



UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA

**Análisis de costo-efectividad del  
abordaje clínico en fase temprana  
*versus* fase establecida en una cohorte  
de pacientes con artritis reumatoide de  
una Institución Prestadora de Servicios  
de Salud de cuarto nivel en Colombia**

**Carolina Sarmiento Peña**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia  
Bogotá, Colombia  
2021



# **Análisis de costo-efectividad del abordaje clínico en fase temprana versus fase establecida en una cohorte de pacientes con artritis reumatoide de una Institución Prestadora de Servicios de Salud de cuarto nivel en Colombia**

**Carolina Sarmiento Peña**

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:

**Magister en Farmacología**

Director:

PhD, MSc, QF Jorge Augusto Díaz Rojas

Codirector:

MD, MSc, Gerardo Quintana López

Línea de Investigación:

Farmacoeconomía

Grupos de Investigación:

REUMAVANCE; GETS

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia

Bogotá, Colombia

2021



A los pacientes con Artritis  
Reumatoide



# Declaración de obra original

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.



---

Nombre: Carolina Sarmiento Peña

Fecha: 17/01/2021





# Agradecimientos

A los pacientes con Artritis Reumatoide deseándoles una pronta recuperación, sin ellos y ellas no hubiera sido posible esta investigación.

A la Universidad Nacional de Colombia por la formación y beca de posgrado otorgada.

Al Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá y colaboradores, en especial, a la Clínica de Artritis por brindarme la información necesaria para esta investigación.

Al director de tesis, PhD, MSc, QF Jorge Augusto Díaz Rojas y al codirector de tesis: MD, MSc, Gerardo Quintana López por su tiempo, experiencia y enseñanzas brindadas.

Al grupo de investigación Reumavance y al Grupo de Evaluación de Tecnologías y Políticas de Salud de la Universidad Nacional de Colombia por ser semilleros de conocimiento para el mundo.

A los compañeros y profesores del seminario de Farmacoeconomía del Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia por sus contribuciones y enseñanzas.

A los Grupos de Estudio Autónomo de la Universidad Nacional de Colombia por su apoyo constante a lo largo de esta investigación.

A los jurados de este trabajo por su tiempo y dedicación para evaluar este trabajo.

A Dios por estar en este proceso de formación.

A mi familia por su compañía.

A mí misma por disponerme a alcanzar mis sueños y descubrir mis talentos.



# Resumen

## **Análisis de costo-efectividad del abordaje clínico en fase temprana versus fase establecida en una cohorte de pacientes con artritis reumatoide de una Institución Prestadora de Servicios de Salud de cuarto nivel en Colombia**

**Objetivo:** Determinar y analizar la costo-efectividad del abordaje clínico de la artritis reumatoide en una cohorte de pacientes en fase temprana *versus* una cohorte de pacientes en fase establecida de una Institución Prestadora de Servicios de Salud de cuarto nivel en Colombia, desde la perspectiva del tercer pagador, en un horizonte temporal de 6 meses.

**Metodología:** Se realizó una evaluación económica de costo efectividad del abordaje clínico en fase temprana *versus* fase establecida en una cohorte de pacientes con artritis reumatoide de una Institución Prestadora de Servicios de Salud de cuarto nivel en Colombia, desde la perspectiva del tercer pagador, en un horizonte temporal de 6 meses. Se estimaron los costos y las efectividades de cada una de las fases. Se desarrolló un modelo de evaluación económica de tipo árbol de decisión y se calculó la razón costo-efectividad incremental con sus respectivos análisis de sensibilidad tanto determinístico como probabilístico.

**Resultados:** El abordaje clínico en fase temprana para pacientes con artritis reumatoide representa ahorros de 2.326.389 COP, por paciente en metas, durante los primeros 6 meses de seguimiento, desde la perspectiva del tercer pagador.

**Conclusión:** El abordaje clínico de la artritis reumatoide en fase temprana es una alternativa menos costosa y más efectiva *versus* fase establecida, que genera ahorros para el tercer pagador en un horizonte temporal de 6 meses.

**Palabras clave:** Artritis reumatoide, costo, efectividad, fase temprana, fase establecida.

## Abstract

### **Cost-effectiveness analysis of the clinical approach for rheumatoid arthritis patients in the early phase versus those in the established phase from a fourth-level health service provider institution in Colombia**

**Objective:** To determine and analyze the cost-effectiveness of the clinical approach to rheumatoid arthritis in a cohort of patients in the early phase *versus* a cohort of patients in the established phase from a fourth-level Health Service Provider Institution in Colombia, from the perspective of the third-party payer with a time horizon of six-months.

**Methodology:** An economic evaluation of the cost-effectiveness of the clinical approach was carried out in the early phase *versus* the established phase in a cohort of patients with rheumatoid arthritis from a fourth-level Health Service Provider Institution in Colombia, from the perspective of the third-party payer with a time horizon of six-months. The costs and effectiveness of each of the phases were estimated. A decision tree model was created, and the incremental cost-effectiveness ratio was calculated. The deterministic and probabilistic sensitivity analysis was performed.

**Results:** The early phase clinical approach for patients with rheumatoid arthritis represents savings of 2.326.389 COP per patient in remission or low disease activity level in the first 6 months of follow-up from the perspective of the third-party payer.

**Conclusion:** The clinical approach to rheumatoid arthritis in the early phase is a less costly and more effective alternative *versus* established phase and generates savings for the third-party payer with a time horizon of six-months.

**Keywords:** Rheumatoid arthritis, cost, effectiveness, early phase, established phase.



# Contenido

Resumen.....	XI
Contenido .....	XIV
Lista de figuras.....	XVIII
Lista de tablas .....	XIX
Lista de ecuaciones .....	XX
Lista de símbolos y abreviaturas .....	XXI
Símbolos.....	XXI
Abreviaturas .....	XXI
Introducción .....	1
Objetivos.....	5
General.....	5
Específicos .....	5
1. Conceptos generales y estado del arte .....	7
1.1 Artritis Reumatoide.....	7
1.1.1 <i>Treat to target</i> y <i>Treat to prevent</i> .....	8
1.1.2 Factores de pronóstico.....	10
1.1.3 Medicamentos.....	11
1.1.4 Costos.....	12
1.1.5 Situación de la AR en Colombia.....	13
1.1.6 Atención en salud de la AR en Colombia .....	13
▪ Diagnóstico de la AR .....	13
▪ Atención médica .....	14
▪ Estudios de pronóstico y seguimiento.....	14
▪ Hospitalizaciones.....	14
▪ Medicamentos .....	14
▪ Gestión del riesgo en pacientes con AR en Colombia .....	15
1.2 Evaluaciones económicas.....	16
1.2.1 Tipos de evaluaciones económicas.....	17
▪ Evaluación de costo-efectividad.....	17
1.2.2 Modelos de decisión .....	21

<b>2. Metodología</b> .....	<b>23</b>
2.1 Desarrollo del estudio.....	23
2.1.1 Estudios previos de costo-efectividad .....	23
2.1.2 Delimitación de la población en estudio y problema de investigación.....	23
2.1.3 Recolección de la información.....	25
2.1.4 Diseño de la muestra .....	26
2.2 Horizonte temporal: .....	27
2.3 Costos.....	27
2.3.1 Perspectiva del costeo: .....	27
2.3.2 Horizonte temporal de costeo:.....	27
2.3.3 Tasa de descuento:.....	28
2.3.4 Direccionalidad de los costos .....	28
2.3.5 Técnica de asociación de los costos .....	28
2.3.6 Unidad de medida de los costos .....	28
2.3.7 Identificación de los costos .....	28
2.3.8 Cuantificación .....	29
▪ Porcentaje de uso del evento generador de costo .....	29
2.3.9 Valoración .....	29
2.3.10 Otros .....	30
▪ Medicamentos sin dosis.....	30
▪ Eventos adversos .....	31
2.4 Efectividad .....	32
2.5 Modelo .....	32
2.6 Razón costo efectividad incremental .....	34
2.7 Análisis de sensibilidad .....	34
2.8 Estrategias de control de errores y sesgos.....	34
<b>3. Resultados y discusión</b> .....	<b>35</b>
3.1 Estudios previos de costo efectividad.....	35
3.2 Análisis estadístico descriptivo.....	36
3.3 Emparejamiento: .....	37
3.3.1 Definición de las variables para el emparejamiento:.....	37
3.3.2 Método <i>Propensity Score Matching</i> :.....	38
3.3.3 Análisis univariado postemparejamiento .....	40
3.3.4 Aplicación del horizonte temporal:.....	41
3.4 Costos.....	41
3.5 Efectividad .....	43
3.6 Razón costo efectividad incremental .....	44
3.7 Análisis de sensibilidad .....	45
3.7.1 Análisis de sensibilidad determinístico .....	45
3.7.2 Análisis de sensibilidad probabilístico .....	46
▪ Curva de aceptabilidad .....	47
3.8 Aclaraciones y consideraciones.....	48
3.8.1 Intervención en fase temprana vs intervención en fase establecida.....	48
3.8.2 Análisis de costo efectividad vs análisis de costo impacto.....	50

<b>4. Conclusiones y recomendaciones</b> .....	<b>53</b>
4.1 Conclusiones.....	53
4.2 Recomendaciones .....	53
<b>5. Aspectos éticos, legales y ambientales</b> .....	<b>55</b>
5.1 Normatividad.....	55
5.2 Conflictos de interés.....	55
5.3 Propiedad intelectual.....	56
5.4 Confidencialidad de la base de datos.....	56
<b>A. Anexo: Ruta de atención al paciente con AR del HUFSTB</b> .....	<b>577</b>
<b>B. Anexo: Análisis descriptivo variables continuas</b> .....	<b>58</b>
<b>C. Anexo: Análisis descriptivo variables categórica con p-valor</b> .....	<b>599</b>
<b>D. Anexo: Análisis descriptivo variables categórica sin p-valor</b> .....	<b>60</b>
<b>E. Anexo: Resultados del emparejamiento por <i>Propensity score</i> con 1 control</b> .....	<b>61</b>
<b>F. Anexo: Resultados del emparejamiento por <i>Propensity score</i> con 2 controles</b> .....	<b>62</b>
<b>G. Anexo: Costeo de eventos generadores de costo para los pacientes en fase temprana y desenlace en metas a los 6 meses</b> .....	<b>63</b>
Medicamentos .....	63
Laboratorio clínico, internación hospitalaria y consultas.....	644
<b>H. Costeo de eventos generadores de costo para los pacientes en fase temprana y desenlace en no metas a los 6 meses</b> .....	<b>65</b>
Medicamentos .....	655
Laboratorio clínico, internación hospitalaria y consultas.....	666
<b>I. Costeo de eventos generadores de costo para los pacientes en fase establecida y desenlace en metas a los 6 meses</b> .....	<b>67</b>
Medicamentos .....	67
Laboratorio clínico y consultas.....	688
<b>J. Costeo de eventos generadores de costo para los pacientes en fase establecida y desenlace en no metas a los 6 meses</b> .....	<b>69</b>
Medicamentos .....	699
Laboratorio clínico, internación hospitalaria y consultas.....	70
<b>K. Anexo: Consolidado de costos obtenidos en fase temprana y establecida en metas y no metas</b> .....	<b>71</b>
<b>L. Anexo: Eventos adversos pacientes en metas</b> .....	<b>72</b>
Cantidad de pacientes en metas con eventos adversos asociados a medicamentos en fase temprana y establecida.....	72



---

Análisis estadístico de los pacientes en metas que presentaron eventos adversos en fase temprana y establecida.....	73
<b>M. Anexo: Medicamentos sin dosis .....</b>	<b>74</b>
Cantidad de pacientes en metas que recibieron prescripción de medicamentos sin dosis explícita .....	74
Análisis estadístico de los pacientes en metas que recibieron prescripción de medicamentos sin dosis explícita.....	75
<b>N. Anexo: Datos ingresados al modelo .....</b>	<b>76</b>
<b>Bibliografía .....</b>	<b>77</b>

## Lista de figuras

<b>Figura 1-1:</b> Plano de costo-efectividad .....	19
<b>Figura 2-1:</b> Reclasificación de la variable tabaquismo teniendo en cuenta la variable tabaquismo activo.....	24
<b>Figura 2-2:</b> Modelo árbol de decisión.....	32
<b>Figura 3-1:</b> Distribución de los <i>Propensity Scores</i> .....	39
<b>Figura 3-2:</b> Densidad de los <i>Propensity Scores</i> .....	40
<b>Figura 3-3:</b> Plano de costo-efectividad para la fase temprana y la fase establecida .....	44
<b>Figura 3-4:</b> Diagrama de tornado.....	45
<b>Figura 3-5:</b> Diagrama de dispersión.....	46
<b>Figura 3-6:</b> Curva de aceptabilidad.....	48

## Lista de tablas

<b>Tabla 1-1:</b> Interpretación de la Razón Incremental de Costo-Efectividad .....	20
<b>Tabla 3-1:</b> Resumen de las diferencias estadísticas .....	36
<b>Tabla 3-2:</b> Resumen de costos .....	41
<b>Tabla 3-3:</b> Efectividad en el abordaje de pacientes con AR .....	43

## Lista de ecuaciones

<b>Ecuación 1-1:</b> Razón de costo-efectividad .....	18
<b>Ecuación 1-2:</b> Razón incremental de costo-efectividad (RICE) .....	20
<b>Ecuación 1-3:</b> RICE cuadrante I.....	20
<b>Ecuación 1-4:</b> RICE cuadrante IV .....	20
<b>Ecuación 1-5:</b> RICE cuadrante III.....	20
<b>Ecuación 1-6:</b> RICE cuadrante II.....	20

# Lista de símbolos y abreviaturas

## Símbolos

Símbolo	Término
$\Delta$	Diferencia
$\wedge$	Límite umbral
$>$	Mayor que
$<$	Menor que
$\geq$	Mayor o igual que
$\leq$	Menor o igual que

## Abreviaturas

Abreviatura	Término
ACR	American College of Rheumatology
ATC	Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system
AINES	Antiinflamatorios No Esteroides
AR	Artritis Reumatoide
CAC	Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo
CCP	Cyclic Citrullinated Peptide Antibody
COP	Pesos colombianos
DAS	Disease Activity Score
DMARD	Disease-modifying Antirheumatic Drugs
cDMARD	Conventional Disease-modifying Antirheumatic Drugs
bDMARD	Biologic Disease-modifying Antirheumatic Drugs
EAPB	Entidades Administradoras de Planes de Beneficios
EULAR	European League Against Rheumatism
FARME	Fármacos Antireumáticos Modificadores de la Enfermedad
cFARME	Fármacos Convencionales Antireumáticos Modificadores de la Enfermedad

bFARME	Fármacos Biológicos Antireumáticos Modificadores de la Enfermedad
FP	Factores de Pronóstico
FR	Factor Reumatoide
GPC	Guía de Práctica Clínica
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HQC	Hidroxicloroquina
HUFSFB	Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá
IMC	Índice de masa corporal
IPS	Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud
LEF	Leflunomida
Mín	Mínimo
Máx	Máximo
MSPS	Ministerio de Salud y de la Protección Social
MTX	Metotrexate
N.Obs	Número de Observaciones
NSAID	Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug
PBS	Plan de Beneficios en Salud
PCR	Proteína C Reactiva
PGA	Evaluación General Del Paciente
POS	Plan Obligatorio de Salud
QALY	Quality-Adjusted Life Year
RCE	Razón Costo Efectividad
RICE	Razón Incremental de Costo Efectividad
RRP	Rápida Progresión Radiográfica
SDAI	Simplified Disease Activity Index
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
SJC	Swollen Joint Count
SSZ	Sulfasalazina
TBQ	Tabaquismo
TICORA	Tight Control for Rheumatoid Arthritis
TJC	Tender Joint Count

TNF	Tumor Necrosis Factor
TTP	Treat to Prevent
TTT	Treat to Target
vs	<i>Versus</i>
VSG	Velocidad de Sedimentación Globular





# Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica inflamatoria sistémica que sin tratamiento genera discapacidad, dolor, reducción de la calidad de vida y mortalidad prematura (1). Según el Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo, si bien la prevalencia mundial es baja (0,2% – 5%), para el 2018 la prevalencia de AR en Colombia fue de 0,23 casos por 100 habitantes y la incidencia de 13,78 por 100.000 habitantes, las entidades territoriales colombianas con mayor prevalencia en el 2018 fueron Bogotá, D.C, Risaralda, Caldas y Antioquia e, igualmente, la media de la edad de los pacientes reportados fue de 57.8 años (Desviación estándar – DE +/- 13.3 años), con una razón hombre mujer de 1:5 (2).

Por otra parte, la AR genera un importante impacto económico sobre los pacientes, sus familias y el sistema de salud (1,3). Los costos de la AR son sustanciales, cuyo principal componente son los medicamentos y la hospitalización. Asimismo, el costo de tratamiento para los pacientes cuya enfermedad no estuvo controlada de manera adecuada desde la fase temprana, puede implicar cirugía en articulaciones y hospitalización. Adicionalmente, los pacientes tienen una carga significativa de costos, debido a la reducción de la productividad laboral (4). Las personas con AR experimentan mayores pérdidas funcionales que aquellas sin artritis en varios campos de la actividad humana, incluyendo la vida laboral, el ocio y las relaciones sociales. Por ejemplo, la pérdida de trabajo entre las personas con AR es más alta cuando prestan servicios que requieren una importante actividad física y menor, entre los que no (1).

De acuerdo con ello, el objetivo terapéutico para el tratamiento de la AR es llevar a los pacientes a un estado de remisión o de actividad leve de la enfermedad lo más pronto posible. Esto se logra a través de un seguimiento frecuente y un tratamiento farmacológico intensivo, conforme a los protocolos y a las guías de práctica clínica aprobadas (4). Para Colombia, actualmente, la guía N°26 propone como desenlaces de interés en *Treat to target* (TTT, por sus siglas en inglés) los

niveles de actividad de la enfermedad evaluada por DAS28<sup>1</sup>, ACR20<sup>2</sup>, ACR50, ACR70 y remisión definida como DAS28<2.6. Así, los esquemas de tratamiento planteados en la guía son monoterapia, monoterapia secuencial, terapia combinada con medicamentos modificadores de la enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés), terapia combinada con biológicos y terapia combinada escalonada con biológicos (5).

Ahora bien, en el curso temprano de la enfermedad, la AR presenta un fenotipo con alteraciones inmunoregulatoras que pueden ser temporal o definitivamente bloqueadas. Por lo tanto, su tratamiento en fases tempranas es más favorable para los pacientes, ya que se puede prevenir el daño articular a largo plazo y es posible mejorar de manera acumulativa la calidad de vida de los pacientes. Adicionalmente, se conoce que algunas de las alternativas biológicas para el tratamiento de la AR son muy costosas y de mayor prescripción en fase establecida que en fase temprana (3). Todo ello supone que tratar a un paciente en fase temprana es menos costoso y más efectivo que tratarlo en fase establecida.

En adición a lo anterior, un tomador de decisiones podría estar interesado en el retorno de la inversión que recibirá a largo plazo a causa del abordaje temprano, ya que el presupuesto en salud es limitado y la AR es una enfermedad de alto costo, lo que implica que, si no se aprovechan con eficiencia los recursos, se puede restringir el acceso oportuno a los pacientes (3,6,7). Por lo tanto, se realizó la búsqueda de investigaciones que permitieran evaluar, en el contexto colombiano, la costo-efectividad del abordaje en una cohorte de pacientes colombianos con AR, comparando la fase temprana con la establecida para dimensionar a nivel económico la importancia de otorgar viabilidad al desarrollo de programas de salud costo-conscientes, que promuevan el diagnóstico y el tratamiento temprano de la AR. Sin embargo, no se encontraron estudios publicados de costo-efectividad que los soporten.

En ese sentido, dado que no existe un estudio de costo-efectividad de la AR que compare el abordaje en fase temprana *versus* fase establecida para definir la eficiencia en cada una de las fases en Colombia, el propósito de este trabajo es realizar una evaluación económica de costo-

---

<sup>1</sup> DAS: puntuación de Actividad de la Enfermedad (DAS, por sus siglas en inglés) (55).

<sup>2</sup> ACR: de acuerdo con Pincus (55), el puntaje estandarizado que indica cuánto ha mejorado una persona con AR, con base en los lineamientos establecidos por la Asociación Americana de Reumatismo (ACR, por sus siglas en inglés). El número que acompaña la sigla indica el porcentaje de mejoría.

efectividad que compare el abordaje en fase temprana *versus* establecida y que responda a la pregunta ¿qué tan costoso y efectivo es tratar a los pacientes en fase temprana, en comparación con la fase establecida? Frente a este interrogante, se sugiere que los resultados en salud mejoran cuando el abordaje se lleva a cabo en la fase temprana (1,2); sin embargo, no hay una respuesta formal que evalúe la costo-efectividad en Colombia.

Para buscar una respuesta a dicho interrogante, los objetivos principales de esta investigación son determinar y analizar la costo-efectividad del abordaje de AR en una cohorte de pacientes en fase temprana vs una cohorte de pacientes en fase establecida. Por lo tanto, se determinaron como objetivos específicos: identificar los costos de la fase temprana y los costos de la fase establecida en pacientes con AR; determinar la efectividad del abordaje de la fase temprana y la efectividad del abordaje de la fase establecida en dichos pacientes y, por último, estimar la razón incremental de costo-efectividad (RICE) con los resultados obtenidos.

Con lo anterior, se espera generar nuevo conocimiento en el contexto nacional colombiano en cuanto al análisis de costo-efectividad, que permita conocer y evaluar la pertinencia del abordaje en fase temprana vs fase establecida en el manejo de la AR. De esa manera, esta investigación permite ampliar el conocimiento sobre dicho campo, con lo cual las Entidades Administradoras de Planes de Beneficios (EAPB) podrán definir políticas en salud de acuerdo con el costo incremental por unidad de efectividad y con base en datos no simulados, sino provenientes de una cohorte real.

Asimismo, quien se disponga a estudiar este tema en mayor profundidad, encontrará aquí una base para su investigación que contribuya a conocer el impacto presupuestal a nivel nacional del abordaje de la fase temprana vs fase establecida, de manera que los programas de manejo de la AR en Colombia sean cada vez mejores. Por último, esta investigación se encuentra apoyada por los grupos REUMAVANCE y GETS dentro de la línea de farmacoeconomía de la Universidad Nacional de Colombia, gracias a quienes hoy es posible presentar este resultado.



# Objetivos

## General

Determinar y analizar la costo-efectividad del abordaje de Artritis Reumatoide en una cohorte de pacientes en fase temprana vs una cohorte de pacientes en fase establecida.

## Específicos

- a) Identificar los costos de la fase temprana y establecida en pacientes con Artritis Reumatoide.
- b) Determinar la efectividad de la fase temprana y establecida en pacientes con Artritis Reumatoide.
- c) Estimar la razón costo-efectividad incremental.



# 1. Conceptos generales y estado del arte

## 1.1 Artritis Reumatoide

La AR es una enfermedad común, sistémica, inflamatoria, crónica y progresiva que, generalmente, produce daño irreversible en las articulaciones del cuerpo con revestimiento sinovial, como en las articulaciones de las manos y los pies, de manera que produce una función articular deteriorada (4). Algunos de los síntomas que experimentan los pacientes son dolor, rigidez, hinchazón, sensibilidad, pérdida de movimiento, fatiga, enrojecimiento de las articulaciones periféricas, fiebre, sudores y pérdida de peso (4). A su vez, la discapacidad y la reducción de la calidad de vida pueden ser consecuencias de la AR (4). Asimismo, se ha reportado que la AR está asociada con una mayor mortalidad, particularmente, como resultado de eventos cardiovasculares, por consecuencia de la movilidad reducida e inflamación en curso, por ejemplo, se espera que una mujer con AR muera 4 años antes que una mujer sin la enfermedad (4).

En Colombia, como se mencionó, se ha determinado que el logro de remisión o baja actividad de la enfermedad debe ser el objetivo en el tratamiento de los pacientes para lograr la prevención de complicaciones propias de la enfermedad y mejorar la calidad de vida (5). En otras palabras, la “meta” en el tratamiento de los pacientes con AR es mantener la actividad de la enfermedad en un nivel de remisión o leve, lo cual daría a entender que un paciente estaría en “no metas”, si la actividad de su enfermedad se clasifica en moderada o severa (5). Para ello, se sigue la evaluación de la enfermedad por DAS28 que clasifica la actividad de la enfermedad en remisión ( $DAS28 < 2,6$ ), leve ( $\geq 2,6$   $DAS28 \leq 3,2$ ), moderada ( $> 3,2$   $DAS28 \leq 5,1$ ) y alta ( $DAS28 > 5,1$ ) (5).

Actualmente, no hay un criterio único para realizar una clasificación general de temporalidad para separar la AR en fase temprana o establecida. Mientras algunos autores tienen como parámetro 6 meses por las diferencias observadas en el daño articular conforme a la evolución de la enfermedad (8), otros definen 12 meses, debido a que en este periodo es más factible alcanzar

la remisión, además, debido también a que hay una mayor ventana de oportunidad para captar pacientes en fase temprana y dado que la terapia antes de los 12 meses de inicio de los síntomas se asocia con mejores desenlaces (9–11).

Además, a pesar de que la respuesta autoinmune característica de esta enfermedad se desarrolla completamente desde la fase temprana, se ha evidenciado que el inicio temprano del tratamiento en los primeros meses desencadena mejores desenlaces en salud a largo plazo, como la reducción del daño en las articulaciones y la incapacidad, en comparación con un tratamiento tardío (3,12,13). La prevención de la aparición de los síntomas en la fase establecida depende del éxito del tratamiento para alcanzar un estado de remisión o de actividad baja en los 6 meses previos. Por lo tanto, un diagnóstico y tratamiento temprano favorecen la mejoría del paciente (13). Este planteamiento se enmarca en el concepto de la ventana de oportunidad, en el que se postula que la etapa temprana de la enfermedad presenta un fenotipo único con unas alteraciones inmunoregulatoras que son susceptibles de ser bloqueadas de manera parcial o permanente (3).

Finalmente, otro motivo para considerar que tiene mayores ventajas el abordaje de la fase temprana es el hecho de que una de las características de la artritis es la sinovitis clasificada como transitoria (<3 meses) y persistente (>3 meses) (14). Esta diferenciación resulta relevante, ya que la sinovitis persistente puede provocar daño articular y discapacidad (14). Así, cuanto más pronto se trate la sinovitis, es probable que el tratamiento farmacológico sea más efectivo, de modo que se evita el paso de la sinovitis transitoria a la persistente (14).

Actualmente, se considera relevante hacer un seguimiento clínico al paciente para evaluar entre los 3 y 6 meses, dependiendo del nivel de actividad con que el paciente ingresa al tratamiento (15–17). De ese modo, cuando se alcanzan la remisión o un nivel de actividad leve de la enfermedad a los 3 meses del diagnóstico, se disminuye la morbilidad, incrementa la calidad de vida y se ahorran costos para el paciente y la sociedad en los años posteriores (18).

### **1.1.1 *Treat to target* y *Treat to prevent***

En la actualidad, en el campo de la reumatología se utiliza el concepto *Treat to target* con el fin de establecer el objetivo de tratamiento de la enfermedad cuyo propósito más importante es la remisión o la baja actividad de la enfermedad (3,4). La Liga Europea Contra el Reumatismo



(EULAR, por sus siglas en inglés) y el Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés), definen los criterios de remisión para la AR según la definición de Boolean o del Índice (4). Los criterios basados en la definición de Boolean indican que, en cualquier momento, el paciente cumple con todos los siguientes criterios: recuento de articulaciones dolorosas (TJC, por sus siglas en inglés)  $\leq 1$ ; recuento de articulaciones inflamadas (SJC, por sus siglas en inglés)  $\leq 1$ ; Proteína C Reactiva (PCR)  $\leq 1$  mg/dl y la evaluación general del paciente (PGA, por sus siglas en inglés)  $\leq 1$  (en una escala de 0 a 10) (4). Por su parte, los criterios basados en la definición del Índice indican que, en cualquier momento del tiempo, el paciente debe tener un índice simplificado de la actividad de la enfermedad (SDAI, por sus siglas en inglés)  $\leq 3.3$  para clasificarse en remisión (4).

Sin embargo, la definición que se plantea allí genera dudas en cuanto a la evidencia que soporta el TTT, debido a la baja calidad de la mayoría de los estudios clínicos identificados y a que el TTT describe diferentes maneras de tratar a los pacientes y no una sola, lo que lleva a una amplia heterogeneidad en los diferentes TTTs (4). Desafortunadamente, en los estudios revisados por Wailoo, no queda claro qué elementos de TTT son importantes o si se requieren todos (4). Entonces, no ha sido posible determinar cuál de los siguientes factores ha conducido a mejores resultados: el establecimiento de un objetivo, el manejo más intensivo de los pacientes o los protocolos de tratamiento (4). Por este motivo, es importante enfocarse en uno de los factores para el diseño de futuros estudios que evalúen TTTs, junto al uso de metodologías que disminuyan la incertidumbre (4).

De esa manera, dentro de los estudios clínicos controlados y aleatorizados de TTT, clasificados con bajo sesgo, que incluyen población con AR tanto en fase temprana como en fase establecida, sin señalar las diferencias en ambas fases, se encuentra reportado el estudio del Reino Unido "Tight Control for Rheumatoid Arthritis" (TICORA, según su sigla en inglés), en el que se compara el TTT (de tratamiento intensivo) con el tratamiento de rutina (4). Asimismo, el autor (4) plantea que el objetivo terapéutico de ese estudio es obtener un DAS44  $\leq 2.4$ , para pacientes que inicialmente tienen un tiempo de enfermedad  $< 5$  años y un DAS  $> 2.4$ . De igual manera, dentro de los resultados obtenidos se encontró favorable el protocolo TTT en términos de las tasas de respuesta 20/50/70 establecidas por el Colegio Americano de Reumatología, demostrando remisión (DAS 44  $< 1.6$ ) a los 18 meses con un 65% vs. el 16% del tratamiento de rutina ( $p < 0.0001$ ), con menor proporción de eventos adversos en el grupo de pacientes con TTT (4).

Sin embargo, según Wailoo (4), para la interpretación de los resultados es importante considerar que los pacientes con TTT tuvieron evaluaciones más intensivas, visitas más frecuentes y una dosis más alta de esteroides que los del grupo con tratamiento de rutina. Por tanto, no resulta claro si los resultados se debieron al TTT, al aumento de la evaluación o a las dosis. Asimismo, el TICORA se muestra relevante porque expone que un tratamiento intensivo cDMARDs fue beneficioso tanto para la salud de los pacientes como para el financiador del tratamiento (4).

En consecuencia, a pesar de que del TTT es de relevancia para un número considerable de autores, otros recalcan la importancia del *Treat to prevent* (TTP) porque tiene en cuenta la prevención de desenlaces desfavorables para el paciente, como la deformación de las articulaciones, la anquilosis y la discapacidad de un miembro, las cuales son producto de lesiones, tales como la erosión del hueso y el cartílago (19). La razón por la cual nació el TTP se debe a que la actividad de la enfermedad (baja, moderada y severa) no es apropiada como objetivo de prevención, ya que el tratamiento de la enfermedad solamente guiado por estos índices no es suficiente para lograr la remisión clínica y radiológica; además, la variación de los índices de la actividad no se encuentra estrictamente ligada con el tratamiento (19). Asimismo, los autores que apoyan el TTP mencionan que la rápida progresión radiográfica (RRP, por sus siglas en inglés) es una herramienta importante para definir el TTP, ya que la identificación de pacientes con alto riesgo de RRP se benefician con una apropiada decisión en el tratamiento (19).

### **1.1.2 Factores de pronóstico**

Los factores de pronóstico (FP) son datos sociodemográficos, clínicos, analíticos y/o radiológicos presentes al inicio de la enfermedad que nos proporcionan información prospectiva de la evolución del paciente. Esta información es útil para poder guiar las decisiones terapéuticas (20). La importancia de los FP radica principalmente en tres puntos:

- a) Clasificación: permite estratificar a los pacientes en grupos homogéneos.
- b) Terapéutica: facilita la elección terapéutica más apropiada para cada enfermo, así como la comparación de resultados terapéuticos entre grupos de pacientes con características pronósticas diferentes.
- c) Prevención: permite poner en marcha acciones preventivas específicas.

Entonces, los FP se pueden clasificar en dos grandes grupos (20): aquellos que son modificables (velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR), DAS28, el cuestionario de evaluación de salud (HAQ, por sus siglas en inglés) y tratamiento); y los no modificables (género, edad, factor reumatoide (FR), anti-CCP, epítipo compartido).

Adicionalmente, se puede hablar de FP en relación con diferentes aspectos, de acuerdo con el estudio de Robustillo y Rodríguez (20):

- a) Pronóstico funcional: la edad, el FR y el HAQ basal permiten definir el grado de incapacidad que desarrolla un paciente a largo plazo.
- b) Progresión radiológica: el género, la VSG basal, el PCR basal, el FR, el título de anti-CCP basal, el edema óseo objetivado por resonancia magnética (RM), el índice de Sharp y la presencia del epítipo compartido están relacionados con la progresión del daño estructural.
- c) Remisión de enfermedad:
  - c1) Factores sociodemográficos: género, edad y edad inicio de la enfermedad, marcadores genéticos, tabaquismo y comorbilidad.
  - c2) Factores dependientes de la enfermedad: actividad de la enfermedad, estatus funcional (HAQ), duración de la enfermedad, FR, anti-CCP, niveles plasmáticos de reactantes de fase aguda y afectación radiológica.
  - c3) Factores dependientes del tratamiento: pacientes tratados con DMARD, anti-TNF o combinación de DMARD con anti-TNF y cantidad de DMARD utilizado previamente al inicio del tratamiento con anti-TNF.
- d) Mortalidad: FR, edad, género, HAQ, la presencia de comorbilidades, un bajo nivel de estudios académicos y depresión.

Asimismo, para esta investigación resultó conveniente asegurarse de que los factores de mal pronóstico que tiene en cuenta el Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá (HUFSEB) (5,10), estuvieran balanceados en ambos grupos entre fase temprana y fase establecida.

### **1.1.3 Medicamentos**

Teniendo en cuenta el estudio de Wailoo (4), en los últimos 20 años se han realizado importantes avances en el tratamiento de la AR con el desarrollo de los DMARDs. Tradicionalmente, los pacientes se han tratado con medicamentos convencionales antirreumáticos modificadores de la enfermedad (cDMARDs, por sus siglas en inglés), en los que se incluye el metotrexate (MTX),

sulfasalazina (SSZ), hidroxiclороquina (HQC), leflunomida (LEF), ciclosporina, inyecciones de oro, corticoides, analgésicos y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs, por sus siglas en inglés) (4). Recientemente, se han desarrollado medicamentos biológicos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (bDMARDs, por sus siglas en inglés), como etanercept, adalimumab y abatacept entre otros, que bloquean las moléculas mensajeras de las proteínas llave (como las citoquinas) o células (como los linfocitos B), o procesos de coestimulación a diferencia de los medicamentos convencionales (4,10).

### 1.1.4 Costos

En Colombia se considera la AR como una enfermedad de alto costo, debido a una alta probabilidad de complicaciones que requiere un consumo elevado de recursos y que genera un gasto de bolsillo para los pacientes (2). La carga de la enfermedad se relaciona con tres tipos de costos, en primer lugar, los costos directos derivados de los servicios de salud prestados, visitas al reumatólogo, medicamentos formulados, pruebas de laboratorio exigidas e imágenes diagnósticas solicitadas, manejo de efectos adversos, hospitalizaciones, entre otros (1). En segundo lugar, se encuentran los costos indirectos que se producen al disminuir la capacidad laboral de los pacientes (presentismo, ausentismo y desempleo) (1). Por último, la AR se vincula con los costos intangibles derivados del dolor y el sufrimiento por el deterioro de la calidad de vida de los pacientes familiares y amigos (21,22).

En cuanto a su tratamiento en otros países, la estimación de gastos específicos de la AR en los Estados Unidos de América oscila entre 2.408 y 5.762 USD por paciente al año, para quienes usaron cualquier régimen de tratamiento no biológico, y entre 17.480 y 23.487 USD para los usuarios de terapia biológica. Por otra parte, considerando los costos directos e indirectos planteados por Díaz (3), se puede estimar que en Colombia la suma de los costos por persona en un trimestre de permanencia en estado de remisión es de 967.240.612 COP, el costo promedio de un paciente que inició y permaneció en estado de remisión es de 11.165.104 COP y el que pasó de remisión a estadio alto fue de 26.746.635 COP. Asimismo, la Guía Colombiana de Práctica Clínica también ha estimado costos promedios para alcanzar la remisión a un año de

1.346.066 COP en una terapia triple de antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos y de 31.771.770 COP en terapia combinada (2).

### **1.1.5 Situación de la (AR) en Colombia.**

En Colombia, la AR no solo ha resultado de interés para el Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo (CAC) (2), sino que también, a partir del año 2015, por mandato expreso del Ministerio de Salud y de la Protección Social (MSPS), mediante la Resolución 1393 expedida ese mismo año, se estableció el reporte de pacientes con AR a la CAC por parte de algunas instituciones, con el propósito de que se pueda analizar la situación de la enfermedad en el país. Estas instituciones son las EAPB, las pertenecientes a los regímenes especiales, regímenes de excepción, las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud (IPS) y las Direcciones Departamentales Distritales y Municipales de salud (2).

Asimismo, la CAC para el periodo entre el 1 de julio de 2017 y 30 de junio de 2018, definió que la prevalencia en Colombia de AR es de 0,23 casos por cada 100 habitantes; la incidencia fue de 13,78 casos por cada 100.000 habitantes y la mortalidad de 0,0 fallecidos por cada 100 habitantes (2). También, se presentó que la edad de los casos se encontraba entre los 18 y 101 años. Además, el diagnóstico de la enfermedad es más frecuente en el sexo femenino (83.6%) que en el masculino (16.3%) en todos los grupos de edad, con una razón mujer a hombre de 5 a 1 (2). Por último, se señaló que el promedio de edad al diagnóstico de AR fue de 49.5 años (DE +/- 13.9 años) (2).

### **1.1.6 Atención en salud de la AR en Colombia**

Con relación a la atención en salud de la AR en Colombia, la CAC tuvo varios aspectos en cuenta, entre ellos, los estudios de apoyo para la confirmación del diagnóstico de la AR, los servicios de atención médica de la AR, el estudio de pronóstico y seguimiento, y las hospitalizaciones (2). Lo anterior permite demostrar los puntos clave en la atención de la AR y mejorar la gestión de la enfermedad en el país.

- Diagnóstico de la AR

En el reporte al 2018, con base en los casos incidentes se empleó el examen de laboratorio clínico factor reumatoide (FR) en un 85.0%, anticuerpos antipéptido citrulinado cíclico (Anti-CCP) en un 52.1%, velocidad de sedimentación globular (VSG) en un 50.9% y la proteína C reactiva

en un 47.6% (2). Así mismo, se complementó el diagnóstico con radiografías de manos en un 24.8% y con radiografías de pies en un 13.9% (2).

- Atención médica

En la atención médica de la AR, la CAC reportó que el médico reumatólogo realizó la atención a los pacientes en un 62.1%, el médico general en un 26.7%, el internista en un 4.5% y el médico familiar en un 2.3% (2). Igualmente, los pacientes recibieron en promedio 2 consultas al año por el reumatólogo y el médico familiar, y 1 consulta al año por el médico internista (2).

- Estudios de pronóstico y seguimiento

Conforme a los estudios de pronóstico y seguimiento, la CAC menciona que, de acuerdo con la Resolución 1393 de 2015, en Colombia se solicita reportar el valor del DAS28 y HAQ, como estudios de seguimiento (23). Para la población estudiada, los porcentajes de remisión oscilaron entre 51.1% y el 57.4%; en baja actividad entre el 11.8% y el 23.1%; en moderada actividad entre el 17.4% y el 27.8%; y en alta actividad entre el 4.3% y el 8.7%. Al analizar los casos prevalentes, se evidenció que los pacientes que iniciaron el tratamiento en actividad alta de la enfermedad, el 44.1% pasó a remisión y el 68.7% se mantuvo en actividad alta (2). En relación con el HAQ, el 29.4% de los casos se midieron y el 75% de estos pacientes presentaron una funcionalidad menor al 0.8 (siendo 0 cuando el paciente es capaz de realizar una tarea sin ninguna dificultad y 1 cuando el paciente es incapaz de realizar la tarea) (2).

- Hospitalizaciones

En lo referente a hospitalizaciones, la CAC encontró que los pacientes que requirieron hospitalización por reactivación y activación de la AR o eventos cardiovasculares fueron del 1.1% (2). Del mismo modo, según el género, el 1.08% de los hombres requirió atención por hospitalización, mientras que en las mujeres fue el 1.03% (2). Además, los pacientes entre los 65 y los 69 años requirieron más hospitalizaciones por AR (2).

- Medicamentos

Según lo reportado por la CAC, el porcentaje de uso de medicamentos no FARMEs en la población con AR fue de 47.5% corticoides, 37.7% calcio, 37.6% vitamina D, 36.4% en analgésicos no opioides, 15.8% antiinflamatorios no esteroideos (AINES), 12.7% analgésicos

opioides (2). En cambio, el porcentaje de uso de los fármacos convencionales antirreumáticos modificadores de la enfermedad (cFARMEs) en los casos prevalentes fue del 45.68% de metotrexato, 30.66% de leflunomida, 15.91% de cloroquina, 10.50% de sulfasalazina, 2.21% de hidroxiclороquina, 0.92% de tofacitinib, 0.91% de azatioprina y 0.22% de ciclosporina, entre otros (2). También, el porcentaje de uso de los fármacos biológicos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (bFARMEs) en los casos prevalentes fue del 3.42% de etanercept, 2.82% de abatacept, 2.21% de rituximab, 2.08% de tocilizumab, 2.00% de certolizumab, 1.70% de adalimumab, 1.00% de golimumab, 0.33% de infliximab, entre otros (2).

Por otra parte, el costo anual de los FARMEs del PBS por persona se encontró alrededor de los 2.564.640 COP, el costo anual de los FARMEs fuera del PBS sumó 5.783.292 COP y el costo anual de la atención marcó alrededor de los 2.585.497 COP (2). De manera similar, según el estado de la enfermedad en los últimos 6 meses de tratamiento, el costo por persona año en alta actividad fue de 3.472.933 COP, moderada de 3.322.079 COP, baja de 2.733.576 COP y en remisión de 2.579.882 COP (2).

Por su parte, el estudio de Díaz reportó una prevalencia de uso de los bDMARDs del 15 al 39%; sin embargo, debido a sus elevados costos, se sugiere que los medicamentos biológicos solo se usen para aquellos casos en los que no sean eficaces los DMARDs convencionales o que produzcan eventos adversos serios (3). Adicionalmente, en relación con los costos de los medicamentos para una EPS, se ha determinado que en el periodo 2009-2011 el mayor rubro de facturación corresponde al tratamiento con terapia biológica para esta enfermedad (24).

- Gestión del riesgo en pacientes con AR en Colombia

Aunque hubo mejoras en algunos indicadores de gestión de riesgo en el país formulados en el consenso nacional liderado por la CAC, varios de ellos no alcanzaron las metas propuestas, por ejemplo, el tiempo de oportunidad en la atención ha permanecido en un bajo cumplimiento y la evaluación del daño estructural por AR en el momento del diagnóstico aún se encuentra por debajo de la meta (2). Por ello, es de interés para el Estado que se realicen evaluaciones y se monitorice la gestión de las aseguradoras y prestadores de servicios en salud para esta enfermedad, a través de la estandarización de mediciones objetivas que permitan identificar oportunidades de mejora en el proceso de atención (2). Esto se realiza desde su diagnóstico hasta el tratamiento adecuado, para evitar complicaciones (mayores hospitalizaciones y discapacidad) (2).

Para ello, la CAC realizó un seguimiento durante 3 años de la medición de indicadores de gestión del riesgo para AR entre el 2016 y el 2018. De allí, encontraron que todos los indicadores de oportunidad se hallan en el punto de corte bajo (2):

- a) Oportunidad de atención por especialista en semanas (tiempo desde el inicio de síntomas hasta la primera atención por especialista)
- b) Oportunidad de diagnóstico en semanas (tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la fecha de diagnóstico)
- c) Oportunidad de tratamiento en semanas (tiempo entre el inicio de los síntomas hasta el primer tratamiento con DMARD)

Por lo anterior, se ha evidenciado con preocupación el bajo cumplimiento de estos indicadores reportados por la CAC, lo que, para la presente investigación, justifica la elaboración de evaluaciones económicas que soporten la necesidad de buscar una implementación de estrategias de tamizaje obligatorio en el país desde medicina general para una pronta remisión al especialista, de manera que el paciente reciba tratamiento tan pronto inicien los síntomas.

## 1.2 Evaluaciones económicas

A diario, los tomadores de decisión, por ejemplo, aseguradoras de salud, tratan de definir las mejores políticas, proyectos y programas de salud para obtener un impacto directo sobre el bienestar de las personas, de manera que, la adopción e implementación de sus decisiones maximicen la utilidad percibida por el uso de los recursos disponibles, por ejemplo, tiempo y dinero. En otras palabras, la sociedad desea maximizar el total de beneficios agregados en salud. Por lo tanto, en cada proceso de decisión es necesario sopesar los costos y las consecuencias/beneficios entre diferentes alternativas, teniendo en cuenta la naturaleza escasa de todos los recursos involucrados sobre el bienestar de la sociedad (25).

En este contexto, la eficiencia se evalúa en función de cómo se invierten los recursos y cómo la ejecución de las intervenciones logra obtener unidades de resultado determinadas (25–28). En ese sentido, las evaluaciones económicas en salud buscan estudiar la distribución de los recursos disponibles, para obtener el mejor resultado posible en el estado de salud de la población (25–



28). Asimismo, se relaciona con la maximización de beneficios, más que con la contención de costos al realizar una comparación entre costos y resultados, para generar información sobre el costo por unidad adicional de resultado en salud de las alternativas que se están comparando (25–28).

### **1.2.1 Tipos de evaluaciones económicas.**

Existen dos tipos de evaluaciones económicas: evaluaciones parciales y evaluaciones completas (29,30). Las evaluaciones parciales representan etapas intermedias de una evaluación completa y se clasifican como: descripción del resultado, descripción de los costos y descripción costo-resultado, todo lo anterior para una sola alternativa (29,30). Dentro de estas, las evaluaciones parciales para dos alternativas se encuentran divididas en evaluación del resultado (eficacia / efectividad) y evaluación de los costos (29,30). Debido a que las evaluaciones parciales no realizan una comparación simultánea del resultado y los costos entre dos alternativas, no pueden responder a preguntas de eficiencia y, por tanto, es necesario realizar evaluaciones económicas completas (29,30).

Del mismo modo, existen cinco tipos de evaluaciones económicas completas para medir la eficiencia conforme a la unidad de medida de los resultados, ya que todos los costos se miden en unidades monetarias (29,30). El primer tipo de evaluación refiere al análisis de minimización de costos, en el que los resultados, en términos de salud, son iguales para ambas alternativas y se escoge la alternativa menos costosa; la segunda técnica es el análisis costo-eficacia, en el que los resultados se miden en términos de eficacia; en la tercera técnica denominada “costo-efectividad”, los resultados se miden en términos de efectividad; la cuarta técnica es el análisis de costo-utilidad, en el que los resultados en salud se miden en años de vida ajustados por calidad (QALYs, por sus siglas en inglés); por último, la quinta técnica es el análisis costo-beneficio en el que los resultados se miden en unidades monetarias (29,30). En otras palabras, la primera técnica difiere de las restantes en cuanto a que los resultados son iguales entre las alternativas a comparar, mientras que en las demás técnicas tanto el costo como los resultados son diferentes entre las alternativas.

- Evaluación de costo-efectividad

El concepto de costo-efectividad refleja el enfoque de la teoría económica del bienestar, cuando se busca obtener la mayor utilidad de un presupuesto, de manera que, con el total del

presupuesto, se pretende el mayor beneficio en salud (28). Por lo tanto, los estudios de costo-efectividad son una herramienta útil para evaluar la eficiencia de una alternativa, por ejemplo, intervenciones farmacoterapéuticas. Usualmente, los estudios de costo-efectividad expresan los resultados en una “Razón de Costo-Efectividad” (RCE), entre los costos del uso de la alternativa y la efectividad de esta. La RCE se interpreta como el costo por unidad de efectividad (ver Ecuación 1-1) (3).

**Ecuación 1-1: Razón de costo-efectividad**

$$RCE = \frac{\text{Costos}}{\text{Efectividad}}$$

Por otra parte, la identificación, medición y valoración de los costos son un aspecto importante para tener en cuenta. El costo es el producto entre las cantidades de los eventos generadores de costo y su precio unitario. Para la identificación de los costos se puede realizar una lista que refleje los sucesos de la evolución de la intervención para establecer cuáles son los eventos generadores de costo y, así, sea posible determinar los costos a incluir. Adicionalmente, se debe tener en cuenta la perspectiva del análisis<sup>3</sup>, ya que existen diferentes metodologías para medir los costos como, por ejemplo, proxy, micro-costeo y costo anual equivalente. En la valoración de los costos, se le atribuye un precio a los eventos generadores de costo identificados y medidos, para expresarlos en unidades monetarias (31).

A su vez, la efectividad de la alternativa se puede expresar en diferentes unidades naturales, como días de hospitalización ahorrados, días libres de dolor, metas (actividad de la enfermedad en remisión o leve actividad), etc. La efectividad se puede obtener de ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales y revisiones sistemáticas de literatura. Es indispensable que el desenlace en salud que se escoja para definir la efectividad sea el mismo para todas las alternativas a evaluar (32).

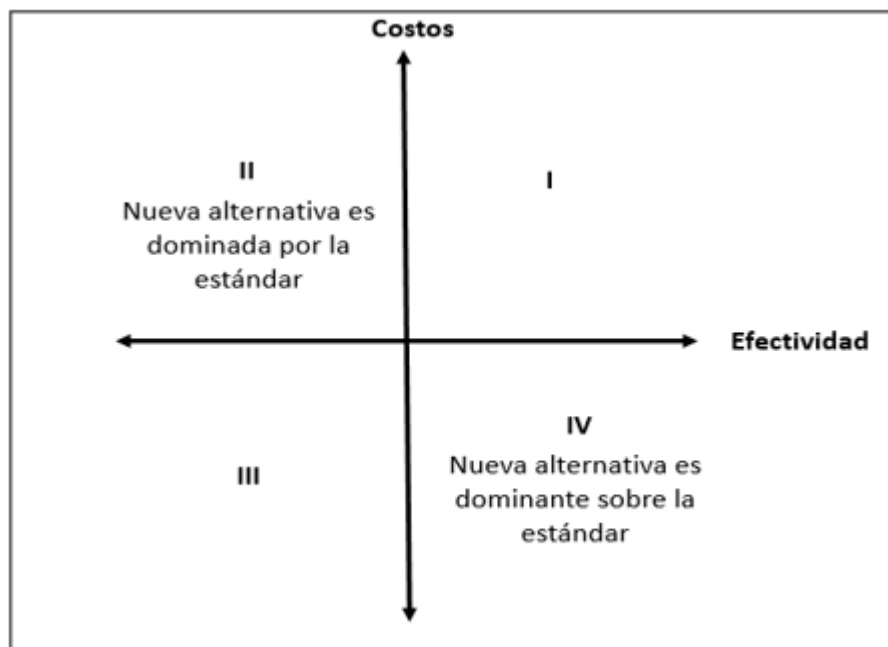
---

<sup>3</sup> Algunos tipos de perspectiva son: pacientes, financiador de los recursos (Estado, asegurador (tercer pagador), institución de salud, la sociedad, etc). (29).

Así pues, al comparar dos alternativas, se pueden evaluar los siguientes escenarios descritos en la Figura 1-1, de acuerdo con Díaz (3), como se indica a continuación:

- a) Cuadrante I: la nueva alternativa<sup>4</sup> es más costosa y efectiva que la estándar<sup>5</sup>.
- b) Cuadrante IV: la nueva alternativa es menos costosa y más efectiva que la estándar.
- c) Cuadrante III: la nueva alternativa es menos costosa y menos efectiva que la estándar.
- d) Cuadrante II: la nueva alternativa es más costosa y menos efectiva que la estándar.

**Figura 1-1:** Plano de costo-efectividad



Nombre de la fuente: Díaz Rojas (3) y Drummond (30).

A diferencia de los escenarios II y IV en los que las conclusiones de dominancia son claras, en los cuadrantes I y III las conclusiones a las que se puedan llegar requieren de un análisis adicional. El concepto de Razón Incremental de Costo-Efectividad (RICE) se define como el costo incremental por unidad adicional de efectividad obtenido con una alternativa respecto a la otra

<sup>4</sup> "Nueva alternativa" hace referencia al abordaje en la fase temprana de la AR.

<sup>5</sup> "Alternativa estándar" hace referencia al abordaje en la fase establecida de la AR.

(30). Es preciso señalar que la RICE es la razón entre la diferencia ( $\Delta$ ) en costos y la diferencia en las efectividades de dos alternativas (ver Ecuación 1-2). Las diferentes interpretaciones de la RICE se muestran en la Tabla 1-1 (3).

**Ecuación 1-2:** Razón incremental de costo-efectividad (RICE)

$$RICE = \frac{\text{Costo de la fase temprana} - \text{Costo de la fase establecida}}{\text{Efectividad del abordaje en fase temprana} - \text{Efectividad del abordaje en fase establecida}}$$

**Tabla 1-1:** Interpretación de la Razón Incremental de Costo-Efectividad

Razón Incremental Costo-Efectividad (RICE)	
<p><b>Ecuación 1-3:</b> RICE cuadrante I</p> $\text{Cuadrante I} = \frac{\Delta \text{Costos (+)}}{\Delta \text{Efectividad (+)}}$	La RICE es positiva debido al costo extra por unidad de efectividad extra con la nueva alternativa.
<p><b>Ecuación 1-4:</b> RICE Cuadrante IV</p> $\text{Cuadrante II} = \frac{\Delta \text{Costos (-)}}{\Delta \text{Efectividad (+)}}$	La RICE es negativa como resultado del ahorro por unidad de efectividad extra con la nueva alternativa respecto a la estándar. En este caso, la alternativa nueva es dominante sobre la estándar.
<p><b>Ecuación 1-5:</b> RICE cuadrante III</p> $\text{Cuadrante III} = \frac{\Delta \text{Costos (-)}}{\Delta \text{Efectividad (-)}}$	La RICE es positiva como resultado de un menor costo por unidad menor de efectividad con la nueva alternativa respecto al estándar (la alternativa estándar tiene mayor costo y más efectividad).
<p><b>Ecuación 1-6:</b> RICE cuadrante II</p> $\text{Cuadrante IV} = \frac{\Delta \text{Costos (+)}}{\Delta \text{Efectividad (-)}}$	La RICE es negativa debido a un costo extra por unidad de efectividad menor con la nueva alternativa respecto a la estándar (la alternativa nueva es dominada por la estándar).

La RICE se emplea fundamentalmente en dos escenarios en función de los resultados (3,30). En primer lugar, es posible ordenar las alternativas según este cociente y asignar el presupuesto hasta que este se agote, dando prioridad a las alternativas con mejor eficiencia, siempre y cuando los costos de las alternativas se hayan calculado desde la misma perspectiva y con los mismos supuestos (3,30). En segundo lugar, es posible emplear el valor de la RICE para determinar si un tratamiento se debe adoptar o no (3,30). Este enfoque exige establecer un límite o umbral ( $\lambda$ ) que indique la disposición a pagar de la sociedad por un resultado en salud generado por la alternativa, de manera que, si la RICE es inferior a este valor, la alternativa es considerada costo-efectiva para esa sociedad (3,30). Debido a que el valor del umbral es usualmente desconocido, se emplea la metodología del valor  $\lambda$  construyendo curvas de aceptabilidad, las cuales permiten conocer la probabilidad de que una intervención se considere costo-efectiva para un rango de valores de  $\lambda$  (3,30).

### **1.2.2 Modelos de decisión**

En las evaluaciones económicas, los modelos de decisión son utilizados para analizar la información (31). Estos modelos matemáticos pueden tener diferentes objetivos como, por ejemplo, proyectar en el tiempo los efectos de una intervención cuya efectividad solo se ha medido (en ensayos clínicos) por periodos muy cortos; modelar o transformar resultados finales a partir de medidas intermedias (por ejemplo, modelización de la supervivencia y eventos cardiovasculares a partir de valores de colesterol); modelar datos a partir de varias fuentes con el fin de ensamblar los parámetros necesarios para un análisis de decisión; modelar la evidencia observada a partir de los ensayos, o revisiones sistemáticas, para reflejar cuáles pueden ser las diferentes circunstancias en una situación clínica o una población estudiada; estimar los costos asociados a un conjunto conocido de efectos clínicos, y la relación entre los costos y beneficios clínicos incrementales (31). Asimismo, los tres tipos de modelos más utilizados en el manejo de enfermedades son los árboles de decisión, los modelos de Markov y la simulación de eventos discretos (31).



## **2. Metodología**

### **2.1 Desarrollo del estudio**

#### **2.1.1 Estudios previos de costo-efectividad**

Se realizó una revisión de literatura en las bases de datos LILACS, SCIELO, Redalyc, Web of Science, Google Académico, PubMed y SCOPUS, en las que se introdujeron los términos de la revisión “cost effectiveness”, “early arthritis”, “established arthritis” y se aplicó el término booleano “AND”, para encontrar estudios previos de costo-efectividad que compararan la fase temprana con fase la establecida. Asimismo, la búsqueda se limitó a artículos publicados en inglés y español realizados hasta el 2018.

#### **2.1.2 Delimitación de la población en estudio y problema de investigación**

Se realizó un análisis de costo-efectividad del abordaje en fase temprana *versus* fase establecida en una cohorte de pacientes con artritis reumatoide de una IPS de cuarto nivel en Colombia desde la perspectiva del tercer pagador a un horizonte temporal de seis meses. Para dicho análisis, en esta investigación se partió de una base de datos secundaria que contenía información de pacientes y sus prescripciones desde que ingresaron en el abordaje clínico para la AR desde mayo del 2013 hasta diciembre del 2018. En esta base de datos se encontraron 181 pacientes en fase temprana y 790 en fase establecida. Además, las variables sociodemográficas que se tuvieron en cuenta fueron:

- a) cuantitativas: edad.
- b) cualitativas: género, escolaridad, estado civil y grupo poblacional.

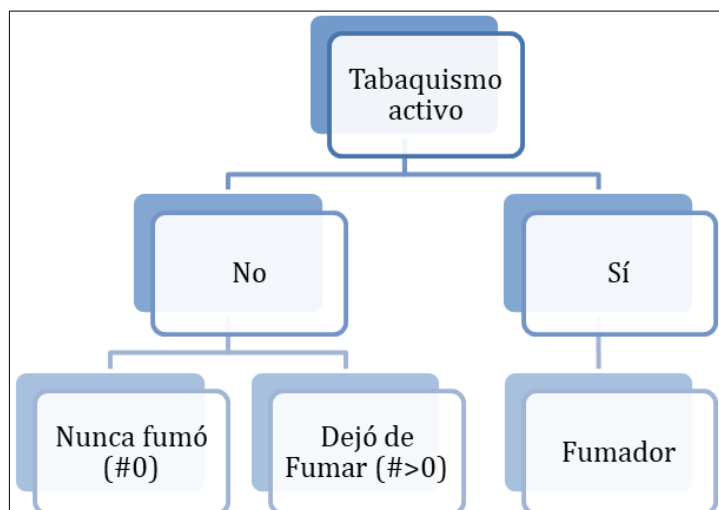
Igualmente, las variables clínicas utilizadas fueron:

a) cuantitativas: talla, peso, índice de masa corporal (IMC), tabaquismo (TBQ), factor reumatoide (FR), laboratorio clínico de anticuerpos anticitrulina (CCP), laboratorio clínico de velocidad de sedimentación globular (VSG), laboratorio clínico de proteína C reactiva (PCR), Disease Activity Score de 28 VSG (DASVSG), Health Assessment Questionnaire (HAQ).

b) cualitativas: nivel de actividad de la enfermedad y consumo de alcohol activo.

La variable de tabaquismo cuantitativa se reclasificó a variable cualitativa para mejorar su análisis teniendo en cuenta si el paciente era o no fumador activo, según se describe en la Figura 2-1.

**Figura 2-1:** Recategorización de la variable tabaquismo teniendo en cuenta la variable tabaquismo activo<sup>6</sup>



Siguiendo los parámetros de la pregunta PICOT<sup>7</sup>, se seleccionaron como población de estudio pacientes adultos con diagnóstico AR, como intervención de interés el abordaje en fase temprana, como comparador el abordaje en fase establecida, como desenlace a evaluar el nivel de la enfermedad clasificado en “metas” (remisión (DAS28<2.6) o leve ( $\geq 2.6$  DAS28 <3.2)) y “no metas” (moderada ( $\geq 3.2$  DAS28  $\leq 5.1$ ) o severa (DAS28>5.1)) (33) y seis meses como tiempo

<sup>6</sup> “#” es cantidad de cajetillas de cigarrillo consumidas al año.

<sup>7</sup> La pregunta PICOT se compone de cinco partes por sus siglas en inglés *Patient, Intervention, Comparison, Outcome* y *Time*.



para evidenciar los resultados. Asimismo, la temporalidad de la enfermedad en la fase temprana se definió como ( $\leq 12$  meses desde el inicio de los síntomas hasta el inicio del tratamiento modificador de la enfermedad)<sup>8</sup> y para la fase establecida como  $>12$  meses de inicio de los síntomas hasta el inicio del tratamiento modificador de la enfermedad.

Con base en la información descrita anteriormente, la pregunta de la investigación económica se plantea de la siguiente manera: ¿qué tan costoso y efectivo es tratar a los pacientes en fase temprana, en comparación con la fase establecida en una cohorte de pacientes con artritis reumatoide de una IPS de cuarto nivel en Colombia?

### 2.1.3 Recolección de la información

Según el HUFSSFB, el proceso de recolección de la información se realizó en una base de datos que preserva la validez del dato (10). De esa manera, en el momento en que el paciente ingresa al Centro de Artritis Reumatoide<sup>9</sup>, el HUFSSFB le entrega un consentimiento informado en el que se le explica que sus datos clínicos serán registrados en una base de datos para el desarrollo de trabajos de investigación (10). Entonces, las historias clínicas de los pacientes se encuentran almacenadas de forma electrónica en el sistema de información del HUFSSFB, denominado HIS-ISIS (10).

Además, mensualmente, el departamento de informática (10) realiza la extracción de las historias clínicas de los pacientes vistos en ese periodo y las transfiere al formato PDF. Posteriormente, estas historias son enviadas a una entidad especializada en minería de datos, quienes, por medio de software, realizan la extracción de la información registrada, la cual es enviada de nuevo al Centro de Artritis Reumatoide para unificarla con la base general (10). Cada entrega mensual es auditada por el asistente de investigación, quien confirma el número de pacientes y la información

---

<sup>8</sup> Los síntomas o parámetros que se toman en cuenta para establecer si un paciente presenta la enfermedad son los criterios de clasificación de AR definidos en conjunto por ACR/EULAR en el 2010 (56). En el HUFSSFB, la temporalidad de la enfermedad (AR temprana o establecida) es definida durante la primera consulta, tomando en cuenta el tiempo desde el inicio de los síntomas de la enfermedad hasta el momento en que el paciente inicia el tratamiento modificador de la enfermedad. Se escogió el valor de 12 meses, por un lado, debido a que no hay un solo criterio en la sociedad científica para definir la AR temprana, por otro lado, debido a que en 12 meses es más factible alcanzar la remisión, además, debido a que en 12 meses hay una mayor ventana de oportunidad para captar pacientes en fase temprana y, por último, debido a que la terapia antes de los 12 meses de inicio de los síntomas se asocia con mejores desenlaces. La fase muy temprana (0-3 meses) se incluye a la fase temprana (8-11,57).

<sup>9</sup> Para conocer la ruta de atención al paciente, ver Anexo A.

que está registrada para asegurar su veracidad (10). Al final, toda la base de datos se consolida y se alimenta progresivamente (10).

#### **2.1.4 Diseño de la muestra**

La selección de los pacientes se realizó mediante un procedimiento no probabilístico que consiste en incluir a todos los pacientes de la base de datos del Centro de Artritis Reumatoide del HUFSTB hasta diciembre 2018 que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión y exclusión (10).

Para ello, los criterios de inclusión aplicados fueron:

- a) Registro de datos completos y consistentes con las historias clínicas para las variables de interés analizadas en esta investigación.
- b) Confirmación de diagnóstico de artritis
- c) Con más de 1 seguimiento
- d) Hombres y mujeres mayores de 18 años
- e) Sin otras enfermedades inmunológicas: las encontradas en la base de datos fueron: hepatitis autoinmune, discrasia sanguínea autoinmune, Sjögren, lupus y esclerosis sistémica.

Además, el criterio de exclusión aplicado fue los seguimientos duplicados por fecha de atención.

Posterior a la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, quedaron 128 pacientes en fase temprana y 551 pacientes en fase establecida. Con ello, se llevó a cabo un análisis univariado y se realizó un emparejamiento por *Propensity Score* (34), debido a las diferencias descritas en el análisis de resultados en la Tabla 3-1 del capítulo 3 Resultados y discusión de esta investigación. De ese modo, por cada caso de la fase temprana se tuvieron dos controles de la fase establecida así, 1:2 (fase temprana: fase establecida). Luego, se realizó un análisis univariado con los pacientes escogidos en el emparejamiento. Posteriormente, se seleccionaron los tríos que cumplieran con el horizonte temporal de 6 meses.

## 2.2 Horizonte temporal:

El horizonte temporal que se consideró en la evaluación económica fueron los primeros 6 meses +/- 1 mes de seguimiento para cada una de las fases, por lo tanto, el rango de seguimiento fue entre los 5 y 7 meses. No se elige específicamente el horizonte de 6 meses, debido a que no todos los pacientes asistieron a un seguimiento a sus primeros 6 meses de tratamiento. Sin embargo, es necesario aclarar que se elige un horizonte temporal cuanto más cercano a 6 meses, ya que este periodo de tiempo es el doble de lo recomendado por la literatura en la que definen que, desde los 3 meses de seguimiento, ya se puede evaluar la mejoría del paciente (15–18).

## 2.3 Costos

Se estimaron los costos directos médicos semestrales por paciente en mujeres y hombres diagnosticados con AR. Dado que la base de datos no contenía el costo del abordaje, se procedió a identificar, cuantificar y valorar los eventos generadores de costo durante los 6 primeros meses de seguimiento. Puesto que la base de datos contiene información de los eventos generadores de costo prescritos y no contiene información de dispensación, se supone que lo prescrito fue lo dispensado y lo consumido por los pacientes. En ese sentido, el proceso de costeo se realizó para los siguientes subgrupos de pacientes:

- a) Pacientes en fase temprana y desenlace a los 6 meses en metas
- b) Pacientes en fase temprana y desenlace a los 6 meses en no metas
- c) Pacientes en fase establecida y desenlace a los 6 meses en metas
- d) Pacientes en fase establecida y desenlace a los 6 meses en no metas

### 2.3.1 Perspectiva del costeo:

Tercer pagador (35).

### 2.3.2 Horizonte temporal de costeo:

Los costos se calcularon en el periodo en el que se midió la efectividad, 6 +/- 1 primeros meses de tratamiento para cada uno de los pacientes seleccionados por el emparejamiento (31). Por lo tanto, se costearon los eventos generadores de costo entre los 6 +/- 1 primeros meses de

tratamiento para cada paciente desde mayo del 2013 hasta diciembre 2018, periodo en el cual los seguimientos fueron registrados en la base de datos.

### **2.3.3 Tasa de descuento:**

No se aplicó tasa de descuento dado que el horizonte temporal de costeo para cada paciente fue menor a un año (35).

### **2.3.4 Direccionalidad de los costos**

La recopilación del uso de los eventos generadores de costo se realizó de abajo hacia arriba (*bottom up*) hasta llegar a la obtención del costo total de la intervención para los pacientes de cada fase según su efectividad final, metas o no metas (31).

### **2.3.5 Técnica de asociación de los costos**

El costeo se basó en actividades, entendiendo como actividad las intervenciones que se realizaron en cada uno de los pacientes de la cohorte emparejada (35).

### **2.3.6 Unidad de medida de los costos**

Los costos estimados fueron reportados en pesos colombianos (COP).

### **2.3.7 Identificación de los costos**

En la base de datos secundaria, de acuerdo con Guerrero y Parody (31), se identificaron los eventos generadores de costo médico directo prescritos para los pacientes en temprana y establecida, en metas y no metas, subclasificándolos en las siguientes actividades:

- a) Medicamentos
- b) Laboratorios clínicos
- c) Internalización hospitalaria
- d) Consulta

Para tal fin, el código identificador para los medicamentos fue el ATC y para los demás el código SOAT. En la base de datos del HUFSTB no se encontró información relacionada con radiología

y reemplazo de articulaciones, por lo tanto, este tipo de evento generador de costo no se costó, aunque estos exámenes suelen presentarse en pacientes con AR (2).

### 2.3.8 Cuantificación

En el proceso de cuantificación, se realizó un conteo de la cantidad de los eventos generadores de costo identificados en la base de datos (31).

- Porcentaje de uso del evento generador de costo

Usualmente, en las evaluaciones económicas (36), se les pregunta a los especialistas el porcentaje de pacientes a los que se les prescribe el evento generador de costo. En este caso, fue posible calcular el porcentaje de uso, dado que se encontraba disponible la cantidad de pacientes que utilizaron el evento generador de costo respecto a la cohorte correspondiente. Algunos porcentajes de uso dieron 100% porque todos los pacientes de la cohorte, al menos una vez, usaron el evento generador de costo, independientemente de cuántas veces lo usaron. En esta investigación, el porcentaje de uso es informativo, dado que, para la valoración, se tuvo en cuenta el total de evento generador de costo utilizado para el subgrupo correspondiente, porque se pudo cuantificar.

### 2.3.9 Valoración

Según Guerrero y Parody (31), la valoración se entiende como la etapa en la que se atribuye un precio a los eventos generadores de costo identificados y cuantificados. Por ello, en esta investigación, las fuentes utilizadas para la valoración fueron:

- a) SISMED (Sistema de Información de Precios de Medicamentos) 2018 (37)
- b) Manual tarifario SOAT (Seguro Obligatorio de Accidentes de Tránsito) 2018 (38)
- c) Circular 04 del 2018 de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos (39)

Los valores unitarios utilizados fueron los del 2018 para todos los pacientes, independientemente de en qué momento del periodo de tiempo comprendido entre mayo 2013 y diciembre 2018 hayan tenido sus 6 +/- 1 primeros meses de seguimiento. Sin embargo, para usar el valor exacto cobrado por la IPS a la EPS, se solicitó el acceso al manual tarifario de la IPS, pero se denegó dicha solicitud, ya que, por confidencialidad y política de la EPS, no se permite el acceso a la

información. Por otra parte, en la valoración de los medicamentos, cuando el precio regulado era superior al registrado en el SISMED, se aplicó el costo regulado a la normativa colombiana del 2018, según la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos. Los medicamentos, a los cuales se les aplicó el costo regulado, fueron: leflunomida, ciclosporina, etanercept, adalimumab y abatacept.

Igualmente, para los eventos generadores de costo encontrados en el Manual Tarifario SOAT 2018, el valor máximo utilizado fue el encontrado en el manual y se aplicaron los descuentos acordados a las características del mercado en salud para la definición del valor base y el valor mínimo. También, el evento CCP (Cyclic Citrullinated Peptide, por sus siglas en inglés) de acuerdo con el Manual Tarifario del IETS se identificó directamente con el proveedor, teniendo en cuenta que no se contempla en el Manual Tarifario de la perspectiva del estudio, en este caso el SOAT 2018.

Para el costeo expuesto en el análisis de costos, se calculó el costo promedio semestral paciente por evento generador de costo entre los pacientes que usaron el evento de la siguiente manera: la cantidad del evento se multiplicó por su valor unitario y se dividió sobre el número de pacientes que utilizaron el evento; luego, se totalizaron estos resultados por actividad correspondiente (medicamentos, laboratorios clínicos, internalizaciones hospitalarias y consultas). Los costos ingresados en el modelo se calcularon con la siguiente diferencia: se multiplicó la cantidad por el valor unitario de cada evento generador de costo, se totalizó y luego se dividió por el número total de pacientes del subgrupo correspondiente (entiéndase temprana metas, temprana no metas, establecida metas, establecida no metas), de manera que solidariamente se asumió el costo entre todos los pacientes del subgrupo. Esto se determinó así, dado que las probabilidades de efectividad usadas en el modelo eran únicas por subgrupo.

### **2.3.10 Otros**

- Medicamentos sin dosis

En la base de datos, se encontró la prescripción de algunos medicamentos sin especificar la dosis, dado que, según los médicos, se prescribieron las dosis estándar para cada uno de estos medicamentos. Asimismo, en algunos casos, la base de datos solo reportó el grupo

farmacológico prescrito, pero no el nombre específico del medicamento. Se comparó la proporción de pacientes que recibieron la prescripción de estos medicamentos, pero no se encontró diferencia significativa entre fase temprana y fase establecida, lo que puede dar a entender que, posiblemente, sean costos comunes (31) entre las dos fases (ver Anexo M).

- Eventos adversos

Siguiendo a Guerrero y Parody (31), se deben tener en cuenta los eventos generadores de costo relacionados con los eventos adversos. En la base de datos, se encontró si el paciente había presentado o no evento adverso y a cuál medicamento estaba asociado el evento adverso. No había registro de la descripción del evento adverso ni del tratamiento usado para el evento. Por lo tanto, no fue posible identificar, cuantificar y valorar dichos eventos generadores de costo. Sin embargo, sin especificar algún paciente de la base de datos, se consultó a los médicos reumatólogos de la clínica para ampliar la información del manejo general de los eventos adversos (10). Ante ello, explicaron que los efectos adversos fueron leves y no representaron una intervención médica más allá de reducir la dosis o retirar el medicamento causante del efecto adverso (10). Así mismo, los médicos explicaron que las dosis prescritas de los pacientes fueron las apropiadas para evitar en lo posible eventos adversos (10). A veces, el costo adicional que se puede presentar es una consulta al reumatólogo y un examen de laboratorio adicional para verificar la recuperación del evento adverso, de modo que el examen de laboratorio depende del evento adverso (10).

También, los médicos mencionaron que, en algunos casos aislados, en la cohorte inicial se presentó hospitalización por evento adverso, pero que en la base de datos no estaba registrado la causa de las hospitalizaciones (10), por lo tanto, no fue posible diferenciar las hospitalizaciones a causa de un evento adverso. Además, en la base de datos se registraron todas las consultas, exámenes de laboratorio clínico y hospitalizaciones que presentaron los pacientes sin diferenciar si fue por evento adverso o no. De tal forma, para los fines pertinentes de esta evaluación, los costos adicionales que se presentaron por evento adverso están inmersos en el costeo realizado, dado que se costearon todas las consultas, exámenes de laboratorio y hospitalizaciones que se registraron en la base, así no se haya podido identificar si la causa de la prescripción del evento generador de costo fuera por un evento adverso. Adicionalmente, se compararon la cantidad de pacientes en metas en ambas fases y se calcularon los p-valor, pero no se encontró diferencia en cuanto a la proporción de pacientes que presentaron evento adverso comparando la fase temprana en metas y la fase establecida en metas, siendo metas el desenlace ideal (ver Anexo

L). Por los motivos anteriormente expuestos, en el modelo no se incluyeron las probabilidades de evento adverso.

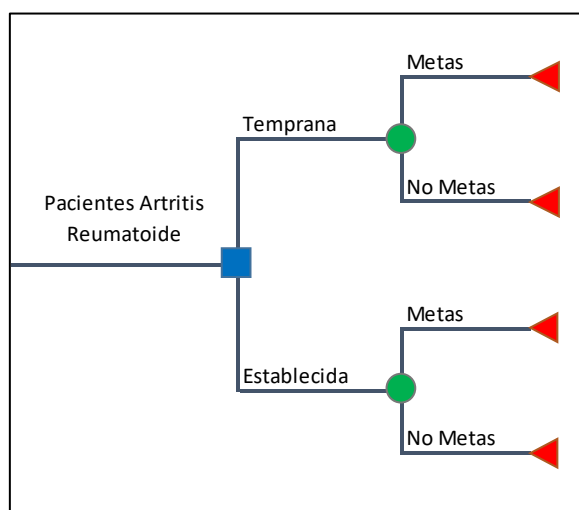
## 2.4 Efectividad

En esta evaluación económica, se escogió como medida de efectividad (31) el porcentaje de pacientes que estaban en metas a un horizonte temporal de los primeros 6 meses +/- 1 mes de seguimiento. El único dato de efectividad reportado en la base de datos se tomó como el caso base, a partir del cual se calculó el dato de la efectividad mínima restando el diez por ciento al caso base; de la misma manera, se calculó el dato máximo de la efectividad sumando el diez por ciento al caso base. Esta información resulta indispensable para realizar, posteriormente, el análisis de sensibilidad.

## 2.5 Modelo

Se diseñó un modelo analítico de árbol de decisión que refleja los costos y la efectividad entre el abordaje de la AR en fase temprana y su comparador, el abordaje en fase establecida. Con base al horizonte temporal definido para el estudio y el tipo de desenlace, se consideró que ese era el mejor modelo siguiendo las buenas prácticas de modelamiento (40,41). De esa manera, el modelo se desarrolló en Excel® (ver Figura 2-2).

**Figura 2-2:** Modelo árbol de decisión.





Según Brennan (42), los árboles de decisión son modelos utilizados cuando hay independencia entre los individuos. Esto quiere decir que no hay interacción entre ellos, por lo tanto, este tipo de modelo aplica para la AR, ya que no es una enfermedad contagiosa y, para este caso, se asume que no hay restricción de recursos para la atención del paciente. Adicionalmente, los árboles de decisión permiten comparar cohortes de pacientes (42). Aquí, por ejemplo, fue posible cuantificar el número de personas con características comunes al clasificarlos por fase de la enfermedad, dado que este parámetro no era aleatorio y los pacientes siempre iban a estar clasificados en una u otra fase de la enfermedad sin opción de cambio. Así mismo, este modelo favorece al modelamiento del problema ya que esboza la decisión de un asegurador al elegir tratar a un paciente en fase temprana o en fase establecida y la valoración del desenlace binario (“metas” y “no metas”).

Para ello, se siguieron las recomendaciones planteadas por Detsky (43) para el diseño del árbol: balance, dos ramas después del nodo de decisión, no más de un nodo inicial, ramas vinculadas y simetría. Así, las probabilidades de cada desenlace incluido en el modelo Árbol de decisión fueron obtenidos de la cohorte de pacientes de la IPS, debido a la presencia de estos datos en la base de datos, de manera que reflejan los valores esperados de éxito del abordaje en los 6 meses analizados. Se definió como éxito del abordaje el estado en “Metas” (la actividad de la enfermedad en remisión o leve). De esta manera, se incluyeron las probabilidades de estar en “Metas” o “No Metas” y se incluyeron los costos de medicamentos, laboratorios clínicos, internalización hospitalaria y consultas. Por último, vale la pena aclarar que no se incluyeron probabilidades ni costos de eventos adversos relacionados al tratamiento farmacológico, dado que esta información no estaba registrada en la base de datos y que la utilización de datos por fuera de la cohorte original generaría sesgo de interpretación en los resultados.

Finalmente, según se explicó en el apartado de Costos del capítulo Metodología, los costos ingresados en el modelo se calcularon de la siguiente forma: se multiplicó la cantidad por el valor unitario de cada evento generador de costo, se totalizó y luego se dividió por el número total de pacientes del subgrupo correspondiente (entiéndase temprana metas, temprana no metas, establecida metas, establecida no metas), de manera que solidariamente se asumió el costo entre todos los pacientes del subgrupo. Esto se determinó así, dado que las probabilidades de efectividad usadas en el modelo eran únicas por subgrupo (ver Anexo N). Además, para esta investigación, se asume que la prescripción dada a los pacientes fue consumida al 100%.

## **2.6 Razón costo efectividad incremental**

Se calculó la razón costo–efectividad, en Excel®.

## **2.7 Análisis de sensibilidad**

Se realizaron los análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico para evaluar el impacto de la incertidumbre de las variables en el RICE (44,45). Además, se realizó e interpretó el diagrama de tornado, el diagrama de dispersión y la curva de aceptabilidad (45). Estos análisis de sensibilidad se desarrollaron en Excel®.

## **2.8 Estrategias de control de errores y sesgos**

Como estrategia para la prevención de errores o sesgos en esta investigación, no se seleccionaron solamente los pacientes que iniciaron en el programa de atención con actividad de la enfermedad moderada o severa, sino también los que tenían nivel de actividad leve o remisión. Sin embargo, el grupo de leve y remisión sesga el resultado de mejoría que pueda ofrecer el abordaje desde el comienzo del tratamiento. A pesar de esto, se consideró importante tenerlos en cuenta, ya que estos pacientes podían empeorar su nivel de actividad de la enfermedad en el transcurso de los 6 meses, tiempo establecido para el reporte de resultados. Asimismo, el nivel de actividad de la enfermedad en los pacientes se tuvo en cuenta en el emparejamiento, para garantizar que los pacientes en metas y no metas estuvieran balanceados en ambos grupos.

## **3. Resultados y discusión**

### **3.1 Estudios previos de costo efectividad**

De la revisión de literatura, se encontraron seis artículos compatibles con el tema de esta investigación, al evaluar solo el título de los artículos. Posteriormente, se revisaron los resúmenes de forma independiente y se excluyeron artículos que no tenían como foco costo-efectividad, de manera que se obtuvieron tres artículos. Además, se analizaron de forma completa los artículos restantes, excluyendo dos por no cumplir con los criterios de inclusión de costo-efectividad en ambas fases de la enfermedad, lo cual derivó en un documento restante. Dicho documento es una tesis doctoral (46) que, como uno de sus objetivos, evaluó la costo-efectividad del uso de medicamentos biológicos a largo plazo comparado con no biológicos, desde la perspectiva de la sociedad de los Estados Unidos de América (EUA).

Allí, se halló como resultado que los medicamentos biológicos son ligeramente más efectivos y significativamente más costosos que los no biológicos (46). Adicionalmente, el autor adaptó el proceso de decisión de Markov para investigar la costo-efectividad relativa de los medicamentos biológicos en fase temprana vs. fase establecida (46). Esto le permitió identificar que los medicamentos biológicos no se usan de manera rentable en la práctica clínica de los EUA, así mismo, que no son costo-efectivos en comparación con la disposición a pagar (46). Finalmente, el autor encontró que el costo de los medicamentos biológicos es de alto impacto, al prescribirlos en fase temprana, a pesar de que las guías de práctica clínica recomiendan el uso de biológicos como agentes de segunda línea después de los no biológicos, ignorando el beneficio de los no biológicos a largo plazo (46).

### 3.2 Análisis estadístico descriptivo

Se realizó el análisis univariado para las variables de la base de datos al momento de que el paciente inició su tratamiento para la artritis reumatoide. Se encontraron diferencias entre la fase temprana y la fase establecida para las variables edad, tabaquismo, el indicador HAQ, el nivel de actividad de la enfermedad en metas y no metas, y el consumo activo de alcohol. Estas diferencias fueron halladas por medio del p-valor dado que, al ser menor de 0.05 (nivel de significancia de contraste de hipótesis), se rechaza la hipótesis de que la distribución de las variables mencionadas es igual entre la fase temprana y la fase establecida (hipótesis nula). Para las variables edad, tabaquismo, el indicador HAQ, el nivel de actividad de la enfermedad en metas y no metas y el consumo activo de alcohol, los p-valores resultantes fueron 0.000, 0.000, 0.001, 0.032, 0.000, respectivamente (ver Tabla 3-1 y detalle en los Anexos B y C). Para las demás variables, hay evidencia suficiente para pensar que la distribución de estas es igual en fase temprana y en fase establecida, dado que los p-valor fueron mayores a 0.05 (ver Anexos B y C). De las variables escolaridad y estado civil no se realizaron pruebas de hipótesis dado que la subcategoría “dato perdido” era muy alta para estas variables (ver Anexo D).

**Tabla 3-1:** Resumen de las diferencias estadísticas

Variable	P-valor	Decisión
Edad	0.000	Rechazo
TBQ	0.000	Rechazo
HAQ	0.001	Rechazo
Nivel de actividad de la artritis reumatoide recategorizada	0.032	Rechazo
Consumo de alcohol activo	0.000	Rechazo

### 3.3 Emparejamiento:

Debido a que se encontraron diferencias entre las variables previamente mencionadas al comparar la fase temprana y la fase establecida, se decidió realizar un emparejamiento por el método de *Propensity Score* por el vecino más cercano, para asegurar que hay una homogeneidad entre los pacientes en fase temprana y fase establecida (34). Este emparejamiento busca establecer que las posibles diferencias entre los costos y efectividades resulten a partir de las diferencias por fase de la AR y no a causa de otras variables. Por otra parte, como no hubo un diseño experimental en este estudio observacional, es más favorable emparejar para determinar que no hay diferencias causales desde el comienzo.

#### 3.3.1 Definición de las variables para el emparejamiento:

Las variables con diferencias estadísticas, mencionadas en el apartado 3.2 Análisis estadístico descriptivo, ya sean cuantitativas o cualitativas, respectivamente, dado que están correlacionadas con el desenlace de efectividad a evaluar (actividad de la enfermedad), fueron escogidas para el emparejamiento. De esa manera, a continuación, se explica el efecto de dichas variables en el desenlace:

a) Tabaquismo: de acuerdo con Ruiz-Esquide y Sanmartí (47), es una predisposición para desarrollar AR y hace que el progreso de la enfermedad sea más agresivo. Además, promueve una aparición más pronta de la AR entre los fumadores y reduce la efectividad del tratamiento (47). Asimismo, se comprobó que produce cambios epigenéticos (48) y que incrementa la producción de más anticuerpos a nivel pulmonar por la citrulinización (49).

b) Edad: la inmunosenescencia contribuye al desarrollo y progresión de la artritis e impacta negativamente en el desenlace (50).

c) HAQ: la capacidad funcional que mide este cuestionario indica qué tan discapacitado se encuentra el paciente, lo que indica indirectamente el nivel de progresión de su enfermedad. Esto influye en el desenlace, porque es más difícil mejorar a un paciente con una discapacidad a causa de una mayor progresión de su enfermedad, que un paciente que no ha perdido su funcionalidad (51).

d) Nivel de actividad de la artritis reumatoide (metas y no metas): dado que esta variable es la que se evalúa como efectividad, se consideró importante incluirla en el emparejamiento, para que no existieran diferencias entre los dos grupos al inicio del tratamiento.

e) Ingesta activa de alcohol: según la literatura, al parecer es un factor protector o de mal pronóstico, sin embargo, se incluyó en el emparejamiento (52,53).

### **3.3.2 Método *Propensity Score Matching*:**

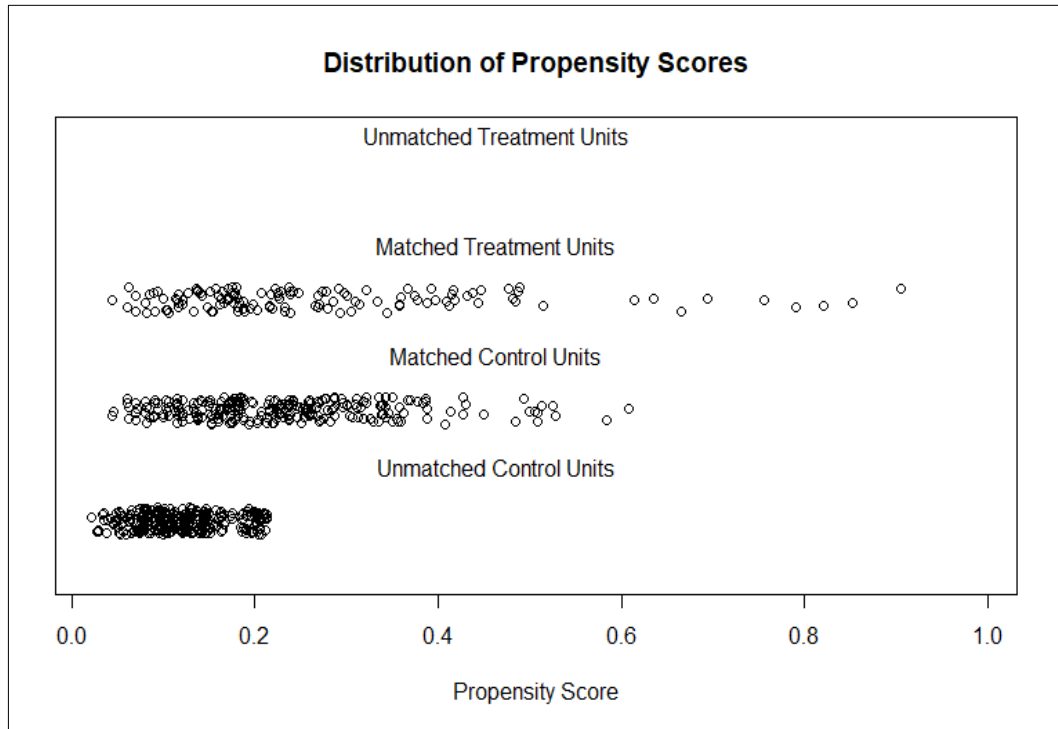
En el emparejamiento debe haber un grupo de casos y un grupo de controles. Para esta investigación, los casos son los pacientes de la fase temprana y los controles son los pacientes de la fase establecida, dado que la fase temprana es la fase de interés y la que tiene menor número de pacientes. Inicialmente, el emparejamiento se hizo con un control (ver Anexo E), pero se encontró un aumento en la diferencia de las medias de los pacientes fumadores del 29% entre el grupo de pacientes de fase temprana y establecida, por lo tanto, se determinó el uso de dos controles para darle más robustez al procedimiento, menos sesgo y mejorar el tamaño de muestra (54) (ver Anexo F). Así, se obtuvo como número total de pacientes en temprana (casos) 128 y como número de pacientes en establecida (controles) 256.

Del mismo modo, el emparejamiento produjo como resultado una reducción positiva en todas las diferencias de las medias de las variables entre el grupo de pacientes de la fase temprana y la fase establecida. Por ejemplo, se redujo en un 81% la diferencia de las medias de la variable edad, lo cual significa que la media de la edad de los grupos de pacientes de la fase temprana y la fase establecida se parecen más en un 81%, posterior al emparejamiento. Asimismo, como un ejemplo adicional, se redujo en un 17% la diferencia de las medias de la variable alcoholismo activo, lo cual señala que la media del consumo activo de alcohol se parece más entre la fase temprana y establecida en un 17%. La reducción de la diferencia de las medias en la variable alcoholismo activo fue la menor reducción de todas las variables, debido a que el número de pacientes con alcoholismo activo es de 9 pacientes en fase temprana y 5 en fase establecida (ver Anexo C y F).

Ahora bien, al analizar la distribución de los *Propensity Scores* entre los pacientes emparejados de la fase temprana y la fase establecida, según se puede describir en la Figura 3-1, se encontró

que la distribución en ambas fases está entre 0.0 y 0.6. Después de 0.6, hay datos atípicos en la fase temprana que, sin embargo, encontraron su vecino más cercano en la fase establecida. Los pacientes de la fase establecida que no se emparejaron tuvieron una distribución solamente entre 0.0 y 0.2.

**Figura 3-1:** Distribución de los *Propensity Scores*<sup>10</sup>

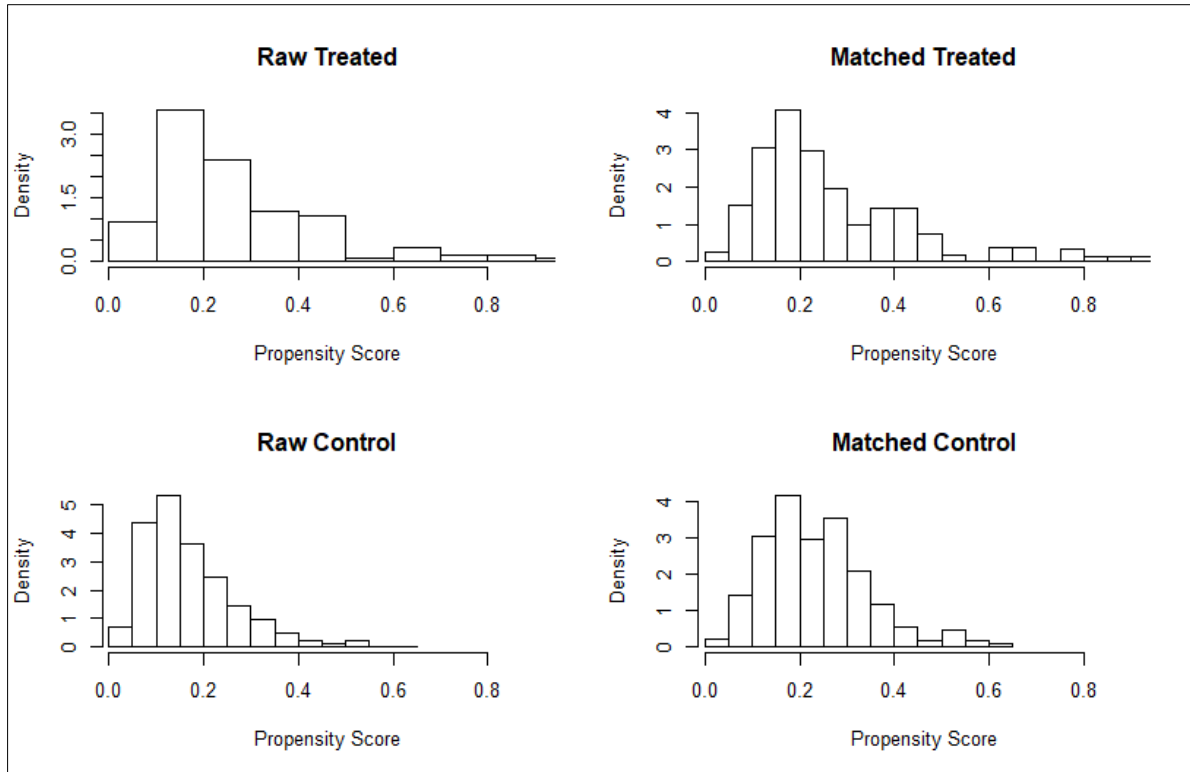


Nombre de la fuente: *Software R*

Por otra parte, en relación con las densidades de los *Propensity Scores*, según se describe en la Figura 3-2, previo al emparejamiento, la mayoría de los *Propensity Score* para el grupo en fase temprana estaban entre el rango de 0.0 y 0.8. Posterior al emparejamiento, los *Propensity Score* para el grupo en fase temprana presentaron una mayor variabilidad dentro del mismo rango. Para la fase establecida, la mayoría de los *Propensity Score* previo al emparejamiento estaban entre el rango de 0.0 y 0.2; posterior al emparejamiento, los *Propensity Score* quedaron distribuidos de una manera más adecuada entre el rango de 0.0 y 0.4.

<sup>10</sup> En esta figura, "Treatment" se entiende como casos o fase temprana y "Control" como control o fase establecida. Asimismo, la figura contiene palabras en inglés, debido al idioma configurado en R®.

**Figura 3-2:** Densidad de los *Propensity Scores*<sup>11</sup>



Nombre de la fuente: *Software R*

### 3.3.3 Análisis univariado postemparejamiento

Luego del emparejamiento, se conservaron en la base de datos los tríos seleccionados por el emparejamiento, para volver a tomar los descriptivos y verificar si cambiaron o no los p-valor. También, se realizó el análisis univariado para las variables de la base de datos. No se encontraron diferencias entre la fase temprana y la fase establecida para las variables edad, tabaquismo, el indicador HAQ y el nivel de actividad de la enfermedad en metas y no metas (ver Anexo B y C). No se corrigió el p-valor del alcoholismo activo, sin embargo, el n es bajo, no es representativo, lo cual se considera que no produce ninguna influencia en los resultados posteriores al estudio.

<sup>11</sup> La figura contiene palabras en inglés, debido al idioma configurado en R®.



### 3.3.4 Aplicación del horizonte temporal:

Al aplicar el horizonte temporal a los pacientes que resultaron del emparejamiento, los tríos que tenían seguimiento igual o mayor a 6 meses (+/- 1 mes) fueron: 103. Por lo tanto, dado que por cada paciente en fase temprana había dos en fase establecida, el número de pacientes en fase temprana fue 103 y el número de pacientes en fase establecida 206. Los datos de los pacientes seleccionados hasta este punto fueron los utilizados para la estimación de los costos y de la efectividad.

## 3.4 Costos

**Tabla 3-2:** Resumen de costos

Fase	Efectividad	Evento generador de costo	Costo promedio semestral caso base por paciente (COP)	Porcentajes caso base
Temprana	Metas	Medicamentos	1.268.537	36%
		Internalización hospitalaria	1.139.227	32%
		Laboratorios Clínicos	823.609	23%
		Consultas	333.645	9%
Total temprana metas			3.565.017	100%
Temprana	No Metas	Medicamentos	1.652.835	40%
		Internalización hospitalaria	1.005.200	24%
		Laboratorios Clínicos	889.714	21%
		Consultas	594.212	14%
Total temprana no metas			4.141.960	100%
Establecida	Metas	Medicamentos	22.827.068	95%
		Internalización hospitalaria	-	0%
		Laboratorios Clínicos	779.029	3%
		Consultas	305.382	1%
Total establecida metas			23.911.480	100%
Establecida	No Metas	Medicamentos	16.681.794	91%
		Internalización hospitalaria	469.093	3%
		Laboratorios Clínicos	750.087	4%
		Consultas	452.649	2%
Total establecida no metas			18.353.624	100%

En la Tabla 3-2, se muestra el comportamiento de los costos para los principales eventos generadores de costo, como los medicamentos, laboratorios clínicos, e internalización hospitalaria. Asimismo, en el Anexo K, se pueden encontrar los datos mínimos y máximos correspondientes. Según las causas descritas en la Metodología, no se costearon los eventos adversos ni los medicamentos sin dosis (ver Anexo L y M).

Inicialmente, según lo referido en la Tabla 3-2, en la fase temprana metas, los costos fueron mayores en medicamentos en un porcentaje del 36%, seguidos de internalización hospitalaria en un 32%, laboratorios clínicos en un 23% y consultas en un 9%. De esa manera, el costo promedio semestral por paciente en metas fue de 3.565.017 COP. Asimismo, en la fase temprana no metas, los costos fueron mayores en medicamentos en un porcentaje del 40%, seguidos de internalización hospitalaria en un 24%, laboratorios clínicos en un 21% y consultas en un 14%. De este modo, el costo promedio semestral por paciente en no metas fue de 4.141.960 COP. Por tanto, la diferencia en costo promedio semestral por paciente al comparar la fase temprana entre metas y no metas es de un 14% que equivale a 576.943 COP, de manera que fue más costoso el paciente en no metas, dado que el porcentaje de uso de los medicamentos fue mayor en fase temprana no metas (ver Anexo G y H). En la fase temprana tanto en metas como en no metas, ningún paciente recibió bFARMEs (para mayor detalle, ver Anexo G y H).

Ahora bien, en la fase establecida metas, los costos fueron mayores en medicamentos en un porcentaje del 95%, seguidos de laboratorios clínicos en un 3% y consultas en un 1% e internalización hospitalaria en un 0%. Así, el costo promedio semestral paciente en metas fue de 23.911.480 COP. Por otra parte, en la fase establecida no metas, los costos fueron mayores en medicamentos en un porcentaje del 91%, seguidos de laboratorios clínicos en un 4%, internalización hospitalaria en un 3% y consultas en un 2%. Por ello, el costo promedio semestral paciente en no metas fue de 18.353.624 COP. En ese sentido, la diferencia en costo promedio semestral por paciente al comparar fase establecida entre metas y no metas es de un 23% que equivale a 5.557.856 COP, de manera que fue más costoso el paciente en metas. Además, esta diferencia se debe a un uso mayor de medicamentos en el grupo de metas, porque se usaron los medicamentos biológicos etanercept en un porcentaje del 2.29% y adalimumab en un 0.76% (ver Anexos I y J).

De manera similar, la diferencia en costo promedio semestral por paciente en metas entre la fase temprana y la fase establecida es de un 85% que equivale a 20.346.462 COP, de manera que fue más costoso un paciente en metas de fase establecida que un paciente en metas de fase temprana. Esto se debió a que usaron medicamentos biológicos en establecida. Igualmente, la diferencia en costo promedio semestral por paciente en no metas entre la fase temprana y la fase establecida es de un 77% que equivale a 14.211.664 COP, de manera que fue más costoso en establecida que en temprana no metas. Del mismo modo, esto se debió a que usaron medicamentos biológicos en establecida.

Finalmente, cabe anotar que en el subgrupo de fase establecida no metas no se presentaron hospitalizaciones, en comparación con los demás subgrupos. Esto se debe a que después del emparejamiento no quedaron pacientes con el uso del evento generador de costo internalización hospitalaria en ese subgrupo (para mayor detalle, ver Anexo J).

### 3.5 Efectividad

Según se describe en la Tabla 3-3, A los 6 meses de seguimiento, el 75.7% de pacientes de fase temprana alcanzaron metas y 63.6% de pacientes en fase establecida alcanzaron metas.

**Tabla 3-3:** Efectividad en el abordaje de pacientes con AR

Metas	Temprana% (n)	Establecida% (n)
No	24.3 (25)	36.4(75)
Sí	75.7 (78)	63.6 (131)

Al comparar los datos obtenidos de los pacientes a 6 meses de seguimiento, la diferencia entre estas dos proporciones obtuvo un p-valor de 0.043. Por lo anterior, con un nivel de significancia del 0.05 se concluye que existen diferencias estadísticamente significativas en término de efectividad en el abordaje de la AR, al comparar la fase temprana y la establecida<sup>12</sup>, teniendo en cuenta que el criterio de efectividad son los pacientes que se encuentran en metas terapéuticas ( $DAS28 \leq 3.2$ ) (33).

<sup>12</sup> Hipótesis:

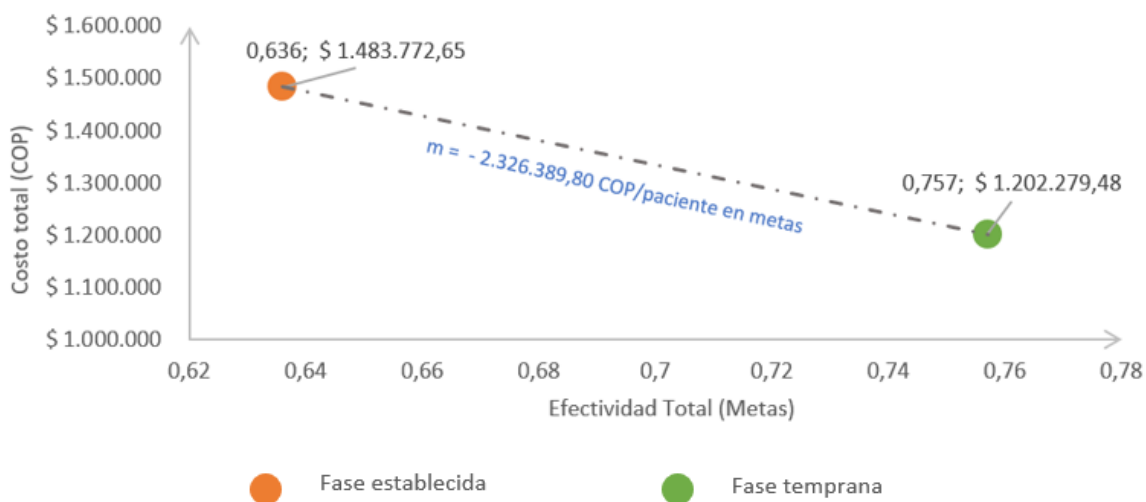
H0: existen diferencias estadísticamente significativas en termino de efectividad en el abordaje de la AR en la fase temprana versus establecida.

Ha: no existen diferencias estadísticamente significativas en termino de efectividad en el abordaje de la AR en la fase temprana versus establecida.

### 3.6 Razón costo efectividad incremental

Dado que el plano costo-efectividad es un resultado del modelo, es importante recordar que, según lo descrito en la Metodología, de acuerdo con el Anexo N, los costos usados para el modelo y los análisis de sensibilidad fueron calculados de manera diferente a los del apartado 3.4 Costos, ya que para obtener el promedio se asumieron solidariamente entre todos los pacientes del subgrupo (entiéndase temprana metas, temprana no metas, establecida metas, establecida no metas).

**Figura 3-3:** Plano de costo-efectividad para la fase temprana y la fase establecida<sup>13</sup>



En cuanto al plano de costo-efectividad de la Figura 3-3, para el caso base, se encontró que la fase establecida tiene una efectividad total del 63.6% (0.636) (pacientes en metas) y tiene un costo total de 1.483.772 COP, para los 6 meses de seguimiento. Por su parte, la fase temprana tiene una efectividad total del 75.7% (0.757) (pacientes en metas) y un costo total de 1.202.279 COP, para el mismo horizonte temporal. Esto resulta en una medida incremental de costo-efectividad dominante de -2.326.389 COP por cada paciente en metas que se aborda en fase temprana en vez de fase establecida. En ese sentido, el abordaje temprano a pacientes

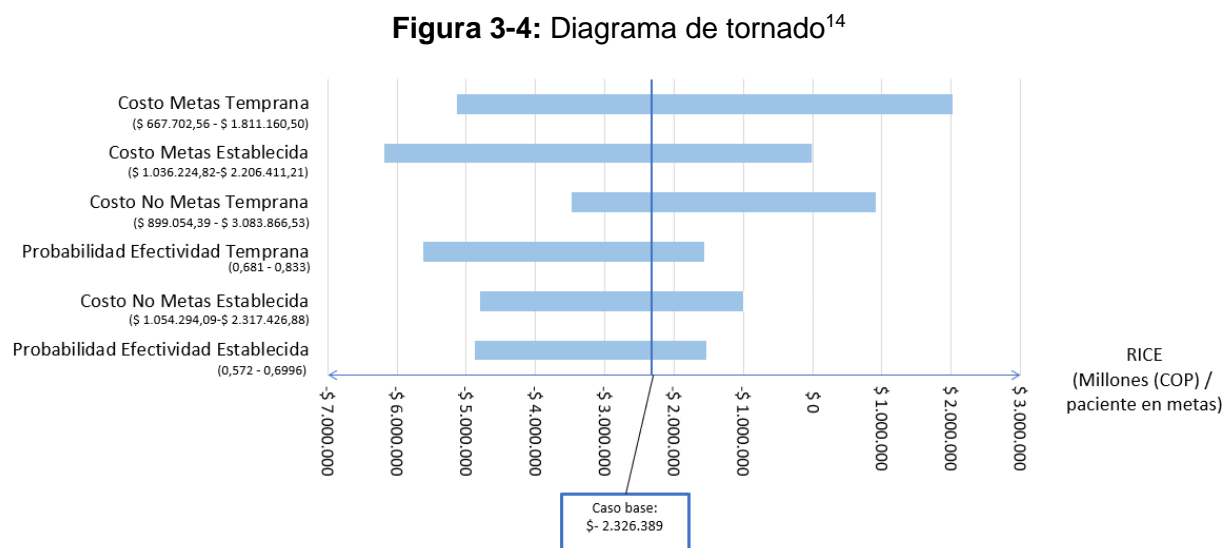
<sup>13</sup> El punto verde corresponde a AR fase temprana y el punto naranja corresponde a AR fase establecida.

diagnosticados con AR ahorra 2.326.389 COP por paciente en metas a los seis meses de tratamiento, en comparación con el abordaje en fase establecida.

### 3.7 Análisis de sensibilidad

Si bien solo se obtuvo un dato de efectividad por grupo para el análisis de sensibilidad, se determinó como mínimo el diez por ciento menos y como máximo el diez por ciento más, según se describe en el Anexo N, siendo el caso base el dato obtenido de la cohorte (31).

#### 3.7.1 Análisis de sensibilidad determinístico



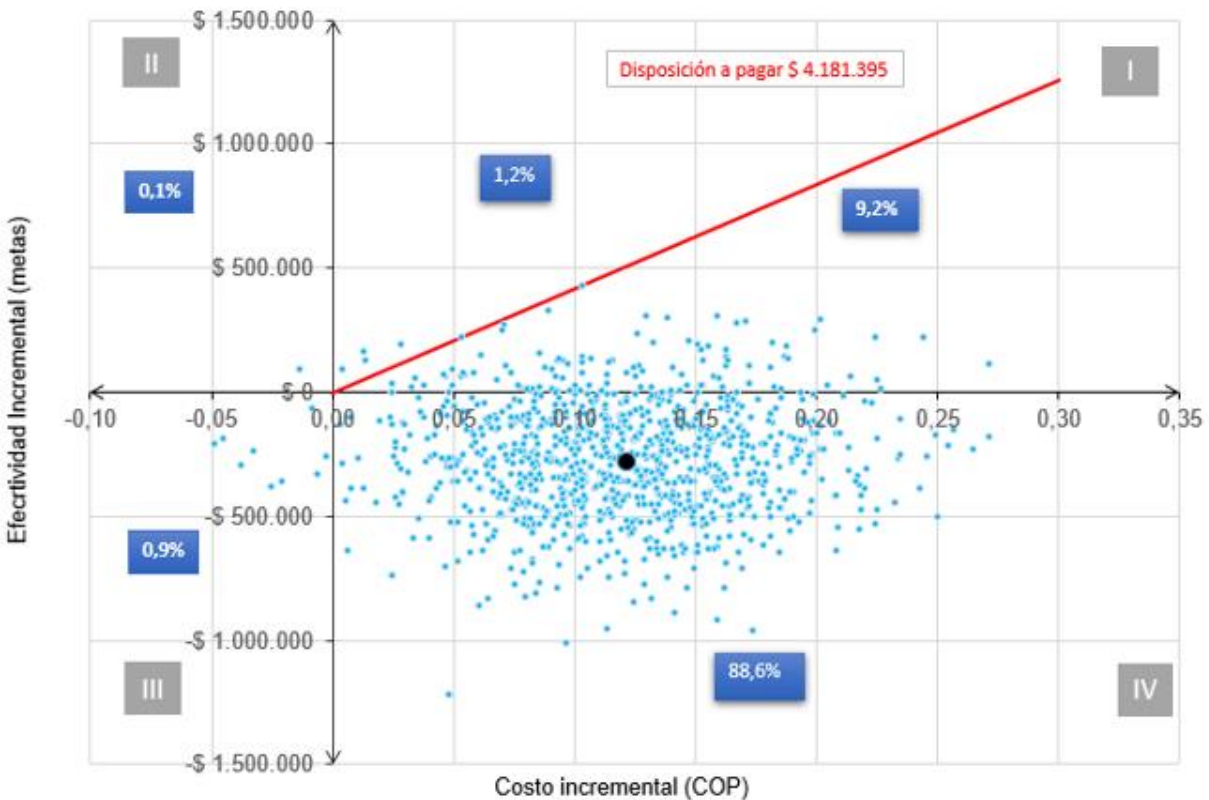
De acuerdo con el diagrama de tornado (Figura 3-4), las tres variables que más incertidumbre dan al modelo son cAbor\_MT, cAbor\_ME, y cAbor\_NT. Además, las únicas dos variables que cambian la conclusión del caso base son cAbor\_MT y cAbor\_NT, pues habría que realizar un esfuerzo de financiamiento para alcanzar los resultados deseados, dado que una parte de las barras correspondientes a esas variables está en el lado positivo del eje X. Es importante aclarar que, para la variable cAbor\_ME, el valor máximo del RICE es de -12.963 COP. Por lo tanto, las

<sup>14</sup> A continuación, se presenta el desglose de variables: cAbor\_MT: costo del abordaje en metas temprana; cAbor\_ME: costo del abordaje en metas establecida; cAbor\_NT: costo del abordaje en no metas temprana; pMetas\_T: Probabilidad de metas en temprana; cAbor\_NE: costo del abordaje en no metas establecida y pMetas\_E: probabilidad de metas en establecida. Asimismo, los valores que se encuentran en el eje X entre paréntesis son números negativos.

variables cAbor\_ME, pMetas\_T, cAbor\_NE y pMetas\_E no cambian la conclusión del caso base, incluso, su modificación podría llegar a aumentar el ahorro en favor del abordaje en fase temprana con un RICE alrededor de los -5 millones COP.

### 3.7.2 Análisis de sensibilidad probabilístico

Figura 3-5: Diagrama de dispersión



En primer lugar, según la Figura 3-5, el 10,4% de los RICEs calculados están en el primer cuadrante (I). De modo que el 1,2% de los RICEs calculados están por encima del umbral por lo tanto no son costo efectivos. En el mismo primer cuadrante el 9,2% de los RICEs están por debajo del umbral por lo tanto son costo efectivos. En segundo lugar, el 88,6% de los RICEs calculados están en el cuarto cuadrante (IV), por lo tanto, abordar un paciente en fase temprana

es, en un 88.6%, dominante sobre la fase establecida, lo cual respalda los datos obtenidos en el caso base (punto negro del diagrama de dispersión en la Figura 3-5). Adicionalmente, el 0.1% de los RICEs calculados están en el segundo cuadrante (II), en ese sentido, en un 0.1% de los resultados la fase temprana es dominada por la fase establecida.

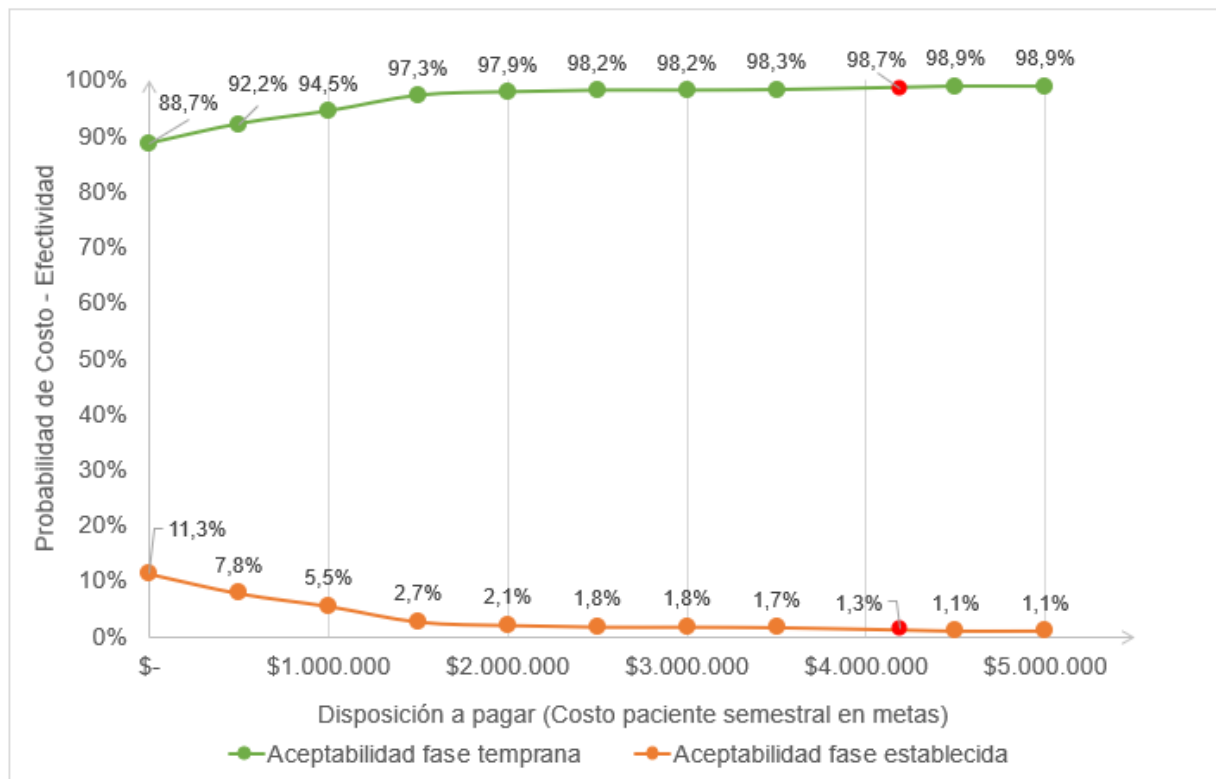
Para analizar el comportamiento de los RICEs frente a una disposición a pagar, según se mencionó en el apartado de Conceptos generales y estado del arte, la CAC reporta que, para 2018, el costo anual de FARMES no PBS fue de 5.783.292 COP y el costo anual de la atención fue de 2.585.497 COP (2). Por lo tanto, se determinó que la disposición a pagar sería el costo semestral de 4.184.395 COP (umbral) que es el resultado de la suma del costo anual de FARME no PBS y el costo anual de la atención dividido entre dos semestres, dado que el horizonte temporal de esta investigación es de 6 meses. En ese sentido, el 97.8% de los RICEs están por debajo de la disposición a pagar escogida, siendo costo efectivos.

- Curva de aceptabilidad

Según se revisó en el análisis del diagrama de dispersión (Figura 3-5), el RICE obtenido en el caso base es dominante al igual que un gran porcentaje de los RICEs, por lo tanto, en la curva de aceptabilidad (Figura 3-6) no se ve el punto de cruce donde el abordaje en cada fase tendría un 50% de aceptabilidad. Este punto de cruce se encuentra en valores negativos de la disposición a pagar con un valor de -2.326.389 COP como costo semestral por paciente en metas.

Por otra parte, cuando la disponibilidad a pagar es cero pesos, lo cual se interpreta como la no voluntad a invertir recursos financieros adicionales para obtener mejores resultados en salud, existe una probabilidad de ser costo efectivo el abordaje en la fase temprana del 88.7% y un 11.3% en la fase establecida. El cambio de disposición a pagar entre 0 y 2 millones COP representa una variación del 9.2% en la probabilidad de costo efectividad al pasar del 88.7% al 97.9% para el abordaje en fase temprana. Después de los 2 millones COP, es decir, el cambio de la disposición a pagar de 2 a 4 millones COP ya no representa un 9.2%, sino un 0.7% (97.9% a 98.6%). Asimismo, la curva de aceptabilidad (Figura 3-6) permite inferir que, con una disponibilidad a pagar de 4.184.395 COP (umbral), el abordaje de los pacientes en fase temprana *versus* fase establecida tendría una probabilidad de costo efectividad del 98.7%.

**Figura 3-6:** Curva de aceptabilidad<sup>15</sup>



## 3.8 Aclaraciones y consideraciones

### 3.8.1 Intervención en fase temprana vs intervención en fase establecida

En esta evaluación económica se compararon la intervención en fase temprana *versus* la intervención en fase establecida. Para ello, entiéndase ‘intervención’ como el momento (periodo de tiempo) en el cual el paciente con AR inicia el abordaje clínico. Por tanto, en esta investigación se buscó identificar, en términos de costos y efectividad, la diferencia

<sup>15</sup> El costo paciente semestral en metas, definido en esta investigación como el umbral (4.184.395 COP), corresponde al valor de los puntos rojos en el eje X de la Figura 3-6.



entre abordar a los pacientes en el momento en que se pueden clasificar en fase temprana, y el momento en que se pueden clasificar en fase establecida, bajo el mismo modelo de abordaje clínico del HUFSTB (10).

Según se mencionó en el apartado 1.1 Artritis Reumatoide, el criterio escogido para diferenciar la fase temprana de la fase establecida fue la diferencia en meses desde el inicio de los síntomas hasta el inicio del tratamiento de la enfermedad (9–11). De este modo, la intervención en fase temprana ocurre cuando el paciente inicia el tratamiento, durante los primeros 12 meses después del inicio de los síntomas (9–11). En contraste, la intervención en fase establecida sucede cuando el paciente inicia el tratamiento, después de los primeros 12 meses a partir del inicio de los síntomas (9–11). Además, es importante mencionar que ambas fases son mutuamente excluyentes y no consecutivas, es decir, una vez un paciente esté clasificado en una de las fases, nunca estará en la otra, debido a que solo existe un único primer tiempo de inicio de los síntomas y un único primer tiempo de inicio del tratamiento en la vida del paciente (9–11).

Por otra parte, es fundamental aclarar la importancia del abordaje clínico en la fase temprana en comparación con la fase establecida por la fisiopatología de la enfermedad. Un abordaje temprano permite tratar al paciente antes de que el proceso inflamatorio sea completamente establecido y que, por lo tanto, la inflamación haya desgastado los tejidos articulares. De este modo, el abordaje en la fase temprana se convierte en una “ventana de oportunidad” que facilita el tratamiento del paciente (58). Por ello, desde la perspectiva de la salud pública, este aspecto es considerable porque permite un enfoque de identificación y tratamiento de pacientes en una fase de la enfermedad que es más manejable. Así, en fase temprana algunos pacientes incluso pueden llegar a remisión sostenida libre de DMARDs, situación que no sucede en fase establecida (10).

Ahora bien, cabe resaltar que, para esta investigación, se determinó que no hay diferencia de fondo entre el abordaje clínico que se ofrece tanto para los pacientes de la fase temprana como para los pacientes de la fase establecida, de modo que se puede analizar si hay discrepancia en los costos y resultados clínicos a causa de la fase de la

enfermedad. Con el fin de garantizar que no hay diferencias en el abordaje clínico, se escogieron los datos de la Clínica de Artritis del HUFSSB, por varias razones. En primera instancia, el abordaje clínico en el HUFSSB es un protocolo de tratamiento basado en un modelo de atención que se estructura según las guías de práctica clínica de la enfermedad (10). Segundo, el modelo de atención está monitoreado internamente, de modo que la entidad garantiza la adherencia por parte de los profesionales de la salud al protocolo de atención definido por el hospital (10). En ese sentido, se disminuye el sesgo de que el abordaje clínico sea diferente para cada una de las fases (10). Tercero, el protocolo de la clínica permite realizar la comparación entre los momentos del abordaje ya sea en fase temprana o en fase establecida, puesto que el modelo de atención no tiene diferentes rutas de atención según la fase (ver Anexo A) (10). Por último, en este protocolo no hay una restricción en la prescripción de recursos, es decir, se prescribe lo que el paciente requiera, según lo que necesite para abordar la enfermedad, sin que sea determinante la fase de esta para limitar de antemano la prescripción. Por lo tanto, el protocolo de la clínica resulta fundamental, dado que permite evaluar si el diferencial de costos se debe a la fase en que se encuentra el paciente (10).

### **3.8.2 Análisis de costo efectividad vs análisis de costo impacto**

Las evaluaciones de costo-efectividad se utilizan para comparar intervenciones que tienen un desenlace clínico en común y para conocer la diferencia en costos y efectividad entre las intervenciones (59). Por esa razón, es posible comparar los abordajes en las fases de la AR, ya que el abordaje clínico en fase temprana y el abordaje clínico en fase establecida tienen un desenlace clínico común, puesto que la actividad de la enfermedad se puede clasificar en metas o no metas después de los primeros 6 meses del inicio del tratamiento (15).

Ahora bien, algunos ejemplos de intervenciones en evaluaciones de costo efectividad son: medicamentos, dispositivos médicos, programas de salud o diferentes estrategias de exposición a un mismo abordaje clínico (59), razón por la cual este estudio se centra

en comparar el momento en que el paciente con AR inicia el abordaje clínico. De esa manera, en esta investigación se busca conocer la diferencia en términos de costos y efectividad cuando se aborda la enfermedad en fase temprana, o se aborda en fase establecida bajo el mismo modelo de abordaje clínico, con el fin de conocer si la fase es causal de una diferencia en costos y efectividad.

Por otra parte, se pueden confundir los términos 'análisis de costo impacto' y 'análisis de costo efectividad', pero son diferentes. Los análisis de costo impacto permiten seleccionar la intervención que maximiza el impacto al menor costo posible, pero no comparan las intervenciones en términos incrementales de efectividad (60). Por el contrario, en los estudios de costo efectividad es obligatorio hacer la comparación entre las alternativas tanto en diferenciales de costo como en diferenciales de efectividad, para así conocer el costo incremental por unidad de efectividad (60). Adicionalmente, en las evaluaciones de costo efectividad, el costo incremental está sujeto a la disposición a pagar, concepto que no está definido en los estudios de costo impacto (60). En consecuencia, se consideró idóneo que la evaluación económica de costo efectividad era el mejor tipo de evaluación para definir, en términos de costo y efectividad, si es más viable o no abordar clínicamente a los pacientes en fase temprana en comparación con la fase establecida.

Esperamos que esta discusión sea estimulante para otras investigaciones.



## **4. Conclusiones y recomendaciones**

### **4.1 Conclusiones**

Tras haber determinado y analizado la costo-efectividad del abordaje clínico en fase temprana versus fase establecida en una cohorte de pacientes con AR de una IPS de cuarto nivel en Colombia, es posible afirmar que el abordaje en la fase temprana es más conveniente tanto para el paciente como para la EPS, puesto que los resultados en salud son mejores y hay un ahorro de dinero, cuando el abordaje se lleva a cabo en la fase temprana. Por lo tanto, esta investigación responde a la pregunta “¿qué tan costoso y efectivo es tratar a los pacientes en fase temprana, en comparación con la fase establecida?” de la siguiente manera:

a) Los costos promedio semestre por paciente con AR en fase temprana metas fueron 3.565.017 COP, en fase temprana no metas fueron de 4.141.960 COP, en fase establecida metas fueron de 23.911.480 COP y en fase establecida no metas fueron de 18.353.624 COP.

b) El valor de la efectividad medida como los pacientes que alcanzan las metas a los seis meses de seguimiento fue de 75.7% para la fase temprana y de 63.6% para la fase establecida.

c) La razón incremental de costo-efectividad resultó en ahorro de dinero con un valor de - 2.326.389 COP por cada paciente que alcanza metas en fase temprana a comparación de la fase establecida.

### **4.2 Recomendaciones**

De acuerdo con el proceso que se llevó a cabo en esta investigación, es pertinente presentar aquí las siguientes recomendaciones, para mejorar los datos a utilizar en próximas evaluaciones

económicas y, por otra parte, para promover un diagnóstico e inicio oportunos de tratamiento a los pacientes:

a) Desarrollar e implementar en Colombia la estimación de costos directos médicos a partir de datos real que integre la dispensación y administración del producto para saber lo que realmente se consume.

b) Generar, implementar y dar seguimiento a políticas de atención temprana de la AR, estableciendo protocolos de tamizaje oportuno para la identificación activa de pacientes en fase temprana, con el fin de obtener mejores resultados en salud y en costos a comparación de pacientes en fase establecida, teniendo en cuenta que la AR puede causar daños irreversibles en la salud del paciente, de tal forma que impacta en su calidad de vida, ya que puede producir discapacidad y disminuir su productividad.

## **5. Aspectos éticos, legales y ambientales**

### **5.1 Normatividad**

Esta investigación cuenta con la autorización por parte del HUFSTB para el uso de la base de datos del grupo de investigación REUMAVANCE con el objetivo de corroborar las hipótesis aquí planteadas. En lo concerniente a la protección de los datos de los pacientes registrados en la base de datos, solo se usará la información con fines investigativos dando cumplimiento a la Ley 23 de 1981, Resolución 1995 de 1999, Decreto 3380 de 1981, sentencia C-264/96 y T-158 de la corte constitucional, Declaración de Helsinki y la Ley estatutaria 1581 de 2012. Clasificación

Esta investigación se clasifica como “bajo riesgo” porque no realiza ninguna intervención en los individuos que están registrados en la base de datos.

### **5.2 Conflictos de interés**

Se declaran las siguientes circunstancias que pudieran afectar la objetividad o independencia en el análisis de costo-efectividad propuesto:

- a) Interés económico personal: ninguno
- b) Interés económico personal de un familiar: ninguno
- c) Interés económico no personal: ninguno
- d) Interés no económico personal: ninguno

Por lo tanto, las personas implicadas en esta investigación declaran que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de esta evaluación económica. Del mismo modo, el desarrollo de esta evaluación, así como sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

### **5.3 Propiedad intelectual**

De conformidad con el Acuerdo 035 del 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional de Colombia, los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de propiedad de la Universidad Nacional de Colombia. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas. Así mismo, se comunica que la información de pacientes utilizada para esta investigación es propiedad del HUFSFB.

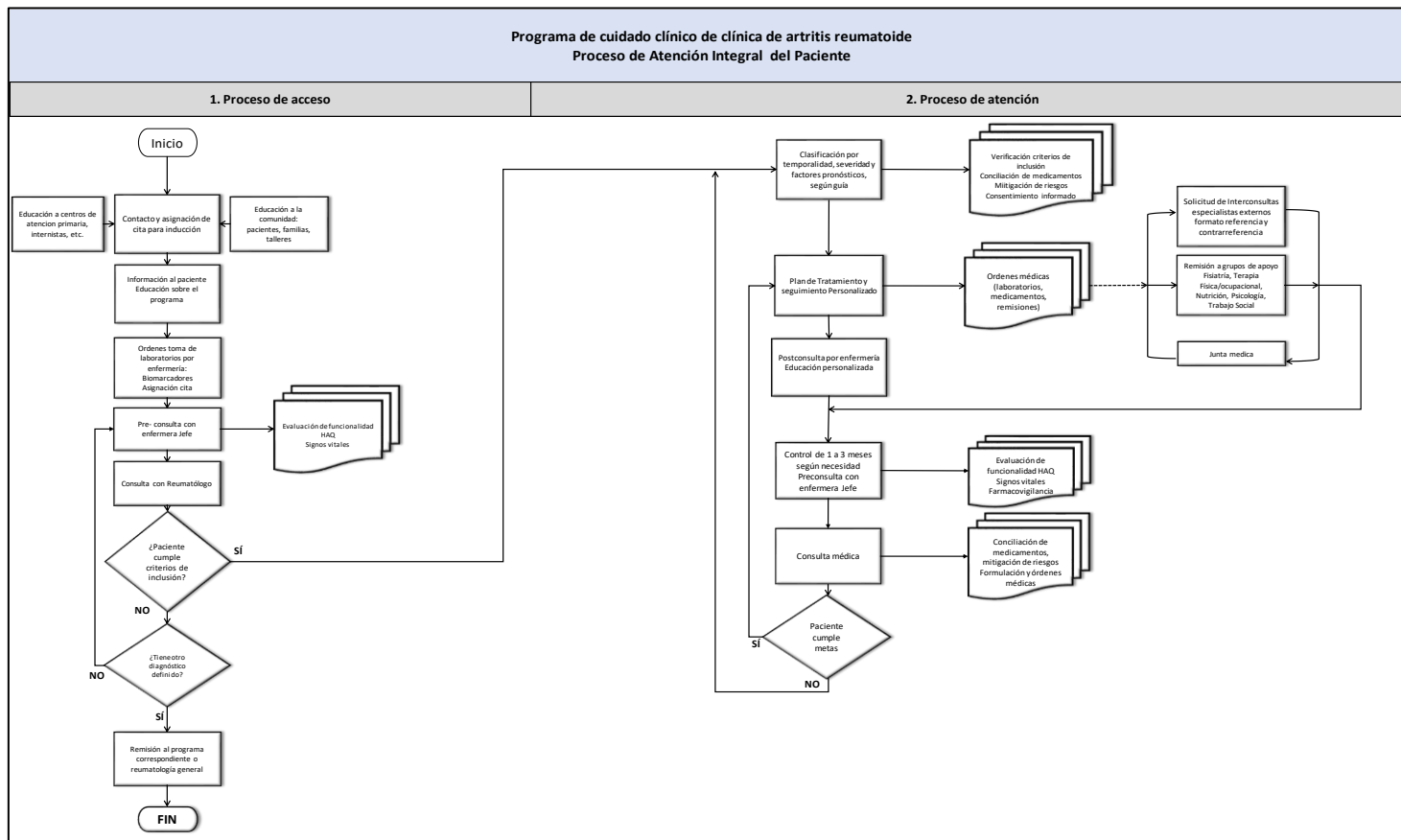
En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido de este mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito de la Universidad Nacional de Colombia y el HUFSFB.

### **5.4 Confidencialidad de la base de datos**

La base de datos suministrada provee datos seguros y confiables debido al proceso de recolección de datos que se lleva a cabo en el HUFSFB. También, esta base de datos solo será utilizada con fines investigativos bajo el alcance de esta tesis.



# A. Anexo: Ruta de atención al paciente con AR del HUF SFB



## B. Anexo: Análisis descriptivo variables continuas

Variable	Temprana						Establecida															
							Sin emparejar							Con emparejamiento								
	N. Obs	Media	DE	Mín	Máx	Distribución (p-valor)	N. Obs	Media	DE	Mín	Máx	Distribución (p-valor)	P-valor. Pre-emparejamiento.	Decisión*	N. Obs	Media	DE	Mín	Máx	Distribución (p-valor)	P-valor. Post-emparejamiento.	Decisión*
Edad	128	45.727	13.318	19	73	Normal ( 0.83 )	551	51.978	12.421	19	91	No-Normal ( 0.025 )	0.000	Rechazo	256	46.91	11.827	19	80	No-Normal ( 0 )	0.395	No rechazo
Talla (m)	128	1.58	0.076	1.39	1.8	No-Normal ( 0.01 )	551	1.575	0.084	1.35	1.94	No-Normal ( 0 )	0.452	No rechazo	256	1.587	0.084	1.39	1.94	No-Normal ( 0 )	0.534	No rechazo
Peso (Kg)	128	65.305	12.104	45	122	No-Normal ( 0 )	551	64.24	10.819	34	108	No-Normal ( 0 )	0.750	No rechazo	256	64.648	10.817	43	104	No-Normal ( 0.008 )	0.970	No rechazo
IMC	128	26.131	4.185	18.904	38.469	No-Normal ( 0.039 )	551	25.911	3.991	15.18	38.866	No-Normal ( 0 )	0.789	No rechazo	256	25.676	3.989	17.009	38.866	No-Normal ( 0.024 )	0.443	No rechazo
TBQ	128	7.343	28.762	0	300	No-Normal ( 0 )	551	4.435	23.755	0	365	No-Normal ( 0 )	0.000	Rechazo	256	6.056	25.26	0	365	No-Normal ( 0 )	0.361	No rechazo
FR	128	181.428	276.499	0	2171.9	No-Normal ( 0 )	551	179.87	324.787	0	4165.2	No-Normal ( 0 )	0.549	No rechazo	256	159.652	259.286	0	2293.3	No-Normal ( 0 )	0.606	No rechazo
CCP	128	237.553	166.183	0	541.2	No-Normal ( 0 )	551	245.625	163.835	0	542.6	No-Normal ( 0 )	0.426	No rechazo	256	253.923	157.247	0	533.5	No-Normal ( 0 )	0.280	No rechazo
VSG	128	19.172	17.243	1	69	No-Normal ( 0 )	551	21.688	19.051	0	115	No-Normal ( 0 )	0.121	No rechazo	256	17.348	15.421	0	92	No-Normal ( 0 )	0.562	No rechazo
PCR	128	1.167	1.871	0.033	13.497	No-Normal ( 0 )	551	1.27	1.963	0.012	16.231	No-Normal ( 0 )	0.910	No rechazo	256	0.951	1.407	0.012	12.425	No-Normal ( 0 )	0.192	No rechazo
DAS VSG	128	3.768	1.836	0.56	8.41	No-Normal ( 0.012 )	551	3.972	1.587	0	8.32	Normal ( 0.143 )	0.133	No rechazo	256	3.691	1.596	0	8.32	Normal ( 0.355 )	0.943	No rechazo
HAQ	128	0.854	0.775	0	2.5	No-Normal ( 0 )	551	1.037	0.634	0	2.5	No-Normal ( 0 )	0.001	Rechazo	256	0.89	0.627	0	2.5	No-Normal ( 0 )	0.184	No rechazo

\*Hipótesis:

Ho: La distribución de la variable es igual entre fase temprana y fase establecida.

Ha: La distribución de la variable es diferente entre fase temprana y en fase establecida.

## C. Anexo: Análisis descriptivo variables categórica con p-valor

Sin emparejamiento						Con emparejamiento					
Variable	Temprana	Establecida	P-valor	Decisión*	Prueba	Variable	Temprana	Establecida	P-valor	Decisión*	Prueba
<b>Género</b>						<b>Género</b>					
Femenino	76.56(98)	76.41(421)	1.000	No Rechazo	Ji cuadrado	Femenino	76.56(98)	74.22(190)	0.708	No Rechazo	Ji cuadrado
Masculino	23.44(30)	23.59(130)				Masculino	23.44(30)	25.78(66)			
<b>Nivel de actividad de la artritis reumatoide recategorizada</b>						<b>Nivel de actividad de la artritis reumatoide recateg</b>					
Metas	42.97(55)	32.49(179)	0.032	Rechazo	Ji cuadrado	Metas	42.97(55)	40.23(103)	0.687	No Rechazo	Ji cuadrado
No Metas	57.03(73)	67.51(372)				No Metas	57.03(73)	59.77(153)			
<b>Consumo de alcohol activo</b>						<b>Alcohol activo</b>					
No	92.97(119)	99.09(546)	0.000	Rechazo	Fischer	No	92.97(119)	98.05(251)	0.019	Rechazo	Fischer
Si	7.03(9)	0.91(5)				Si	7.03(9)	1.95(5)			
<b>Tabaquismo</b>						<b>Tabaquismo</b>					
Dejo de fumar	35.94(46)	20.15(111)	0.000	Rechazo	Ji cuadrado	Dejo de fumar	35.94(46)	32.81(84)	0.764	No Rechazo	Ji cuadrado
Fumador	7.81(10)	4.17(23)				Fumador	7.81(10)	7.03(18)			
Nunca han fumado	56.25(72)	75.68(417)				Nunca han fumado	56.25(72)	60.16(154)			

\*Hipótesis:

Ho: Las variables son independientes.

Ha: Las variables son dependientes (asociación).

## D. Anexo: Análisis descriptivo variables categórica sin p-valor

Sin emparejamiento			Con emparejamiento		
Variable	Temprana	Establecida	Variable	Temprana	Establecida
Escolaridad			Escolaridad		
Analfabeta o no estudios	0.78(1)	0.54(3)	Analfabeta o no estudios	0.78(1)	0.39(1)
Especialización	1.56(2)	0.18(1)	Especialización	1.56(2)	0.39(1)
Dato perdido	28.91(37)	76.23(420)	Dato perdido	28.91(37)	76.95(197)
Primaria completa	17.19(22)	6.35(35)	Primaria completa	17.19(22)	5.08(13)
Primaria incompleta	4.69(6)	1.27(7)	Primaria incompleta	4.69(6)	1.56(4)
Profesional	7.81(10)	2.36(13)	Profesional	7.81(10)	1.95(5)
Secundaria completa	21.88(28)	7.44(41)	Secundaria completa	21.88(28)	5.86(15)
Secundaria incompleta	5.47(7)	2.54(14)	Secundaria incompleta	5.47(7)	2.34(6)
Técnico	11.72(15)	3.09(17)	Técnico	11.72(15)	5.47(14)
Estado civil			Estado civil		
Casado	32.81(42)	14.16(78)	Casado	32.81(42)	11.72(15)
Divorciado	0.78(1)	1.45(8)	Divorciado	0.78(1)	2.34(6)
Dato perdido	19.53(25)	68.24(376)	Dato perdido	19.53(25)	70.7(181)
Separado	22.66(29)	4.17(23)	Separado	22.66(29)	5.08(13)
Soltero	0.78(1)	1.09(6)	Soltero	0.78(1)	0.78(2)
Unión libre	21.09(27)	8.17(45)	Unión libre	21.09(27)	8.59(22)
Viudo	2.34(3)	2.72(15)	Viudo	2.34(3)	0.78(2)
Grupo poblacional			Grupo poblacional		
Adulto mayor	4.69(6)	13.25(73)	Adulto mayor	4.69(6)	5.86(15)
Discapacitado	12.5(16)	7.44(41)	Discapacitado	12.5(16)	7.42(19)
Dato perdido	82.81(106)	79.31(437)	Dato perdido	82.81(106)	86.72(222)

## E. Anexo: Resultados del emparejamiento por *Propensity score* con 1 control

Variable	Sin Emparejamiento			Con Emparejamiento 1 control			
	Media Temprana	Media Establecida	Diferencia de medias	Media Temprana	Media Establecida	Diferencia de medias	Reducción de la diferencia de las medias
Dejo de fumar	0.3594	0.2015	0.1579	0.3594	0.3906	-0.0312	80.2119
Fumador	0.0781	0.0417	0.0364	0.0781	0.0312	0.0469	-28.8387
Nunca han fumado	0.5625	0.7568	-0.1943	0.5625	0.5781	-0.0156	91.9586
Edad	45.7266	51.9782	-6.2517	45.7266	45.8828	-0.1562	97.5007
HAQ	0.8539	1.0368	-0.183	0.8539	0.9238	-0.07	61.7647
Actividad en metas	0.4297	0.3249	0.1048	0.4297	0.3906	0.0391	62.735
Alcoholismo activo positivo	0.0703	0.0091	0.0612	0.0703	0.0391	0.0312	48.9697

## F. Anexo: Resultados del emparejamiento por *Propensity score* con 2 controles

Variable	Sin Emparejamiento			Con Emparejamiento 2 controles			
	Media Temprana	Media Establecida	Diferencia de medias	Media Temprana	Media Establecida	Diferencia de medias	Reducción de la diferencia de las medias
Dejo de fumar	0.3594	0.2015	0.1579	0.3594	0.3281	0.0312	80.2119
Fumador	0.0781	0.0417	0.0364	0.0781	0.0703	0.0078	78.5269
Nunca han fumado	0.5625	0.7568	-0.1943	0.5625	0.6016	-0.0391	79.8964
Edad	45.7266	51.9782	-6.2517	45.7266	46.9102	-1.1836	81.0675
HAQ	0.8539	1.0368	-0.183	0.8539	0.8898	-0.036	80.338
Actividad en metas	0.4297	0.3249	0.1048	0.4297	0.4023	0.0273	73.9145
Alcoholismo activo positivo	0.0703	0.0091	0.0612	0.0703	0.0195	0.0508	17.0757

## G.Anexo: Costeo de eventos generadores de costo para los pacientes en fase temprana y desenlace en metas a los 6 meses

Para el costeo, es importante resaltar que se tuvo en cuenta un horizonte de costeo de 6 meses, un total de pacientes en fase temprana de 103 y un total de pacientes en fase temprana metas de 78.

### Medicamentos

Nombre	Concentración y forma farmacéutica	ATC	Número de pacientes metas que utilizaron el evento	Porcentaje de uso	Cantidad mg Metas en 6 meses	Valor mínimo ponderado mg (COP)	Valor base ponderado mg (COP)	Valor máximo ponderado mg (COP)	Circular 04 del 2018 (Regulación de precios)	Costo Paciente Promedio Semestral Mínimo (COP)	Costo Paciente Promedio Semestral Caso Base (COP)	Costo Paciente Promedio Semestral Caso Máximo (COP)
PREDNISOLONA	5 mg. Tableta.	H02AB06	32	41,03	33.015,00	\$ 13,81	\$ 15,93	\$ 67,08	No aplica	\$ 14.248,04	\$ 16.435,28	\$ 69.207,69
ACIDO FOLICO	4mg, 16mg. Tableta.	B03BB01	67	85,90	10.748,00	\$ 7,33	\$ 15,68	\$ 30,66	No aplica	\$ 1.175,86	\$ 2.515,35	\$ 4.918,41
METOTREXATO PARENTERAL	25mg/ml, 50mg/ml. Solución.	L04AX03	6	7,69	1.040,00	\$ 2.367,28	\$ 2.402,51	\$ 2.813,59	No aplica	\$ 410.329,29	\$ 416.434,54	\$ 487.688,66
METOTREXATO ORAL	2,5mg. Tableta.	L04AX03	69	88,46	22.840,00	\$ 0,79	\$ 2,42	\$ 160,87	No aplica	\$ 261,50	\$ 801,06	\$ 53.250,30
CLOROQUINA	250mg. Tableta.	P01BA01	25	32,05	1.050.900,00	\$ 0,26	\$ 0,30	\$ 0,46	No aplica	\$ 10.929,36	\$ 12.610,80	\$ 19.336,56
SULFASALAZINA	500mg. Tableta.	A07EC01	21	26,92	3.503.000,00	\$ 0,38	\$ 0,44	\$ 0,70	No aplica	\$ 63.387,62	\$ 73.396,19	\$ 116.766,67
LEFLUNOMIDA	20mg, 100mg. Tableta.	L04AA13	28	35,90	62.880,00	\$ 34,74	\$ 49,91	\$ 263,59	Aplica	\$ 78.016,11	\$ 112.083,60	\$ 591.947,83
AZATIOPRINA	50mg. Tableta.	L04AX01	1	1,28	9.300,00	\$ 7,69	\$ 8,78	\$ 24,62	No aplica	\$ 71.517,00	\$ 81.654,00	\$ 228.966,00
CICLOSPORINA	25mg, 50mg, 100mg. Tableta.	L04AD01	1	1,28	9.300,00	\$ 59,26	\$ 59,42	\$ 80,69	Aplica	\$ 551.118,00	\$ 552.606,00	\$ 750.417,00
Subtotal medicamentos										\$ 1.200.982,79	\$ 1.268.536,82	\$ 2.322.499,12

## Laboratorio clínico, internación hospitalaria y consultas

Recurso en salud	Código SOAT	Evento generador de costo	Referencia	Cantidad de eventos utilizados	Número de pacientes que utilizaron el evento	Porcentaje de uso	Valor Unitario Mínimo (COP)	Valor Unitario Base (COP)	Valor Unitario Máximo (COP)	Total Caso Mínimo (COP)	Total Caso Base (COP)	Total Caso Máximo (COP)	Costo Paciente Promedio Semestral Mínimo (COP)	Costo Paciente Promedio Semestral Caso Base (COP)	Costo Paciente Promedio Semestral Caso Máximo (COP)
Laboratorio Clínico	19977	Eritrosedimentación [Velocidad Sedimentación Globular - VSG] Automatizada	SOAT 2018	207	78	100%	\$ 1.960,00	\$ 3.430,00	\$ 4.900,00	\$ 405.720,00	\$ 710.010,00	\$ 1.014.300,00	\$ 5.201,54	\$ 9.102,69	\$ 13.003,85
	19806	Proteína C Reactiva, Cuantitativo de Alta Precisión	SOAT 2018	204	78	100%	\$ 17.600,00	\$ 30.800,00	\$ 44.000,00	\$ 3.590.400,00	\$ 6.283.200,00	\$ 8.976.000,00	\$ 46.030,77	\$ 80.553,85	\$ 115.076,92
	19394	Factor RA, prueba cuantitativa de alta precisión	SOAT 2018	207	78	100%	\$ 9.080,00	\$ 15.890,00	\$ 22.700,00	\$ 1.879.560,00	\$ 3.289.230,00	\$ 4.698.900,00	\$ 24.096,92	\$ 42.169,62	\$ 60.242,31
	Proveedor	Peptido citrulinado CCP Artritis Reumatoide	Colcan	207	78	100%	\$ 17.600,00	\$ 30.800,00	\$ 44.000,00	\$ 3.643.200,00	\$ 6.375.600,00	\$ 9.108.000,00	\$ 46.707,69	\$ 81.738,46	\$ 116.769,23
	19517	Hemoglobina, concentración de	SOAT 2018	167	78	100%	\$ 3.240,00	\$ 5.670,00	\$ 8.100,00	\$ 541.080,00	\$ 946.890,00	\$ 1.352.700,00	\$ 6.936,92	\$ 12.139,62	\$ 17.342,31
	19647	Leucograma, recuento total y diferencial de leucocitos	SOAT 2018	202	78	100%	\$ 8.320,00	\$ 14.560,00	\$ 20.800,00	\$ 1.680.640,00	\$ 2.941.120,00	\$ 4.201.600,00	\$ 21.546,67	\$ 37.706,67	\$ 53.866,67
	19097	Anticuerpos anti-nucleares	SOAT 2018	95	78	100%	\$ 24.800,00	\$ 43.400,00	\$ 62.000,00	\$ 2.356.000,00	\$ 4.123.000,00	\$ 5.890.000,00	\$ 30.205,13	\$ 52.858,97	\$ 75.512,82
	19547	Hepatitis B, anticuerpo anti superficial	SOAT 2018	79	78	100%	\$ 37.600,00	\$ 65.800,00	\$ 94.000,00	\$ 2.970.400,00	\$ 5.198.200,00	\$ 7.426.000,00	\$ 38.082,05	\$ 66.643,59	\$ 95.205,13
	19559	Hepatitis C, anticuerpo G	SOAT 2018	79	78	100%	\$ 42.280,00	\$ 73.990,00	\$ 105.700,00	\$ 3.340.120,00	\$ 5.845.210,00	\$ 8.350.300,00	\$ 42.822,05	\$ 74.938,59	\$ 107.055,13
	19454	Fosfatasa Alcalina	SOAT 2018	82	78	100%	\$ 6.360,00	\$ 11.130,00	\$ 15.900,00	\$ 521.520,00	\$ 912.660,00	\$ 1.303.800,00	\$ 6.686,15	\$ 11.700,77	\$ 16.715,38
	19289	Creatinina, depuración	SOAT 2018	89	78	100%	\$ 8.040,00	\$ 14.070,00	\$ 20.100,00	\$ 715.560,00	\$ 1.252.230,00	\$ 1.788.900,00	\$ 9.173,85	\$ 16.054,23	\$ 22.934,62
	19775	Parcial de orina, incluido sedimento	SOAT 2018	84	78	100%	\$ 5.520,00	\$ 9.660,00	\$ 13.800,00	\$ 463.680,00	\$ 811.440,00	\$ 1.159.200,00	\$ 5.944,62	\$ 10.403,08	\$ 14.861,54
	19934	Transaminasa pirúvica / ALAT	SOAT 2018	206	78	100%	\$ 9.080,00	\$ 15.890,00	\$ 22.700,00	\$ 1.870.480,00	\$ 3.273.340,00	\$ 4.676.200,00	\$ 23.980,51	\$ 41.965,90	\$ 59.951,28
	19067	Aminotransferasas	SOAT 2018	206	78	100%	\$ 58.760,00	\$ 102.830,00	\$ 146.900,00	\$ 12.104.560,00	\$ 21.182.980,00	\$ 30.261.400,00	\$ 155.186,67	\$ 271.576,67	\$ 387.966,67
19749	Nitrógeno uréico	SOAT 2018	83	78	100%	\$ 4.160,00	\$ 7.280,00	\$ 10.400,00	\$ 345.280,00	\$ 604.240,00	\$ 863.200,00	\$ 4.426,67	\$ 7.746,67	\$ 11.066,67	
19036	Albumina	SOAT 2018	79	78	100%	\$ 3.560,00	\$ 6.230,00	\$ 8.900,00	\$ 281.240,00	\$ 492.170,00	\$ 703.100,00	\$ 3.605,64	\$ 6.309,87	\$ 9.014,10	
Subtotal laboratorio clínico													\$ 470.633,85	\$ 823.609,23	\$ 1.176.584,62
Internación hospitalaria	38132	Día de hospitalización. Habitación bipersonal.	SOAT 2018	17	3	4%	\$ 114.880,00	\$ 201.040,00	\$ 287.200,00	\$ 1.952.960,00	\$ 3.417.680,00	\$ 4.882.400,00	\$ 650.986,67	\$ 1.139.226,67	\$ 1.627.466,67
Subtotal internación hospitalaria													\$ 650.986,67	\$ 1.139.226,67	\$ 1.627.466,67
Consulta	39145	Consulta de urgencias	SOAT 2018	23	9	12%	\$ 20.520,00	\$ 35.910,00	\$ 51.300,00	\$ 471.960,00	\$ 825.930,00	\$ 1.179.900,00	\$ 52.440,00	\$ 91.770,00	\$ 131.100,00
	39143	Consulta reumatólogo (Consulta ambulatoria de medicina especializada)	SOAT 2018	213	78	100%	\$ 18.040,00	\$ 31.570,00	\$ 45.100,00	\$ 3.842.520,00	\$ 6.724.410,00	\$ 9.606.300,00	\$ 49.263,08	\$ 86.210,38	\$ 123.157,69
	39143	Consultas al internista o medicina interna (Consulta ambulatoria de medicina especializada)	SOAT 2018	71	26	33%	\$ 18.040,00	\$ 31.570,00	\$ 45.100,00	\$ 1.280.840,00	\$ 2.241.470,00	\$ 3.202.100,00	\$ 49.263,08	\$ 86.210,38	\$ 123.157,69
	39143	Consultas a especialidad diferente a internista (Consulta ambulatoria de medicina especializada)	SOAT 2018	22	10	13%	\$ 18.040,00	\$ 31.570,00	\$ 45.100,00	\$ 396.880,00	\$ 694.540,00	\$ 992.200,00	\$ 39.688,00	\$ 69.454,00	\$ 99.220,00
Subtotal consulta													\$ 190.654,15	\$ 333.644,77	\$ 476.635,38



## H. Costeo de eventos generadores de costo para los pacientes en fase temprana y desenlace en no metas a los 6 meses

Para el costeo, es importante resaltar que se tuvo en cuenta un horizonte de costeo de 6 meses, un total de pacientes en fase temprana de 103 y un total de pacientes en fase temprana no metas de 25.

### Medicamentos

Nombre	Concentración y forma farmacéutica	ATC	Número de pacientes no metas que utilizaron el evento	Porcentaje de uso	Cantidad mg no metas en 6 meses	Valor mínimo ponderado mg (COP)	Valor base ponderado mg (COP)	Valor máximo ponderado mg (COP)	Circular 04 del 2018 (Regulación de precios)	Costo Paciente Promedio Semestral Mínimo (COP)	Costo Paciente Promedio Semestral Caso Base (COP)	Costo Paciente Promedio Semestral Caso Máximo (COP)
PREDNISOLONA	5 mg. Tableta.	H02AB06	19	76	23.095,00	\$ 13,81	\$ 15,93	\$ 67,08	No aplica	\$ 16.786,42	\$ 19.363,33	\$ 81.537,51
ACIDO FOLICO	4mg, 16mg. Tableta.	B03BB01	23	92	3.660,00	\$ 7,33	\$ 15,68	\$ 30,66	No aplica	\$ 1.166,43	\$ 2.495,17	\$ 4.878,94
METOTREXATO PARENTERAL	25mg/ml, 50mg/ml. Solución.	L04AX03	1	4	500,00	\$ 2.367,28	\$ 2.402,51	\$ 2.813,59	No aplica	\$ 1.183.642,19	\$ 1.201.253,47	\$ 1.406.794,21
METOTREXATO ORAL	2,5mg. Tableta.	L04AX03	22	88	7.650,00	\$ 0,79	\$ 2,42	\$ 160,87	No aplica	\$ 274,70	\$ 841,50	\$ 55.938,89
CLOROQUINA	250mg. Tableta.	P01BA01	5	20	201.500,00	\$ 0,26	\$ 0,30	\$ 0,46	No aplica	\$ 10.478,00	\$ 12.090,00	\$ 18.538,00
SULFASALAZINA	500mg. Tableta.	A07EC01	7	28	821.500,00	\$ 0,38	\$ 0,44	\$ 0,70	No aplica	\$ 44.595,71	\$ 51.637,14	\$ 82.150,00
LEFLUNOMIDA	20mg, 100mg. Tableta.	L04AA13	16	64	117.060,00	\$ 34,74	\$ 49,91	\$ 263,59	Aplica	\$ 254.166,53	\$ 365.154,04	\$ 1.928.490,34
Subtotal medicamentos										\$ 1.511.109,98	\$ 1.652.834,65	\$ 3.578.327,88

## Laboratorio clínico, internación hospitalaria y consultas

Recurso en salud	Código SOAT	Recurso en salud generador de costo	Referencia	Cantidad de eventos	Número de pacientes que utilizaron el evento	Porcentaje de uso	Valor Unitario Mínimo (COP)	Valor Unitario Base (COP)	Valor Unitario Máximo (COP)	Total Caso Mínimo (COP)	Total Caso Base (COP)	Total Caso Máximo (COP)	Costo Paciente Promedio Semestral Mínimo (COP)	Costo Paciente Promedio Semestral Caso Base (COP)	Costo Paciente Promedio Semestral Caso Máximo (COP)
Laboratorio Clínico	19977	Eritrosedimentación [Velocidad Sedimentación Globular - VSG] Automatizada	SOAT 2018	70	25	100%	\$ 1.960,00	\$ 3.430,00	\$ 4.900,00	\$ 137.200,00	\$ 240.100,00	\$ 343.000,00	\$ 5.488,00	\$ 9.604,00	\$ 13.720,00
	19806	Proteína C Reactiva, Cuantitativo de Alta Precisión	SOAT 2018	71	25	100%	\$ 17.600,00	\$ 30.800,00	\$ 44.000,00	\$ 1.249.600,00	\$ 2.186.800,00	\$ 3.124.000,00	\$ 49.984,00	\$ 87.472,00	\$ 124.960,00
	19394	Factor RA, prueba cuantitativa de alta precisión	SOAT 2018	72	25	100%	\$ 9.080,00	\$ 15.890,00	\$ 22.700,00	\$ 653.760,00	\$ 1.144.080,00	\$ 1.634.400,00	\$ 26.150,40	\$ 45.763,20	\$ 65.376,00
	Proveedor	Peptido citrulinado CCP Artritis Reumatoide	Colcan	69	25	100%	\$ 17.600,00	\$ 30.800,00	\$ 44.000,00	\$ 1.214.400,00	\$ 2.125.200,00	\$ 3.036.000,00	\$ 48.576,00	\$ 85.008,00	\$ 121.440,00
	19517	Hemoglobina, concentración de	SOAT 2018	55	25	100%	\$ 3.240,00	\$ 5.670,00	\$ 8.100,00	\$ 178.200,00	\$ 311.850,00	\$ 445.500,00	\$ 7.128,00	\$ 12.474,00	\$ 17.820,00
	19647	Leucograma, recuento total y diferencial de leucocitos	SOAT 2018	73	25	100%	\$ 8.320,00	\$ 14.560,00	\$ 20.800,00	\$ 607.360,00	\$ 1.062.880,00	\$ 1.518.400,00	\$ 24.294,40	\$ 42.515,20	\$ 60.736,00
	19097	Anticuerpos anti-nucleares	SOAT 2018	28	25	100%	\$ 24.800,00	\$ 43.400,00	\$ 62.000,00	\$ 694.400,00	\$ 1.215.200,00	\$ 1.736.000,00	\$ 27.776,00	\$ 48.608,00	\$ 69.440,00
	19547	Hepatitis B, anticuerpo anti superficial	SOAT 2018	27	25	100%	\$ 37.600,00	\$ 65.800,00	\$ 94.000,00	\$ 1.015.200,00	\$ 1.776.600,00	\$ 2.538.000,00	\$ 40.608,00	\$ 71.064,00	\$ 101.520,00
	19559	Hepatitis C, anticuerpo G	SOAT 2018	27	25	100%	\$ 42.280,00	\$ 73.990,00	\$ 105.700,00	\$ 1.141.560,00	\$ 1.997.730,00	\$ 2.853.900,00	\$ 45.662,40	\$ 79.909,20	\$ 114.156,00
	19454	Fosfatasa Alcalina	SOAT 2018	27	25	100%	\$ 6.360,00	\$ 11.130,00	\$ 15.900,00	\$ 171.720,00	\$ 300.510,00	\$ 429.300,00	\$ 6.868,80	\$ 12.020,40	\$ 17.172,00
	19289	Creatinina, depuración	SOAT 2018	32	25	100%	\$ 8.040,00	\$ 14.070,00	\$ 20.100,00	\$ 257.280,00	\$ 450.240,00	\$ 643.200,00	\$ 10.291,20	\$ 18.009,60	\$ 25.728,00
	19775	Parcial de orina, incluido sedimento	SOAT 2018	26	25	100%	\$ 5.520,00	\$ 9.660,00	\$ 13.800,00	\$ 143.520,00	\$ 251.160,00	\$ 358.800,00	\$ 5.740,80	\$ 10.046,40	\$ 14.352,00
	19934	Transaminasa pirúvica / ALAT	SOAT 2018	75	25	100%	\$ 9.080,00	\$ 15.890,00	\$ 22.700,00	\$ 681.000,00	\$ 1.191.750,00	\$ 1.702.500,00	\$ 27.240,00	\$ 47.670,00	\$ 68.100,00
19067	Aminotransferasas	SOAT 2018	74	25	100%	\$ 58.760,00	\$ 102.830,00	\$ 146.900,00	\$ 4.348.240,00	\$ 7.609.420,00	\$ 10.870.600,00	\$ 173.929,60	\$ 304.376,80	\$ 434.824,00	
19749	Nitrógeno uréico	SOAT 2018	29	25	100%	\$ 4.160,00	\$ 7.280,00	\$ 10.400,00	\$ 120.640,00	\$ 211.120,00	\$ 301.600,00	\$ 4.825,60	\$ 8.444,80	\$ 12.064,00	
19036	Albumina	SOAT 2018	27	25	100%	\$ 3.560,00	\$ 6.230,00	\$ 8.900,00	\$ 96.120,00	\$ 168.210,00	\$ 240.300,00	\$ 3.844,80	\$ 6.728,40	\$ 9.612,00	
Subtotal laboratorio clínico													\$ 508.408,00	\$ 889.714,00	\$ 1.271.020,00
Internación hospitalaria	38132	Día de hospitalización. Habitación bipersonal.	SOAT 2018	5	1	4%	\$ 114.880,00	\$ 201.040,00	\$ 287.200,00	\$ 574.400,00	\$ 1.005.200,00	\$ 1.436.000,00	\$ 574.400,00	\$ 1.005.200,00	\$ 1.436.000,00
Subtotal internación hospitalaria													\$ 574.400,00	\$ 1.005.200,00	\$ 1.436.000,00
Consulta	39145	Consulta de urgencias	SOAT 2018	42	5	20%	\$ 20.520,00	\$ 35.910,00	\$ 51.300,00	\$ 861.840,00	\$ 1.508.220,00	\$ 2.154.600,00	\$ 172.368,00	\$ 301.644,00	\$ 430.920,00
	39143	Consulta reumatólogo (Consulta ambulatoria de medicina especializada)	SOAT 2018	76	25	100%	\$ 18.040,00	\$ 31.570,00	\$ 45.100,00	\$ 1.371.040,00	\$ 2.399.320,00	\$ 3.427.600,00	\$ 54.841,60	\$ 95.972,80	\$ 137.104,00
	39143	Consultas al internista o medicina interna (Consulta ambulatoria de medicina especializada)	SOAT 2018	52	11	44%	\$ 18.040,00	\$ 31.570,00	\$ 45.100,00	\$ 938.080,00	\$ 1.641.640,00	\$ 2.345.200,00	\$ 85.280,00	\$ 149.240,00	\$ 213.200,00
	39143	Consultas a especialidad diferente a internista (Consulta ambulatoria de medicina especializada)	SOAT 2018	3	2	8%	\$ 18.040,00	\$ 31.570,00	\$ 45.100,00	\$ 54.120,00	\$ 94.710,00	\$ 135.300,00	\$ 27.060,00	\$ 47.355,00	\$ 67.650,00
Subtotal consulta													\$ 339.549,60	\$ 594.211,80	\$ 848.874,00

## I. Costeo de eventos generadores de costo para los pacientes en fase establecida y desenlace en metas a los 6 meses

Para el costeo, es importante resaltar que se tuvo en cuenta un horizonte de costeo de 6 meses, un total de pacientes en fase temprana de 206 y un total de pacientes en fase establecida metas de 131.

### Medicamentos

Nombre	Concentración y forma farmacéutica	ATC	Número de pacientes metas que utilizaron el evento	Porcentaje de uso	Cantidad mg Metas en 6 meses	Valor mínimo ponderado mg (COP)	Valor base ponderado mg (COP)	Valor máximo ponderado mg (COP)	Circular 04 del 2018 (Regulación de precios)	Costo Paciente Promedio Semestral Mínimo (COP)	Costo Paciente Promedio Semestral Caso Base (COP)	Costo Paciente Promedio Semestral Caso Máximo (COP)
PREDNISOLONA	5 mg. Tableta.	H02AB06	63	48,09	80.522,60	\$ 13,81	\$ 15,93	\$ 67,08	No aplica	\$ 17.651,07	\$ 20.360,71	\$ 85.737,40
ACIDO FOLICO	4mg, 16mg. Tableta.	B03BB01	108	82,44	16.192,00	\$ 7,33	\$ 15,68	\$ 30,66	No aplica	\$ 1.098,96	\$ 2.350,84	\$ 4.596,73
METOTREXATO PARENTERAL	25mg/ml, 50mg/ml. Solución.	L04AX03	25	19,08	7.810,00	\$ 2.367,28	\$ 2.402,51	\$ 2.813,59	No aplica	\$ 739.539,64	\$ 750.543,17	\$ 878.965,02
METOTREXATO ORAL	2,5mg. Tableta.	L04AX03	89	67,94	24.010,00	\$ 0,79	\$ 2,42	\$ 160,87	No aplica	\$ 213,12	\$ 652,86	\$ 43.398,75
CLOROQUINA	250mg. Tableta.	P01BA01	43	32,82	1.770.100,00	\$ 0,26	\$ 0,30	\$ 0,46	No aplica	\$ 10.702,93	\$ 12.349,53	\$ 18.935,95
HIDROXICLOROQUINA	200mg, 400mg. Tableta.	P01BA02	4	3,05	69.750,00	\$ 6,91	\$ 7,98	\$ 14,30	No aplica	\$ 120.493,13	\$ 139.151,25	\$ 249.356,25
SULFASALAZINA	500mg. Tableta.	A07EC01	51	38,93	8.711.000,00	\$ 0,38	\$ 0,44	\$ 0,70	No aplica	\$ 64.905,49	\$ 75.153,73	\$ 119.562,75
LEFLUNOMIDA	20mg, 100mg. Tableta.	L04AA13	44	33,59	86.160,00	\$ 34,74	\$ 49,91	\$ 263,59	Aplica	\$ 68.027,24	\$ 97.732,85	\$ 516.157,15
CICLOSPORINA	25mg, 50mg, 100mg. Tableta.	L04AD01	2	1,53	31.000,00	\$ 59,26	\$ 59,42	\$ 80,69	Aplica	\$ 918.530,00	\$ 921.010,00	\$ 1.250.695,00
ETANERCEPT	50mg/ml. Solución.	L04AB01	3	2,29	2.800,00	\$ 9.517,60	\$ 10.601,64	\$ 14.237,35	Aplica	\$ 8.883.091,68	\$ 9.894.867,35	\$ 13.288.193,33
ADALIMUMAB	50mg/ml. Solución.	L04AB04	1	0,76	320,00	\$ 34.102,80	\$ 34.102,80	\$ 34.102,80	Aplica	\$ 10.912.896,00	\$ 10.912.896,00	\$ 10.912.896,00
Subtotal medicamentos										\$ 21.737.149,25	\$ 22.827.068,30	\$ 27.368.494,33

## Laboratorio clínico y consultas

Recurso en salud	Código SOAT	Recurso en salud generador de costo	Referencia	Cantidad de eventos	Número de pacientes que utilizaron el evento	Porcentaje de uso	Valor Unitario Mínimo (COP)	Valor Unitario Base (COP)	Valor Unitario Máximo (COP)	Total Caso Mínimo (COP)	Total Caso Base (COP)	Total Caso Máximo (COP)	Costo Paciente Promedio Semestral Mínimo (COP)	Costo Paciente Promedio Semestral Caso Base (COP)	Costo Paciente Promedio Semestral Caso Máximo (COP)
Laboratorio Clínico	19977	Eritrosedimentación [Velocidad Sedimentación Globular - VSG] Automatizada	SOAT 2018	366	131	100%	\$ 1.960,00	\$ 3.430,00	\$ 4.900,00	\$ 717.360,00	\$ 1.255.380,00	\$ 1.793.400,00	\$ 5.476,03	\$ 9.583,05	\$ 13.690,08
	19806	Proteína C Reactiva, Cuantitativo de Alta Precisión	SOAT 2018	363	131	100%	\$ 17.600,00	\$ 30.800,00	\$ 44.000,00	\$ 6.388.800,00	\$ 11.180.400,00	\$ 15.972.000,00	\$ 48.769,47	\$ 85.346,56	\$ 121.923,66
	19394	Factor RA, prueba cuantitativa de alta precisión	SOAT 2018	384	131	100%	\$ 9.080,00	\$ 15.890,00	\$ 22.700,00	\$ 3.486.720,00	\$ 6.101.760,00	\$ 8.716.800,00	\$ 26.616,18	\$ 46.578,32	\$ 66.540,46
	Proveedor	Peptido citrulinado CCP Artritis Reumatoide	Colcan	384	131	100%	\$ 17.600,00	\$ 30.800,00	\$ 44.000,00	\$ 6.758.400,00	\$ 11.827.200,00	\$ 16.896.000,00	\$ 51.590,84	\$ 90.283,97	\$ 128.977,10
	19517	Hemoglobina, concentración de	SOAT 2018	299	131	100%	\$ 3.240,00	\$ 5.670,00	\$ 8.100,00	\$ 968.760,00	\$ 1.695.330,00	\$ 2.421.900,00	\$ 7.395,11	\$ 12.941,45	\$ 18.487,79
	19647	Leucograma, recuento total y diferencial de leucocitos	SOAT 2018	282	131	100%	\$ 8.320,00	\$ 14.560,00	\$ 20.800,00	\$ 2.346.240,00	\$ 4.105.920,00	\$ 5.865.600,00	\$ 17.910,23	\$ 31.342,90	\$ 44.775,57
	19097	Anticuerpos anti-nucleares	SOAT 2018	162	131	100%	\$ 24.800,00	\$ 43.400,00	\$ 62.000,00	\$ 4.017.600,00	\$ 7.030.800,00	\$ 10.044.000,00	\$ 30.668,70	\$ 53.670,23	\$ 76.671,76
	19547	Hepatitis B, anticuerpo anti superficial	SOAT 2018	131	131	100%	\$ 37.600,00	\$ 65.800,00	\$ 94.000,00	\$ 4.925.600,00	\$ 8.619.800,00	\$ 12.314.000,00	\$ 37.600,00	\$ 65.800,00	\$ 94.000,00
	19559	Hepatitis C, anticuerpo G	SOAT 2018	131	131	100%	\$ 42.280,00	\$ 73.990,00	\$ 105.700,00	\$ 5.538.680,00	\$ 9.692.690,00	\$ 13.846.700,00	\$ 42.280,00	\$ 73.990,00	\$ 105.700,00
	19454	Fosfatasa Alcalina	SOAT 2018	140	131	100%	\$ 6.360,00	\$ 11.130,00	\$ 15.900,00	\$ 890.400,00	\$ 1.558.200,00	\$ 2.226.000,00	\$ 6.796,95	\$ 11.894,66	\$ 16.992,37
	19289	Creatinina, depuración	SOAT 2018	156	131	100%	\$ 8.040,00	\$ 14.070,00	\$ 20.100,00	\$ 1.254.240,00	\$ 2.194.920,00	\$ 3.135.600,00	\$ 9.574,35	\$ 16.755,11	\$ 23.935,88
	19775	Parcial de orina, incluido sedimento	SOAT 2018	173	131	100%	\$ 5.520,00	\$ 9.660,00	\$ 13.800,00	\$ 954.960,00	\$ 1.671.180,00	\$ 2.387.400,00	\$ 7.289,77	\$ 12.757,10	\$ 18.224,43
	19934	Transaminasa pirúvica / ALAT	SOAT 2018	279	131	100%	\$ 9.080,00	\$ 15.890,00	\$ 22.700,00	\$ 2.533.320,00	\$ 4.433.310,00	\$ 6.333.300,00	\$ 19.338,32	\$ 33.842,06	\$ 48.345,80
	19067	Aminotransferasas	SOAT 2018	280	131	100%	\$ 58.760,00	\$ 102.830,00	\$ 146.900,00	\$ 16.452.800,00	\$ 28.792.400,00	\$ 41.132.000,00	\$ 125.593,89	\$ 219.789,31	\$ 313.984,73
19749	Nitrógeno uréico	SOAT 2018	148	131	100%	\$ 4.160,00	\$ 7.280,00	\$ 10.400,00	\$ 615.680,00	\$ 1.077.440,00	\$ 1.539.200,00	\$ 4.699,85	\$ 8.224,73	\$ 11.749,62	
19036	Albúmina	SOAT 2018	131	131	100%	\$ 3.560,00	\$ 6.230,00	\$ 8.900,00	\$ 466.360,00	\$ 816.130,00	\$ 1.165.900,00	\$ 3.560,00	\$ 6.230,00	\$ 8.900,00	
Subtotal laboratorio clínico													\$ 445.159,69	\$ 779.029,47	\$ 1.112.899,24
Consulta	39145	Consulta de urgencias	SOAT 2018	17	10	8%	\$ 20.520,00	\$ 35.910,00	\$ 51.300,00	\$ 348.840,00	\$ 610.470,00	\$ 872.100,00	\$ 34.884,00	\$ 61.047,00	\$ 87.210,00
	39143	Consulta reumatólogo (Consulta ambulatoria de medicina especializada)	SOAT 2018	402	131	100%	\$ 18.040,00	\$ 31.570,00	\$ 45.100,00	\$ 7.252.080,00	\$ 12.691.140,00	\$ 18.130.200,00	\$ 55.359,39	\$ 96.878,93	\$ 138.398,47
	39143	Consultas al internista o medicina interna (Consulta ambulatoria de medicina especializada)	SOAT 2018	164	74	56%	\$ 18.040,00	\$ 31.570,00	\$ 45.100,00	\$ 2.958.560,00	\$ 5.177.480,00	\$ 7.396.400,00	\$ 39.980,54	\$ 69.965,95	\$ 99.951,35
	39143	Consultas a especialidad diferente a internista (Consulta ambulatoria de medicina especializada)	SOAT 2018	27	11	8%	\$ 18.040,00	\$ 31.570,00	\$ 45.100,00	\$ 487.080,00	\$ 852.390,00	\$ 1.217.700,00	\$ 44.280,00	\$ 77.490,00	\$ 110.700,00
Subtotal consulta													\$ 174.503,93	\$ 305.381,88	\$ 436.259,82

## J. Costeo de eventos generadores de costo para los pacientes en fase establecida y desenlace en no metas a los 6 meses

Para el costeo, es importante resaltar que se tuvo en cuenta un horizonte de costeo de 6 meses, un total de pacientes en fase temprana de 206 y un total de pacientes en fase establecida no metas de 75.

### Medicamentos

Nombre	Concentración y forma farmacéutica	ATC	Número de pacientes no metas que utilizaron el evento	Porcentaje de uso	Cantidad mg no metas en 6 meses	Valor mínimo ponderado mg (COP)	Valor base ponderado mg (COP)	Valor máximo ponderado mg (COP)	Circular 04 del 2018 (Regulación de precios)	Costo Paciente Promedio Semestral Mínimo (COP)	Costo Paciente Promedio Semestral Caso Base (COP)	Costo Paciente Promedio Semestral Caso Máximo (COP)
PREDNISOLONA	5mg. Tableta.	H02AB06	41	54,67	38.130,00	\$ 13,81	\$ 15,93	\$ 67,08	No aplica	\$ 12.843,30	\$ 14.814,90	\$ 62.384,40
ACIDO FOLICO	4mg, 16mg. Tableta.	B03BB01	60	80,00	8.036,00	\$ 7,33	\$ 15,68	\$ 30,66	No aplica	\$ 981,73	\$ 2.100,07	\$ 4.106,40
METOTREXATO PARENTERAL	25mg/ml, 50mg/ml. Solución.	L04AX03	27	36,00	8.500,00	\$ 2.367,28	\$ 2.402,51	\$ 2.813,59	No aplica	\$ 745.256,20	\$ 756.344,78	\$ 885.759,32
METOTREXATO ORAL	2,5mg. Tableta.	L04AX03	68	90,67	16.140,00	\$ 0,79	\$ 2,42	\$ 160,87	No aplica	\$ 187,51	\$ 574,39	\$ 38.182,97
CLOROQUINA	250mg. Tableta.	P01BA01	21	28,00	624.650,00	\$ 0,26	\$ 0,30	\$ 0,46	No aplica	\$ 7.733,76	\$ 8.923,57	\$ 13.682,81
HIDROXICLOROQUINA	200mg, 400mg. Tableta.	P01BA02	3	4,00	44.950,00	\$ 6,91	\$ 7,98	\$ 14,30	No aplica	\$ 103.534,83	\$ 119.567,00	\$ 214.261,67
SULFASALAZINA	500mg. Tableta.	A07EC01	30	40,00	5.347.500,00	\$ 0,38	\$ 0,44	\$ 0,70	No aplica	\$ 67.735,00	\$ 78.430,00	\$ 124.775,00
LEFLUNOMIDA	20mg, 100mg. Tableta.	L04AA13	43	57,33	79.520,00	\$ 34,74	\$ 49,91	\$ 263,59	Aplica	\$ 64.244,76	\$ 92.298,68	\$ 487.457,60
CICLOSPORINA	25mg, 50mg, 100mg. Tableta.	L04AD01	1	1,33	3.100,00	\$ 59,26	\$ 59,42	\$ 80,69	Aplica	\$ 183.706,00	\$ 184.202,00	\$ 250.139,00
ETANERCEPT	50mg/ml. Solución.	L04AB01	1	1,33	1.200,00	\$ 9.517,60	\$ 10.601,64	\$ 14.237,35	Aplica	\$ 11.421.117,87	\$ 12.721.972,31	\$ 17.084.820,00
ABATACEPT	125mg/ml. Solución.	L04AA24	1	1,33	750,00	\$ 3.051,33	\$ 3.603,42	\$ 4.445,47	Aplica	\$ 2.288.497,50	\$ 2.702.566,63	\$ 3.334.102,50
Subtotal medicamentos										\$ 14.895.838,47	\$ 16.681.794,34	\$ 22.499.671,66

## Laboratorio clínico, internación hospitalaria y consultas

Recurso en salud	Código SOAT	Recurso en salud generador de costo	Referencia	Cantidad de eventos	Número de pacientes que utilizaron el evento	Porcentaje de uso	Valor Unitario Mínimo (COP)	Valor Unitario Base (COP)	Valor Unitario Máximo (COP)	Total Caso Mínimo (COP)	Total Caso Base (COP)	Total Caso Máximo (COP)	Costo Paciente Promedio Semestral Mínimo (COP)	Costo Paciente Promedio Semestral Caso Base (COP)	Costo Paciente Promedio Semestral Caso Máximo (COP)
Laboratorio Clínico	19977	Eritrosedimentación [Velocidad Sedimentación Globular - VSG] Automatizada	SOAT 2018	198	75	100%	\$ 1.960,00	\$ 3.430,00	\$ 4.900,00	\$ 388.080,00	\$ 679.140,00	\$ 970.200,00	\$ 5.174,40	\$ 9.055,20	\$ 12.936,00
	19806	Proteína C Reactiva, Cuantitativo de Alta Precisión	SOAT 2018	196	75	100%	\$ 17.600,00	\$ 30.800,00	\$ 44.000,00	\$ 3.449.600,00	\$ 6.036.800,00	\$ 8.624.000,00	\$ 45.994,67	\$ 80.490,67	\$ 114.986,67
	19394	Factor RA, prueba cuantitativa de alta precisión	SOAT 2018	215	75	100%	\$ 9.080,00	\$ 15.890,00	\$ 22.700,00	\$ 1.952.200,00	\$ 3.416.350,00	\$ 4.880.500,00	\$ 26.029,33	\$ 45.551,33	\$ 65.073,33
	Proveedor	Peptido citrulinado CCP Artritis Reumatoide	Colcan	215	75	100%	\$ 17.600,00	\$ 30.800,00	\$ 44.000,00	\$ 3.784.000,00	\$ 6.622.000,00	\$ 9.460.000,00	\$ 50.453,33	\$ 88.293,33	\$ 126.133,33
	19517	Hemoglobina, concentración de	SOAT 2018	169	75	100%	\$ 3.240,00	\$ 5.670,00	\$ 8.100,00	\$ 547.560,00	\$ 958.230,00	\$ 1.368.900,00	\$ 7.300,80	\$ 12.776,40	\$ 18.252,00
	19647	Leucograma, recuento total y diferencial de leucocitos	SOAT 2018	158	75	100%	\$ 8.320,00	\$ 14.560,00	\$ 20.800,00	\$ 1.314.560,00	\$ 2.300.480,00	\$ 3.286.400,00	\$ 17.527,47	\$ 30.673,07	\$ 43.818,67
	19097	Anticuerpos anti-nucleares	SOAT 2018	85	75	100%	\$ 24.800,00	\$ 43.400,00	\$ 62.000,00	\$ 2.108.000,00	\$ 3.689.000,00	\$ 5.270.000,00	\$ 28.106,67	\$ 49.186,67	\$ 70.266,67
	19547	Hepatitis B, anticuerpo anti superficial	SOAT 2018	76	75	100%	\$ 37.600,00	\$ 65.800,00	\$ 94.000,00	\$ 2.857.600,00	\$ 5.000.800,00	\$ 7.144.000,00	\$ 38.101,33	\$ 66.677,33	\$ 95.253,33
	19559	Hepatitis C, anticuerpo G	SOAT 2018	76	75	100%	\$ 42.280,00	\$ 73.990,00	\$ 105.700,00	\$ 3.213.280,00	\$ 5.623.240,00	\$ 8.033.200,00	\$ 42.843,73	\$ 74.976,53	\$ 107.109,33
	19454	Fosfatasa Alcalina	SOAT 2018	82	75	100%	\$ 6.360,00	\$ 11.130,00	\$ 15.900,00	\$ 521.520,00	\$ 912.660,00	\$ 1.303.800,00	\$ 6.953,60	\$ 12.168,80	\$ 17.384,00
	19289	Creatinina, depuración	SOAT 2018	87	75	100%	\$ 8.040,00	\$ 14.070,00	\$ 20.100,00	\$ 699.480,00	\$ 1.224.090,00	\$ 1.748.700,00	\$ 9.326,40	\$ 16.321,20	\$ 23.316,00
	19775	Parcial de orina, incluido sedimento	SOAT 2018	94	75	100%	\$ 5.520,00	\$ 9.660,00	\$ 13.800,00	\$ 518.880,00	\$ 908.040,00	\$ 1.297.200,00	\$ 6.918,40	\$ 12.107,20	\$ 17.296,00
	19934	Transaminasa pirúvica / ALAT	SOAT 2018	150	75	100%	\$ 9.080,00	\$ 15.890,00	\$ 22.700,00	\$ 1.362.000,00	\$ 2.383.500,00	\$ 3.405.000,00	\$ 18.160,00	\$ 31.780,00	\$ 45.400,00
	19067	Aminotransferasas	SOAT 2018	150	75	100%	\$ 58.760,00	\$ 102.830,00	\$ 146.900,00	\$ 8.814.000,00	\$ 15.424.500,00	\$ 22.035.000,00	\$ 117.520,00	\$ 205.660,00	\$ 293.800,00
19749	Nitrógeno uréico	SOAT 2018	83	75	100%	\$ 4.160,00	\$ 7.280,00	\$ 10.400,00	\$ 345.280,00	\$ 604.240,00	\$ 863.200,00	\$ 4.603,73	\$ 8.056,53	\$ 11.509,33	
19036	Albumina	SOAT 2018	76	75	100%	\$ 3.560,00	\$ 6.230,00	\$ 8.900,00	\$ 270.560,00	\$ 473.480,00	\$ 676.400,00	\$ 3.607,47	\$ 6.313,07	\$ 9.018,67	
Subtotal laboratorio clínico													\$ 428.621,33	\$ 750.087,33	\$ 1.071.553,33
Internación hospitalaria	38132	Día de hospitalización. Habitación bipersonal.	SOAT 2018	7	3	4%	\$ 114.880,00	\$ 201.040,00	\$ 287.200,00	\$ 804.160,00	\$ 1.407.280,00	\$ 2.010.400,00	\$ 268.053,33	\$ 469.093,33	\$ 670.133,33
Subtotal internación hospitalaria													\$ 268.053,33	\$ 469.093,33	\$ 670.133,33
Consulta	39145	Consulta de urgencias	SOAT 2018	43	8	11%	\$ 20.520,00	\$ 35.910,00	\$ 51.300,00	\$ 882.360,00	\$ 1.544.130,00	\$ 2.205.900,00	\$ 110.295,00	\$ 193.016,25	\$ 275.737,50
	39143	Consulta reumatólogo (Consulta ambulatoria de medicina especializada)	SOAT 2018	227	75	100%	\$ 18.040,00	\$ 31.570,00	\$ 45.100,00	\$ 4.095.080,00	\$ 7.166.390,00	\$ 10.237.700,00	\$ 54.601,07	\$ 95.551,87	\$ 136.502,67
	39143	Consultas al internista o medicina interna (Consulta ambulatoria de medicina especializada)	SOAT 2018	55	38	51%	\$ 18.040,00	\$ 31.570,00	\$ 45.100,00	\$ 992.200,00	\$ 1.736.350,00	\$ 2.480.500,00	\$ 26.110,53	\$ 45.693,42	\$ 65.276,32
	39143	Consultas a especialidad diferente a internista (Consulta ambulatoria de medicina especializada)	SOAT 2018	15	4	5%	\$ 18.040,00	\$ 31.570,00	\$ 45.100,00	\$ 270.600,00	\$ 473.550,00	\$ 676.500,00	\$ 67.650,00	\$ 118.387,50	\$ 169.125,00
Subtotal consulta													\$ 258.656,59	\$ 452.649,04	\$ 646.641,48

## K. Anexo: Consolidado de costos obtenidos en fase temprana y establecida en metas y no metas

Fase	Efectividad	Evento generador de costo	Costo promedio semestral mínimo paciente (COP)	Costo promedio semestral base paciente (COP)	Porcentajes caso base	Costo promedio semestral máximo paciente (COP)
Temprana	Metas	Medicamentos	\$ 1.200.982,79	\$ 1.268.536,82	36%	\$ 2.322.499,12
		Internalización hospitalaria	\$ 650.986,67	\$ 1.139.226,67	32%	\$ 1.627.466,67
		Laboratorios Clínicos	\$ 470.633,85	\$ 823.609,23	23%	\$ 1.176.584,62
		Consultas	\$ 190.654,15	\$ 333.644,77	9%	\$ 476.635,38
Total temprana metas			\$ 2.513.257,45	\$ 3.565.017,48	100%	\$ 5.603.185,79
Temprana	No Metas	Medicamentos	\$ 1.511.109,98	\$ 1.652.834,65	40%	\$ 3.578.327,88
		Internalización hospitalaria	\$ 574.400,00	\$ 1.005.200,00	24%	\$ 1.436.000,00
		Laboratorios Clínicos	\$ 508.408,00	\$ 889.714,00	21%	\$ 1.271.020,00
		Consultas	\$ 339.549,60	\$ 594.211,80	14%	\$ 848.874,00
Total temprana no metas			\$ 2.933.467,58	\$ 4.141.960,45	100%	\$ 7.134.221,88
Establecida	Metas	Medicamentos	\$ 21.737.149,25	\$ 22.827.068,30	95%	\$ 27.368.494,33
		Laboratorios Clínicos	\$ 445.159,69	\$ 779.029,47	3%	\$ 1.112.899,24
		Consultas	\$ 174.503,93	\$ 305.381,88	1%	\$ 436.259,82
		Internalización hospitalaria	\$ 0,00	\$ 0,00	0%	\$ 0,00
Total establecida metas			\$ 22.356.812,87	\$ 23.911.479,64	100%	\$ 28.917.653,39
Establecida	No Metas	Medicamentos	\$ 14.895.838,47	\$ 16.681.794,34	91%	\$ 22.499.671,66
		Laboratorios Clínicos	\$ 428.621,33	\$ 750.087,33	4%	\$ 1.071.553,33
		Internalización hospitalaria	\$ 268.053,33	\$ 469.093,33	3%	\$ 670.133,33
		Consultas	\$ 258.656,59	\$ 452.649,04	2%	\$ 646.641,48
Total establecida no metas			\$ 15.851.169,73	\$ 18.353.624,04	100%	\$ 24.887.999,81

## L. Anexo: Eventos adversos pacientes en metas

### Cantidad de pacientes en metas con eventos adversos asociados a medicamentos en fase temprana y establecida

Fase	Medicamento	Cantidad de pacientes
Establecida	Metotrexate	6
	Cloroquina	1
	Sulfasalazina	3
	Leflunomida	2
	Otros	10
Temprana	Metotrexate	5
	Cloroquina	1
	Sulfasalazina	3
	Ciclosporina	1
	Prednisolona	1
	Otros	6



## **Análisis estadístico de los pacientes en metas que presentaron eventos adversos en fase temprana y establecida**

Medicamento	p-valor	Decision*
Metotrexate	0,4224	No Rechazar H0
Cloroquina	0,6533	No Rechazar H0
Sulfasalazina	0,4325	No Rechazar H0
Ciclosporina	0,3149	No Rechazar H0
Leflunomida	0,1553	No Rechazar H0
Otros	0,7242	No Rechazar H0
Prednisolona	0,3149	No Rechazar H0

\*Hipótesis:

H0: No hay diferencia en cuanto a la proporción de pacientes que presentaron evento adverso comparando fase temprana metas y fase establecida metas.

Ha: Sí hay diferencia en cuanto a la proporción de pacientes que presentaron evento adverso comparando fase temprana metas y fase establecida metas.

## M.Anexo: Medicamentos sin dosis

### Cantidad de pacientes en metas que recibieron prescripción de medicamentos sin dosis explícita

Fase	Medicamento	Cantidad de pacientes
Temprana	Analgésico no opioide	30
	Analgésico opioide	10
	Medicamentos de acción central	19
	AINES	11
	Calcio	23
	Vitamina D	25
Establecida	Analgésico no opioide	40
	Analgésico opioide	22
	Medicamentos de acción central	25
	AINES	14
	Calcio	57
	Vitamina D	28

## Análisis estadístico de los pacientes en metas que recibieron prescripción de medicamentos sin dosis explícita

Medicamento	p-valor	Decisión*
Analgésico no opioide	0,0648	No Rechazar H0
Analgésico opioide	0,7888	No Rechazar H0
Medicamentos de acción central	0,1559	No Rechazar H0
AINES	0,2689	No Rechazar H0
Calcio	0,3001	No Rechazar H0
Vitamina D	0,0277	Rechaza H0

### \*Hipótesis

H0 = No hay diferencia en cuanto a la proporción de pacientes que recibieron prescripción del grupo de medicamentos sin dosis comparando fase temprana metas y fase establecida metas.

Ha = Sí hay diferencia en cuanto a la proporción de pacientes que recibieron prescripción del grupo de medicamentos sin dosis comparando fase temprana metas y fase establecida metas.

## N. Anexo: Datos ingresados al modelo

Descripción	Casobase	Rango	
		Mínimo	Máximo
Probabilidad de metas en Temprana	0,757	0,681	0,833
Probabilidad de metas en Establecida	0,636	0,572	0,6996
Costo de abordaje en Metas Temprana	\$ 1.115.680,49	\$ 667.702,56	\$ 1.811.160,50
Costo de abordaje en No Metas Temprana	\$ 1.472.054,93	\$ 899.054,39	\$ 3.083.866,53
Costo de abordaje en Metas Establecida	\$ 1.476.357,84	\$ 1.036.224,82	\$ 2.206.411,21
Costo de abordaje en No Metas Establecida	\$ 1.496.728,18	\$ 1.054.294,09	\$ 2.317.426,88

## Bibliografía

1. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo. Indicadores de gestión del riesgo en pacientes con artritis reumatoide en Colombia. Bogotá, Colombia; 2018. p. 21–69.
2. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo. Situación de la Artritis Reumatoide en Colombia 2018. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo; 2019.
3. Díaz Rojas JA. Costo-efectividad del tratamiento agresivo de la artritis reumatoide temprana con medicamentos modificadores de la enfermedad convencionales comparados con inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa en una cohorte de pacientes colombianos. [Internet]. Bogotá, Colombia; 2017. p. 1–3, 20–3, 79, 97. Disponible en: <http://bdigital.unal.edu.co/64128/>
4. Wailoo A, Hock ES, Stevenson M, Martyn-St James M, Rawdin A, Simpson E, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of treat-to-target strategies in rheumatoid arthritis: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess (Rockv)* [Internet]. noviembre de 2017;21(71):1–258. Disponible en: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta21710>
5. Colciencias. Ministerio de Salud y de la Protección Social. Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide. Guía para profesionales de la salud 2014. Colombia; 2014. p. 36–49.
6. Brown PM, Gonzalez M, Dhau RS. Cost of Chronic Disease in California. *J Public Heal Manag Pract* [Internet]. 2015;21(1):10–9. Disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00124784-201501000-00021>
7. Fazal SA, Khan M, Nishi SE, Alam F, Zarin N, Bari MT, et al. A Clinical Update and Global Economic Burden of Rheumatoid Arthritis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. febrero de 2018;18(2):98–109.
8. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. enero de 2016;68(1):1–26. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.39480>
9. González ML, Rueda J, González H, Cantor E, Martínez A. Artritis reumatoide temprana: Resultados clínicos y funcionales de una cohorte en un centro de alta complejidad, Cali-Colombia. *Rev Colomb Reumatol*. 2016;23(3):148–54.
10. Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá. Comunicación personal. Bogotá,

Colombia; 2019.

11. Demoruelle MK, Deane KD. Treatment Strategies in Early Rheumatoid Arthritis and Prevention of Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. el 9 de octubre de 2012;14(5):472–80. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s11926-012-0275-1>
12. Conaghan PG, Green MJ, Emery P. Established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. diciembre de 1999;13(4):561–75. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521694299900463>
13. Van Beers-Tas MH, Turk SA, van Schaardenburg D. How does established rheumatoid arthritis develop, and are there possibilities for prevention? *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. agosto de 2015;29(4–5):527–42. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521694215000959>
14. Sokoll KB, Helliwell P. Pharmacological management of transient synovitis. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. el 22 de enero de 2006;7(1):35–46. Disponible en: 10.1517/14656566.7.1.35
15. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):S685–99.
16. Ten Klooster PM, Oude Voshaar MAH, Fakhouri W, de la Torre I, Nicolay C, van de Laar MAFJ. Long-term clinical, functional, and cost outcomes for early rheumatoid arthritis patients who did or did not achieve early remission in a real-world treat-to-target strategy. *Clin Rheumatol*. 2019;38(10):2727–36.
17. Omair MA, Keystone E, Bykerk V, Lin D, Xiong J, Sun Y, et al. Predicting Low Disease State and Remission in Early Rheumatoid Arthritis in the First Six Months, Comparing the Simplified Disease Activity Index and European League Against Rheumatism Response Measures: Results From an Early Arthritis Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. mayo de 2017;69(5):737–41.
18. Hallert E, Husberg M, Skogh T. 28-Joint count disease activity score at 3 months after diagnosis of early rheumatoid arthritis is strongly associated with direct and indirect costs over the following 4 years: the Swedish TIRA project. *Rheumatology (Oxford)*. julio de 2011;50(7):1259–67.
19. Yang M, Guo. Goals for rheumatoid arthritis: treating to target or treating to prevent? *Open Access Rheumatol Res Rev* [Internet]. julio de 2012;4:81. Disponible en: <http://www.dovepress.com/getfile.php?fileID=13227%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed10&NEWS=N&AN=2012439644>
20. Robustillo Villarino M, Rodríguez Moreno J. ¿Son útiles los factores pronóstico en la artritis reumatoide? *Reumatol Clínica* [Internet]. septiembre de 2011;7(5):339–42. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1699258X11000155>
21. Modena V, Bianchi G, Roccatello D. Cost-effectiveness of biologic treatment for rheumatoid

- arthritis in clinical practice: An achievable target? *Autoimmun Rev.* 2013;12(8):835–8.
22. Allaire SH, Prashker MJ, Meenan RF. The costs of rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics.* diciembre de 1994;6(6):513–22.
  23. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo. Situación de la artritis reumatoide en Colombia 2018. Fondo Colomb Enfermedades Alto Costo. 2019;112.
  24. Becerra, Claudia; Gomez L. Análisis de la variación de los costos de los medicamentos de artritis reumatoide en una EPS en la ciudad de Bogotá, 2009 – 2011. [Internet]. 2012. Disponible en: <https://repository.javeriana.edu.co/bitstream/handle/10554/1847/BecerraCamargoClaudiaPilar2012.pdf?sequence=1>
  25. Parada AL, Taborda-Restrepo A, Chicaíza-Becerra L. Evaluación económica de tecnología sanitaria y toma de decisiones en salud. *Coyunt Económica Investig Económica y Soc.* 2013;XLIII(2):81–96.
  26. López JCM. Economía del Bienestar Aplicado. En: *Notas de Clase.* Bogota: Universidad de los Andes. Facultad de Economía; 2007. p. 1–5, 21–4.
  27. Chicaíza L, Gamboa O, García M. Instructivo para la incorporación de la Evaluación Económica en Guías de Práctica Clínica. En: *Documentos FCE Escuela de Economía.* Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Ciencias Económicas; 2011. p. 6, 7.
  28. Rubio VO. La economía en sanidad y medicina: Instrumentos y limitaciones. Barcelona: La Llar del Llibre; 1992. 59–61 p.
  29. Ministerio de la Protección. República de Colombia. Guía para la evaluación de tecnologías de salud (ETS) en instituciones prestadoras de servicios de salud (IPS). p. 33–8.
  30. Drummond, M. F., Sculpher, M. J., Claxton, K., Stoddart, G. L., & Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes.* Diaz de Santos; 2007. 3, 10–13, 109–156 p.
  31. Guerrero R, Parody G. Guía Metodológica Realización de Evaluaciones Económicas en el marco de Guías de Práctica Clínica - Versión final completa. 2014;72–7; 84–91.
  32. Cuervo, F., Santos, A., Saldarriaga, E., Angarita, I., Peláez-Ballestas, I., Rueda, J., Giraldo, R., Ballesteros, J., Forero, E., Ramírez, J., Toro, C., & Londoño J. Prevalencia de las enfermedades reumáticas en Colombia. *Medicina (B Aires)* [Internet]. octubre de 2018;40(1):94–5. Disponible en: <https://revistamedicina.net/ojsanm/index.php/Medicina/article/view/1293>
  33. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Dell JO, Winthrop K, Beukelman T. 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology (ACR) Recommendations for the use of Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs and Biologics in the treatment of Rheumatoid Arthritis (RA). 2014;64(5):625–39.
  34. Randolph JJ, Falbe K, Manuel AK, Balloun JL. A step-by-step guide to propensity score matching in R. *Pract Assessment, Res Eval.* 2014;19(18):1–6.
  35. Mogyorosy Z, Smith PC. The main methodological issues in costing health care services -

- a literature review. CHE Res Pap 7 [Internet]. 2005;1–242. Disponible en: [http://www.york.ac.uk/media/che/documents/papers/researchpapers/rp7\\_Methodological\\_issues\\_in\\_costing\\_health\\_care\\_services.pdf](http://www.york.ac.uk/media/che/documents/papers/researchpapers/rp7_Methodological_issues_in_costing_health_care_services.pdf)
36. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. Bogotá, Colombia.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud; 2014.
  37. Ministerio de Salud. Sistema de Información de Precios de Medicamentos [Internet]. Ministerio de salud; 2018. Disponible en: <https://www.sispro.gov.co/central-prestadores-de-servicios/Pages/SISMED-Sistema-de-Informacion-de-Precios-de-Medicamentos.aspx>
  38. Consultorsalud. Manual tarifario SOAT 2018 – sector salud. 2018; Disponible en: <https://consultorsalud.com/manual-tarifario-soat-2018-sector-salud/>
  39. Comisión nacional de precios de medicamentos y dispositivos médicos. Circular número 04 de 2018 [Internet]. Ministerio de salud; 2018. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/MET/circular-04-de-2018.pdf>
  40. Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, Kuntz KM. Modeling good research practices--overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-1. *Med Decis Making*. 2012;32(5):667–77.
  41. Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J, Jackson J, Johannesson M, McCabe C, et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices--Modeling Studies. *Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2003;6(1):9–17.
  42. Brennan A, Chick SE, Davies R. A taxonomy of model structures for economic evaluation of health technologies. *Health Econ* [Internet]. diciembre de 2006;15(12):1296–8. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/hec.1148>
  43. A. Detsky, G. Naglie, M. Krahn, D. Redelmeier D. Primer on Medical Decision Analysis: Part 2 Building a Tree. *Med Decis Mak*. 1997;17:126–35.
  44. Claxton K, Sculpher M, Briggs A. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. Oxford University Press; 2006.
  45. Rubio-Terrés C, Cobo E, Sacristán JA, Prieto L, del Llano J, Badia X, et al. Análisis de la incertidumbre en las evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2004;122(17):668–74. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15153348>
  46. Jalal HJ. Long-term comparative effectiveness of rheumatoid arthritis treatment strategies. *Diss Abstr Int Sect B Sci Eng* [Internet]. 2016;77(3-B(E)):No-Specified. Disponible en: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=psyc13&NEWS=N&AN=2016-37853-109>
  47. Ruiz-Esquide V, Sanmartí R. Tabaco y otros factores ambientales en la artritis reumatoide.



- Reumatol Clin. 2012;8(6):342–50.
48. Nemtsova M V, Zaletaev D V, Bure I V, Mikhaylenko DS, Kuznetsova EB, Alekseeva EA, et al. Epigenetic Changes in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Front Genet.* 2019;10:570.
  49. Baka Z, Buzás E, Nagy G. Rheumatoid arthritis and smoking: putting the pieces together. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(4):238.
  50. Lindstrom TM, Robinson WH. Rheumatoid arthritis: a role for immunosenescence? *J Am Geriatr Soc.* agosto de 2010;58(8):1565–75.
  51. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA.* octubre de 2018;320(13):1360–72.
  52. Hedström AK, Hössjer O, Klareskog L, Alfredsson L. Interplay between alcohol, smoking and HLA genes in RA aetiology. *RMD open.* 2019;5(1).
  53. Bae S-C, Lee YH. Alcohol intake and risk of rheumatoid arthritis: a Mendelian randomization study. *Z Rheumatol.* octubre de 2019;78(8):791–6.
  54. Rassen J, Shelat A, Myers J, Glynn R, Rothman K, Schneeweiss S. Optimal approaches to one-to-many propensity score matching in cohort studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21(3):34–5.
  55. Pincus T. The American College of Rheumatology (ACR) Core Data Set and derivative “patient only” indices to assess rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23 5 Suppl:S109-13.
  56. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* [Internet]. septiembre de 2010;62(9):2569–81. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.27584>
  57. Scott DL. Early rheumatoid arthritis. *Br Med Bull.* 2007;81–82(1):97–114.
  58. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Prim.* febrero de 2018;4:18001.
  59. Kernick DP. Introduction to health economics for the medical practitioner. *Postgrad Med J* [Internet]. 2003;79(929):147–50. Disponible en: <https://pmj.bmj.com/content/79/929/147>
  60. Martínez R, Fernández A. 2011 Metodologías e instrumentos para la formulación, evaluación y monitoreo de programas sociales análisis costo – impacto (ACI). Disponible en: [https://planificacionsocialunsj.files.wordpress.com/2011/09/cepal\\_analisis\\_costo\\_impacto.pdf](https://planificacionsocialunsj.files.wordpress.com/2011/09/cepal_analisis_costo_impacto.pdf)