximab del 50.6%. Siendo el Adalimumab la estrategia con menor costo anual entre las tres tecnologías evaluadas.

Conclusiones: Entre las estrategias evaluadas el Adalimumab puede ser la opción más costo-efectiva para el tratamiento de los pacientes con AR en pacientes refractarios al tratamiento con los fármacos modificadores de la enfermedad, debido que presenta un ahorro considerable en el total de los costos directos del tratamiento de estos pacientes con el mayor nivel de eficiencia entre las tres tecnologías analizadas. Sin embargo, la EPS debería realizar estudios con

un horizonte temporal mayor a un año, que permita establecer la duración de la remisión de la enfermedad.

Palabras claves: Evaluación de tecnologías en salud, Costo- efectividad, Artritis reumatoide refractaria a fármacos modificadores de la enfermedad, Adalimumab, Etanercept, Infliximab.

Cost versus effectiveness analysis of Etanercept, Infliximab and Adalimumab in patients with refractory rheumatoid arthritis

Introduction: Currently there are several technologies to treat rheumatoid arthritis (RA), which has become an industry since the treatments for it can be for long periods of time, with significant costs for the Colombian health system. Health institutions face a major challenge in trying to improve the quality of life of patients through new therapeutic alternatives using immunomodulatory drugs such as tumor necrosis factor antagonists (anti-TNF), however, the economic efficiency of this type of technology is still an aspect that health institutions are seeking to optimize.

Objective: To compare and evaluate the cost of treatment required and the effectiveness of three anti-TNF in a health promoting company (EPS for its acronym in Spanish) in Colombia: Etanercept, Infliximab and Adalimumab. This analysis will be carried out in a quantitative way, in order to determine which of them is the first most cost-effective option.

Methods: A systematic search of the literature was carried out on the advances and trends in the treatment of RA worldwide. Subsequently, a retrospective study (with quantitative descriptive scope) and a non-experimental design were carried

out from the EPS, where a statistical analysis of the results of DAS28 (Disease Activity Score) clinical measurements of the patients who complied with all criteria for inclusion, in a time horizon of 12 months. For the analysis, the variables used were the direct monthly, half-yearly and annual costs of the treatment (complication costs were excluded since the three drugs have the same percentage of complications according to the literature).

Results: 47.5% of the patients treated with the three strategies evaluated showed a clinical improvement evidenced by the decrease in signs and symptoms. Adalimumab presented a percentage of effectiveness of 54%, Etanercept of 50% and Infliximab of 50.6%. Where Adalimumab being the technology with the lowest annual cost among the three technologies evaluated.

Conclusions: Among the strategies evaluated, Adalimumab may be the most cost-effective option for the treatment of patients with RA in patients refractory to treatment with disease modifying drugs, since it presents a considerable saving in total direct costs of the treatment of these patients and the highest efficiency rate among the three technologies analyzed. However, the EPS must carry out studies with a time horizon of more than one year, that allows establishing the duration of remission of the disease.

Key words: Assessment of health technologies, Cost-effectiveness, Rheumatoid arthritis refractory to drug-modifying drugs, Adalimumab, Etanercept, Infliximab.

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica, degenerativa que tiene un significativo impacto en la calidad de vida del paciente y origina, además, un costo social y económico importante (1). Afectando desde sus fases iniciales las actividades diarias de las personas, en sus aspectos físicos, sociales, psicológicos y económicos(2), esto debido a que por su sintomatología (dolor, cansancio, deformidad y pérdida de la movilidad articular) distorsiona la vida de las personas que la padecen, disminuyendo su capacidad para realizar actividades de la vida diaria o laboral, alterando su estado de ánimo(3).

Es una enfermedad frecuente y su prevalencia varía poco entre países, oscilando entre el 0,5 y 1% a nivel mundial (2). Se han reportado diferencias en la prevalencia en los países industrializados: llega a afectar al 0.5-2%, con una incidencia de 12-200 casos por cada 100,000 habitantes. La relación mujer:hombre es de 2-3:1 y la edad pico de aparición, entre los 30 y los 55 años, aunque puede presentarse a cualquier edad (4), con tendencia mayor en ambientes urbanos (5). En Colombia la prevalencia es desconocida, existen pocos estudios, sin embargo, según un estudio realizado en el año 2005 “se encontraron 267.628 casos prevalentes de pacientes con AR en toda la población colombiana, evidenciando que la prevalencia global de AR correspondió a 0,9/100 habitantes, la razón mujer/hombre de AR fue 4:1, donde además se apreció un incremento progresivo con la edad (pico en el grupo de mayores de 80 años) (6)

La AR afecta de manera importante los costos directos e indirectos no solo de los pacientes, sino también del sistema de seguridad social en general de Colombia,

especialmente cuando estos pacientes requieren de terapia biológica, porque el tratamiento convencional no fue efectivo. La AR en Colombia, fue catalogada como enfermedad de alto costo a partir de la resolución número 1393 de 2015, siendo desde entonces una patología regulada por el estado. Debido al elevado costo de los medicamentos de segunda línea en su tratamiento, se establecen estudios económicos para evidenciar los beneficios reales en términos de utilidad, efectividad, y beneficio comparado con el costo de la tecnología en salud evaluada.(7)

En la actualidad, las sociedades experimentan un crecimiento exponencial de la tecnología médica, lo que ha permitido aumentar los beneficios potenciales en salud gracias a las alternativas cada vez más variadas y complejas, pero también aumentan los costos que estas tecnologías conllevan. De hecho, el gasto mundial promedio en salud (como porcentaje del PIB) ha crecido de 8,8 % en 1995 a 10,3 % en 2009 (8). En general, el incremento en los costos de estas nuevas tecnologías no se equipara con el aumento de los recursos disponibles para financiarlas(8).

Por tanto, es importante tener en cuenta que las evaluaciones económicas tienen como objetivo establecer una comparación entre los costos y las consecuencias entre alternativas de tecnologías en salud. En ese sentido, es necesario identificar, cuantificar y valorar los recursos consumidos en la implementación y uso de las tecnologías en salud que son objeto de la evaluación(9). La evaluación económica consiste, esencialmente, en medir la diferencia entre la efectividad clínica que

aporta una alternativa de atención en salud frente a otra, y comparar este cambio en la efectividad con la diferencia en costos entre las alternativas(10).

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), (11) es el encargado en Colombia de contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Esto constituye una herramienta para la toma de decisiones de los agentes del sistema de salud que se enmarca en el análisis microeconómico,(11) se fundamenta en el análisis marginal en su definición económica (en donde se evalúa el aporte o el costo adicional de producir una unidad adicional de resultados) y contribuye al proceso de asignación eficiente de los recursos disponibles(12) también se evalúan de forma directa el Impacto Presupuestal, donde estiman las consecuencias financieras de la adopción de una tecnología en salud en el contexto específico de un determinado sistema de salud(13)

Por esta razón realizaremos un estudio económico para la medición entre tres tecnologías en salud, según la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano,(7) para evidenciar la relación costo-efectividad entre Etanercept infliximab y Adalimumab en el tratamiento los pacientes con AR que no respondieron al manejo con FAMEs y de esta manera realizar un análisis de la relación entre el costo del tratamiento requerido versus la efectividad de las tres tecnologías evaluadas en la EPS. Dicho análisis se

realizará de manera cuantitativa, para poder determinar cuál de ellas es la primera opción que evidencia mejores resultados clínicos a un menor costo. Lo que podría contribuir con el uso racional de los recursos de la salud en patologías de alto costo.

Marcos de la investigación

Marco Teórico

La AR es la artritis inflamatoria autoinmune más común en adultos siendo una patología de alto impacto en las habilidades de los pacientes para realizar sus tareas diarias, incluyendo sus labores en el trabajo y las actividades rutinarias de la vida cotidiana(14)

Tiene una distribución mundial, preferencia por el sexo femenino y una amplia variedad de manifestaciones extra articulares(15).

En la mayoría de los casos, el curso de la enfermedad es progresivo y conduce al daño articular irreversible, lo que tiene como consecuencia el deterioro funcional, la disminución de la calidad de vida y la mortalidad prematura de los pacientes(16)(17).

Parte del impacto en salud pública y los costos derivados de estas enfermedades surgen de la discapacidad generada por el compromiso músculo-esquelético o visceral que pueden presentar estos pacientes(18).

El compromiso marcado que pueden tener los pacientes en su calidad de vida, los elevados costos sociales tanto directos por las nuevas terapias como indirectos por la productividad perdida, así como la característica crónica de la enfermedad, la hacen una patología de interés elevado desde el punto de vista de políticas públicas(19).

Etiología.

La artritis reumatoidea es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología desconocida, caracterizada por el compromiso poli-articular y simétrico de grandes y pequeñas articulaciones, con posible afección sistémica. Afecta al 0.5 a 1% de la población a nivel mundial, principalmente en las edades más productivas. La causa desencadenante del fenómeno inmunológico es aún incierta; se mencionan agentes infecciosos, medio- ambientales y otros(20).

Se caracteriza por su compromiso autoinmune e idiopático, donde existe una progresiva inflamación crónica de las articulaciones diartrodiales, que provoca deformidad articular y discapacidad funcional de forma progresiva (1). Los pacientes presentan como sintomatología dolor de intensidad moderada a severa, inflamación crónica de las articulaciones y destrucción articular progresiva. En la mayoría de los casos el curso es crónico e irreversible resultando en pérdida funcional definitiva(21). Se conoce que el tejido inflamatorio adquiere la capacidad de invadir y destruir el cartílago articular adyacente, por lo que tiene como consecuencia la afectación ósea(22). Sin tratamiento el daño del cartílago y la

erosión de los huesos de las articulaciones asociados a destrucción es definitivo(23).

Patogenia

La AR es considerada una enfermedad compleja de etiología desconocida, en la que están implicados tanto factores genéticos como ambientales.(24)

Es característica la alteración de la inmunidad celular y humoral, por una alteración de los elementos celulares residentes en el tejido conectivo de la membrana sinovial (MS), que se comportan de forma pseudotumoral, invadiendo y destruyendo los tejidos contiguos , cuya respuesta inflamatoria primaria se asocia a cambios microvasculares e hiperplasia sinovial(1). Diferentes células del sistema inmunológico innato y adaptativo presentan alteraciones en la expresión de diversos genes que codifican para proteínas, como citocinas, quimiocinas, receptores, moléculas de adhesión y genes que sintetizan el ácido ribonucleico (ARN) no codificantes, específicamente micro-ARN (miARN), los cuales tienen una expresión diferencial en esta enfermedad(4). Además tienen los pacientes con AR tienen mayor frecuencia de presentar antígeno de histocompatibilidad HLA DR4 asociado a la enfermedad (25).

Diversas evidencias han mostrado que las alteraciones genéticas, principalmente del tipo polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) localizados en genes que producen proteínas y ARN no codificantes (específicamente miARN), y que regulan la respuesta inmunológica innata y adaptativa, son el principal factor de riesgo genético involucrado en la ARN(4).

Se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos circulantes, como factor reumatoide (FR) y anticuerpos antiproteínas citrulinadas.(26) Recientemente, se ha descrito una subpoblación de células T CD4 presente en los folículos de las células B, llamadas células T helper foliculares (Tfh), especializada en colaborar con la célula B para la producción de anticuerpos(26).

El factor de necrosis tumoral (TNF α) desempeña un papel crítico en la patogénesis de la artritis reumatoide (AR). Por ende, el desarrollo de los anti-TNF se ha seguido vigorosamente como un tratamiento atractivo y eficaz para la AR(27).

El TNF α es una citocina proinflamatoria producida por monocitos activados, macrófagos y linfocitos T, como respuesta a diversos estímulos inflamatorios (1)(28). Este ejerce, a su vez, diversos estímulos inflamatorios en una gran diversidad de células del sistema inmunitario; dichos efectos son el producto de su potencial de actividad autocrina, así como de su capacidad paracrina para estimular la producción de otras potentes citocinas proinflamatorias, tales como IL-1, IL-6, IL-8 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos(29). Los anti-TNF se dirigen a una citoquina que regula la inflamación en múltiples enfermedades, incluyendo la AR.(28)

Tiene una distribución mundial, preferencia por el sexo femenino y una amplia variedad de manifestaciones extra-articulares(15). Un elemento implicado en el mantenimiento de la inflamación en los pacientes con artritis reumatoide es una sustancia producida por células inflamatorias llamada factor de necrosis tumoral (30), la cual es una citocina que regula la inflamación en múltiples enfermedades incluyendo la AR(28). Sin embargo entre los más estudiados en la AR se

encuentran el factor reumatoide (FR) y los anticuerpos antiproteínas citrulinadas (ACPA), que se han relacionado con la destrucción articular y manifestaciones extra-articulares (22).

El mecanismo fisiopatológico básico es la inflamación autoinmune sinovial mantenida en el tiempo, que resulta en la erosión articular. Existe un período de tiempo desde el momento en que se inician los síntomas hasta que se produce el daño articular(20). El lograr abolir la inflamación durante este tiempo evitaría el daño articular y las complicaciones asociadas. Este período se conoce como “Ventana de oportunidad terapéutica”. La duración de la enfermedad es el factor pronóstico más importante de respuesta al tratamiento. A menor duración de los síntomas mayor es la respuesta al tratamiento(20).

Diagnóstico:

La artritis reumatoidea puede tener un comienzo insidioso o un comienzo brusco; se puede presentar en su inicio con un compromiso monoarticular, oligoarticular (2 a 4 articulaciones), o poli-articular (más de 4 articulaciones).(20)

Para el diagnóstico clínico se usan los Criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR)(20) como son: rigidez matutina, artritis de tres o más grupos articulares, artritis de articulaciones de las manos, artritis simétrica , nódulos reumatoideos, factor reumatoideo positivo en suero, alteraciones radiológicas, rigidez matutina de más de una hora de duración antes de la máxima mejoría, durante al menos 6 semanas consecutivas.

Inflamación simultánea de al menos tres grupos articulares confirmada por médico. Los 14 grupos articulares son: interfalángicas proximales,

metacarpofalángicas, muñecas, codos, rodillas, tobillos y metatarsfalángicas. Inflamación de al menos 1 articulación de las manos (carpo, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales. Afectación simultánea del mismo grupo articular (definido en el criterio en ambos lados del cuerpo, nódulos subcutáneos en zonas de prominencia ósea, superficies extensoras o regiones yuxtaarticulares, comprobado por un médico, presencia de factor reumatoideo positivo en suero detectado por un método que sea positivo en menos del 5% de la población control. Evidencia radiográfica típica de artritis reumatoidea (radiografías postero-antérieures de manos), erosión u osteoporosis yuxtaarticular clara y definida en las articulaciones afectadas, tiene además manifestaciones sistémicas como manifestaciones extra-articulares, manifestaciones neurológicas, manifestaciones pulmonares, manifestaciones cardíacas, y hepáticas

Tratamiento.

El principal objetivo del tratamiento de la AR es el control adecuado de la enfermedad (31). Por lo tanto, el propósito terapéutico debería ser la remisión clínica o alternativamente un estado de bajo nivel de actividad clínica(32). La meta principal es controlar el dolor e inflamación, minimizando el daño y discapacidad en la articulación, mejorar las manifestaciones extra-articulares, la calidad de vida de los pacientes y la remisión clínica o alternativamente un estado de bajo nivel de actividad clínica. (21) Además de detener la progresión erosiva conservando la función física y la movilidad del paciente(33).

En consecuencia, es necesario lograr la supresión o al menos una mínima actividad de la AR “ante la expresión clínica poliarticular, crónica, progresiva,

incapacitante, invalidante y que disminuye supervivencia”(34) El consenso de expertos de la Sociedad Española de Reumatología sobre manejo de la AR sitúa como objetivo terapéutico la remisión completa de la enfermedad y, en el caso de pacientes con AR de larga evolución, la baja actividad de la misma(35)

Es importante la identificación de los factores de mal pronóstico en los pacientes, para iniciar un tratamiento más agresivo con el fin de disminuir el daño y la discapacidad progresiva; esto significa, que se deben tener en cuenta las comorbilidades y el estadio de la enfermedad; a pesar que no está claramente establecido la estatificación de la enfermedad para iniciar el tratamiento (31). Dentro de los factores de mal pronóstico de la AR se pueden encontrar: Factor reumatoideo positivo, sexo femenino, actividad inflamatoria elevada, compromiso igual o mayor de dos grandes articulaciones, compromiso de articulaciones de las manos, tiempo de evolución de la artritis al inicio del tratamiento (mayor de 3 meses), detección precoz de erosiones radiológicas, grados elevados de discapacidad, presencia de manifestaciones extra-articulares, bajo nivel socioeconómico, presencia de otros anticuerpos y Homozigosidad para subtipos de epítope compartido (HLA DR0401.0404).(20)

Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) constituyen el tratamiento de elección tan pronto como se confirme el diagnóstico de AR. (36). Dentro de los tratamientos utilizados y que se consideran fundamentales, se encuentran los FAME como metrotexate y glucocorticoides; se recomienda “empezar tratamiento de forma temprana con una pauta ascendente de

Metrotexate más glucocorticoides, a dosis bajas durante los 2 primeros años de la enfermedad”(37). El Metrotexate es recomendado como el primer fármaco antirreumático modificador de la enfermedad solo o en terapia combinada con sulfazalacina o hidroxicloroquina(38). Entre los distintos FAMEs, el perfil de eficacia y seguridad de metrotexate justifica que sea el tratamiento inicial recomendado, salvo que existan contraindicaciones (39). Durante el tratamiento es importante tener en cuenta el tiempo de respuesta a los FAME; es aconsejable ajustar el tratamiento médico al mes de iniciar el manejo en pacientes con factores de mal pronóstico (34).

Como segundo escalón terapéutico en los pacientes con respuesta insuficiente, intolerancia o toxicidad a los FAMEs convencionales, se recomienda el tratamiento con agentes biológicos, siendo los anti-TNF los más frecuentemente utilizados(35).

Según las guías de la American College of Rheumatology del 2015 se sugiere iniciar la terapia de los pacientes con FAMEs tradicionales o combinados: metrotexate (MTXT) debido a su excelente perfil de eficacia y seguridad.(38) Si el tratamiento con MTXT no fue efectivo después de 3 meses. Sugieren continuar con terapia combinada: MTXT, sulfasalazina e hidroxicloroquina, o con Metrotexate y un fármaco anti-TNF tal como Adalimumab (ADA), Etanercept (ETN), Infliximab (INFX), certolizumab pegol o golimumab. Estas recomendaciones contemplan el cambio de un anti-TNF por otro, en caso de que no se consiga un resultado satisfactorio. Si a pesar de ello el paciente no responde, se pueden utilizar otras alternativas como la administración de MTXT junto con abatacept, tocilizumab y rituximab(14).

Para evaluar la efectividad clínica y la respuesta al tratamiento existe una escala clínica estandarizada, llamada DAS28 (Disease Activity Score 28-joint por sus siglas en inglés,) la cual valora y discrimina la actividad inflamatoria de la enfermedad, incluye la evaluación de un grupo de 28 articulaciones, el resultado de la proteína C reactiva, y la evaluación global de la enfermedad por parte del paciente(40)(20). El uso de esta herramienta en el seguimiento habitual de los pacientes posibilita evaluar la evolución de la enfermedad y la efectividad del tratamiento(41)

Un anti- TNF puede ser prescrito en pacientes que tengan una respuesta inadecuada o sean intolerantes a los FAMEs, una respuesta inadecuada se puede definir como el resultado de medición del DAS 28 mayor a 3.2 o con más de 3 articulaciones comprometidas(42). En Taiwán, la indicación del inicio del tratamiento anti-TNF para los pacientes con AR está alineada con los criterios propuestos por la British Society for Rheumatology, utilizando una puntuación de DAS 28 superior a 5,1 después de que la terapia estándar haya fallado por lo menos con dos FAMEs (43).

Dada la primera aparición de los anti-TNF como tratamiento biológico, estos han sido los más ampliamente utilizados (44). Ahora bien, la selección de productos biológicos para el tratamiento de la AR es una decisión compartida entre el paciente y el médico, por los potenciales efectos secundarios (45). El peso del paciente es un factor que podría ser tomado en consideración a la hora de prescribir estos anti-TNF y puede permitir una asignación de recursos racional y más eficiente (46).

Una vez instaurado el tratamiento con anti-TNFs, es posible reducir la dosis de los agentes biológicos en pacientes con AR en remisión o baja actividad inicialmente tratados con dosis estándar, logrando un control adecuado de la enfermedad en muchos casos de práctica clínica rutinaria. Sin embargo, prácticamente no existen estudios diseñados para determinar la efectividad de las estrategias de reducción de dosis (47).

Sin embargo, los criterios para la discontinuación del tratamiento anti-TNF son claramente establecidos como falla terapéutica medida a través de un puntaje de DAS 28 de 1.2 o mayor a 3.2 después de 12 semanas de tratamiento continuo o por eventos adversos como infección, toxicidad o embarazo (43).

También los anti- TNF se pueden discontinuar en pacientes que hayan presentado una remisión clínica sostenida o baja actividad clínica, sin embargo esta decisión puede estar asociada a mayor riesgo de recurrencia de la AR (49). Las recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología avalan tanto el posible cambio de diana terapéutica como la sustitución de un anti-TNF por otro(44). Estos pacientes que requieran interrumpir el tratamiento con anti-TNF debido a su ineficacia o intolerabilidad, tienen más probabilidades de beneficiarse de cambiar a un TNF a un FAME en vez de usar otro TNF(50).

Los agentes biológicos pueden tener resistencia farmacológica que varía según la edad, las comorbilidades y el tipo de paciente(51). Lo que es importante tener en cuenta a la hora de formulación de estos anti-TNF. Para el tratamiento de los pacientes sin respuesta a los FAMEs, “en Colombia, mediante el Acuerdo 29 de

2011 de la CRES, fueron incluidos dentro del Plan de beneficios en salud tanto el Etanercept (de 25 mg y 50 mg) como el Rituximab (10 mg/ml) para el tratamiento de la artritis reumatoide moderada a severa” (52). Mediante la resolución 5592 de 2015(53) se incluyeron los medicamentos Infliximab y Adalimumab. Sin embargo, dada la evidencia recopilada del beneficio terapéutico encontrada en la monoterapia con Adalimumab este viene siendo ampliamente utilizado.

El Etanercept, es un anti TNF, que se administra con una inyección subcutánea; con una presentación en viales de 25 mg dos veces a la semana o viales de 50 mg una vez a la semana (54). El Infliximab se administra de forma intravenosa, con presentación en viales de 100 mg a una dosis de 3mg/kg cada 8 semanas. Y el Adalimumab, también es un inhibidor anti TNF administrado con una inyección subcutánea de 40 mg cada 2 semanas (54), es un anticuerpo monoclonal completamente humano que se une específicamente al factor de necrosis tumoral (TNF), neutralizando su función biológica y modulando la respuesta inducida por éste(55).

Marco Legal

Dentro del sistema general de seguridad social de salud en Colombia, se estableció un Plan Obligatorio de Salud (POS), que es el conjunto de servicios de salud que todas las EPS (Empresa Promotora de Salud), sin excepción, deben prestarles a todas las personas que estén afiliadas al Sistema de Seguridad Social en Salud(56).

Actualmente según la ley estatutaria del 2015 (57), los médicos pueden formular libremente todos los servicios y tecnologías en salud estén o no cubiertas por el Plan de Beneficios en Salud con cargo a la Unidad de Pago por Capitación (No PBS), a través de una plataforma tecnológica del Sistema Integral de Información de la Protección Social-SISPRO,(58) por lo cual es de vital importancia los estudios de tecnologías en salud para poder elaborar e implementar guías de manejo en las patologías de alto impacto económico en el sistema de salud, por el costo elevado del tratamiento, como en este caso. Los dineros gastados en servicios No PBSs, retornan a las IPS mediante recobros ante las entidades responsables del pago de los servicios de salud de la población a su cargo, permitiendo una sostenibilidad financiera adecuada(59).

Mediante la resolución número 5261 de 1994 (60), el Ministerio de Salud y Protección Social estableció los criterios específicos para definir determinadas patologías como enfermedades ruinosas o catastróficas por su elevado impacto económico en el sistema de salud, siendo la Resolución 3974 de 2009, la que establece que la AR, es una enfermedad de alto costo, y con la Resolución 1393 del 2015(61), estableció el reporte obligatorio por parte de las EPS para el registro de pacientes con Artritis Reumatoide a la Cuenta de Alto Costo. Debido a que representan una alta complejidad técnica en su manejo: alto costo, baja ocurrencia y bajo costo efectividad en su tratamiento. Que permitió implementar estudios para incluir tecnologías en salud de bajo costo, mayor efectividad y que modifiquen además el pronóstico y la calidad de vida del paciente.

Es ahora como se cuenta con la información periódica, validada y detallada de los pacientes con AR, de manera que es posible realizar diversos análisis que permitan la evaluación de la gestión realizada para la detección temprana de la enfermedad, evitar la progresión de la enfermedad, así como la muerte y medir la prevalencia de la enfermedad en el país. Además, dicha información también es necesaria para las entidades promotoras de salud y demás entidades obligadas a compensar, para efectuar la redistribución de recursos por ajuste de riesgo entre aseguradoras y los mecanismos de incentivos a la gestión, a partir del año 2015 (61).

La AR es una patología degenerativa crónica que causa disminución de la calidad y la expectativa de vida de los pacientes. El propósito terapéutico es la remisión clínica o alternativamente un estado de bajo nivel de actividad clínica y se cuenta en primera línea con los Fármacos Modificadores de la enfermedad (FAME) como glucocorticoides y metrotexate, que son medicamentos de bajo costo y están incluidos dentro del plan de beneficios en Salud, sin embargo, cuando no hay respuesta clínica o el paciente presenta efectos adversos a estos medicamentos, se inicia manejo con agentes biológicos actualmente se ha incluido en el Plan de beneficios en Salud los medicamentos Etanercept, Infliximab y Adalimumab, estas tecnologías incurren en un alto costo por dosis anual en los pacientes siendo significativa su diferencia.

Es de importancia, por lo tanto, la realización de estudios clínicos para evidenciar las diferencias en cuanto a costo y efectividad del Etanercept, Infliximab y

Adalimumab para los pacientes con artritis reumatoide sin respuesta clínica a los fármacos modificadores de la enfermedad en una EPS de Colombia.

Materiales y métodos

Se presentó el proyecto a la directora científica de la EPS, para su aprobación y al comité de ética médica de la EPS. Se recolectaron las bases de datos de los pacientes inscritos al departamento de reumatología, con la medición de la Escala DAS 28 y con requerimiento de terapia biológica con Etanercept, Infliximab y Adalimumab en todas las regionales sedes de la EPS en Colombia.

Se realizó un estudio con alcance cuantitativo descriptivo y diseño no experimental, donde se analizaron los datos de forma retrospectiva con un horizonte temporal de 12 meses, entre enero de 2016 a enero de 2017. La unidad de análisis fue la EPS, departamento de reumatología de la EPS, gerencia operativa de salud dirección nacional, con sede en Bogotá. El objeto de estudio fueron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de AR sin respuesta clínica a fármacos modificadores de la enfermedad, que iniciaron tratamiento con Etanercept, Infliximab y Adalimumab en monoterapia o en combinación con los FAMEs. Como variables se tomaron las dosis de los medicamentos y los costos directos de cada tratamiento por paciente. Los costos por complicaciones de los medicamentos dados por infecciones víricas (como gripe o inflamación de garganta), cefalea, infección del tracto respiratorio superior (resfriados), sinusitis (inflamación de los senos), náusea (malestar), dolor abdominal (62), reacciones en el lugar de la inyección (enrojecimiento, picor, hemorragia, dolor o inflamación),

dolor de cabeza y dolor en los músculos y los huesos (63) e infecciones (resfriados e infecciones pulmonares, de la vejiga y de la piel) (64)(17) fueron excluidos dado que la literatura evidencia incidencia de complicaciones similares en los tres medicamentos y en términos de costos no impactan en el resultado final. Las dosis administradas a los pacientes coincidió con las recomendadas según las guías americanas para AR(14)(17). La dosis para Etanercept correspondió a 50 mg por vía subcutánea una vez a la semana, para Adalimumab 40 mg por vía subcutánea cada semana cada 2 semanas, y la dosis de Infliximab correspondió a 3mg/kg (para una persona de 70kg son 3 ampollas de 100 mg) la dosis inicial es de 3mg/kg en la semana 1, luego la misma dosis en la semana 2, y por último en la semana 6, posteriormente continua con la misma dosis cada 8 semanas.

Los costos médicos directos asociados al uso de las dos tecnologías en salud, correspondieron a los instaurados en la circular número 01 del 2016 (65). Los cuales se proyectaron en el horizonte temporal de 1 año. Tabla 1.

Los costos médicos indirectos asociados a los exámenes requeridos para el diagnóstico, y seguimiento tanto clínico como paraclínico de los pacientes durante el periodo de tiempo establecido dentro del estudio, fueron excluidos, dado que no variaron en los pacientes, utilizados las guías del programa de atención integral para el manejo de la artritis reumatoide en la EPS.

Tabla 1. Costos directos del tratamiento de Etanercept, Infliximab y Adalimumab

Tecnología	Costo Unitario Ampolla	Costo Tratamiento x persona		
		1er Mes	6 Meses	Anual
Infliximab	1,230,722	7,384,332	18,460,830	33,229,494
Adalimumab	1,224,838	2,449,676	15,922,894	31,845,788
Etanercept	646,710	2,586,840	16,814,460	33,628,920

Se utilizó como variable la escala *Disease Activity Score (DAS28)*. Dado que el uso de esta herramienta nos permite evaluar la evolución de la enfermedad y la efectividad del tratamiento médico (41).

Se establecieron como criterios de inclusión: Pacientes incluidos en el programa de AR del departamento de la EPS, pacientes de ambos sexos mayores de 18 años, con diagnóstico de AR, pacientes atendidos por consulta externa en las IPS en convenio con la EPS, haber fracasado al tratamiento con FAMEs tradicionales, no haber recibido previamente tratamiento con fármacos anti-TNFs, permanecer con tratamiento activo con monoterapia o terapia combinada con Etanercept, Infliximab o Adalimumab con al menos 1 FAME en un periodo de 1 año. Y como criterios de exclusión: pacientes con diagnóstico concomitante con otras patologías autoinmunes como espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, psoriasis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, pacientes con Administración de otros anticuerpos monoclonales para el tratamiento de AR como abatacept, tocilizumab o rituximab, pacientes que se retiren del programa de AR y que no continúen con control clínico, pacientes fallecidos por patologías neoplásicas

dentro del lapso de tiempo de investigación, pacientes sin medición del DAS 28 en el reporte de historia clínica al iniciar el tratamiento y al corte de 1 año.

Se realizó un análisis estadístico de las bases de datos según los criterios de inclusión, se tomaron las bases de datos de los pacientes incluidos en el programa de AR de la EPS de enero de 2016 a enero de 2017. Se excluyeron todos los pacientes menores de 18 años, los pacientes fallecidos durante el tratamiento de artritis reumatoide, secundaria a otras patologías oncológicas, y los pacientes que se retiraron de la institución y no continuaron con el seguimiento clínico.

Resultados

Para obtener los resultados se realizó un análisis estadístico, se obtuvo una matriz multivariada, que requirió del análisis combinando todas las variables para obtener los resultados. La prevalencia de la AR correspondió al 0,4% de la población de la EPS. El desarrollo del análisis que se realizó en la población de pacientes de la EPS, que a corte a enero de 2016 era de 3.961.928, (Afiliaciones de la EPS, enero 2016). Sobre esta población, el 1,8% estaba siendo tratado con Etanercept Infiximab o Adalimumab. Tabla 2.

Tabla 2. Población Total y con AR

Población	# de Personas	Porcentaje
Con AR	17.438	0,4
Sin AR	3.944.490	99,6
Total	3.961.928	100,0

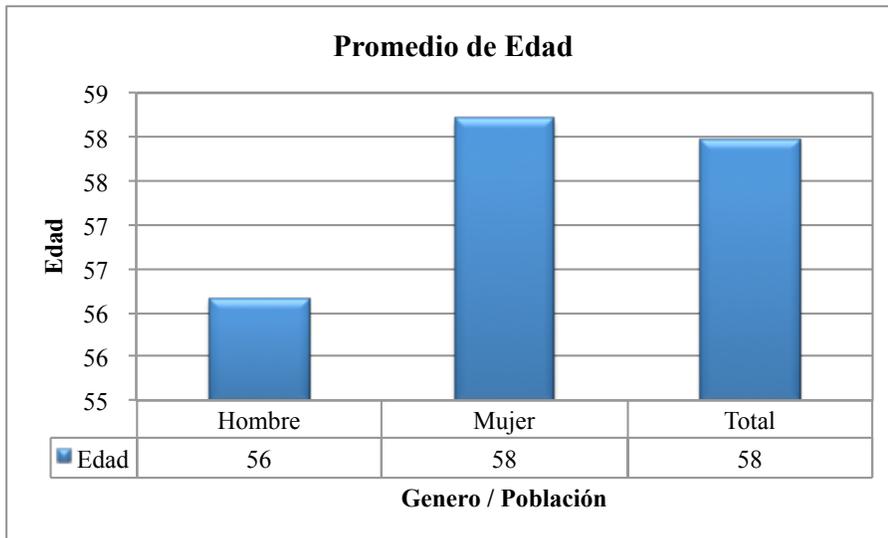
Según los criterios de inclusión, la población de estudio resultante se dividió en 3 grupos de acuerdo al tratamiento con monoterapia con Etanercept, Infliximab y Adalimumab. El 88% de la población de estudio son mujeres, es decir, 279 mujeres vs 37 hombres con una relación respectivamente de 8:1. Grafica 1.

Gráfica 1. Población de Estudio



El promedio de edad de la población de estudio es de 58 años; el promedio de las mujeres es de 58 años y los hombres de 56 años. El rango de edades osciló entre los 19 y 79 años, con una moda de 55 años y mediana de 59 años. Grafica 2.

Gráfica 2. Promedio de Edad de la Población de Estudio



El 40% de la población de estudio de estudio fue tratada con Etanercept, equivalentes a 126 personas, 36% con Adalimumab, equivalentes a 113 personas, y el 24% fueron tratadas con Infliximab equivalentes a 77 personas como se ve en el Grafico 3. El promedio de edad por tratamiento fue de 56 años con Infliximab, 58 años con Adalimumab y 56 años con Etanercept, tal como se ve en el Gráfico 4

Gráfica 3. Población con AR tratada con Etanercept, Infliximab y Adalimumab.

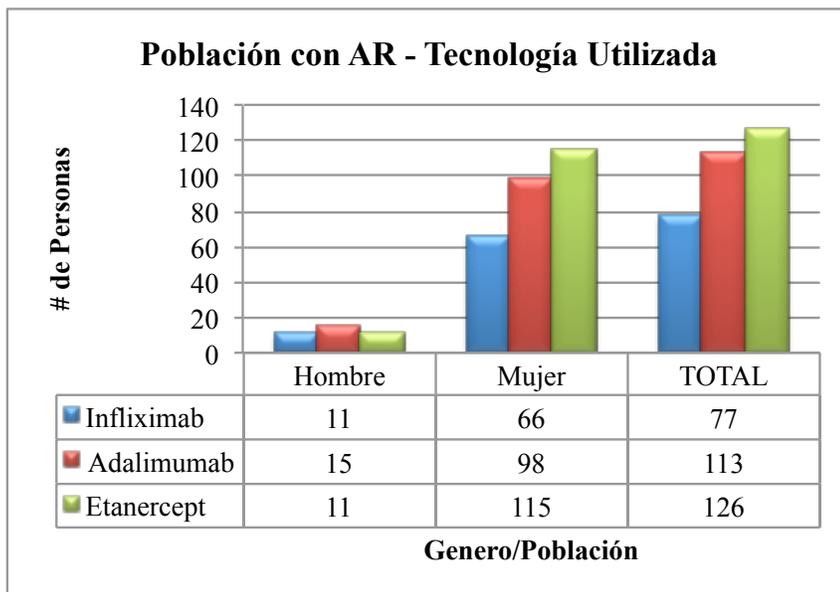
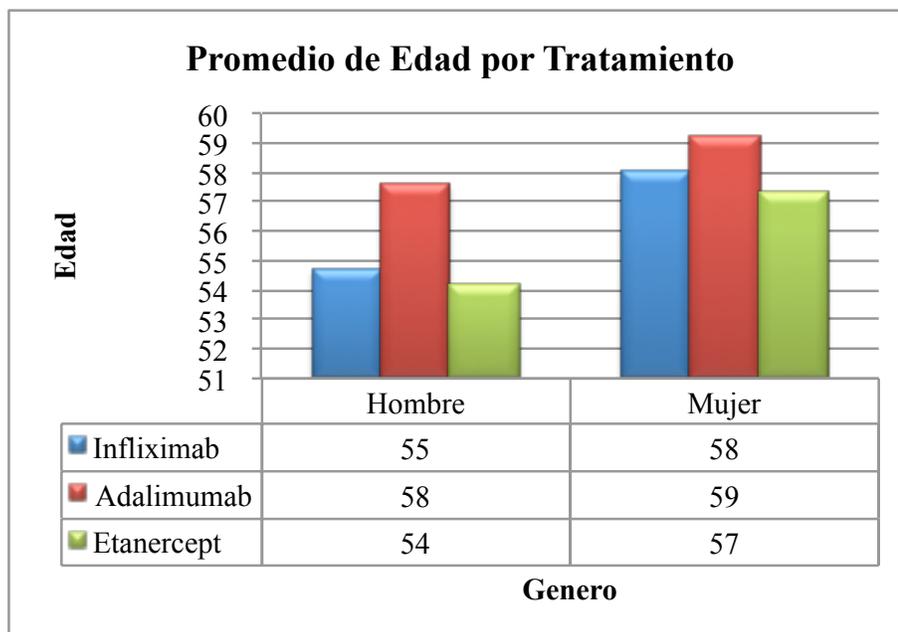


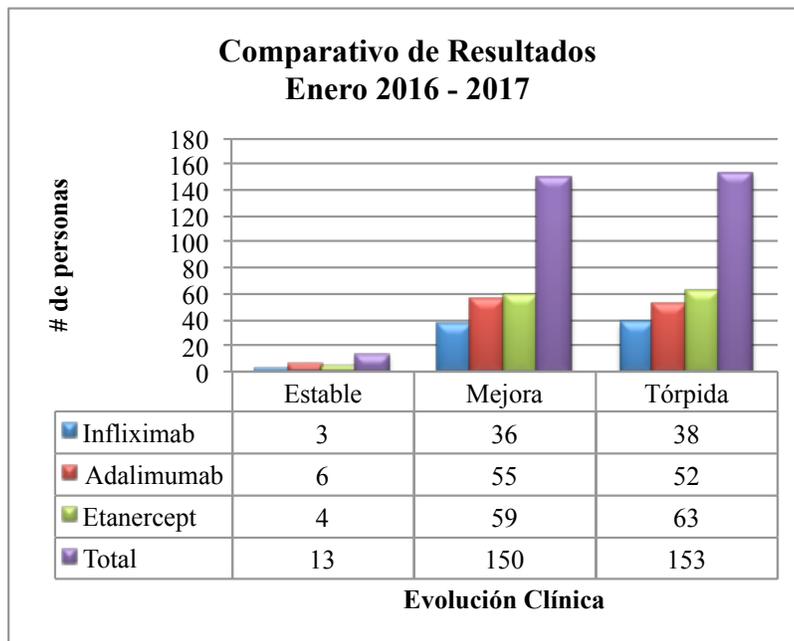
Gráfico 4. Promedio de Edad por Tratamiento



El análisis realizado de la evolución clínica del paciente según la medición del DAS28, evidencio que el 4,1% de la población de estudio tuvo una

evolución clínica interanual Estable es decir 13 pacientes, de los cuales 23% fue con Infiximab, 46% con Adalimumab y 31% con Etanercept. 150 pacientes, equivalentes al 47,5% de la población de estudio tuvieron una mejoría clínica de los cuales 24% correspondieron a Infiximab, el 37% con Adalimumab y el 39% con Etanercept. Y 153 pacientes, equivalentes al 48,4% de la población de estudio tuvieron una evolución clínica tórpida, de los cuales el 25% fue con Infiximab, el 34% con Adalimumab y el 41% con Etanercept. Grafica 5.

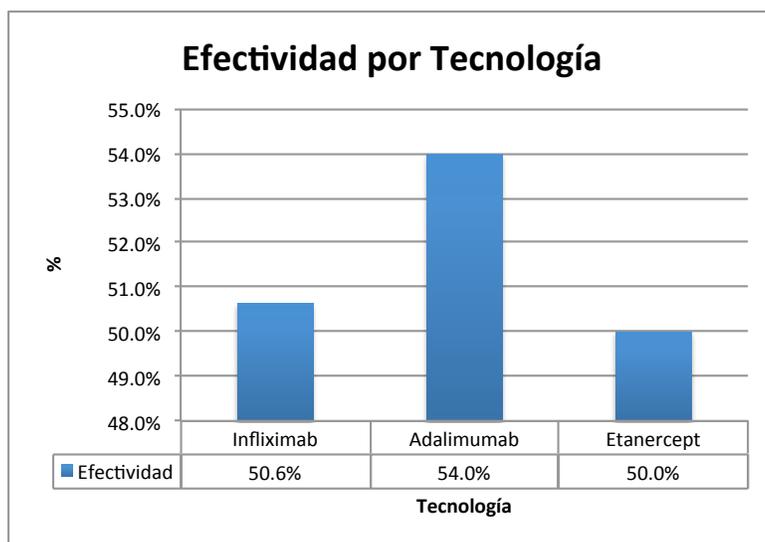
Gráfica 5 Efectividad de las tecnologías evaluadas



Se analizó la efectividad (medida a través del resultado de DAS28, el cual mejoro o permaneció estable) de cada estrategia utilizada, sobre el total de la población que fue tratada con la respectiva tecnología evaluada, en donde se evidenció que

el Adalimumab presento un porcentaje de efectividad del 54%, el Etanercept del 50% y el Infliximab del 50.6%. Grafica 6.

Grafica 6. Efectividad de las tecnologías evaluadas



Se calculó posteriormente la razón de costo-efectividad incremental (RCEI), la cual permite estimar la opción terapéutica con mejores resultados clínicos y un menor consumo de recursos, comparada con la alternativa de mayores costos y peores consecuencias clínicas(30). En la tabla 3. Comparamos la primera estrategia con mayor efectividad es decir Adalimumab vs la segunda y la tercera estrategia, es decir Infliximab y Etanercept respectivamente, y se comparó la segunda opción más efectiva con la tercera, es decir Infliximab vs Etanercept. En esta tabla se evidencia tanto el costo anual por paciente de acuerdo a la tecnología utilizada como el porcentaje (%) de efectividad, lo cual nos permite establecer la RCEI. El resultado que se obtuvo en la comparación del Adalimumab vs el Infliximab correspondió a -41,5 millones de pesos y de Adalimumab vs Etanercept es de -44, 8 millones de pesos anualmente, es decir, por cada 1% de efectividad que se

obtiene en los pacientes tratados con Adalimumab hay un ahorro de 41,5 millones de pesos comparado con el Infiximab y de 41,5 millones de pesos comparado con Etanercept.

La comparación entre la segunda y tercera estrategia utilizada es decir entre Infiximab y Etanercept, correspondió a una RCEI de -61,5 millones de pesos, es decir que por cada 1% de efectividad ganada con Infiximab vs Etanercept hay un ahorro de 61,5 millones de pesos.

Tabla 3. Razón de Costo Efectividad Incremental (RCEI)

Tecnología	Costo Anual	Efectividad	REIC
Adalimumab	31,845,788	54.0%	
Infiximab	33,229,494	50.6%	-41,515,951
Etanercept	33,628,920	50.0%	-44,776,426
Infiximab	33,229,494	50.6%	REIC
Etanercept	33,628,920	50.0%	-61,511,604

La Tabla 4. Ilustra como Adalimumab Mejora 1.04 veces frente al Infiximab y el Etanercept, permanece Estable 1.36 veces y 1.67 veces frente Infiximab y el Etanercept respectivamente y tiene una evolución Tórpida de 0.93 veces y 0.92 veces frente Infiximab y el Etanercept respectivamente.

Tabla 4. Odds Ratio del Etanercept Adalimumab e Infiximab

Evolución clínica	OR Infiximab		OR Adalimumab		OR Etanercept	
	Adalimumab	Etanercept	Infiximab	Etanercept	Infiximab	Adalimumab
Estable	0.73	1.23	1.36	1.67	0.81	0.60
Mejora	0.96	1.00	1.04	1.04	1.00	0.96
Tórpida	1.07	0.99	0.93	0.92	1.01	1.09

Discusión

La prevalencia de la enfermedad es mayor en mujeres que en hombres con una relación de 8:1 respectivamente que coincide con los reportes a nivel mundial. La edad de los pacientes en este estudio no fue un factor determinante para los resultados. Del total de los pacientes el 47,5% tratados con las tres estrategias evaluadas obtuvieron una mejoría clínica evidenciada por la disminución de los signos y síntomas, mejoría en la actividad física de los pacientes con enfermedad activa. Es decir, Mejoría en la calidad de vida y disminución de incapacidades; de las tres tecnologías el Adalimumab, mostro una efectividad superior, correspondiendo al 46%, llama la atención que el 48,4% de la población de estudio tuvieron una evolución clínica tórpida es decir con persistencia o empeoramiento de la actividad clínica de la enfermedad, y el medicamento que tuvo un mayor porcentaje de recaída o no mejoría correspondió a Etanercept con un porcentaje de 41%.

Estos resultados son similares a varios reportes de meta-análisis donde se evidencia una mejoría clínica superior de los pacientes que han sido tratados con Adalimumab, sin embargo, el tratamiento con Infliximab y Etanercept puede considerarse a la hora de iniciar tratamiento médico en monoterapia en los pacientes que son refractarios a tratamiento inicial recomendado con FAMEs. (42) (17).

En cuanto a los costos directos anuales de cada estrategia en estudio, son similares, al evaluar las dosis utilizadas en cada paciente, sin embargo, la tecnología de menor costo anual correspondió a Adalimumab, seguida de Infliximab y Etanercept. Y finalmente la estrategia que mostro mayor costo efectividad correspondió a Adalimumab, la cual evidencio que por el 1% de mayor efectividad ahorra 41,5 millones comparado con Infliximab, y 44,8 millones de pesos comparado con Etanercept. La segunda opción con mayor costo efectividad correspondió a Infliximab, el cual tiene un ahorro de 61,5 millones de pesos por cada 1% de mayor efectividad comparado con Etanercept.

Conclusiones

Nuestro análisis demostró que en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada o severa con falla previa a algún tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, la utilización de Adalimumab puede ser la opción más costo-efectiva para el sistema de seguridad social en Colombia, debido que presenta un ahorro considerable en el total de los costos

directos del tratamiento de los pacientes. Tal como se ve en los resultados del análisis realizado, dónde el Adalimumab tiene un porcentaje de efectividad del 54% y un ahorro anual de los costos directos mayor que el evidenciado con Infliximab y Etanercept. Lo que puede ayudar a la hora de tomar decisiones con respecto a la elección del fármaco anti- TNF de elección para iniciar en tratamiento en estos pacientes.

Recomendaciones

Según los resultados obtenidos en el presente estudio, se pueden adaptar las guías de manejo clínico de los pacientes con artritis reumatoide refractaria. Para ofrecerle al paciente la mejor opción de tratamiento según sus necesidades clínicas.

Se deben realizar estudios en pacientes tratados con medicamentos biológicos con horizontes temporales mayor a un año, lo cual permitiría establecer la duración de la remisión de la enfermedad y los periodos de tiempo en la cual los pacientes permanecen estables con bajas dosis del medicamento. También de podrían realizar estudios en cuanto a la implementación de des escalonamiento a un FAME cuando el periodo de remisión es mayor a 5 años con el uso de anti-TNF.

Conflictos de interés

No existen conflictos de interés

Referencias

1. Gonzalo-Gil E, Galindo-Izquierdo M. Papel del factor de crecimiento transformador-beta (TGF- β) en la fisiopatología de la artritis reumatoide. *Reumatol Clínica*. 2014;10(3):174–9.
2. Alvarez AG, Barrera MG, Blasco JB, Serrer EJG. Adalimumab versus Etanercept en el tratamiento de la artritis reumatoide: Analisis coste-efectividad. *Farm Hosp*. 2013;37(4):286–94.
3. Luis Ortega-Valína, Isabel Mayorga-Bajoa, Carolina Prieto-Fernández J del P-R, Pérez-Sandoval EG-G y T. Evolución a largo plazo de la calidad de vida en pacientes con artritis reumatoide tratados con terapias biológicas. *Current*. 2017;(996):9–13.
4. Karen Rodríguez-Elías A, Maldonado-Murillo K, Fernando López-Mendoza L, Ramírez-Bello J, Gustavo D, México AM. Genética y genómica en artritis reumatoide (AR): una actualización GACETA MÉDICA DE MÉXICO ARTÍCULO DE REVISIÓN. 2016;152:6–7. Disponible en: http://www.anmm.org.mx/GMM/2016/n2/GMM_152_2016_2_218-227.pdf
5. D. Prada Hernández , C. Hernández Torres, J. Gómez Morejón, R. Gil Armenteros, Y. Reyes Pineda, U. Solís Carta CMR. Evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con artritis reumatoide en el

Centro de Reumatología. Rev Cuba Reumatol. 2015;XVII(1):48–60.

6. Díaz-rojas JA, Dávila-ramírez FA, Quintana-lópez G, Aristizábal-gutiérrez F. Prevalencia de artritis reumatoide en Colombia : una aproximación basada en la carga de la enfermedad durante el año 2005. Rev Colomb Reumatol [Internet].
7. Cristina A, Alvarez P. Guía Metodológica Elaboración de GPC con Evaluación Económica en el Sist Seguridad Social y Salud-Versión final completa. 2014;
8. Sara A, Mateo C, Carlos Felipe G, Aurelio M. Evaluación de la calidad metodológica de la literatura en evaluación económica en salud en Colombia: una revisión sistemática. Biomédica [Internet]. 2013;615–30. Disponible en:
http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572013000400014&lang=pt
9. Instituto de Evaluacion tecnologica en Salud. Documentos técnicos de apoyo a la construcción del caso de referencia colombiano para la evaluación económica en salud. 2014;
10. Guerrero-César R, Parody G-E. Guía metodológica para la realización de evaluaciones económicas en el marco de Guía de práctica clínica. 2014;l. Disponible en: [http://www.iets.org.co/manuales/Manuales/Guía Metodológica Realización de Evaluaciones Económicas en el marco de Guías de Práctica Clínica - Versión final completa.pdf](http://www.iets.org.co/manuales/Manuales/Guía%20Metodológica%20Realización%20de%20Evaluaciones%20Económicas%20en%20el%20marco%20de%20Guías%20de%20Práctica%20Clínica%20-%20Versión%20final%20completa.pdf)

11. Díaz M, Peña E, Mejía A FI. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Bogotá D.C - Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS [Internet]. 2014. 1-64 p. Disponible en:
http://www.iets.org.co/Manuales/Manuales/Manual EyS web_30 sep.pdf
12. Moreno Viscaya M, Mejía Mejía A, Castro Jaramillo HE. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. 2014.
13. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual para la elaboración de análisis de impacto presupuestal. 2014;
14. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* (Hoboken, NJ) [Internet]. 2015;68(1):1–26. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26545940>
15. Pascual-ramos V, Atisha-fregoso Y, Lima G, Fragoso-loyo H, Jákez-ocampo J, Llorente ICL. La actividad funcional de los transportadores ABCB1 (P-gp) y ABCG2 (BCRP1) en pacientes con artritis reumatoide (AR) está determinada por la actividad de la enfermedad (AE). 2016;1:5–10.
16. Sarabia F, Blanco F, Gracia J, García J. Evaluación económica de la monoterapia con tocilizumab frente a Adalimumab en artritis reumatoide.

Rev Esp Salud Pública. 2013;87:343–50.

17. NICE guidance. Adalimumab, Etanercept, Infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed. Natl Inst Heal Care Excell. 2016;(January):2–82.
18. Mora C, González A, Díaz J, Quintana G. Costos directos de la artritis reumatoide temprana en el primer año de atención: simulación de tres situaciones clínicas en un hospital universitario de tercer nivel en Colombia. Biomédica. 2009;29:43–50.
19. Montoya N, Gómez L, Vélez M, Rosselli D. Costos directos del tratamiento de pacientes con artritis reumatoide en Medellín, Colombia. Rev Colomb Reumatol. 2011;18:26–33.
20. EPS N. Manual Para El Manejo De La Artritis Reumatoidea y diagnosticos diferenciales. 2016;1–27.
21. Cárdenas M, de la Fuente S, Font P, Castro-Villegas MC, Romero-Gómez M, Ruiz-Vílchez D, et al. Real-world cost-effectiveness of Infliximab, Etanercept and Adalimumab in rheumatoid arthritis patients: results of the CREATE registry. Rheumatol Int. 2016;36(2):231–41.
22. Diaz-rizo V, Enriquez-luna A, Aguayo-ruiz JI, Guadalupe M, Zúñiga-mora JA, Chávez-garcía D, et al. Anticuerpos contra proteínas carbamiladas (anti-CarP) en artritis reumatoide. 2016;105–10.

23. De la Torre I, Valor L, Nieto JC, Montoro M, Carreño L. Minimum Effective Dosages of Anti-TNF in Rheumatoid Arthritis: A Cross-sectional Study. *Reumatol Clin*. 2014;10(2):101–4.
24. Franco M, Pedretti GA, Morel Z, Cabrera-villalba S, Martinez C, Babak P, et al. FRECUENCIA DE ARTRITIS REUMATOIDE EN EL HOSPITAL CENTRAL DEL IPS. ANÁLISIS PRELIMINAR. 2016;64–8.
25. EPS N. PROGRAMA DE ATENCION INTEGRAL PARA EL MANEJO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE. 2016;1–24.
26. MCGOWAN PO, MEANEY MJ, SZYF M. Células T helper foliculares en sangre periférica de pacientes con artritis reumatoidea. *Reum Clin [Internet]*. 2016;(949):6–11. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2016.07.003>
27. Park N, Rim YA, Jung H, Kim J, Yi H, Kim Y, et al. Etanercept-Synthesising Mesenchymal Stem Cells Efficiently Ameliorate Collagen-Induced Arthritis. *Sci Rep [Internet]*. 2017;7(January):39593. Disponible en:
<http://www.nature.com/articles/srep39593>
28. Fisher A, Bassett K, Goel G, Stanely D, Brookhart MA, Freeman HR, et al. Heterogeneity in Comparisons of Discontinuation of Tumor Necrosis Factor Antagonists in Rheumatoid Arthritis - A Meta-Analysis. *PLoS One [Internet]*. 2016;11(12):e0168005. Disponible en:
<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0168005>

29. Machado J, Moncada JC, Pineda R. Perfil de utilización de los anti-factor de necrosis tumoral en pacientes de Colombia. *Biomédica* [Internet]. 2011;31(2):250–7. Disponible en: <https://doaj.org/article/e88a8ef3137a4f61badff2c50d573902>
30. Salinas-Escudero G, Vargas-Valencia J, García-García E, Munciño-Ortega E, Galindo-Suárez R. Etanercept y otras terapias biológicas en artritis reumatoide. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2013;51(5):514–21.
31. Martire MV, Claverie LM, Duarte V, Secco A. Factores asociados a remisión sostenida en pacientes con artritis reumatoide. 2017;11(4):237–41.
32. Cardiel MH. Treat to Target Strategy in Rheumatoid Arthritis: Real Benefits. *Reumatol Clínica (English Ed* [Internet]. 2012;9(2):101–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reumae.2012.04.012>
33. Uribe L, Cerón C, Amariles P, Fernando J, Restrepo M, Montoya N, et al. Correlación entre la actividad clínica por DAS-28 y ecografía en pacientes con artritis reumatoide. *Rev Colomb Reumatol.* 2016;3(3):159–69.
34. Abud-mendoza C, Estudio M De, Integral DM, Artritis D. Consideraciones a las recomendaciones terapéuticas para la artritis reumatoide Considerations on treatment recommendations for rheumatoid arthritis. 2016;11(4):193–5.
35. Alvaro-Gracia JM, Fernandez-Nebro A, Garcia-Lopez A, Guzman M, Blanco FJ, Navarro FJ, et al. Tocilizumab en pacientes con artritis reumatoide activa y respuesta inadecuada a farmacos antirreumaticos modificadores de la

enfermedad o antagonistas del factor de necrosis tumoral: Subanálisis de los datos españoles de un estudio abierto cercano a. *Reumatol Clin*.

2014;10(2):94–100.

36. Christensen R, Tarp S, Furst DE, Østergaard M, Lorenzen T, Hansen MS, et al. Defining the optimal biological monotherapy in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2016;72:1–10. Disponible en:
http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71333759%5Cnhttp://ard.bmj.com/content/72/Suppl_3/A625.1.abstract?sid=98cc2fce-1e2b-4b9c-8047-1593fc216a06%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-eular.1856%5Cnhttp://linksou
37. García Magallón B, Silva Fernández L, Andreu Sánchez JL. Actualización del uso de los glucocorticoides en la artritis reumatoide. *Reumatol clínica* [Internet]. 2013;9(5):297–302. Disponible en:
<http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4788552&info=resumen&idoma=SPA>
38. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe DJA, Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: A network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(8):1–14.

39. Tornero Molina J, Ballina García FJ, Calvo Alén J, Caracuel Ruiz MÁ, Carbonell Abelló J, López Meseguer A, et al. Recomendaciones para el uso del metotrexato en artritis reumatoide: incremento y reducción de dosis y vías de administracion. *Reumatol Clin*. 2015;11(1):3–8.
40. Fleischmann RM, van der Heijde D, Gardiner P V, Szumski A, Marshall L, Bananis E. DAS28-CRP and DAS28-ESR cut-offs for high disease activity in rheumatoid arthritis are not interchangeable. *RMD Open* [Internet]. 2017;3(1):e000382. Disponible en:
<http://rmdopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/rmdopen-2016-000382>
41. E. Jáuregui Cuartasa, O. Sánchez Villalobosb, M. Romero Pradab, R. Mantilla Hernández, M. Maldonado López, A. González Romero et al. Descripción del estado de salud y calidad de vida en pacientes tratados con Etanercept dentro de un programa de atención para artritis reumatoide en un centro especializado en Colombia. *Rev Colomb Reumatol* [Internet]. 2013;20(3):122–7. Disponible en:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0121812313701245>
42. Lau CS, Chia F, Harrison A, Hsieh T, Jain R, Jung SM, et al. APLAR rheumatoid arthritis treatment recommendations. *Int J Rheum Dis*. 2015;18:685–713.
43. Chen HH, Chen DY, Chen YM, Tang CH. Is drug discontinuation risk of Adalimumab compared with Etanercept affected by concomitant methotrexate dose in patients with rheumatoid arthritis? *Patient Prefer*

Adherence. 2016;10:123–34.

44. Torrente-Segarra V, Acosta Pereira A, Morla R, Ruiz JM, Clavaguera T, Figuls R, et al. Estudio VARIAR: Valoración de la eficacia y seguridad a corto plazo en artritis reumatoide del uso de Rituximab comparado con Antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa en segunda línea terapéutica en pacientes con artritis reumatoide Refractarios. *Reumatol Clin*. 2016;12(6):319–22.
45. Navarro-Millan I, Herrinton LJ, Chen L, Harrold L, Liu L, Curtis JR. Comparative effectiveness of Etanercept and Adalimumab in patient reported outcomes and injection-related tolerability. *PLoS One*. 2016;11(3):1–12.
46. Román Ivorra JA, Ivorra J, Monte-Boquet E, Canal C, Oyagüez I, Gómez-Barrera M. Analisis de costes de la utilización de farmacos biológicos para la artritis reumatoide en primera línea de tratamiento tras respuesta inadecuada a metotrexato en función del peso de los pacientes. *Reumatol Clin*. 2016;12(3):123–9.
47. Inciarte-Mundo J, Hernández MV, Rosario V, Ruiz-Esquide V, Cabrera-Villalba S, Ramírez J, et al. Reduction of biological agent dose in rheumatic diseases: descriptive analysis of 153 patients in clinical practice conditions. *Reumatol Clin [Internet]*. 2014;10(1):10–6. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1699258X1300106X>
48. Smolen JS, Collaud Basset S, Boers M, Breedveld F, Edwards CJ, Kvien TK, et al. Clinical trials of new drugs for the treatment of rheumatoid arthritis:

focus on early disease. Ann Rheum Dis [Internet]. 2016;annrheumdis-2016-209429-. Disponible en:

<http://ard.bmj.com/content/early/2016/04/01/annrheumdis-2016-209429?papetoc>

49. Galvao TF, Zimmermann IR, da Mota LMH, Silva MT, Pereira MG. Withdrawal of biologic agents in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Clin Rheumatol [Internet]. 2016;35(7):1659–68. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-016-3285-y>
50. Curtis JR, Mcmorrow D. Treatment effectiveness and treatment patterns among rheumatoid arthritis patients after switching from a tumor necrosis factor inhibitor to another medication. 2016;707–15.
51. Mahlich J, Sruamsiri R. Persistence with biologic agents for the treatment of rheumatoid arthritis in Japan. Patient Prefer Adherence. 2016;10:1509–19.
52. Tecnologica I de E. Analisis del impacto presupuestal de Adalimumab, Infliximab, tocilizumab, abatacept, certolizumab pegol, golimumab en pacientes con artritis reumatoide refractaria a tratamiento con Farmacos Anti-Reumaticos Modificadores de la Enfermedad (FARME) no biolog. 2014;
53. Ministerio de la Protección Social R de C. Resolucion 5592 de 2015. Minist La Prot Soc [Internet]. 2015;2015. Disponible en: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resolución 5592 de 2015.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resolución%205592%20de%202015.pdf)

54. Gavrilă BI, Ciofu C, Stoica V, Panaitescu E, Gavrilă BI, Ciofu C, et al. The efficiency of biologic therapy in a group of patients with rheumatoid arthritis. *J Med Life* [Internet]. 2015;8(1):79–84. Disponible en:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4397527&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
55. Llinares-Tello F, Rosas J, de la Torre I, Valor L, Barber X, Senabre JM, et al. Estudio comparativo de las 2 versiones de un inmunoanálisis comercializado para la monitorización terapéutica de Adalimumab en artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2014;10(2):105–8.
56. Ministerio de salud y protección social. Ley 100 De 1993. 1993;(diciembre 23):1–132.
57. Ministerio de la protección Social. Ley 1751 del 2015. Congr Colomb [Internet]. 2015;13. Disponible en:
[http://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Ley 1751 de 2015.pdf](http://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Ley%201751%20de%202015.pdf)
58. Ministerio de salud y protección social. RESOLUCION NUMERO 3951 DE 2016. 2016;2016.
59. Ministerio de la Protección Social. Decreto Numero 4747 de 2007. Minist La Proteccio Soc [Internet]. 2006;(Junio 12):1–10. Disponible en:
[http://www.ins.gov.co:81/normatividad/Decretos/DECRETO 3518 DE 2006.pdf](http://www.ins.gov.co:81/normatividad/Decretos/DECRETO%203518%20DE%202006.pdf)
[https://www.minsalud.gov.co/Normatividad/DECRETO 3518 DE 2006.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad/DECRETO%203518%20DE%202006.pdf)

60. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución Numero 5261 De 1994. 1994;(Agosto 5):1–138. Disponible en:
[https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/RESOLUCION 5261 DE 1994.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/RESOLUCION_5261_DE_1994.pdf)
61. Ministerio de salud y proteccion social. Resolución 1393 de 2015. 2015.
62. European medicines agency and Agency of the Eeuropean Union. Remicade (Infliximab). Eruopean Med Agency [Internet]. 2012;44(0):1–23. Disponible en:
<http://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/therapeuticbiologicapplications/ucm107716.pdf>
63. European medicines agency and Agency of the Eeuropean Union. Humira (Adalimumab). Eruopean Med Agency [Internet]. 2016;44(0):1–22. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000481/WC500050865.pdf
64. European medicines agency and Agency of the Eeuropean Union. Enbrel (Etanercept). Eruopean Med Agency [Internet]. 2014;44(0):2–4. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000262/WC500027364.pdf
65. Comision nacional de precios de medicamentos y dispositivos medicos. Circular 01 de 2016. 2016.

Anexos

Bases de datos de la población en estudio.