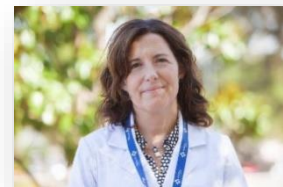


Artritis Reumatoidea como ejemplo de  
enfermedad de alto costo y recupero  
SUR (Sistema único de Reintegros)  
Auditoría del Financiador.

*Dra. Verónica Aimar.*



*Esp. Clínica Médica y Medicina General Familiar.*

*Curso Auditoría Médica HOY. Dr. Agustín Orlando 2019/ 2020*

# Índice:

**Página 2      Introducción y Justificación**

**Página 3      Aspectos Médicos a considerar en la Gestión y Auditoría médica en la Población con artritis reumatoidea**

Criterios Diagnósticos

Fármacos Clasificación

Principios Generales y Objetivos del Tratamiento

Escalas de Evaluación de actividad de la enfermedad

Resistencia al Tratamiento inicial

Situaciones Especiales

**Página 17      Gestión y Auditoría Médica de la Población bajo cobertura**

Costos en Salud Análisis de costos

Costo Minimización

Costo Beneficio.

Costo Eficiencia

Costo Utilidad

**Página 21      SUR (Sistema único de reintegros) Aspectos médicos administrativos.**

**Página 26      Conclusiones**

**Página 28      Bibliografía**

# Artritis Reumatoidea como ejemplo de enfermedad de alto costo y de recuperado (SUR) sistema único de reintegro.

## Auditoría del Financiador.

### Introducción y Justificación

---

La artritis reumatoidea es una enfermedad reumática crónica de etiología desconocida caracterizada por inflamación poliarticular y simétrica de pequeñas y grandes articulaciones, con posible compromiso sistémico.

La prevalencia en Argentina oscila entre el 0,2 al 0,5 % de la población, con predominio 4 a 1 en la mujer. Principalmente afecta al grupo etario con mayor capacidad laboral o productiva dentro de la sociedad.

En los últimos 20 años ha cambiado el concepto sobre el pronóstico y el tratamiento de la enfermedad. Tanto el diagnóstico temprano como el tratamiento oportuno con fármacos modificadores de la enfermedad (FARME), son necesarios para evitar el daño irreversible articular que ocurre en los primeros años, secundario al proceso inflamatorio que depende tanto de la inmunidad innata como de la adquirida.

Siendo una enfermedad crónica, con eventuales complicaciones y progresión, es una importante causa de aumento de los costos en salud, tanto directos como los relacionados a la atención, medicación, internación, etc; como también de los costos indirectos, dependientes de la pérdida de productividad secundaria a su sintomatología y progresión a discapacidad, lo que redundaría en una importante causa de carga de enfermedad.

La carga de enfermedad se mide por años de vida ajustado por discapacidad: AVAD: indicador que expresa los años potenciales de vida perdidos por muerte prematura y los años vividos con discapacidad, además permite análisis sobre costo efectividad de las intervenciones en salud.

El mercado de la Salud es asimétrico en cuanto a disponibilidad de información, a diferencia con otros tipos de intercambio de bienes o servicios no está regulado por la oferta y la demanda, de la misma forma el desarrollo de nuevas tecnologías y de medicamentos, es decir la tecnologización, que aumentan los costos que solventa un tercer pagador, en este caso el FINANCIADOR. Siendo de vital importancia el rol de la auditoría médica para regular dichas prestaciones (Kenneth Arrow - Premio Nobel de Economía 1972).

**El objetivo** de esta revisión es conocer los nuevos tratamientos que el médico solicita y que el área de auditoría tanto médica como administrativa evalúa en relación a diferentes estrategias basadas en la **evidencia científica**, jerarquizando la **calidad** y el **costo efectividad**, así como también conocer los requisitos para el recuperado SUR según corresponda.

# Aspectos médicos a considerar en la gestión y auditoría médica de la población con AR:

---

## Criterios Diagnósticos 2010:

Estos criterios, que modifican a los ya existente de 1987, tienen un objetivo muy claro, mejorar la clasificación de la AR de corta evolución, de manera que se pueda establecer un tratamiento con FARME lo antes posible.

Como segundo objetivo, establecen la definición de caso para poder llevar a cabo ensayos terapéuticos en pacientes con AR de corta evolución. (EULAR / ACR)

– Presentar al menos 1 articulación con sinovitis clínica (al menos una articulación inflamada) y que dicha sinovitis no pueda explicarse por el padecimiento de otra enfermedad.

– Tener una puntuación igual o superior a 6 en el sistema de puntuación que se presenta en la tabla 1 y que considera la distribución de la afectación articular, serología del factor reumatoide (FR) y/o ACPA (anticuerpos anticitrulinados), aumento de los reactantes de fase aguda y la duración igual o superior a 6 semanas.

Estos criterios también permiten hacer el diagnóstico en aquellos pacientes que presenten una AR evolucionada siempre que tengan erosiones típicas de AR.

Conjunto de variables y puntuación de cada una de las variables para el cómputo global: un paciente será clasificado de AR si la suma total es igual o superior a 6

### **Afectación articular**

1 articulación grande afectada	0
2-10 articulaciones grandes afectadas	1
1-3 articulaciones pequeñas afectadas	2
4-10 articulaciones pequeñas afectadas	3
> 10 articulaciones pequeñas afectadas	5

### **Serología**

FR y ACPA negativos	0
FR y/o ACPA positivos bajos (< 3 VN)	2
FR y/o ACPA positivos alto (> 3 VN)	3

### **Reactantes de fase aguda**

VSG y PCR normales	0
VSG y/o PCR elevadas	1

### **Duración**

< 6 semanas	0
-------------	---

≥ 6 semanas

1

### **Fármacos para el control de la AR:**

Existen dos grupos: (2)

- 1: Los fármacos antiinflamatorios-analgésicos (AINES y corticoides)
2. Los Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FARME)

Este subgrupo se divide en:

#### **a) FARME sintéticos convencionales:**

- Metotrexato,
- Hidroxicloroquina,
- Sulfazalazina,
- Leflunomida;
- Azatioprina

#### **b) FARME sintéticos específicos: (Inhibidores Janus quinasa)**

- Baricitinib
- Tofacitinib;

**c) FARME biológicos:** Se dirigen contra receptores de citoquinas u otras moléculas de superficie:

- Abatacept (Bloqueador de la co-estimulación de células T)
- Anti TNF (Factor de necrosis tumoral)
  - Adalimumab,
  - Certolizumab,
  - Etanercept,
  - Golimumab,
  - Infliximab,
- Rituximab, (Anti CD 20)
- Antagonista de receptor IL6
  - Tocilizumab,
  - Sarilumab.
- Antag de receptor IL1
  - Anakinra

La elección de tratamientos se basa teniendo en cuenta los siguientes criterios:

- 1) Nivel de actividad de la enfermedad (leve, moderada o severa)
- 2) Presencia de comorbilidades.
- 3) Etapa de la terapia:
  - De inicio con metotrexate o de inicio en caso de contraindicaciones a metotrexate
  - Terapia posterior en pacientes resistentes a FARME convencionales.
- 4) Restricciones regulatorias (coberturas, recuperó SUR, estrategias de costo efectividad)

## Principios generales y objetivos del tratamiento:

- Iniciar tratamiento **dentro de los 3 meses del diagnóstico** con fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), ventana de oportunidad.
- El uso de terapias antiinflamatorias AINES y glucocorticoides, se indican para ayudar a controlar los síntomas hasta que los FARME inicien su acción, pero no como terapia única, sino adyuvante.
- Alcanzar la remisión o un estado de mínima actividad de la enfermedad, evaluando la respuesta, en caso de persistencia rotar o agregar nuevos fármacos.
- Identificación, manejo y prevención de comorbilidades que puedan complicar el curso de la enfermedad.

Tanto los FARME tradicionales como los biológicos utilizados solos y en combinación tienen el potencial de controlar la sinovitis y retrasar o detener la progresión radiográfica.

Gran parte del daño articular que finalmente resulta en discapacidad comienza tempranamente en el curso de la enfermedad. Por este motivo se habla de la "*ventana de oportunidad*", esto es un lapso de tiempo corto entre el inicio de los síntomas y los tratamientos que no debería superar de 3 a 4 meses.

Los factores de mal pronóstico en AR temprana son:

1. Factor Reumatoideo (FR) positivo.
2. Sexo femenino.
3. Homocigosidad para subtipos de epítopo compartido (HLA-DR 04).
4. Actividad inflamatoria elevada.
5. Compromiso igual o mayor de dos grandes articulaciones.
6. Compromiso de articulaciones de las manos.
7. Tiempo de evolución de la artritis al inicio del tratamiento ( $\geq 3$  meses).
8. Detección precoz de erosiones radiológicas.
9. Grados elevados de discapacidad. La discapacidad funcional predice desempleo, cx de reemplazo articular y mortalidad.
10. Presencia de manifestaciones extra-articulares.
11. Bajo nivel socioeconómico.
12. Presencia de otros anticuerpos.

Según las recomendaciones de 2015 del American College of Rheumatology (ACR) y las recomendaciones de 2013 de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR)<sup>3-4-6-7</sup>: recomiendan como el FARME inicial, al Metotraxate (MTX) dentro de los 3 meses de inicio de los síntomas, asociados a AINES o glucocorticoides para el control sintomático. Estudios (COBRA / COBRA LIGHT).

En pacientes con contraindicación de MTX al inicio de la terapia, se recomienda monoterapia con leflunomida, sulfasalazina, hidroxiclороquina o un inhibidor del factor de necrosis tumoral.

El metotrexato se encuentra contraindicado en caso de mujeres que buscan embarazo o que no usan métodos anticonceptivos adecuados; embarazadas; enfermedad hepática o consumo excesivo de alcohol; insuficiencia renal grave, clearance de creatinina inferior a 30 ml/min).

Las parejas masculinas de mujeres que estén pensando en quedar embarazadas deben tener precaución con respecto al uso de MTX durante tres meses antes de la concepción, dados los datos muy limitados con respecto a la evidencia de riesgos.

### **Precauciones antes de usar los FARME en general**

- Evaluación de laboratorios (hemograma completo, creatinina sérica, aminotransferasas), comorbilidades, vacunas y detección de hepatitis C, hepatitis B ( IgG Anti core HVB y Antig de superficie HVB ) por posibles reactivaciones por el tratamiento
- Detección de Infección tuberculosa latente. (PPD) antes de indicar anti TNF, Tofacitinib o cualquier biológico por aumento del riesgo de infección por micobacterias.
- Radiografía de tórax antes de iniciar el tratamiento con MTX.

Aunque no son concluyente los datos de observación han sugerido que puede haber un mayor riesgo de neumonitis por hipersensibilidad al MTX en pacientes con enfermedad pulmonar subyacente.

Fondo de ojo y campo visual para uso de Hidoxicloroquina.

### **Monitoreo y reevaluación:**

La actividad de la enfermedad y la respuesta a la terapia se deben reevaluar regularmente, junto con el monitoreo de toxicidad de medicamentos, al inicio a los 15 días luego una vez x mes hasta que el paciente esté estable y la enfermedad esté bajo control. Posteriormente, se realizan evaluaciones cada 3 meses.

#### Escalas de evaluación de la actividad de la enfermedad

Una vez establecido el diagnóstico de AR, sus factores de pronóstico, y el estudio de comorbilidades, es importante caracterizar los parámetros útiles para el seguimiento adecuado de la actividad de la enfermedad.

### **DAS28 Disease Activity Score 28 (DAS28)**

Incluye:

- Número de articulaciones dolorosas (N.A.D.). Rango: 0-28
- Número de articulaciones tumefactas (N.A.T.). Rango 0-28
- Eritrosedimentación o Proteína C Reactiva.
- Evaluación global de la enfermedad por el paciente, por EVA. Rango 0-10

Esta escala fue desarrollada con el objetivo de medir la actividad de la enfermedad en pacientes con AR diagnosticada. A lo largo del tiempo, ha sido validada en múltiples estudios clínicos en combinación con los criterios de respuesta a tratamiento propuestos por EULAR. Este score mide dolor e inflamación en 28 articulaciones, entre los cuales incluye hombros, codos, muñecas, articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas proximal y rodilla.

Luego de la aplicación de la formula, el DAS28 resulta en un número entre 0 a 10, lo que indica la actividad actual de la enfermedad.

Según los últimos ensayos internacionales, actualmente se acepta que un

DAS28 >5.1 significa una alta actividad de AR,

DAS28 < 3.2 indica una baja actividad de la enfermedad.

DAS28 < a 2.6 es igual a remisión de la enfermedad

El **SDAI (clinical disease activity index)** , es un índice desarrollado para la valoración de la actividad de la artritis reactiva.

La ventaja de esta escala es que no necesita ninguna fórmula matemática compleja para su determinación. Se calcula mediante la suma del número de articulaciones dolorosas y tumefactas, con índices reducidos de 28 articulaciones, valoración de la actividad de pacientes y médicos (medidos de 0 a 10) y la concentración de PCR en mg/dl.

Actualmente, se habla de

Remisión de la enfermedad con un score menor o igual a 3,3,

Actividad baja con un score menor a 11,

Actividad moderada entre 11 a 26 y

Actividad alta mayor o igual a 26.

#### **Criterios de remisión de la AR según ACR:**

- Rigidez matinal ausente o no mayor a 15 minutos.
- Ausencia de cansancio.
- Ausencia de dolor articular en la anamnesis.
- Ausencia de dolor articular a la presión.
- Ausencia de tumefacción sinovial y tenosinovial.
- Eritrosedimentación normal.

La presencia de al menos cinco de estos criterios, durante 2 meses o más son suficientes para catalogar a un paciente en remisión completa de su enfermedad, siempre que no se encuentre alguna de las siguientes exclusiones: manifestaciones clínicas de vasculitis activa, pericarditis, pleuritis, miositis, pérdida de peso reciente sin causa o fiebre atribuida a la AR.

#### **Criterios de remisión ACR / EULAR 2011:**

Definición clínica en algún momento:

- Recuento de articulaciones dolorosas menor a 1
- Recuento de articulaciones inflamadas menor a 1
- PCR  $<0 = a$  1mg/ dl
- EVA menor a 1
- SDAI  $<0 = A$  3

El análisis de estos criterios tanto clínico como de laboratorios permite valorar la continuidad del tratamiento instituido o la necesidad de rotar o combinar, nuevos.

Metotrexate<sup>4</sup>:

Se administra en una sola dosis semanal, generalmente por vía oral.

Los primeros ensayos de AR en los que la dosis de MTX aumenta rápidamente a 20 mg / semana y en los que se continúa con el medicamento durante al menos tres meses, aproximadamente el 30 por ciento de los pacientes alcanzan un puntaje de actividad de la enfermedad 28 (DAS28) menor o igual a 3.2, consistente con baja actividad de la enfermedad, dentro de tres a seis meses.

Para los pacientes en los que 15 a 25 mg de MTX por vía oral una vez a la semana no son efectivos o se tolera mal debido a síntomas gastrointestinales, una prueba de administración subcutánea de MTX es una alternativa antes de cambiar a otro FARMACIO o agregar un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF).

#### **Efectos secundarios, monitoreo y otras consideraciones:**



El tratamiento con MTX requiere un monitoreo de la toxicidad de la médula ósea, el hígado y los pulmones.

Los pacientes que reciben MTX también deben recibir suplementos diarios con ácido fólico.

#### **MTX versus otros FARME:**

Los ensayos aleatorizados comparativos demostraron que el MTX tiene un inicio de acción más rápido, igual o mayor eficacia y tolerancia comparable a largo plazo comparado con otros FARME no biológico.

También se ha demostrado que MTX mejora la supervivencia (mortalidad cardiovascular y por todas las causas) en pacientes con AR en comparación con otros FARME no biológicos.

Tanto **leflunomida**, **sulfasalazina**, como **hidroxicloroquina** se han utilizado como alternativas al MTX debido a intolerancia o contraindicación de MTX al igual que anti TNF como Etanercept o Adalimumab). Tofacitinib y Baricitinib (este último no aprobado en los Estados Unidos).

Actualmente no hay estudios que avalen una droga en relación a otra en pacientes que por diversas razones no puedan recibir MTX como terapia de inicio.

La elección del agente se basa en gran medida a partir de comparaciones indirectas, requisitos de cobertura; comorbilidades, gravedad de la enfermedad, las preferencias del paciente y costos.

Debido al mayor costo de leflunomida y sus efectos secundarios, MTX se ha mantenido como el FARME inicial preferido.

Se ha demostrado que MTX es beneficioso tanto en pacientes con enfermedad de larga data como de reciente comienzo.

Los ensayos también han demostrado una eficacia superior al MTX en la AR temprana en relación a los inhibidores Janus quinasa Tofacitinib y Baricitinib.

#### **Leflunomida:**

**Eventos adversos:** náuseas, vómitos, diarrea, alopecia, hipertensión arterial, toxicidad hepática y mielosupresión.

Estos efectos pueden potenciarse con el consumo de alcohol y otros FARME, especialmente con el MTX.

En caso de evento serio se aconseja discontinuar LFN y realizar lavado con colestiramina o carbón activado.

Puede inducir o empeorar la enfermedad pulmonar intersticial (EPI).

Se considera teratogénica por lo que se recomienda el uso de anticoncepción segura en pacientes fértiles y ante el deseo el embarazo debe suspenderse LFN dos años antes de la concepción y realizar lavado con colestiramina y luego control de leflunomidemia.

#### **Contraindicaciones para el uso de LFN:**

- hipersensibilidad conocida a LFN
- inmunosupresión
- disfunción hepática severa,
- infecciones severas no controladas,
- embarazo y lactancia.

**Ajuste de la dosis según función renal:** no requiere ajuste específico.

La sulfasalazina tuvo una eficacia similar a la leflunomida en un solo ensayo aleatorizado, pero la persistencia en la terapia fue deficiente

## Hidroxicloroquina

**Eventos adversos:** náuseas, vómitos, cefaleas, irritabilidad.

Lo más relevante es la presencia de trastornos visuales reversibles como visión borrosa por cicloplegía y visión de halos alrededor de las luces. Retinopatía severa y atrofia macular (irreversibles) se observan con baja frecuencia (0.01%). Rush, fotosensibilidad.

### **Contraindicaciones para uso de antimaláricos:**

Retinopatía preexistente u otra enfermedad oftalmológica previa.

Los antimaláricos no tienen efectos sobre la fertilidad y pueden ser utilizados en el embarazo y la lactancia.

Monitoreo:

- Monitoreo basal: Hemograma y examen oftalmológico.
- Monitoreo de seguimiento: la toxicidad ocular se asocia al tiempo de uso (mayor luego de 6 años) y no a la dosis o edad, Nivel de evidencia III, por el momento se recomienda de no mediar contraindicaciones, control oftalmológico cada 12 meses (Nivel de evidencia Grado de Recomendación C) en caso contrario el mismo deberá efectuarse cada 6 meses. El control oftalmológico debe incluir fondo de ojo, test de visión de colores test de grilla de Amsler y/o campo visual computarizado.

- No requiere monitoreo estricto de laboratorio.

### **Ajuste de la dosis según función hepática:**

La FDA clasificó a los FARME según el riesgo en el embarazo, sin embargo en la práctica están vigentes las normas del consenso europeo, que permite el uso de Azatioprina, Sulfasalazina e Hidroxicloroquina, tanto metotrexato y leflunomida están contraindicados.

Por lo expuesto se prefiere **monoterapia inicial con MTX** ya que es adecuada en pacientes con AR temprana, moderada a severamente activa; aquellos con una respuesta inadecuada pueden ser identificados rápidamente y posteriormente tratados con terapia combinada antes del desarrollo de una lesión irreversible.

En el ensayo TEAR, tampoco hubo diferencias a los dos años en los resultados radiográficos entre los pacientes inicialmente asignados a MTX solamente y los asignados a la terapia combinada. Existen barreras reguladoras o de costos generalizados para el uso de terapias biológicas para el tratamiento inicial de FARME para la mayoría, incluso con AR severamente activa.

### Tratamiento sintomático

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y / o glucocorticoides actúan rápidamente para controlar la inflamación, pero no proporcionan un beneficio adecuado para el control a largo plazo de la enfermedad o la prevención de lesiones articulares en la mayoría de los pacientes. Además, el uso crónico de estos agentes, particularmente los glucocorticoides en dosis moderadas a altas, se asocia con un riesgo significativo de efectos adversos

Algunos pacientes requieren el uso continuo de dichos agentes a pesar de otras terapias, pero ni los AINEs ni los glucocorticoides deben considerarse como sustitutos de un tratamiento efectivo con FARME.

Los AINE deben usarse a dosis terapéuticas antiinflamatorias completas para la terapia inicial de pacientes con artritis reumatoide activa, a menos que estén contraindicados por enfermedad gastrointestinal o renal o insuficiencia cardíaca. Los AINEs también proporcionan un beneficio analgésico.

La dosis se ajusta al nivel tolerado óptimo y se continúa durante al menos dos semanas antes de cambiar de agente, porque el efecto analgésico y antiinflamatorio máximo generalmente se logra dentro de los 10 a 14 días, los glucocorticoides se deben reducir de forma tan rápida como se pueda y suspenderlos, si es posible, una vez que se logre el control de la enfermedad y se pueda mantener. En general, los efectos beneficiosos de la terapia con FARME permitirán la reducción y la interrupción de los glucocorticoides, un objetivo de la terapia con FARME exitosa, dentro de cuatro a seis meses.

La eficacia de los glucocorticoides en este contexto se ha demostrado en ensayos aleatorios y en una gran cantidad de estudios observacionales. Algunos estudios han utilizado glucocorticoides en dosis relativamente altas para la terapia inicial (prednisona 60 mg / día o equivalente). Sin embargo, las dosis más bajas suelen ser adecuadas cuando se combinan con FARME eficaces. (Ver "Uso de glucocorticoides en el tratamiento de la artritis reumatoide".)

Existen numerosos riesgos asociados con el uso de glucocorticoides, y se deben realizar controles en todos los pacientes que los reciben, con respecto a los riesgos de osteoporosis, diabetes y otros efectos adversos del hipercortisolismo.

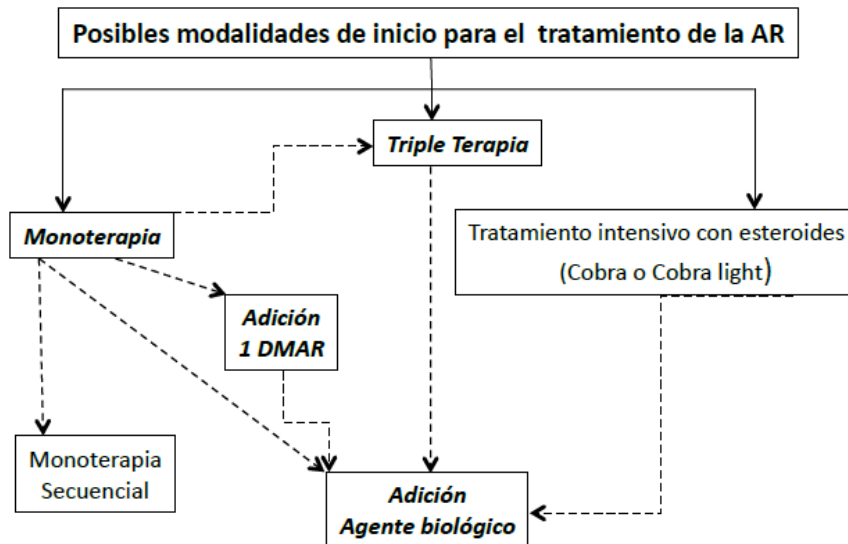
La AR a su vez, se considera un factor de riesgo independiente para la fractura osteoporótica, y se debe realizar una evaluación del riesgo de fractura para ayudar a guiar las decisiones de tratamiento, búsqueda de osteoporosis

Glucocorticoides intramusculares: en pacientes que deben evitar los glucocorticoides orales diarios o que requieren una respuesta antiinflamatoria extremadamente rápida, una alternativa a los glucocorticoides orales es una inyección intramuscular inicial única de una preparación de depósito de metilprednisolona (80 a 120 mg), administrada por inyección intramuscular profunda en El músculo glúteo.

Glucocorticoides intraarticulares: las inyecciones intraarticulares de glucocorticoides de acción prolongada (Ej. Hexacetonida de triamcinolona) se usan para reducir la sinovitis en articulaciones particulares que están más inflamadas que otras. En tales pacientes, puede ser difícil distinguir entre la inflamación articular activa debido a la AR sola y la causada por una infección. Por lo tanto, cuando está clínicamente indicado, se debe obtener líquido articular para excluir la infección.

Además de los medicamentos mencionados anteriormente, se puede indicar el paracetamol, para aliviar el dolor adicional si es necesario.

Evitamos el uso de opioides porque el dolor puede controlarse en la mayoría de los pacientes con artritis reumatoide (AR) mediante el uso efectivo de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), glucocorticoides y medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) que controlan el proceso de la enfermedad.



**Gráfico 2: Posibles estrategias terapéuticas para la AR.**

Las líneas completas señalan las modalidades de inicio y las cortadas las de seguimiento.

Las palabras en cursiva y negrita señalan las recomendadas para el uso en nuestro país.

### Resistencia al tratamiento inicial

La resistencia al tratamiento inicial con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) se define como el fracaso para lograr la remisión o la mejoría de la actividad de la enfermedad dentro de tres a seis meses, a pesar del uso de dosis máximas toleradas dentro del rango terapéutico habitual; así como la necesidad de dosis altas de glucocorticoides; o como brotes recurrentes de la enfermedad que requieren múltiples ciclos de glucocorticoides con dosis superiores a las aceptables para la terapia.

En pacientes con AR activa resistente a la terapia inicial después de tres a seis meses de tratamiento óptimo, se recomienda el tratamiento con un FARME diferente o adicional o con combinaciones para lograr el control de los signos y síntomas de la enfermedad, en lugar de continuar el régimen inicial (doble o tripe esquema).

La elección de combinaciones de medicamentos depende de la terapia previa, de la actividad de la enfermedad, de la preferencia del paciente y de costos para el acceso a los medicamentos. Si la terapia inicial fue con hidroxicloroquina (HCQ) o sulfasalazina (SSZ), se sugiere agregar metotrexato y tratar con una combinación de HCQ, SSZ y MTX, o cambiar a MTX, en lugar de cambiar a un anti (TNF). La elección de agregar o continuar HCQ y / o SSZ depende de la tolerancia del paciente a la terapia previa y la voluntad de tomar múltiples medicamentos.

### Cuando no se logran los objetivos:

En pacientes con respuestas parciales o poca mejoría, se propone continuar la terapia con MTX por más de tres meses antes de cambiar, particularmente en aquellos con niveles bajos o moderados de actividad de la enfermedad y con un deterioro funcional limitado

Los anti TNF disponibles, como Etanercept, Adalimumab, Infliximab, Golimumab y Certolizumab - pegol, son comparativamente efectivos.

- La indicación NO debe estar limitada solamente al paciente que tiene un DAS  $\geq 5,1$  debido a que existen pacientes con actividad persistente de la enfermedad que no alcanzan dicho valor. Grado de recomendación C.

- Teniendo en cuenta su elevado costo, los agentes biológicos deberán ser considerados como drogas de primera elección únicamente en aquellos pacientes que presenten contraindicación formal para los FARME convencionales.

- Los agentes anti-TNF pueden ser agregados o bien reemplazar al tratamiento con FARME preexistentes, recordando que la combinación de estos agentes biológicos con MTX aumenta la eficacia terapéutica (guía argentina).

- En pacientes en los que la combinación de MTX más un ANTI de TNF están contraindicados, se sugiere la combinación de MTX más Abatacept, Tocilizumab, Sarilumab, Tofacitinib o Baricitinib en lugar de monoterapia biológica u otra combinación de FARME con inhibidores de la Janus quinasa (JAK).

. Según lo expuesto, en estos casos la terapia dirigida al blanco es artesanal, no se recomienda ningún fármaco en particular, pero se adicionarán según grado de actividad con evaluación cada 1 a 3 meses.

#### Duración del tratamiento con FARME

En caso de lograr la remisión, podría intentarse disminuir la dosis gradualmente y hasta suspender la medicación. Se recomienda suspender una droga por vez, con descenso inicial de esteroides, seguidos de agentes biológicos y FARME. Esto debe ir acompañado de un monitoreo estricto de la actividad de la enfermedad, para detectar posibles recaídas. Nivel de Evidencia III, Grado de recomendación B.

Droga	Dosis recomendadas	Indicación
Metotrexato	Inicial: 10 a 20 mg/semana <sup>36-38</sup> Incrementos: 5 a 7.5mg/mes <sup>39</sup> Máximas: 30mg/semana o la máxima dosis tolerada <sup>39</sup>	DMAR de elección para iniciar el tratamiento de la AR y para combinar con otras drogas <sup>32-35</sup>
Sulfasalazina	Inicio: 500 mg/día <sup>4</sup> Incrementos: 500 mg/semana <sup>4</sup> Máximo de 5000 mg/día <sup>44</sup>	Monoterapia en pacientes con contraindicación o intolerancia a MTX o para la combinación de DMAR.
Leflunomida	Inicio y mantenimiento: 20 mg/d <sup>4</sup> Dosis de carga 100 mg/día por 3 días es opcional (poco utilizada) Posibilidad de usar 10mg/día en caso de intolerancia gastrointestinal <sup>82</sup>	Monoterapia en pacientes con contraindicación o intolerancia a MTX o para la combinación de DMAR.
Antimaláricos -Sulfato de Cloroquina -Sulfato de Hidroxicloroquina	200 mg diarios (hasta 5 mg /Kg /d) <sup>4</sup> 400 mg diarios (hasta 6.5 mg/Kg/d) <sup>4</sup>	Uso restringido a la combinación con MTX y SFZ, para la conformación de la triple terapia

Tabla 1. Dosis y posología de las DMAR utilizadas para el tratamiento de la AR en Argentina.

## #Drogas modificadoras de (DMAR) O FARME

Modalidades de inicio	
Monoterapia inicial	MTX usado en forma óptima, con dosis adecuadas e incrementos escalonados rápidos, según la actividad de la AR <sup>32, 33, 39</sup> . En caso de contraindicación o intolerancia a MTX, utilizar SFZ o LFN
Tratamiento combinado inicial	Doble terapia: MTX+SFZ, MTX+LFN <sup>83</sup> Triple Terapia <sup>†</sup> : MTX +SFZ +HXQ <sup>34, 83</sup>
Terapia combinado intensiva con esteroides	Cobra <sup>††</sup> : MTX +SFZ +60 mg MPD <sup>20, 25</sup> Cobra-Light <sup>†††</sup> : MTX+30 mg MPD <sup>24</sup>
Terapia combinado intensivo con Agentes Biológicos	MTX + Agente Biológico <sup>20</sup>
Modalidades de continuación en pacientes subrespondedores a MTX*	
Monoterapia secuencial	Rotación de MTX a SFZ o LFN <sup>20</sup>
Tratamiento aditivo o "STEP UP"	Agregado de SFZ <sup>20</sup> o LFN <sup>72, 73</sup> SFZ + HXQ <sup>20, 34, 37</sup> Agente biológico <sup>20, 37</sup>

**Tabla 2: Estrategias para el tratamiento de pacientes con AR**

Abreviaturas: MTX=metotrexato, SFZ=sulfazalacina, HXQ= hidroxicloroquina, MPD=metilprednisona

<sup>†</sup>Triple Terapia: pacientes reciben MTX, con escaladas hasta 17.5 o 20mg/semana o menores dosis si el paciente logra la remisión, combinado con 500mg hasta lograr 1 gr cada 12 hs/día a la semana 6+SFZ 2gr/día +HXQ 200mg cada 12 horas.

<sup>††</sup>COBRA: metilprednisona 60 mg/día, con descenso progresivo hasta 7.5 en 6 semanas, MTX 7.5/sem y SFZ 500 mg/día hasta 2 gr en 3 semanas.

<sup>†††</sup>COBRA-light: MTX, con una escalada hasta 25 mg/sem, comenzando con 30 mg/día de metilprednisona, disminuyendo progresivamente hasta 7.5 mg/día en 9 semanas.

\*Además de las modalidades que figuran en esta tabla, existe la posibilidad de rotar MTX la vía oral al a vía parenteral. Las modalidades de continuación son diferentes opciones disponibles, las

### Tofacitinib FARME sintético:

Es un inhibidor selectivo de Janus Kinasa 1 y 3, por bloqueo competitivo en el sitio de unión del ATP.

Indicaciones:

- Pacientes con AR activa, moderada a severa, que no han respondido a 1 ó más FARME (incluyendo MTX) o a agentes biológicos.
- La indicación NO debe estar limitada solamente al paciente activo que tiene un DAS28  $\geq$  5,1 debido a que existen pacientes con actividad persistente de la enfermedad que no alcanzan dicho valor.
- Se administra por vía oral, en dosis de 5 mg 2 veces al día y puede ser utilizado en combinación con MTX u otros FARME o bien como monoterapia.
- . No debe administrarse en combinación con agentes biológicos u otros inmunosupresores potentes (ej: ciclosporina)
- El tratamiento con Tofacitinib debe continuarse sólo si se logra una respuesta adecuada a los 6 meses de iniciado el tratamiento, considerando "respuesta adecuada" a una mejoría del DAS28  $\geq$  1,2 con respecto al basal.

- No debe ser utilizado en pacientes con infecciones agudas, crónicas activas, ni en pacientes con niveles bajos de hemoglobina (<9 grs %), neutrófilos menores a 1000/mm<sup>3</sup>, ni en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

### **Abatacept**

Proteína recombinante humana que bloquea la señal co-estimuladora del linfocito T.

- Está indicado en pacientes con AR activa que no han respondido a MTX, otro FARME o a agentes anti-TNF $\alpha$ .
- Se utiliza por administración EV en 30 minutos con dosis ajustables al peso corporal o por vía subcutánea una vez por semana; la asociación con MTX aumenta la respuesta clínica.
- Luego de una dosis de carga inicial cada 15 días el intervalo de administración es mensual.
- Abatacept no debe ser utilizado en pacientes con infecciones activas, en tratamiento concomitante con agentes anti-TNF $\alpha$  o en aquellos con antecedentes de hipersensibilidad a la droga.
- Se recomienda el uso cuidadoso y monitoreo estricto de pacientes con antecedentes de enfermedad.

No es recomendado su uso en combinación con otros agentes biológicos: Etanercept, Infliximab, Adalimumab - Nivel de evidencia I

No hay datos disponibles sobre su uso conjuntamente con rituximab

- A largo plazo (2 a 5 años) mantiene eficacia clínica, inhibición de progresión radiológica, con buen perfil de seguridad

Los eventos adversos más frecuentes son: cefalea, infecciones de vías respiratorias altas (principalmente nasofaringitis y neumonía), infección urinaria, dolor musculo esquelético, náuseas, vómitos y diarrea,

- Abatacept administrado por vía SC tiene la mismas indicaciones que por vía EV.

Un estudio sobre análisis de costominimización de abatacept subcutáneo en el tratamiento de la artritis reumatoide, comparo la eficacia de la administración SC vs EV de abatacept y vs otros de aplicación EV como Adalimumab, Certolizumab, Infliximab, Tozicilumab, Etanercept.

Se analizaron en relación a costos para un paciente promedio con seguimiento a 3 años, el estudio concluye que esta droga administrada por vía SC, genera ahorros considerables en relación a los comparables administrados por vía EV luego del fracaso del tratamiento con MTX.

- **Dosis:** 125 mg/semanal SC

### **ANTI TNF:**

-**Etanercept:** 50 mg una vez por semana. Vía subcutánea

-**Infliximab:** infusión endovenosa lenta, en dosis de 3mg/kg a 10mg/kg diluido en 500 ml de solución fisiológica, a pasar en dos horas. Se efectúa al inicio del tratamiento, luego en la semana 2<sup>o</sup> y 6<sup>o</sup> y posteriormente cada 8 semanas.

-**Adalimumab:** 40 mg por vía subcutánea cada dos semanas.

-**Certolizumab:** Dosis inicial: 400 mg en la semana 0, 2 y 4

Dosis de mantenimiento: 200 mg cada 2 semanas. Se puede considerar 400 mg cada 4 semanas vía subcutánea.

**-Golimumab:** 50 mg cada 4 semanas. Vía subcutánea.

#### *Eventos adversos y situaciones especiales en tratamiento con anti TNF*

**Infecciones:** Las infecciones asociadas al uso de terapia biológica son más frecuentes dentro del primer año de la enfermedad.

**Hepatitis B y C:** La presencia de hepatitis B o C no impide el uso de anti-TNF, sin embargo se recomienda realizar monitoreo de hepatitis presente o pasada y en caso de infección, medir carga viral. Debido a que el tratamiento con anti-TNF podría reactivar o agravar la enfermedad producida por virus de hepatitis B, se recomienda el uso concomitante de antiretrovirales.

Si bien el tratamiento profiláctico se realizó en varios ensayos con lamivudine, la resistencia a la misma en tratamientos crónicos es muy alta. Se recomienda iniciar profilaxis 2-4 sem previas al biológico con entecavir o tenofovir y continuar de 3-6 meses luego de la suspensión. En todos los casos se debe hacer el seguimiento estrecho con hepatólogos.

En caso de infección nueva por virus hepatitis B durante el tratamiento con anti-TNF, está indicado suspender dicho tratamiento y consultar con el hepatólogo para evaluar el mejor tratamiento.

El tratamiento con anti-TN parece ser seguro durante la infección con virus de hepatitis C por lo cual, los pacientes con hepatitis C no requieren tratamiento antiviral concomitante; sin embargo deben utilizarse con precaución y controles estrictos. Nivel de evidencia IV / V, Grado de recomendación C.

**HIV:** Se sugiere solicitar serología para HIV en todo paciente antes de iniciar tratamiento con terapia biológica y evaluar cuidadosamente su uso en combinación con el infectólogo y dependiendo de las necesidades estrictas del paciente. Nivel de evidencia V, Grado de recomendación C

**Tuberculosis (TBC):** La incidencia de reactivación de una tuberculosis latente es mayor en los primeros 12 meses de tratamiento con agentes biológicos, por lo que se debe estar particularmente alerta durante dicho período. Todo paciente que va a comenzar tratamiento debe ser evaluado a fin de detectar la existencia de TBC activa o latente mediante examen físico, interrogatorio, antecedentes personales, familiares y de posibles contactos con TBC. El tratamiento profiláctico con isoniacida se debe indicar en todos los pacientes que presenten alguna de las siguientes características:

-PPD  $\geq$ 5 mm

-Radiografía de tórax anormal compatible con TBC previa

-Historia previa de antecedentes y/o contacto con la enfermedad.

Ante el deseo de embarazo o embarazo en curso, se debe suspender el tratamiento con terapia biológica, ya que hasta la actualidad no hay suficiente información sobre la seguridad de los anti-TN durante el embarazo y la lactancia-Nivel de evidencia IV, Grado de recomendación C

**Vacunación:** Los pacientes con AR tienen indicación de vacunación contra influenza y neumococo por ser una enfermedad crónica. Estas vacunas resultaron ser seguras y eficaces en pacientes en tratamiento con anti-TNF, siendo las tasas de respuesta a las mismas comparables a las de controles, si bien los títulos de anticuerpos fueron menores. Nivel de evidencia II. Grado de recomendación B. Las vacunas a virus vivos atenuados están contraindicadas.

#### **Rituximab**



Es un anticuerpo monoclonal dirigido contra los linfocitos B CD20 positivos que depleciona linfocitos B periféricos a través de diferentes mecanismos como la citotoxicidad mediada por anticuerpos, dependiente de complemento y apoptosis, los linfocitos B se encuentran en la sinovial comprometida y actúan como células presentadoras de antígenos que inducen respuesta inflamatoria.

Indicaciones:

- Pacientes con AR activa e inadecuada respuesta a uno ó más agentes anti-TNF  $\alpha$ .
- Su eficacia aumenta en combinación con MTX aunque puede usarse como monoterapia
- Dos dosis de 1 gramo EV separadas por un intervalo de 15 días permiten obtener una respuesta clínica significativa (ACR 70)
- Los pacientes deber ser premedicados con metilprednisolona EV y eventualmente paracetamol y antihistamínicos por vía oral.
- La mayoría requieren reinfusión a las 24 semanas, sin embargo eso debe ser evaluado de acuerdo a la respuesta clínica.
- NO debe ser utilizado en pacientes con infecciones activas, hepatitis B y en aquellos con antecedentes de hipersensibilidad a la droga.

### **Antagonistas IL6**

Tocilizumab:

El Tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante dirigido contra el receptor humano de la interleukina 6 (IL-6).

Está indicado en combinación con MTX para el tratamiento de la AR activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a un tratamiento previo con uno o más drogas modificadoras de la enfermedad o con antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF). En estos pacientes TCZ puede ser administrado como monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con MTX es inadecuado.

La dosis recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal por infusión intravenosa, a pasar en una hora, siendo la dosis mínima para adultos de 480 mg y la máxima de 800mg mientras que los intervalos entre infusiones deben ser de 4 semanas.

Los eventos adversos más comunes incluyeron infecciones, elevación de enzimas hepáticas, cefaleas y reacciones durante la infusión. La perforación gastrointestinal ocurrió con una frecuencia de 0.18/100 pacientes-año, (12) y la misma sería inferior que la frecuencia de perforaciones gastrointestinales de pacientes tratados con corticoides (0.39/100 pacientes-año).

Se recomienda en los pacientes que reciban TCZ monitoreo clínico, de laboratorio y radiológico (para evaluar la progresión del daño).

No existen estudios sobre la administración de TCZ en pacientes embarazadas con AR, por lo tanto no se recomienda su utilización. Nivel de Evidencia V.

Sarilumab

Es un anticuerpo monoclonal que inhibe la IL6, se distingue del Tocilizumab, porque se administra únicamente por vía sc y cada 2 semanas, con una vida media y mayor afinidad por su receptores.

Ha demostrado alta eficacia ante el fallo al tratamiento con metotraxate y otros FARMES convencionales, fallo anti factor de necrosis tumoral y en intolerantes a MTX, siendo superior en estudios a Adalimumab.

La seguridad del fármaco es similar a la del otro inhibidor de la IL-6, el tocilizumab.

La dosis es de 200 mg subcutáneos cada 2 semanas, y puede reducirse a 150 mg/cada 2 semanas por seguridad.

Puede emplearse en monoterapia o combinado con fármacos anti-reumáticos modificadores de la enfermedad convencional sin diferencias en eficacia.

#### Situaciones Especiales

La enfermedad pulmonar intersticial difusa, es la manifestación pulmonar más frecuente de la AR. El riesgo de desarrollar esta complicación en pacientes con AR es mucho mayor que el de la población general (Hazard ratio 8,96; IC95%; 4,02 - 19,94), situándose su incidencia entre 4 y 4,5/1000 pacientes-año.

Además de ser frecuente, es la segunda causa de muerte en esta enfermedad por detrás de los eventos cardiovasculares, siendo responsable del 10-20% de los fallecimientos.

En pacientes con enfermedad Intersticial difusa y que requieran tratamiento biológico se recomienda como opción más segura indicar Abatacept (Recomendación grado C y D) como alternativa Rituximab con nivel de evidencia C y D.

En pacientes con AR y cáncer no hay evidencias para recomendar ningún agente biológico, se recomienda la valoración interdisciplinaria.

En los que han sufrido infecciones graves durante el tratamiento biológico se prefiere de los anti TNF, Etanercept y en caso de requerir un agente biológico, Abatacept (Recomendacion D).

## 2) Gestión y Auditoría Médica de la Población bajo cobertura:

---

### Costos en Salud.

Como ya fue referido la AR, es una enfermedad que por sus características aumenta los costos en salud.

Estos pueden ser:

**Directos:** Médicos tratamientos, medicación, internaciones.

**Indirectos:** Pérdida de productividad.

**Intangibles** relacionados con el dolor, el sufrimiento, las reacciones adversas a fármacos **Futuros** que se relacionan con discapacidad (AVAD); años de vida vividos con discapacidad y años perdidos por muerte prematura como también por aumento de expectativa de vida por ejemplo, el desarrollo de nuevas tecnologías y medicamentos (EVAD) esperanza de vida ajustada por Salud (indicador con connotación positiva) ambos de utilidad para la toma de decisiones relacionados con la carga de enfermedad.

Los costos en Salud también se dividen en **variables**, que son los que asume el Financiador, a diferencia de los costos **fijos** que son en su mayoría del Prestador (de estructura sueldos, amortización de aparatología, etc).

Del total de los costos del Financiador el 80% son variables, correspondiendo la mitad a prestaciones ambulatorias. De estos 17% son medicamentos, más prestaciones de Plan Médico Obligatorio (PMO) salud mental, odontología, kinesiología, internación domiciliaria, diálisis, etc. El resto aproximadamente 40% se reparten en patologías de alto costo y baja incidencia e internación. El 20% son costos Fijos.

Más del 75% de los gastos médicos para el Financiador Empresas de medicina prepaga se relacionan con las enfermedades crónicas, siendo las reumatológicas un grupo de enfermedades a considerar por su potencial evolución a discapacidad. En la actualidad en una EMP para que la patología catastrófica de unos sea, absorbidos por otros se requieren aproximadamente una cápita mínima de 200,000 afiliados (Difusión de costos de prestaciones).

### Análisis Costo efectividad:

El análisis de costo-efectividad (ACE) es una herramienta que permite abordar los temas relacionados con la eficiencia en la asignación de recursos en salud, tanto a nivel estatal como en Financiadores. Es un método que compara los costos relativos, así como los beneficios a la salud de las diferentes intervenciones.

La información que brinda se usa para facilitar diversas decisiones políticas. Por ejemplo, se ha empleado para decidir qué medicamentos se deben reembolsar con fondos públicos en Australia y en varios países europeos. (PAHO / OMS)

### Eficacia, Efectividad, Eficiencia

**Eficacia** es la medida del resultado obtenido por una intervención en un problema de salud concreto en condiciones ideales de actuación al compararse con otras alternativas. La eficacia **mide la capacidad potencial** de una intervención sanitaria para conseguir un resultado positivo sobre un estado de salud.

La **efectividad** es la medida del resultado obtenido por una intervención en un problema de salud concreto, **pero ya no en condiciones** experimentales e ideales, sino en condiciones habituales al compararse con otras alternativas generalmente más utilizadas en la práctica clínica. La efectividad **mide la capacidad real** de la intervención sanitaria para obtener un resultado positivo en el estado de salud de una población.

La **eficiencia** es el resultado obtenido por una intervención en un problema de salud concreto, pero relacionado con un consumo determinado de recursos (costos), es decir, **mide la razón existente entre la efectividad y el costo**. De aquí surge un concepto clave, como es el de “costo de oportunidad”.

## Tipos de Análisis de COSTOS en Salud / NICE

- 1) Costo Minimización
- 2) Costo Beneficio
- 3) Costo Efectividad
- 4) Costo Utilidad

### 1) Costo Minimización

Compara costos de dos o más alternativas terapéuticas bajo el supuesto que los beneficios son iguales. Como el uso de medicamentos genéricos o internación nosocomial vs la domiciliaria para una misma patología.

### 2) Costo Beneficio

Los análisis de este tipo requieren que la intervención o prestación a evaluar sean expresadas en **términos monetarios**. Tanto los costos (directos e indirectos) como los beneficios pueden medirse en **unidades monetarias**.

De esta manera si el costo y beneficio están expresados en una misma unidad facilita el análisis no solo en el ámbito de la salud, sino también para la producción y análisis de programas de impacto social.

Los beneficios típicamente incluyen la reducción en los costos futuros de la atención sanitaria y mayores ganancias debido a la mejor salud de aquellos que reciben la atención.

En términos generales existen tres métodos para asignar un valor monetario a beneficios en salud:

- **Capital humano** (capacidad productiva que se mide por los ingresos económicos asociados a dicha productividad)
- **Preferencias reveladas** (discernir la mejor opción posible sobre la base del comportamiento del consumidor)
- **Disposición de pago o valoraciones de contingencia**. Los individuos deben responder cuanto están dispuestos a gastar para obtener un beneficio en salud o evitar los costos de una determinada enfermedad.

El análisis de costo beneficio puede comprenderse como el rendimiento de una inversión.

Los resultados se pueden expresar como un cociente entre los beneficios y los costos o preferentemente como el criterio de beneficio neto (diferencia entre los beneficios y los costos). Esto facilita enormemente las reglas de decisión en este tipo de estudios, puesto que cuando los beneficios de un programa superen a los costos, es decir, cuando el valor

neto sea positivo, se justificaría su elección, por el contrario, ante un valor neto negativo sería preferible una utilización alternativa de los fondos.

### 3) Costo Efectividad

Se trata de la técnica de evaluación económica más usada para la comparación de estrategias terapéuticas alternativas y la consecuente toma de decisiones.

En los análisis de costo-efectividad (ACE) los beneficios de las estrategias a evaluar no son equivalentes y son medidos en **unidades naturales** o de éxitos

Se evalúan los beneficios relacionados con morbilidad, mortalidad o calidad de vida.

Dentro de las unidades más frecuentemente utilizadas están:

**- las muertes evitadas, - los años de vida ganados, - cambios en escalas de dolor, - cambios en escalas de calidad de vida relacionada con la salud.**

Los ACE tienen como limitación que evalúan sólo una dimensión de los beneficios. Esto no sólo dificulta el proceso de elección de los resultados a evaluar, ya que se debe tratar de elegir al más representativo de la intervención, sino que además limita las posibilidades de comparación entre distintas intervenciones.

Es necesario definir EFECTIVIDAD para aplicarle un valor monetario para ello. Se determina de forma numérica cuál es la relación entre los costos de una intervención dada y las consecuencias de esta.

Este valor relativo de la intervención se expresa habitualmente como el cociente que se obtiene al dividir el costo neto de la intervención por su beneficio neto o efectividad, denominado como “costo-efectividad medio” (CEM).

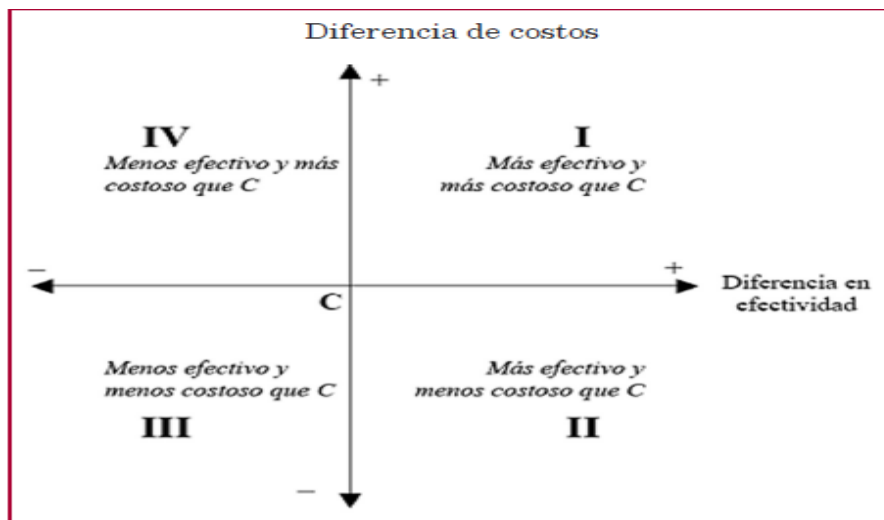
El análisis costo-efectividad utiliza también otro indicador numérico conocido como “costo-efectividad incremental” (CEI), mediante el cual los costos y efectos de una intervención se comparan con los costos y efectos de otra intervención para cualquier problema de salud cuyos resultados se expresen en las mismas unidades.

Si bien el uso del CEM es correcto, es menos informativo que el CEI, puesto que este último nos indica cuál es el costo extra por unidad de beneficio adicional conseguido con una opción respecto a la otra. La fórmula del costo-efectividad incremental es la siguiente:

$$CEI = \frac{Ca - Cb}{Ea - Eb}$$

Se puede ver un análisis de costo-efectividad en este plano de ejes conocido como “plano costo-efectividad”. En dicho gráfico, el eje horizontal representa la diferencia en efectividad entre la intervención de interés y la alternativa relevante o de referencia; el eje vertical representa la diferencia en costos (Figura).

El análisis ACE es la forma de evaluación económica más frecuentemente utilizada en el sector sanitario.



**Fig. 1.** Análisis Costo-efectividad. Posición II. Más efectivo y menos costoso.

4) **Costo utilidad:**

El análisis de costo-utilidad (ACU) a diferencia del anterior es multidimensional ya que considera como beneficio una unidad común que considera tanto **la calidad de vida** como **la cantidad o largo de la vida** obtenida como consecuencia de una intervención.

Esta característica permite comparar entre si, distintas intervenciones para distintos problemas de salud.

Las unidades más conocidas y utilizadas para medir beneficios en los ACU son los - **años de vida ajustados por calidad (AVACs o QALYs)**, - **años de vida ajustados por discapacidad (DALYs)**, - **años saludables equivalentes (HYE)**

La idea del AVAC es integrar la mortalidad (supervivencia) y la morbilidad (calidad de vida) en un solo índice que mida la salud en términos de años de vida en buena salud. Este método sirve para ajustar los recursos sanitarios a favor de aquellos protocolos que proporcionen más AVAC por unidad monetaria de gasto. El AVAC es una medida de salud que recoge las ganancias en la reducción de la mortalidad (ganancias en cantidad de vida) y ganancias en la reducción de la morbilidad (mejoras en la calidad de vida).

QALY o AVAC es una medida de salud basada en varios supuestos:

1. La salud se puede reducir a dos componentes que son la calidad (Q) y la cantidad de vida (Y).
2. Cualquier estado de salud se puede representar mediante una combinación de cantidad y calidad de vida, esto es, mediante un par (Q,Y).
3. Los pacientes prefieren, en ocasiones, vivir menos años pero en mejor calidad de vida
4. La salud de una persona puede medirse como la suma de la calidad de vida durante los años que dura su vida.

La elección de los tratamientos que requiera un paciente con diagnóstico de AR, dependerá de las características individuales, comorbilidades, tolerancia y contraindicaciones que requieren de un conocimiento actualizado de la evidencia científica disponible, sumado al análisis de costos lo que permite el tratamientos más efectivo y de menor costo, que mejore la calidad de vida y retrase la evolución de la enfermedad a

discapacidad, jerarquizando aquellos medicamentos pasibles de reintegro por SUR, en casos que corresponda.

## SUR: Sistema Único de Reintegro (ex APE):

El Sistema único de reintegros surge a partir del desarrollo de nuevas tecnologías, tratamientos, medicamentos de altos costos de cobertura obligatoria como por ejemplo trasplantes, prótesis, medicamentos biológicos, oncológicos etc.

Se recupera un monto establecido para los mismos que constituyen costos elevados, tanto para las Obras Sociales, como para las Empresas de Medicina Prepagas, (recuperan a partir de afiliados indirectos que derivan aportes de Obras Sociales Nacionales a través del Fondo Solidario de Redistribución).

Este sistema permite recuperar una parte de la erogación que de otras formas es difícil de solventar.

El fondo Solidario de Redistribución se constituye a partir de la retención del 10 al 20% de las OS Nacionales (% retenido a cada trabajador y su empleador, 3 y 6 % de sueldo bruto respectivamente, para reintegro de las prestaciones de alto costo y baja incidencia, al igual que se destina para Programas de Ministerio de Salud.

El análisis de los expedientes presentados y el fondo solidario de redistribución están a cargo de la Superintendencia de Servicios de Salud desde el año 2012 cuando absorbe al APE, unificándose en la legislación **resolución 46/2017**.

### **Aspectos administrativos a considerar en el - REINTEGRO DE MEDICAMENTOS Resolución 46/2017**

Los Agentes del Sistema Nacional del Seguro de Salud

Requisitos:

Se tomará como año calendario el comprendido entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de cada año.

Las solicitudes podrán ser presentadas por TRIMESTRE o SEMESTRE.

CALENDARIO VENCIDO de tratamiento.

Para la presentación de las solicitudes de reintegros de medicamentos :

- Resumen de Historia Clínica (fotocopia) firmada y sellada por el médico tratante y por el Auditor Médico del Agente del Seguro de Salud, que contenga los siguientes datos:
  - a - Datos del Beneficiario: Nombre y Apellido, N° de beneficiario, número de documento, edad, sexo.
  - b - Diagnóstico.
  - c - Antecedentes personales y de la enfermedad, complicaciones y/o comorbilidades.
  - d - Detalle del tratamiento indicado.
  - e - Fundamentación médica del uso de la medicación específica sobre la cual se solicita el

reintegro, con detalle de dosis diaria y mensual requerida.

f - Tiempo de tratamiento previsto.

g- Fecha del resumen

- Fotocopia de la Receta Médica original de la medicación para la cual se solicita reintegro, firmada y sellada por médico especialista afín a la patología, con lugar de emisión y fecha, con firma y sello del Auditor Médico del Agente del Seguro de Salud.

- La Receta Médica original quedará en el Legajo Original del Agente del Seguro y será puesta a disposición de la Superintendencia de Servicios de Salud cuando ésta lo requiera en sus procesos de auditoría. La prescripción médica podrá incluir más de un mes de tratamiento, mientras el médico tratante especifique en la misma el periodo prescripto.

- Fotocopia de los Estudios complementarios que avalen el diagnóstico con firma y sello del profesional interviniente y del Auditor Médico del Agente del Seguro de Salud

- Fotocopia del Consentimiento Informado, firmado por médico que indica el tratamiento y el paciente o su representante con firma del Auditor Médico.

### **TRAZABILIDAD DE MEDICAMENTOS**

El Agente del Seguro de Salud deberá dar cumplimiento a la normativa vigente en materia de trazabilidad procediendo a verificar la trazabilidad de los medicamentos dispensados a su población beneficiaria, según Res 362/12-SSSALUD o la que en el futuro la reemplace.

El medicamento por el que se solicita el reintegro, deberá reflejarse fehacientemente con su código unívoco (GTIN Seriado) en la facturación dirigida a la Obra Social (Factura, detalle de factura y/o Remito),

El Agente de Seguro de Salud debe verificar que el GTIN Seriado facturado sea un código válido generado por-el Laboratorio y asegurar que ese medicamento haya sido dispensado por una Farmacia o Establecimiento asistencial habilitado.

La SUPERINTENDENCIA DE SERVICIOS DE SALUD procederá a efectuar la consulta web con la ANMAT. Los datos obtenidos, deberán coincidir con la documentación de facturación presentada.

En forma transitoria y hasta tanto la totalidad de las dispensas efectuadas por Farmacias y Establecimientos Asistenciales se informen al ANMAT, el Agente del Seguro de Salud deberá presentar la siguiente documentación:

- Documentación que permita verificar la trazabilidad del medicamento (con identificación por GTIN y N° de serie) en su envío hasta el último punto de la cadena de comercialización que hubiere alcanzado (remito de envío de la Droguería a la farmacia que dispensa con registro de GLN, según requerimientos detallados en punto 3.4.2.2 del presente Anexo II).

Comprobante de dispensa o administración del medicamento emitido por la farmacia o establecimiento asistencial que permita verificar el registro de la dispensa del medicamento al beneficiario.

El comprobante deberá contener fecha de dispensa, nombre del Agente del Seguro de Salud, CUIT y Razón Social de la Farmacia o Establecimiento Asistencial, domicilio de



entrega, Número de GLN (Global Location Number) de la Farmacia o CUFE (Código de Ubicación Física del Establecimiento), beneficiario identificado con Nombre y Apellido y CUIL y detalle de los medicamentos entregados: marca, presentación, GTI N y N° de Serie.

Deberá estar firmado y sellado por el Profesional Farmacéutico que dispensa. Ambos comprobantes mencionados pueden resumirse en el REMITO de envío de la Droguería a la Farmacia o Establecimiento Asistencial siempre y cuando contenga la firma del Profesional Farmacéutico que dispense y se consigne la fecha de dispensa.

La documentación mencionada debe estar firmada y sellada por el Auditor Médico del Agente del Sistema del Seguro de Salud.

La farmacia dispensadora o establecimiento asistencial que administre al paciente el medicamento, se hallará dentro de la jurisdicción donde resida el beneficiario en forma temporal o permanente.

Resolución **972/2019**: Reintegros por Artritis Reumatoide: 31 de julio 2019

ANEXO I: Protocolo de Recupero desarrolla los criterios para acceder al diagnóstico de la enfermedad (ACR/ EULAR) y tratamientos disponibles según lo expuesto en la primera parte de la revisión

ANEXO Fundamento Terapéutico, donde se detallan los requisitos terapéuticos para cada droga

#### **Fundamento terapéutico**

##### **Droga: Abatacept**

Pacientes adultos, artritis reumatoide **activa moderada a grave, en combinación con metotrexato**, que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), los cuales pueden incluir también uno o más tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF: infliximab, etanercept, adalimumab).

##### **Droga: Adalimumab**

**Como monoterapia o en combinación con metotrexato** en pacientes adultos con **enfermedad activa, moderada o severa**, cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), incluido el metotrexato, ha sido inadecuada

##### **Droga: Baricitinib**

Tratamiento artritis reumatoidea **activa, moderada o severa**, en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs), **en monoterapia o asociado a metotrexate**.

##### **Droga: Certolizumab Pegol**

Pacientes adultos para el tratamiento de artritis reumatoide **activa, moderada o grave**, que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME).

**Droga: Etanercept**

Como **monoterapia o en combinación con metotrexato** en pacientes adultos con enfermedad **activa, moderada o severa**, cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), incluido el metotrexato, ha sido inadecuada.

**Droga: Golimumab**

Pacientes adultos para el tratamiento de artritis reumatoide **activa, moderada o severa**, que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME).

**Droga: Infliximab**

1) En combinación con metotrexato en pacientes adultos con enfermedad activa, cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), incluido el metotrexato, ha sido inadecuada

2) Pacientes adultos con enfermedad grave, activa y progresiva no tratados previamente con metotrexato u otros fármacos modificadores de la enfermedad, también en combinación con metotrexato.

**Droga: Rituximab**

En combinación con metotrexato, está indicado en pacientes adultos para el tratamiento de artritis reumatoide activa grave que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), los cuales pueden incluir también uno o más tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF: infliximab, etanercept, adalimumab).

**Droga: Sarilumab**

Tratamiento artritis reumatoidea activa de moderada a severa, en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs), en monoterapia o asociado a metotrexato.

**Droga: Tocilizumab**

Pacientes adultos para el tratamiento de artritis reumatoide activa moderada o severa, que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), los cuales pueden incluir también uno o más tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF: infliximab, etanercept, adalimumab) en combinación con metotrexato o en monoterapia cuando el uso de metotrexato no sea posible.

**Droga: Tofacitinib**

Pacientes adultos para el tratamiento de artritis reumatoide activa grave que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME). Puede utilizarse en monoterapia o asociado a metotrexate, no pudiendo administrarse en forma conjunta con fármacos biológicos o inmunosupresores potentes.

Fundamentación para todas las drogas:  
Documentación médica específica:

\*Historia clínica con detalle del cuadro Clínico y estudios efectuados que fundamenten el diagnóstico de certeza.

\*Laboratorio inmunológico.

\*Tratamientos previos efectuados detallando drogas/tiempo/dosis y asociaciones utilizadas.

\*Para la solicitud de reintegro de cualquiera de los agentes biológicos en el contexto de las patologías de estirpe autoinmune señaladas, siempre se deberá demostrar el fracaso en la respuesta a terapias previas con otras drogas.

\*Deberá presentarse la fundamentación médica correspondiente del medicamento sobre el cual se solicita el reintegro, con detalle de dosis utilizada/tiempo y respuesta, firmada y sellada por el médico especialista y el Auditor Médico del Agente del Seguro de Salud.

\*Consentimiento informado

**ANEXO III:** Establece el monto máximo a recuperar mensualmente, comprende cualquiera de las drogas que figuran en el anexo 2. \$ 30,000.

**ANEXO IV:** FICHA de pacientes con AR.

En la que consta:

Fecha de diagnóstico.

Tratamiento específico recibido.

Fecha de inicio y de suspensión de fármacos convencionales, metotrexato, sulfadiacina, Hidroxicloroquina

Igual especificaciones para el resto de los medicamentos tanto FARME sintéticos específicos, como biológicos ya detallados previamente.

Debe constar la referencia de los criterios de actividad, requisito para el cambio de medicación

DAS 28 PCR (proteína C reactiva)

DAS 28 Utilizando ERS (velocidad de eritrosedimentacion ) <2,6 SI/ NO

### 3) Conclusiones:

---

- ✓ **La Artritis Reumatoidea es una enfermedad crónica con potencial evolución a la discapacidad**, su diagnóstico temprano a partir de los criterios, tanto clínicos como de laboratorios, dentro de la “ventana de oportunidad” que es de 3 meses, es vital para evitar el daño irreversible a nivel articular, siendo el tiempo recomendado para iniciar tratamiento específico con FARMES.
- ✓ **Salvo contraindicaciones, o intolerancia, el fármaco de elección es el Metotrexate** juntos con adyuvantes antiinflamatorios AINES y glucocorticoides. El metotrexate demostró ser efectivo tanto en AR leve moderada como severa.
- ✓ **En caso de fallo terapéutico**, medido por persistencia de la actividad de la enfermedad (DAS 28) dentro de los 3 a 6 meses, se sugiere sumar nuevos FARMES sintéticos (doble o triple terapia) antes de incorporar fármacos Biológicos como anti TNF, en forma indistinta, dependiendo de las indicaciones, comorbilidades y contraindicaciones, ya que ninguno probó ser más eficaz que otro.
- ✓ **La valoración del uso de medicación Biológica** como anti TNF, abatacept, inhibidores de IL6 y anti CD20 se evaluará según respuesta clínica frente al fallo del uso de los otros medicamentos o persistencia de actividad, pueden igual indicarse como monoterapia o en asociación según indicaciones, incluso en casos en que el DAS28 NO SEA MAYOR DE 5, pero rara vez son de primera elección. Su uso además se valorará en relación al análisis de costos y requisitos para recuperó SUR en caso de OS y Empresas de Medicina Prepagas, según corresponda.
- ✓ **El análisis de Costos, (costo minimización, costo beneficio, costo efectividad y Costo utilidad)** constituye una estrategia necesaria sumada a la evidencia científica para la toma de decisiones en Salud. Teniendo como objetivo sumar a la indicación médica, la evaluación de aquella medicación que además de ser la más efectiva en las comparaciones por estudio, sea la menos costosa para el tercer pagador, que además, brinde resultados adecuados para mejorar la calidad de vida del paciente y evitar la progresión a discapacidad, situación que constituye la principal carga de enfermedad medida por AVAD.
- ✓ **En la toma de decisiones de las OS y Financiadores** se dará prioridad en caso de que el fármaco se encuentre indicado por la evidencia científica y cumpla además con los requisitos para su utilización, a las diferentes drogas descritas pasibles de recuperó por Sistema único de reintegros, para afiliados indirectos que deriven aportes de OS Nacionales, lo que permite recuperar un monto mensual de la erogación.
- ✓ **Para Financiadores pequeños** en los que la difusión del costo de las prestaciones no es posible por su cantidad de afiliados, es vital el rol de la Auditoria tanto medica como administrativa para el análisis y sugerencias de tratamientos, ya que el 75% del gasto es secundario a enfermedades crónicas

sumado a la incorporación creciente de tecnologías y medicamentos de alto costo, de cobertura obligatoria por PMO, que a su vez requerirán cobertura al 100% en caso de evolución a discapacidad, lo que redundará en mayor carga de enfermedad con eventuales repercusiones económicas y financieras

- ✓ **Además es necesario contar con Guías actualizadas entre el Financiador y el Prestador**, que permitan consensuar los diferentes tratamientos a indicar según la evidencia y las condiciones del paciente. Lo que posibilita que el paciente/ beneficiario/ afiliado reciba tanto de su médico en el consultorio como de su cobertura la misma respuesta. En la práctica considerando la asimetría en la información, siendo el médico el que decide, el paciente el que acepta el tratamiento indicado y el Financiador o tercer pagador, el que asume los costos en esta relación; la posibilidad de consensuar indicaciones redundará en mejoras en la calidad de atención del paciente.

## Referencias:

---

- 1) Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, ( 2012) Guía de Práctica Clínica: Nuevos criterios para el diagnóstico temprano de la artritis reumatoide Revista EVIDENCIA - Actualización en la Práctica Ambulatoria - Abril/Junio 2012
- 2) Larry W Moreland, D Amy Canella, MD (2019). General principles of management of rheumatoid arthritis in adults Editor James Dell, MD update.
- 3) James R O'Dell (2019).Treatment of rheumatoid, arthritis in adults resistant to initial conventional nonbiologic DMARD MD.; uptodate
- 4) Stanley Cohen, MD Ted R Mikuls, MD (2019). Initial treatment of rheumatoid arthritis in adults MSPH Section Editor James R O'Dell, MD Deputy. Editor Paul L Romain, MD uptodate.
- 5) Stanley Cohen, MD. Treatment of rheumatoid arthritis in adults resistant to initial conventional nonbiologic DMARD therapy (2019) Uptodate
- 6) Dr. Citera G; Realidad de la Artritis Reumatoidea en Argentina, Dr. Casado G., *Antiinflamatorios No Esteroides*; Dra. Espósito. M.; *Drogas Modificadoras de la Artritis Reumatoide*, Dra. Marengo M F, Dra. Correa M; *Agentes Biológicos Anti-Factor de Necrosis Tumoral Alfa*. Dra. D'Orazio, A y Dra. Lencina. , *Rituximab.*. Dra Bellomio. V. (*Abatacept*. Dra. Molina M.J *Tocilizumab.*, *Actualización de las Guías prácticas en el tratamiento de la Artritis Reumatoides. Grupo de Estudio de Artritis Reumatoide. Sociedad Argentina de Reumatología. (2013)*
- 7) Dr. Criado A. Jefe de Servicio Reumatología. Hospital Universitario La Paz, Madrid. PDíaz del Campo Fontecha. P Socióloga. Unidad de Investigación, Guía Practica para el manejo de pacientes con Artritis reumatoide. Sociedad Española de Reumatología. (2018) Madrid
- 8) Scali J. Autoinmunidad (2016) – Artritis reumatoidea: complejidad clínica y terapéutica Área: Enfermedades Autoinmunes Sistémicas -Buenos Aires – Vol 1 – Núm 1 –
- 9) Hernández Cruz B. Eficacia de Sarilumab en Artritis Reumatoidea Eficacia de sarilumab en la artritis reumatoide (2018) Sociedad Española de Reumatología
- 10) J. Cabo. V. Cabo, M. Belmont, J. Herreros, J. Trainini Medicina basada en la eficiencia (costo-efectividad y costo-utilidad) como refuerzo de la Medicina basada en la evidencia

Medicine based on Efficiency-Based Medicine (Cost-Effectiveness and Cost-Utility)  
Supporting Evidence-Based Medicine Revista Arg, de Cardiología (2018);

- 11) Corazza S . Evaluacion de Tecnologias Sanitarias NICE- National Institute for health and care excellence
- 12) Dr Barreiro. Gestión de Costos en Salud. Curso Auditoria médica Hoy. Director Dr. Agustin Orlando. Monografía (2019.)
- 13) Dr. Orlando A. Rol de la Auditoría médica en Los convenios y la gestión en el Mercado de la Salud.. Tomo I Gestión y Convenios. Curso de Auditoria Medica hoy (2019)
- 14) Dr. Orlando. A. Empresas de Medicina Prepaga. Auditoria Médica – Administrativa. Tomo II Cap. 1 Curso Auditoria Médica Hoy. (2019)
- 15) Dr. Orlando. A. Superintendencia de Servicios de Salud., Sistema Único de Reintegros (SUR). TOMO III Cap. 7. Curso Auditoría Médica Hoy, (2019)
- 16) Dr. Orlando A. Auditoría Medico Administrativa del Financiador; TOMO III Cap. 1. Curso Auditoria Medica Hoy (2019)
- 17) Infoleg Resolucion 46/2017 Recupero SUR y anexos, Resol 972/2019 Reintegros para AR anexos I, II, III Y IV.
- 18) Robinson R. Cost-utility analysis. BMJ. 1993; 307:859-62.
- 19) Ariza R, van Walsem A, Canal C, et al. Cost-minimization analysis of subcutaneous abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis in Spain. Farm Hosp. 2014; 38:257-65
- 20) Eisenberg JM. Clinical economics: A guide to the economic analysis of clinical practices. JAMA. 1989; 262:2879-86.
- 21) Murray CJL LA. The Global Burden of Disease. Harvard University Press-World Health Organization, 1996.
- 22) Pereira J CJ, Álvarez E, Génova R. La medida de los problemas de salud en el ámbito Internacional: los estudios de carga de enfermedad. Rev. Admin Sanitaria 2001; V(19): 441-66.

- 23) Doubilet P, Weinstein MC, McNeil BJ. Use and misuse of the term "cost effective" in medicine. *N Engl J Med* 1986; 314:253.
- 24) Detsky AS, Naglie IG. A clinician's guide to cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 1990; 113:147.
- 25) American College of Physicians. Information on cost-effectiveness: an essential product of a national comparative effectiveness program. *Ann Intern Med* 2008; 148:956.