

# Farmacoeconomía de la terapia biológica de las espondiloartropatías

## Biological therapy pharmacoeconomics of the spondyloarthropathies

*Julio César García C.<sup>1</sup>  
Rafael Valle O.<sup>2</sup>*

### RESUMEN

Las espondiloartropatías (EAS) son un grupo de enfermedades reumatológicas crónicas e inflamatorias. El diagnóstico de estas patologías frecuentemente es tardío; su curso evolutivo es progresivo, con el consecuente deterioro funcional y discapacidad, con compromiso articular que conlleva a la disminución en la calidad de vida con un alto impacto socioeconómico. La mayoría de los estudios farmacoeconómicos se enfocan en los aspectos de la sociedad o del proveedor de los servicios de salud, y sólo una minoría toma en cuenta la perspectiva del paciente, de donde se pueden estimar los recursos médicos directos e indirectos que el paciente y su familia destinan al tratamiento de la enfermedad. La terapia biológica ha demostrado control de todos los aspectos de la actividad de la enfermedad, incluyendo reactantes de fase aguda, dolor y rigidez, capacidad funcional, movilidad espinal, artritis periférica y entesitis.

**Palabras clave:** espondiloartropatía, farmacoeconomía, terapia biológica.

### ABSTRACT

The spondyloarthropathies (EAS) are a group of chronic rheumatic and inflammatory diseases. The diagnosis of these disorders is often delayed; its evolution is progressive, with consequent functional impairment and disability, with a commitment to articulate the associated decrease in quality of life with a high socioeconomic impact. Most studies focus on the pharmacoeconomic aspects of the company or provider of health services, and only a minority takes into account the patient's perspective of where one can estimate the direct and indirect medical resources to patients and their family for the treatment of disease. Biological therapy has been shown to control all aspects of disease activity, including acute phase reactants, pain and stiffness, functional status, spinal mobility, peripheral arthritis and enthesitis.

**Key words:** Spondylarthropathy, pharmacoeconomics, biological therapy.

Recibido: 9/2/2009 Aceptado: 24/5/2010

1. Médico Internista, Farmacólogo. Profesor Asistente Escuela Colombiana de Medicina y Facultad de Enfermería, Universidad El Bosque. Profesor Clínico en Farmacología Clínica y Medicina Interna, Clínica Universidad de la Sabana. E-mail: garciajulio@unbosque.edu.co.

2. Médico Internista Reumatólogo. Jefe del Servicio de Reumatología del Hospital Militar Central. Profesor Facultad de Medicina Universidad Militar Nueva Granada.

## INTRODUCCIÓN

Las espondiloartropatías (EAS) son un grupo de enfermedades reumatológicas crónicas e inflamatorias, que comparten diferentes manifestaciones clínicas, radiológicas, asociación con el HLA-B27 y una alta tendencia familiar (Tablas 1 y 2). De este grupo de enfermedades hacen parte: la espondilitis anquilosante, la cual es la forma más típica de las espondiloartropatías (EAS), la artritis reactiva, la espondiloartropatía psoriásica, las formas asociadas a enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa) y unas formas no definidas que se han denominado espondiloartropatías indiferenciadas (1-3).

Sacroilítis radiológica con o sin espondilitis
Artritis inflamatoria, asimétrica y periférica de predominio en extremidades inferiores
Dactilitis y entesitis
Asociación con enfermedad inflamatoria intestinal
Asociación con psoriasis y otras lesiones mucocutáneas
Uveítis anterior
Alta incidencia familiar
Aortitis y bloqueo cardiaco
Fuerte asociación con el HLA B27
Ausencia de factor reumatoide, nódulos subcutáneos y otras manifestaciones extraarticulares de artritis reumatoide

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de las espondiloartropatías.

ENFERMEDAD	PREVALENCIA APROXIMADA DEL HLA B27 (%)
Espondilitis anquilosante	90
Artritis reactiva	40-80
Espondiloartropatía juvenil	70
Espondilitis enteropática	35-75
Espondiloartropatía psoriásica	40-50
Espondiloartropatía indiferenciada	70
Uveítis anterior aguda	50
Insuficiencia cardiaca con bloqueo cardiaco	80
Población sana	8

Tabla 2. Asociación del HLA B27 con espondiloartropatías en poblaciones de Europa Occidental.

La prevalencia de las EAS puede ser tan alta como 1.9% (1-3). La espondilitis anquilosante (EA), es el prototipo de este grupo de enfermedades y se calcula que su prevalencia es al menos de 0.1%, aunque en algunas poblaciones puede llegar a ser más alta (2). Los hombres son más afectados que las mujeres, pero su impacto clínico es similar. Las consecuencias a largo plazo son similares a las observadas en artritis reumatoide (AR), con unos costos directos e indirectos elevados (3). Para los pacientes con EA, su calidad de vida se ve disminuida, y se ha estimado que la mayor pérdida funcional ocurre en los primeros 10 años (3) y su mortalidad se incrementa (1-3).

### Criterios de clasificación y diagnóstico

La clasificación de un paciente con espondiloartropatía puede realizarse de dos maneras: la primera, mediante el diagnóstico de una de las enfermedades que pertenecen al grupo mencionadas anteriormente; en la segunda, el paciente se identifica según las manifestaciones clínicas (compromiso axial, artritis articular periférica, entesopatía, características extraarticulares) (4).

Los criterios diagnósticos específicos para cada una de las enfermedades del grupo de las espondiloartritis no están validados ni consensuados (5). Sin embargo, los criterios utilizados con mayor frecuencia son los criterios para la clasificación recomendados por el Grupo Europeo para el Estudio de las espondiloartropatías (Tabla 3), (1). Estos criterios han sido validados en varios grupos de población y su sensibilidad y especificidad superan el 85% (1, 6-8). Cuando se aplican en pacientes con diagnóstico de espondilitis anquilosante, su sensibilidad alcanza un 94%, mientras que su especificidad es del 87% (8).

Dolor espinal inflamatorio o sinovitis (asimétrica, de predominio en miembros inferiores)  
Y uno de los siguientes:

Historia familiar positiva (parientes en primer o segundo grado con espondilitis anquilosante, psoriasis, iritis aguda, artritis reactiva o enfermedad inflamatoria intestinal)

Psoriasis

Enfermedad inflamatoria intestinal

Dolor glúteo alternante

Entesopatía
Episodio de diarrea presente, en el mes previo al inicio de la artritis
Uretritis o cervicitis no gonocócica, en el mes previo al inicio de la artritis: Sensibilidad 77%, especificidad 89%
Agregando sacroiliítis: sensibilidad 86%, especificidad 87%

Tabla 3. Criterios para la clasificación propuestos por el Grupo Europeo para el Estudio de las espondiloartropatías (ESSG).

Bernard Amor propuso otros criterios para la clasificación de las espondiloartropatías (Tabla 4); de acuerdo a estos criterios, un paciente sufre de EsA si la suma es 6 (1,8).

A. SÍNTOMAS CLÍNICOS O HISTORIA PASADA DE:	PUNTAJE
Dolor lumbar o dorsal en la noche o rigidez matutina de la columna lumbar o dorsal	1
Oligoartritis asimétrica	2
Dolor glúteo o dolor glúteo alternante	1 ó 2
Dedo del pie o de la mano en forma de “salchicha”	2
Dolor en talón u otra entesopatía bien definida	2
Iritis	1
Uretritis no gonocócica o cervicitis concomitante o durante el mes anterior al inicio de la artritis	1
Diarrea aguda concomitante o durante el mes previo al inicio de la artritis	1
Presencia o historia de psoriasis, balanitis, enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn)	2
B. Hallazgos radiológicos	
Sacroiliítis (bilateral grado = 2 o unilateral = 3)	3
C. Historia genética	
Presencia de HLA B27 o historia familiar de espondilitis anquilosante, artritis reactiva, uveítis, psoriasis o enfermedad inflamatoria intestinal	2
D. Respuesta al tratamiento	
Clara mejoría de los síntomas reumáticos a las 48 horas luego de iniciar los anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) o rápida recaída del dolor en menos de 48 horas luego de discontinuar los AINES	2

Tabla 4. Criterios de clasificación de Amor para diagnóstico de espondiloartropatía.

La principal diferencia entre ambos criterios es que los criterios del ESSG requieren de la presencia de

compromiso espinal o de compromiso articular periférico, mientras que los criterios de Amor se basan en una lista de 12 puntos sin la necesidad de un prerrequisito. De acuerdo a esta diferencia, los criterios de Amor pueden ser una herramienta diagnóstica de mayor utilidad (8). En el diagnóstico de las espondiloartropatías, los criterios de Amor tienen un mejor rendimiento que los criterios del ESSG; este hallazgo se demostró en un estudio español de seguimiento, en el que se encontró que aquellos pacientes, a quienes se les hizo un diagnóstico inicial de espondiloartropatía posible, según los criterios de Amor, 76.5% desarrollaron posteriormente una espondiloartropatía, mientras que el 46.6% de los pacientes con un diagnóstico inicial de espondiloartropatía posible, según los criterios del ESSG, desarrollaron una espondiloartropatía (1). El dolor espinal inflamatorio es considerado como un prerrequisito en los criterios propuestos por el ESSG y debe ser diferenciado del dolor mecánico. El dolor espinal inflamatorio se caracteriza por (9):

1. Inicio antes de los 40 años
2. Inicio insidioso
3. Persistencia mínima de 3 meses
4. Rigidez matutina
5. Mejoría con el ejercicio

### Costos de las EAS

El curso evolutivo es progresivo, con el consecuente deterioro funcional y discapacidad relacionada a anquilosis espinal y compromiso de articulaciones coxofemorales, que conlleva a la disminución en la calidad de vida con un alto impacto socioeconómico. El diagnóstico de estas patologías frecuentemente es tardío; se ha reportado una mediana de retraso de aproximadamente 10 años desde el primer síntoma hasta el diagnóstico definitivo (10). Consecuentemente esto lleva a una demora en el inicio del tratamiento, favoreciendo la progresión de la enfermedad (11). Desde el punto de vista metodológico, la evaluación de los costos provocados por las enfermedades reumáticas ha sido variada y con resultados heterogéneos (12).

La mayoría de los estudios se enfocan a los aspectos de la sociedad o del proveedor de los servicios de salud,

y sólo una minoría toma en cuenta la perspectiva del paciente (gastos de bolsillo) a pesar de que a través de este ángulo se pueden estimar los recursos médicos directos e indirectos que el paciente y su familia destinan al tratamiento de la enfermedad (13-14).

Los estudios del costo de las enfermedades reumáticas, desde la perspectiva del paciente son escasos, pero ciertamente reveladores. Los gastos de bolsillo por espondilitis anquilosante en Holanda, Francia y Bélgica la cifra alcanzó US\$ 513.1 al año por paciente, con una muestra de 209 pacientes que fueron seguidos por 2 años (15).

Un estudio de 1991 informó que los costos directos anuales en pacientes alemanes sometidos a un estudio aleatorizado fue alrededor de US\$800 (3). Otro estudio realizado por Ward en Palo Alto, Estados Unidos, en 1999 y publicado en 2002, de tipo prospectivo longitudinal, y donde se incluyeron 241 pacientes con EA, estimó que los costos anuales fueron en promedio de \$6720 dólares americanos. Los costos directos fueron 26.4% (3) y los indirectos o de productividad fueron el 73.6%, que son explicables, porque las tasas de empleo en EA están por debajo del 70%, los días de licencia anual por enfermedad para cada paciente variaban de 6 a 46 días y la incapacidad laboral del 40% (3). Las tasas comparativas entre pacientes del mismo grupo etario han concluido que las tasas de discapacidad funcional severa son más altas en EA que en AR (3).

El impacto de los gastos de bolsillo depende de varios factores; entre los más importantes se encuentran el sistema de salud que cubre la atención del paciente (a mayor cobertura del sistema, menor gasto de bolsillo), el nivel de ingresos, el tipo de enfermedad y el porcentaje destinado a ciertos rubros, por ejemplo medicamentos y cirugía (16).

En un análisis transversal de los costos, desde la perspectiva del paciente y utilización de los recursos en 690 pacientes mexicanos con artritis reumatoidea, espondilitis anquilosante y gota, ascendió anualmente en promedio a \$578.6 (US\$220.5) en pacientes con EA, lo que equivale a 9.6% del ingreso familiar. El gasto de bolsillo representó el 25.3% del costo total anual en paciente con EA, mientras el costo total anual por paciente con EA fue de \$2289.4 y los componentes del gasto de bolsillo de mayor

cuantía fueron los medicamentos, los exámenes paraclínicos y las terapias alternativas (16).

Otro estudio del Reino Unido mostró que un grupo de 133 pacientes (73% hombres), 31% reportó incapacidad laboral debido a artritis psoriásica, con 15% de los pacientes que reportaba la necesidad de cambios en su vida laboral (17).

En un estudio en Sevilla España en 92 pacientes, se demostró alteración en la calidad de vida y en las esferas física y mental de los pacientes y aún mayor en primavera (18).

En un estudio reciente se evaluaron los costos médicos directos en 147 pacientes del Reino Unido con EA en un periodo de 12 meses, encontrando el costo anual por paciente de £1852 y los costos más relevantes fueron la fisioterapia, hospitalización y medicamentos con el 32%, 21% y 20% del costo total, respectivamente (19).

### **Farmacoeconomía de la terapia biológica en las EAS**

#### *Espondilitis Anquilosante:*

La espondilitis anquilosante (EA) tiene una prevalencia de 0.2%-0.86% para caucásicos adultos del occidente europeo (20).

Los criterios propuestos para la clasificación de espondilitis anquilosante se basan en la combinación de síntomas clínicos, más la presencia de sacroiliítis radiológica grado 2 bilateral o grado 3 unilateral (Tabla 5) (1)-(3).

---

Criterios modificados de New York, 1984

---

Dolor lumbar de por lo menos 3 meses de duración, que mejora con el ejercicio y no mejora con el reposo

---

Limitación de la columna lumbar en los planos frontal y sagital

---

Expansión torácica disminuida con respecto a los valores normales para la edad y el sexo

---

Sacroiliítis bilateral grado 2 a 4

---

Sacroiliítis unilateral grado 3 a 4

---

Espondilitis anquilosante definida: Sacroiliítis unilateral grado 3 o 4, o bilateral grado 2-4 y algún criterio clínico

---

---

Tabla 5. Criterios para espondilitis anquilosante.

Es ahora claro que la terapia Anti-TNF suprime los síntomas dramáticamente en EA (21-23) y mejora la calidad de vida (24-26). Sin embargo, los altos costos y los efectos secundarios serios (27), combinados con resultados inciertos como modificadores de la enfermedad a largo plazo (28), hacen que sea necesaria la cuidadosa selección del paciente que se beneficie a la terapia biológica.

Los resultados del tratamiento se realizan mediante medidas subjetivas de la severidad de los síntomas (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index—BASDAI (29)) y la capacidad funcional (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index—BASFI (30)). Adicionalmente se utilizan medidas estandarizadas de movilidad espinal (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index—BASMI (31)).

En un estudio metacéntrico, 69 pacientes con EA activa fueron tratados por 5 años consecutivos con Infliximab 5 mg/kg cada 6 semanas; 43 pacientes completaron los primeros 3 años y finalmente 38 finalizaron los 5 años del estudio. El BASDAI promedio fue de 2.5, ASAS 20% en 32 pacientes y 40% en 24 pacientes (32). Se evidenció cerca del 35% de remisión parcial según se muestra en la Figura 1.

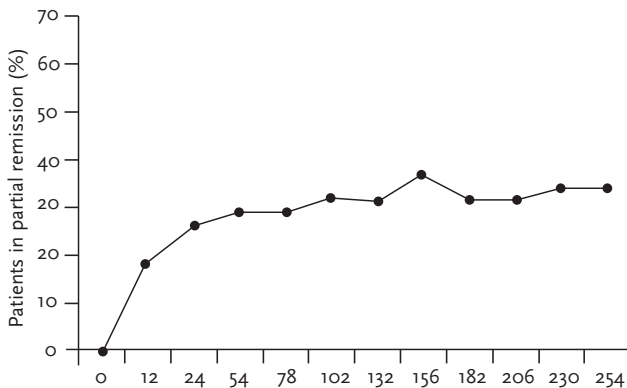


Figura 1. Remisión parcial después de 5 años de tratamiento.

Todos los agentes anti-TNF (Infliximab, Etanercept y Adalimumab) mostraron, en diversos estudios, una sorprendente eficacia en el control de todos los aspectos de la actividad de la enfermedad, incluyendo reactantes de fase aguda, dolor y rigidez, capacidad funcional, movilidad espinal, artritis periférica y entesitis (33-44).

En paralelo con la clara mejoría de los signos y síntomas, también se observó a través de RMN, una reducción de la inflamación espinal y de las articulaciones sacroilíacas con el uso de estas droga. (45).

Wailoo et ál. (46), en un editorial llaman la atención de los resultados de costo efectividad del tratamiento de la EA con Etanercept, Adalimumab y el Infliximab. Indican que son estudios patrocinados por la industria farmacéutica (Wyeth, Abbott y Schering Plough, respectivamente) concluyendo que son costo efectivos comparados con la terapia convencional en el Servicio Nacional (NHS) del Reino Unido. Sin embargo, la National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) no considera tan sólidos estos resultados. NICE solicitó un análisis externo a partir de su Decisión Support Unit (DSU). Se evidenciaron diferencias en el costo incremental de la costo efectividad de cada anti TNF así: Etanercept L22700/QALY (Años de vida ajustados por calidad) (Wyeth) vs. L98910/QALY (DSU), Adalimumab L23097/QALY (Abbott) vs. L98910/QALY (DSU) y para Infliximab L19196/QALY (Schering Plough) vs. 175000/QALY (DSU). Para NICE un costo incremental < 30000/QALY es considerado aceptable.

Furst et ál. (47) publican a finales de 2008, la actualización del consenso sobre terapia biológica en enfermedades reumáticas. Adalimumab, Etanercept e Infliximab han sido aprobados ampliamente para el tratamiento activo de la EA que es refractaria a la terapia convencional. En los ensayos clínicos, los anti TNF mostraron mejorar los signos y síntomas, la función y la calidad de vida en monoterapia como en terapia combinada con Sulfasalazina y Metotrexate (Categoría A).

The Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) ha publicado las recomendaciones para el uso de anti TNF en EA (Categoría A) (48). Un ensayo clínico reciente no ha demostrado que la combinación Metotrexate más Infliximab sea mejor que Infliximab solo, en el tratamiento de la EA activa por un periodo de 1 año. De igual forma, no existe evidencia de superioridad de algún anti TNF sobre otro; sin embargo, Infliximab y Adalimumab pueden reducir la incidencia de uveítis;

reducen en forma significativa la sacroiliítis por RM sin inhibir la formación de hueso.

El grupo de la Dra. Boonen plantea definir un caso de referencia para las evaluaciones económicas en EA (49). Propone 10 metodologías que pueden utilizarse para futuras investigaciones económicas: Duración del seguimiento; duración del tratamiento; extrapolación de los efectos; donde no existan estudios, escoger estrategias de tratamiento comparativas; medición de los resultados; evaluación de la salud en términos de calidad de vida, utilización de fuentes y costos; estratificación del riesgo de la población; análisis inciertos; y, modelos de desarrollo y reporte.

### Artritis Psoriásica

El diagnóstico se hace cuando un paciente con psoriasis presenta hallazgos de artritis inflamatoria. Si el factor reumatoide es negativo, el diagnóstico es más fácil; pero si es positivo, se debe descartar la coexistencia tanto de psoriasis como de artritis reumatoide (1). Los únicos criterios validados para la clasificación de artritis psoriásica derivados de datos de los pacientes fueron los desarrollados por Fournié et ál. en 260 pacientes (Tabla 6) (1).

Psoriasis concomitante o que antecede el inicio de los síntomas articulares	6 puntos
Historia familiar de psoriasis (si criterio 1 es negativo) o psoriasis posterior al inicio de los síntomas articulares	3 puntos
Artritis de las articulaciones interfalángicas distales	3 puntos
Compromiso inflamatorio de la columna cervical y torácica	3 puntos
Monoartritis u oligoartritis asimétrica	1 puntos
Dolor glúteo, dolor en talón, dolor espontáneo en pared torácica anterior o dolor inflamatorio difuso en las entesis	2 puntos
Criterio radiológico (alguno presente): Erosión en las interfalángicas distales, osteolisis, anquilosis, periostitis yuxta-articular y resorción de los penachos de las falanges	5 puntos
HLA 16 o B17	6 puntos
Factor reumatoide negativo	4 puntos
Corte para diagnóstico de artritis psoriásica: 11 puntos	

Tabla 6. Criterios de Fournié et ál.

Los tres anti TNF han sido aprobados en el tratamiento de la artritis psoriásica teniendo en cuenta el control de los signos y los síntomas articulares y en piel, mejoría de la función, calidad de vida e inhibición de los daños estructurales. La eficacia ha sido demostrada en monoterapia o en combinación con Metotrexate (50-56) Evidencia A.

La terapia ha reducido el número de hospitalizaciones, ha mejorado el estado laboral, disminuido el tiempo de pérdida de trabajo e incrementa la productividad (categoría B) (57-58).

Bravo Vergel et ál. (59), muestran un estudio de la costo efectividad del Etanercept y el Infliximab en artritis psoriásica. Utilizando los resultados de los estudios fase III y utilizando como horizonte 10 años, encuentran que el costo incremental/QALY fue de L 165363 para el Infliximab vs. L 205345 para el Etanercept.

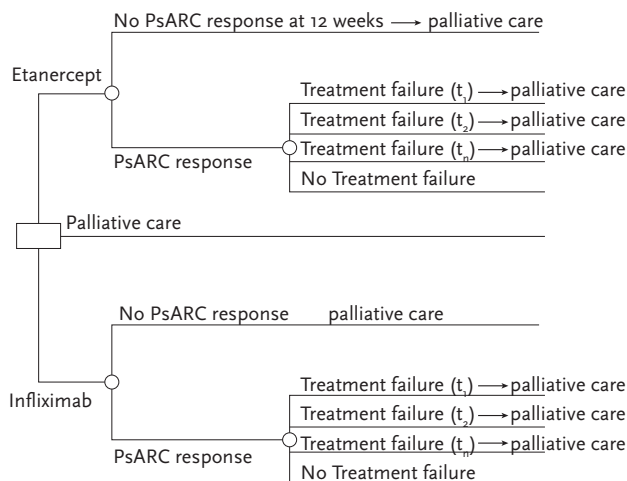


Figura 2. Estructura del modelo.

### Espondiloartropatías no diferenciadas (EASND)

La eficacia del Infliximab, un anticuerpo quimérico dirigido contra el TNF, fue establecida en un grupo de seis pacientes con EASND, clasificados por los criterios del ESSG. Tres pacientes recibieron Infliximab a dosis de 3 mg/kg/dosis y otros tres recibieron 5 mg/kg/dosis; todos a las semanas 0, 2 y 6. El total del período de seguimiento fue de 12 semanas. Se tomaron como variables de desenlace el BASDAI, BASFI, BASMI, el dolor medido por una escala visual análoga y la calidad de vida

mediante el instrumento SF-36. La información fue recogida antes, durante y al final de la terapia con Infliximab. Cinco de seis pacientes presentaron una mejoría significativa al segundo día de la primera infusión, la cual se mantuvo hasta la semana doce. Se observó una mejoría de más del 50% en todas las variables establecidas, incluyendo la cuenta de articulaciones inflamadas a nivel periférico. El efecto del tratamiento fue mayor para aquellos que recibieron 5 mg/kg/dosis (60).

Los resultados del estudio realizado en el Hospital Militar Central, en 24 pacientes con diagnóstico de EAS establecido por los criterios del ESSG, en el que se determinó la eficacia y la seguridad terapéutica del Infliximab (17 pacientes con EA, 5 con EASND y 2 con ApS). El promedio de edad de los pacientes fue de 39 años con tiempo promedio de evolución de la enfermedad de 7.5 años. Todos los pacientes recibieron infusiones de Infliximab a dosis de 3 mg/kg/dosis a las semanas 0, 2 y 6. Se estableció el puntaje de BASDAI, BASFI, BASMI, BAS-G (Spondylitis Patient Global Score), EVA de dolor espinal, EVA de actividad de la enfermedad por el observador, Índice Funcional de Dougados y el grado de dolor por medio de una EVA, antes, durante y al final del seguimiento (16-21). Se observó una mejoría significativa cercana al 70% en el nivel de dolor y la actividad de la enfermedad dada por el paciente, y una mejoría del 50% en el número de articulaciones inflamadas, dolorosas y el número de entesis dolorosas. El reducido número de pacientes y el corto seguimiento no permite establecer el verdadero significado de estos hallazgos a largo plazo (1-3).

En conclusión, pocos estudios están disponibles que identifiquen el costo social de las EAS. Bakker en 1991, informó que los costos directos anuales en pacientes alemanes fue alrededor de US\$800 (61). Warden Palo Alto, Estados Unidos, en 2002, de tipo prospectivo longitudinal, con 241 pacientes con EA, estimó que los costos anuales fueron en promedio de US\$6.720 dólares; los costos directos fueron 26.4% y los indirectos o de productividad fueron el 73.6% (62) con días de licencia anual por enfermedad para cada paciente variable entre 6 a 46 días y la incapacidad laboral del 40%.

Los costos derivados de la pérdida de capacidad funcional han demostrado tener más impacto en el costo total, por lo cual muchos autores llaman la atención en este punto para tener en cuenta en el inicio de la terapia biológica con el fin de evitar secuelas tempranas en los pacientes.

En Colombia, la Asociación Colombiana de Reumatología ha publicado en 2005 la Guía para el empleo de terapia biológica para el tratamiento de las EAS. Bajo la coordinación del Dr. Valle se ha estimado que la mayor pérdida funcional de los pacientes con EA ocurre en los primeros 10 años, la calidad de vida disminuye y la mortalidad se incrementa (63); sin embargo, no existen estudios en nuestro país que permitan conocer los costos directos y mucho menos los indirectos de las EAS. Los pacientes refieren disminución del dolor y sobre todo la posibilidad de incrementar su movilidad e integración a sus actividades diarias con el uso de la terapia biológica.

## DEFINICIONES

### **Análisis costo-eficacia:**

El análisis costo-eficacia es una forma de evaluación de la eficiencia en la que dos o más alternativas son comparadas en términos de su respectiva relación entre los recursos consumidos, que se miden en unidades monetarias, y los resultados producidos, que se cuantifican en términos de eficacia. Como la eficacia mide los resultados en condiciones ideales, sus resultados no pueden generalizarse.

### **Análisis costo-efectividad:**

El análisis costo-efectividad es una forma de análisis de la eficiencia en la que dos o más alternativas son comparadas en términos de su respectiva relación entre los recursos consumidos, medidos en unidades monetarias, y los resultados medidos como efectividad, en la práctica diaria.

### **Análisis costo-utilidad:**

Es otra forma de medir la eficiencia expresada en términos de costo-utilidad, es decir, relaciona el costo en que incurrimos con la supervivencia ajustada por calidad de vida. Si medimos la utilidad en QALYs, el análisis costo-utilidad expresa lo que cuesta un año de vida ajustado por calidad.

### **Análisis costo-beneficio:**

El análisis costo-beneficio es la evaluación en la que los costos y resultados se miden en unidades monetarias. Por lo tanto, el resultado de la comparación de dos medicamentos en términos de costo-beneficio será el beneficio neto asociado a cada uno de ellos, aunque los efectos de los tratamientos sean o no comunes.

### **Análisis de minimización de costos:**

El análisis de minimización de costos se basa en la presunción de que los resultados de dos intervenciones son similares. Por lo tanto, el estudio se reduce a realizar una comparación de costos. En consecuencia, el análisis de minimización de costos es poco común, y su práctica es inadecuada cuando no existe certeza sobre la verdadera equivalencia en los resultados de las terapias comparadas.

### **Costos marginales:**

Un concepto fundamental en evaluación farmacoeconómica es el de análisis marginal. El análisis marginal es una técnica analítica que examina la relación entre los cambios incrementales de los costos y los cambios incrementales en los resultados. Costo marginal es el costo adicional en que se incurre para obtener un beneficio adicional.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. González LA, Londoño JD, Valle RR. Diagnóstico temprano de las espondiloartropatías. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2005; 12 (3): 241-262.
2. Valle RR, Jáuregui E, Otero W, Vélez P et ál. Recomendaciones del Comité de Expertos de la Asociación Colombiana de Reumatología para el empleo de la terapia biológica en las espondiloartropatías. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2005; 12 (2): 95-106.
3. Londoño JD, Valle RR. Es hora de tomar conciencia sobre el tratamiento de las espondiloartropatías. *Editorial Revista Colombiana de Reumatología*. 2003; 10 (4): 245-248
4. Collantes E, Muñoz E. En: Valle RR, Londoño JD Eds. *Espondiloartropatías: Validación de criterios diagnósticos y de clasificación de las espondiloartropatías*. Primera edición. Asociación Colombiana de Reumatología. 2007: 119-128
5. Khan MA. Thoughts concerning the early diagnosis of ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 (Suppl. 28): S6-S10.
6. Erturk M, Alaca R, Tosun E, Duruöz MT. Evaluation of the Amor and ESSG classification criteria for spondylarthropathies in a turkish population. *Rev Rhum (Engl Ed.)* 1997; 64: 293-300.
7. Boyer GS, Templin DW, Bowler A et ál. Spondylarthropathy in the community: Clinical syndromes and disease manifestations in alaskan eskimo populations. *J Rheumatol* 1999; 26: 1537-1544.
8. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Critères de classification des spondylarthropathies. *Revue du Rhumatis et des Maladies Osteoarticulaire*. 1990; 57: 85-89.
9. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurmann DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA* 1977; 237: 2613-2614.
10. D'Orazio A, Correa MA, Rosemffet M, cols. Terapia biológica en espondiloartropatías seronegativas: Experiencia en 21 pacientes. *Revista Argentina de Reumatología*. 18 (2): 33-37.
11. Clegg D. Treatment of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006; 33: 24-31.
12. Ruof J, Hülsemann JL, Stucki L. Evaluation of costs in rheumatic diseases: A literature review. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11: 104-109.
13. Lapsley HM, March LM, Tribe KL, Cross MJ, et ál. Living with rheumatoid arthritis: Expenditures health status and social impact on patients. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 818-821.
14. Torres AC, Knaul FM. Determinantes del gasto de bolsillo en salud e implicaciones para el aseguramiento universal en México: 1992-2000. *Calidoscopio de la Salud* 2004; 209-225.
15. Boonen A, Van der Heijde D, Landewe R, et ál. Costs of ankylosing spondylitis in three European countries: The patients perspective. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 741-747.
16. Mould-Quevedo J, Pelaez-Ballestas I, Vazquez-Mellado J, et ál. El costo de las principales enfermedades reumáticas inflamatorias desde la perspectiva del paciente en Mexico. *Gac Med Mex* 2008; 144: 225-231.
17. Barlow JH, Wright CC, Williams B, et ál. Work disability among people with ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res* 2001; 45: 429-437.
18. Ariza-Ariza R, Henandez-Cruz B, Navarro-Sarabia F. Physical function and health-related quality of life of spanish patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res* 2003; 49: 483-487.
19. Ara RM, Packham JC, Haywood KL. The direct health-care costs associated with ankylosing spondylitis



- patients attending a UK secondary care rheumatology unit. *Rheumatology* 2008; 47:68-71.
20. Khan MA. Ankylosing spondylitis: Clinical aspects. In: Calin A, Taurog J, eds. *The spondyloarthritides*. Oxford: Oxford University Press, 1998.
  21. Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P et ál. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis. Results of a randomized, placebo – controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005; 52: 582-91.
  22. Davis JC Jr, Van der Heijde D, Braun J et ál. Enbrel ankylosing spondylitis study group. Recombinant human tumour necrosis factor receptor etanercept for treating ankylosing spondylitis: A randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3230-6.
  23. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH et ál. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis. Results of a multicentre, randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2136-46.
  24. Davis JC, van der Heijde, Dougadaos M, Wooley JM. Reductions in health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis and improvements with etanercept therapy. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 494-501.
  25. Davis JC Jr, Revicki D, van der Heijde DM et ál. Health-related quality of health outcomes in patients with active ankylosing spondylitis treated with adalimumab: Results from a randomized controlled study. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1050-7.
  26. Braun J, Baralikos X, Brandt J et ál. Persistent clinical response to the anti-TNFalpha antibody infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 years. *Rheumatology* 2005; 44: 670-6.
  27. Bresnihan B, Cunnane G. Infection complications associated with the use of biologic agents. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29: 185-202.
  28. Baralikos X, Listing J, Rudwaleit M et ál.. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 2 years of treatment with the tumour necrosis factor alpha antibody Infliximab. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1462-6.
  29. Garret S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gainsford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis. The BATH Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994; 21: 2286-91.
  30. Calin A, Garret S, Whitelock H et ál. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: The development of the BATH Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994; 21: 2281-85.
  31. Jenkinson TR, Mallory PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garret SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol* 1994; 21: 1694-8.
  32. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Fritz C, et ál. Persistent clinical efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor a therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 5 years: evidence for different types of response. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67: 340-345.
  33. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, et ál.. Six month result of a double-blind, placebo-controlled trial of Etanercept in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1667-75.
  34. Brandt J, Listing J, et ál.. Long-Term efficacy and safety of etanercept after readministration in patients active ankylosing spondylitis. *Rheumatology Oxford* 2005; 44: 342-8.
  35. Davis JC Jr, van der Heijde D, Braun J, et ál. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: Randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3230-6.
  36. Calin A, Dijkmans BA, Emery P, et ál. Outcomes of a multicentre randomized clinical trial of etanercept to treat ankylosing Spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1594-600.
  37. Davis JC Jr, van der Heijde D, Braun J, et ál. Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing Spondylitis for 96 week. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1557-62.
  38. Braun J, Brandt J, Listing J, et ál. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: A randomized controlled multicentre trial. *Lancet* 2002; 359: 1187-93.
  39. Van Den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, et ál. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (Infliximab) versus placebo in active spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 755-65.
  40. Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et ál.. Efficacy and safety of Infliximab in patines with ankylosing spondylitis: Results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005; 52: 582-91.
  41. Braun J, Brandt J, Listing J, et ál. Long term efficacy and safety of infliximab in the treatment of Ankylosing Spondylitis: An open, observational, extension study of a three-month, randomized, placebo.controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2224-33.
  42. Braun J, Brandt J, Listing J, et ál. Two year maintenance of efficacy and safety of Infliximab in the treatment of Ankylosing Spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 229-34.

43. Braun J, Baraliakos X, Brandt J, et ál.. Persistent clinical response to the anti-TNF-alpha antibody Infliximab in patients with Ankylosing Spondylitis over 3 years. *Rheumatology Oxford* 2005; 44: 670-6.
44. Van der Heijde D, Kivitz A, et ál.. Efficacy and safety of Adalimumab in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2136-46.
45. Baraliakos X, Davis J, Tsuji W, Braun J. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor alpha receptor fusion protein etanercept. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 121-23.
46. Wailoo A, Bansback N, Chilcott J. Infliximab, etanercept and adalimumab for the treatment of ankylosing spondylitis: Cost-effectiveness evidence and NICE guidance. Editorial. *Rheumatology* 2008; 47: 119-120.
47. Furst DE, Keystone EC, Kirkham B, Fleischmann R, et ál. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2008. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: iii2-iii25.
48. Braun J, Davis J, Dougados M, Sieper J, van der Linden S, van der Heijde D. ASAS Working Group. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 316-20.
49. Bansback N, Maetzel A, Drummond M, Boonen A, et ál. Consideration and preliminary proposals for defining a reference case for economic evaluations in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2007; 34 (5): 1178-1183.
50. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 385-90.
51. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et ál. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: Safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2264-72.
52. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et ál. Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. *J Rheumatol* 2006; 33: 712-21.
53. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, et ál. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: Results of the impact 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1150-7.
54. Antoni CE, Kavanaugh A, van der Heijde D, Beutler A, Keenan G, Zhou B, et ál. Two-year efficacy and safety of infliximab treatment in patients with active psoriatic arthritis: Findings of the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). *J Rheumatol* 2008; 35: 869-76.
55. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH, et ál.. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3279-89.
56. Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT, Choy EH, Sharp JT, Ory PA, et ál. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: Forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 476-88.
57. Kimball AB, Jackson JM, Sobell JM, Boh EE, Grekin S, Pharmd EB, et ál. Reductions in healthcare resource utilization in psoriatic arthritis patients receiving etanercept therapy: Results from the educate trial. *J Drugs Dermatol* 2007; 6: 299-306.
58. Kavanaugh A, Antoni C, Mease P, Gladman D, Yan S, Bala M, et ál. Effect of Infliximab therapy on employment, time lost from work, and productivity in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33: 2254-9.
59. Bravo Vergel Y., N. Hawkins S., Claxton K., Asseburg C., et ál. The cost-effectiveness of etanercept and infliximab for the treatment of patients with psoriatic arthritis. *Rheumatology* 2007; 46: 1729-1735.
60. Schnarr S., Kuipers J.G., Zeidler H. Anti-tumour necrosis factor (TNF)-therapy in undifferentiated spondyloarthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 (Suppl. 28): S126-S129.
61. Bakker C, Hidding A, van der Linder S, van Doorslaer E. Cost effectiveness of group physical therapy compared to individualized therapy for ankylosingspondylitis: a randomised clinical trial. *J Rheumatol* 1994; 21: 264-268.
62. Ward MM. Functional disability predicts total cost in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 223-231.
63. Valle R, Jáuregui E, Otero W. Guías para el empleo de terapia biológica en las espondiloartropatías. *Asociación Colombiana de Reumatología*. 2005: 1-29.