

¿Qué dice la literatura de la persistencia de los fármacos que utilizamos por ley Ricarte Soto en Artritis Reumatoide?

What does the literature say about the persistence of the drugs that we use by law Ricarte Soto in Rheumatoid Arthritis?

Oriela Martínez H.¹, María Magdalena Canals C.^{1,2}, María Francisca Valenzuela A.¹, María Paz Poblete D.^{1,2}, Sebastián Ibáñez V.^{2,3}

¹Unidad de Reumatología, Hospital Padre Hurtado, San Ramón. Chile.

²Facultad de Medicina, Clínica Alemana de Santiago, Universidad del Desarrollo. Chile.

³Unidad de Reumatología, Clínica Alemana de Santiago, Chile.

RESUMEN

La ley N° 20.850, conocida como ley Ricarte Soto (LRS), ha ampliado la posibilidad de utilizar medicamentos de alto costo en artritis reumatoide (AR) en Chile. Pero con frecuencia nos vemos enfrentados a que los pacientes no mantienen el medicamento indicado por el tiempo esperado, por variadas causas. La persistencia de un fármaco es el tiempo que transcurre desde su inicio hasta su interrupción, y puede emplearse como un marcador sustituto del éxito del tratamiento a largo plazo dado que refleja la efectividad clínica, la ausencia de eventos adversos significativos y la satisfacción con el tratamiento. En el presente artículo revisamos los datos de persistencia para los distintos medicamentos disponibles para AR por LRS en Chile y discutiremos los factores que pueden influir en ésta.

Palabras clave:

Biológicos,
tofacitinib,
artritis reumatoide,
persistencia

SUMMARY

Law No. 20,850, known as the Ricarte Soto law (LRS), has expanded the possibility of using high-cost drugs in rheumatoid arthritis (RA) in Chile. But frequently we are faced with the fact that patients do not maintain the indicated medication for the expected time, for various reasons. The persistence of a drug is the time that elapses from its inception until its interruption, and can be used as a surrogate marker of the success of the long-term treatment as it reflects clinical effectiveness, the absence of significant adverse events and satisfaction with treatment. In this article we review the persistence data for the different drugs available for RA by LRS in Chile and we will discuss the factors that may influence it.

Keywords:

Biologics,
tofacitinib,
rheumatoid arthritis,
persistence

Conflictos de interés: Sebastián Ibáñez V, ha participado en "advisory boards" y ha sido expositor en charlas financiadas por Abbvie, Bristol Myers Squibb, Janssen, Novartis y Fresenius Kabi.

Correspondencia:

Sebastián Ibáñez V
Clínica Alemana de Santiago
Av. Manquehue Norte 1410, piso 7
Vitacura, RM. Chile.
sibanez@alemana.cl

Introducción

En Chile se implementó en 2016 la ley N° 20.850, conocida como ley Ricarte Soto (LRS), que permite a los pacientes con artritis reumatoide (AR) refractaria acceder a fármacos modificadores de la enfermedad biológicos (FAMEb) o inhibidores de la janus quinasa (JAKi). Los requisitos para ello son presentar alta actividad de la enfermedad a pesar del uso de 3 fármacos antirreumáticos moduladores de enfermedad (FAME), entre ellos metotrexato o leflunomida, a dosis máximas durante al menos 6 meses¹.

Actualmente, los FAMEb y JAKi incluidos en dicha ley son: etanercept, adalimumab, golimumab, abatacept, tocilizumab, tofacitinib y rituximab.

A pesar de la eficacia demostrada de estos medicamentos nos vemos enfrentados, con frecuencia, a que los pacientes no mantienen el medicamento indicado por el tiempo esperado, por variadas causas.

La persistencia de un fármaco es el tiempo que transcurre desde su inicio hasta su interrupción, y puede emplearse como un marcador sustituto del éxito del tratamiento a largo plazo dado que refleja la efectividad clínica, la ausencia de eventos adversos significativos y la satisfacción con el tratamiento. Habitualmente se mide en días pero puede ser en meses o inclusive años. Esta definición se utiliza tanto en evaluaciones retrospectivas como prospectivas, luego de determinar el inicio y término del tratamiento, o un punto en el tiempo de la terapia farmacológica hasta otro punto predefinido como el término del período de observación².

El análisis de la persistencia debe especificar una brecha de tratamiento predefinida o intervalo predeterminado. Se considera que el tratamiento se ha interrumpido, o deja de ser persistente la terapia, si se identifica un período sin administración del fármaco que supera la brecha de tiempo predefinida. Los métodos para determinar esta brecha tienen relación con las propiedades farmacológicas del medicamento, por lo tanto, cada fármaco en estudio tendrá una brecha distinta para definir término de terapia².

Por definición, persistencia se reporta como una variable continua en referencia al número de días de terapia disponible^{2,3}. Otra manera es informarla como tasa de persistencia, o el porcentaje de pacientes que continúan el tratamiento por un tiempo definido, sin sobrepasar la brecha de tratamiento predefinida⁴.

Este cálculo permite al investigador determinar el porcentaje de individuos en terapia (persistencia) en un tiempo determinado, y posibilita diferenciar pacientes que están tomando su medicación de forma esporádica durante un tiempo determinado, de aquellos que dejan el medicamento tempranamente durante el mismo marco de tiempo².

La exposición y análisis de datos relacionados a persistencia se pueden exponer en una curva de Kaplan-Meier, tomando la discontinuación de terapia como la eliminación.

Otra forma de analizar la persistencia consiste en reportar el

número de días hasta la suspensión del medicamento y el número de veces que obtienen recarga del medicamento sin asistir a control médico, durante un período de tiempo determinado. Es relevante en el análisis de persistencia clarificar cómo se afronta el grupo de pacientes que cambian a otro medicamento de la misma clase, y el fundamento de esa decisión. Este subgrupo podría tanto descartarse del estudio (criterio de no-persistencia) como estimarse la dosis equivalente de ambas drogas de distinta clase, e incluirlos en el análisis².

Numerosos estudios demuestran que la falta de persistencia a una terapia farmacológica, aumenta de forma significativa la morbilidad y mortalidad asociada a la patología, como también los costos asociados a salud de ésta. Una pobre persistencia puede socavar los efectos previstos de la terapia en cuestión, contribuyendo a la inefectividad de ésta⁵. Es, por lo tanto, relevante conocer y entender las razones que disminuyen la persistencia para cada fármaco, permitiendo una evaluación precisa de la eficacia y los costos relacionados a ésta⁶.

En el presente artículo revisamos los datos de persistencia para los distintos medicamentos disponibles para AR por LRS en Chile y discutiremos los factores que pueden influir en ésta.

Datos para los distintos biológicos incluidos en la LRS en Chile

Etanercept: en una revisión sistemática de la literatura publicada en 2018, que incluyó 64 estudios, en la que se evaluaba la adherencia y persistencia de distintos FAMEb en pacientes con AR, psoriasis (Ps) y artritis psoriásica (APs), en donde la mayoría de los estudios fue de 1 año, con intervalos de valoración de 30, 45 o 90 días, se observó una amplia variación en las tasas de persistencia, que generalmente fueron bajas. Para etanercept, en 4 estudios que lo evaluaron y utilizaron un intervalo de seguimiento de cada 45 días durante el período de 1 año, la mediana de persistencia fue del 61% (rango, 46%-89%)⁷.

Al analizar la persistencia de las combinaciones de FAMEb con metotrexato (MTX), *versus* otras combinaciones, varios estudios mostraron una mayor persistencia en la combinación de FAMEb con MTX, con una media de 72,8% para etanercept durante 1 año de seguimiento⁷.

Otro estudio publicado en 2018 mostró que adalimumab, etanercept e infliximab tenían niveles similares de persistencia durante 1 año después del inicio del tratamiento cuando se usa como FAMEb de primera línea en AR. Sin embargo, cuando se utilizaron como segunda línea de tratamiento, etanercept y abatacept tuvieron mayor persistencia, con una disminución del riesgo de interrupción del 32% para etanercept y 47% para abatacept respectivamente. Se podría interpretar que etanercept o abatacept podrían ser una mejor opción de tratamiento que adalimumab o infliximab como segunda línea⁸.

En resumen, con respecto a etanercept, la tasa de persistencia

a los 12 meses de tratamiento se encuentra cerca del 60% cuando se utiliza como FAMEb de primera línea, siendo mayor cuando se combina con metotrexato (hasta 72%), y pareciera tener un rendimiento superior en cuanto a persistencia cuando se compara con adalimumab o infliximab como FAMEb de segunda línea.

Adalimumab: en un estudio publicado en 2014, que comparó la persistencia de distintos inhibidores del factor de necrosis tumoral (antiTNF) en los pacientes con AR, no se encontró diferencias significativas en la persistencia entre infliximab, adalimumab y etanercept. La cohorte del estudio incluyó a 2.923 pacientes, el 16% tratado con adalimumab, de los cuales el 59% utilizaba, además, metotrexato. La persistencia para adalimumab fue de una mediana de 3,3 años, IC 95% de 2,6 a 4,1 años. Se observó un riesgo similar de discontinuación para los tres medicamentos⁹.

En la revisión de la literatura publicada en 2018, para adalimumab la mediana de persistencia fue del 57,5 % al año. Al comparar varias combinaciones de biológicos con metotrexato, la tasa de persistencia al año fue de 70,8% para adalimumab-metotrexato⁷. Grijalva y colaboradores en 2007 también informaron que las combinaciones de adalimumab y metotrexato tuvieron una mayor probabilidad de persistencia en comparación con el tratamiento sólo con metotrexato (HR 0,63; IC 95% 0,48-0,84)¹⁰.

En otras publicaciones, las tasas de persistencia informadas para adalimumab, con o sin FAME sintético, osciló del 60,0% al 87,0% a los 24 meses de seguimiento¹¹⁻¹⁴.

Así, para adalimumab la tasa de persistencia al año fue similar a la de etanercept cuando se utiliza como FAMEb de primera línea (aproximadamente 60%), siendo mejor la persistencia cuando se combina con metotrexato (cerca del 70%).

Golimumab: en una revisión sistemática publicada el 2017, que evaluó la persistencia de golimumab en enfermedades reumáticas, 12 estudios con un total de 4.910 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. A los seis meses, un año, dos años y tres años, la proporción de pacientes persistentes al tratamiento con golimumab varió del 63% al 91%, del 47% al 80%, del 40% al 77% y 32% al 67%, respectivamente. En los cuatro estudios que incluyeron comparaciones con otros productos biológicos, golimumab fue no inferior a otros tratamientos. Además, el estudio sugirió que la persistencia puede ser menor en pacientes con experiencia biológica en comparación con pacientes sin experiencia biológica, y mayor en espondiloartritis (EspA) axial en comparación con AR y APs¹⁵.

La mediana de la tasa de persistencia reportada para golimumab en otros 3 estudios como tratamiento de primera línea fue de 29,5% (rango 20%-55%), durante 1 año de seguimiento⁷. Cabe destacar que en estos estudios la cantidad de pacientes que utilizaron golimumab fue baja con relación a otros FAMEb.

En un estudio publicado el 2022, en 423 pacientes, la persistencia de golimumab en pacientes de edad avanzada con AR y

disfunción renal a los 6 meses fue del 62,4 %, 63,7 % y 67,0 % en los grupos de eGFR alta, moderada y baja, respectivamente. En el análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox, la tasa de filtración glomerular inicial no se asoció con la persistencia de golimumab ni con eventos adversos, pero el metotrexato concomitante y la proteína C reactiva (PCR) inicial baja se asociaron con una persistencia más prolongada de golimumab¹⁶.

La tasa de persistencia para golimumab reportada en la literatura es muy variable, 30%, a 60% al año, sin inferioridad con respecto a otros FAMEb. Además, la persistencia suele ser mejor cuando se utiliza como primera línea biológica *versus* cuando se utiliza como fármaco de segunda línea, y mayor en pacientes con EspA que en pacientes con AR o APs.

Abatacept: en la revisión sistemática de la literatura publicada en 2018, 3 estudios reportaban tasas medianas de persistencia para abatacept de 52% al año de seguimiento⁷.

En un estudio publicado en 2019, que evaluó las distintas tasas de persistencias de FAMEb en AR, de 66.787 personas que iniciaron el tratamiento, 25.973 (51,67%) y 8.622 (52,20%) permanecieron en tratamiento a los 12 meses de seguimiento del primero y segundo período de ingreso a la cohorte respectivamente (en la primera cohorte no estaba incluido el abatacept). En el segundo período, abatacept fue el fármaco con mayor persistencia, y no presentó ninguna diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,005$) cuando se comparó con golimumab y tocilizumab. La tasa de persistencia de abatacept en este estudio fue de 62,28% al año de seguimiento¹⁷.

En un estudio observacional publicado en 2020 se evaluaron las tasas de persistencia de abatacept en AR a los 12 meses. Se definieron tres grupos de pacientes, Grupo 1: abatacept intravenoso (iv) indicado tras fallo a antiTNF; Grupo 2: abatacept iv indicado tras antirreumático convencional; Grupo 3: abatacept subcutáneo. 517 pacientes iniciaron abatacept, la persistencia del fármaco a los 12 meses fue del 68%. El único factor asociado significativamente con la tasa de persistencia a los 12 meses fue la PCR < 10 mg/L al inicio de abatacept (*odds ratio* (OR) 0,6, IC95% 0,3-0,9; $p = 0,0016$), es decir, mientras la PCR este más baja al inicio de abatacept, hay mejor persistencia¹⁸.

En líneas generales abatacept ha demostrado al año de seguimiento tener una persistencia de aproximadamente 60%, datos que se asemejan a los obtenidos con los otros FAMEb. Sin embargo, para este fármaco parecen no existir diferencias significativas con respecto a si se usaba como primera o segunda línea de tratamiento.

Tocilizumab: En 2019, se publicó un estudio retrospectivo observacional de persistencia en pacientes con AR, EspA y APs, donde la persistencia mediana global para los biológicos en primera y segunda línea fue 30,9 y 14 meses en AR. La mediana de la persistencia alcanzada en primera línea por tocilizumab fue de 58,3 meses, seguido de etanercept (44 meses) ($p = 0,79$). La

persistencia mediana alcanzada en segunda línea por tocilizumab fue de 22,1 meses. Se concluyó que tocilizumab y etanercept eran los medicamentos con mayor persistencia en AR, en primera y segunda línea de tratamiento¹⁹.

En un estudio publicado en marzo de 2020 donde se evaluó la tasa de persistencia de tocilizumab en comparación con otros FAMEb subcutáneos en pacientes con AR que fallaron a otro FAMEb previamente, se incluyeron un total de 10.301 pacientes. Los pacientes que recibieron tocilizumab tuvieron una mediana ajustada significativamente mayor del número de días de persistencia (333; IC 95% 311-356) que los que recibieron adalimumab (280; 268-293, $P < 0,001$), certolizumab (262; 241-284, $P < 0,001$), y etanercept (289; 274-304, $P = 0,001$), y una persistencia similar a los que recibieron abatacept (320; 305-335, $P = 0,327$) y golimumab (304; 274-333, $P = 0,122$), concluyendo que entre los pacientes con AR que habían recibido previamente ≥ 1 FAMEb, los pacientes tratados con tocilizumab exhibieron una persistencia similar o significativamente mejor que aquellos que recibieron otros FAMEb²⁰.

En un estudio que comparaba las tasas de persistencia de infliximab, abatacept y tocilizumab, con un seguimiento de 2 años, publicado el 2022, se reportó una persistencia para tocilizumab de 73,1% al año y de 62,4% a los dos años. En este estudio se observó una tendencia no estadísticamente significativa a mejor retención de tocilizumab e infliximab que abatacept²¹.

Así, tocilizumab es el fármaco que según los datos obtenidos ha demostrado mejor persistencia al año, 73% aproximadamente, y junto con etanercept son los que tienen mejor persistencia cuando se utilizan como fármacos de segunda línea biológica.

Tofacitinib: con relación a este JAKi, un análisis retrospectivo de pacientes con AR ($n = 180$) en el registro nacional turco TURKBIO de 2018, mostró que las tasas de persistencia fueron del 75% a los 48 semanas y 48% a las 137 semanas. Los principales motivos de la suspensión de tofacitinib fueron la ineficacia (63%) y los eventos adversos (23%)²².

Un estudio canadiense de 2019 en pacientes que iniciaban tofacitinib ($n = 208$), informó tasas de interrupción del 36%, durante un seguimiento medio de 17,3 meses. Las tasas de discontinuación en pacientes que recibieron tofacitinib en monoterapia o en combinación con metotrexato fueron similares²³.

Datos del programa canadiense eXeI, también de 2020, informaron tasas de persistencia a 1 y 2 años de 62,7% y 49,6%, respectivamente. Las medianas de supervivencia del fármaco en pacientes que no habían recibido antes un FAMEb, post 1 FAMEb, post 2 FAMEb y post 3 FAMEb fueron 730, 613, 667 y 592 días, respectivamente, evidenciándose una mayor probabilidad de persistencia de tofacitinib en aquellos pacientes que no habían usado antes un FAMEb²⁴.

Otro estudio publicado en 2021, con 1.031 pacientes nuevos usuarios a este fármaco como primera línea y 1.535 pacientes que ya habían estado previamente usando FAMEb e hicieron cambio

a tofacitinib, los nuevos usuarios tuvieron una persistencia de medicación breve (mediana de 0,81 años), con un HR para la interrupción de 1,18 (IC 95% 1,09-1,28) comparado con los pacientes que cambiaron a tofacitinib desde un FAMEb, quienes tuvieron una persistencia más prolongada, con una mediana de 1,04 años²⁵.

En los datos del registro israelí del tratamiento de AR se comparó la persistencia de cuatro FAMEb y tofacitinib. La mediana de persistencia para tofacitinib fue 15,8 meses (IC 95%: 8,6-23,1) y no fue inferior a etanercept (26,4 meses, IC 95%: 5,9-46,9; $p = 0,426$), abatacept (20,3 meses, IC 95%: 9,8-30,9; $p = 0,157$) y golimumab (15,1 meses, IC 95%: 5,9-24,3; $p = 0,698$). Tofacitinib se prescribió principalmente como tercer o posterior línea de terapia (64%)²⁶.

En un estudio de un solo centro turco ($n = 204$) de 2021, tofacitinib tuvo una tasa de retención en 1 año del 64% y una mediana de duración de la retención del fármaco de 24,8 meses²⁷.

En resumen, la tasa de persistencia al año del tofacitinib es similar a los antes mencionados (aproximado 60%). Los datos con respecto a si es mejor cuando se utiliza como fármaco de primera línea u otras líneas de tratamiento son contradictorios. No hay diferencias significativas cuando se utiliza como monoterapia *versus* combinado con metotrexato.

Rituximab: en 2018, se publicó un estudio de persistencia de rituximab a largo plazo en el cual se reclutaron 1.629 pacientes (1.371 con experiencia en FAMEb y 258 sin uso de FAMEb previo), reportando una tasa de persistencia de 60% para rituximab después de 4 años. Este estudio también identificó que rituximab se tolera bien cuando se usa como primera o segunda línea²⁸.

En un estudio publicado en 2022, con un total de 404 pacientes, la mediana de seguimiento total fue de 55 meses y la mediana del número de ciclos de cinco. Después de un año de seguimiento, la persistencia del medicamento fue de 76,2%. A los 3 años la tasa de persistencia fue 57,2%, 46,0% a los 5 años, y el 16,6% continuaron durante 10 años. Doce pacientes (3%) recibieron rituximab durante 15 años²⁹.

En líneas generales, la tasa de persistencia de rituximab al año es de aproximadamente 76%, siendo bien tolerado cuando se utiliza como primera o segunda línea de tratamiento.

Otros fármacos no incluidos en LRS: en cuanto a infliximab, una revisión sistemática de 2011 evidenció que el uso de infliximab asociado a metotrexato aumentó la tasa de continuidad de infliximab a 12 meses. Los índices de continuidad de uso de infliximab en general en 10 estudios a los 12 meses variaron de 48% a 84,5%, y en los subgrupos que usaban metotrexato aumentó en un rango de 58,9-90,9%³⁰. Un estudio de cohorte del año 2014 que incluyó 2.923 pacientes concluyó que la persistencia entre pacientes usuarios de adalimumab, etanercept e infliximab fue similar. La mediana de persistencia en años de infliximab fue 3,7, para adalimumab 3,3 y para etanercept 3,8.

Diferencias en vías de administración, infliximab endovenoso vs adalimumab y etanercept subcutáneo, no se asociaron a diferencias en persistencia³¹.

En cuanto a certolizumab, un análisis retrospectivo de una cohorte brasileña de 66.787 pacientes entre el año 2006 al 2014, concluyó que certolizumab e infliximab presentaron las tasas de persistencia más bajas en comparación a otros biológicos, siendo de 42,83% para certolizumab³². Otro análisis de una base de datos de 5.647 pacientes húngaros entre el año 2010-2016, mostró una persistencia de 53% para certolizumab a los 12 meses³³.

No hay suficientes datos para reportar la persistencia de upadacitinib.

Factores que impactan la persistencia

El éxito del tratamiento con FAMEb depende principalmente en asegurar la persistencia a largo plazo. Los factores que influyen en la persistencia son variables, como factores demográficos, socioeconómicos y relacionados al paciente. En una revisión sistemática, la no persistencia en AR se asoció con pacientes jóvenes, sexo femenino, no ser caucásico, y con renovación automática de recetas en farmacias sin necesidad de ir a control médico. El uso conjunto de biológico y metotrexato se asoció a disminución de adherencia, pero también a mayor persistencia en pacientes con AR comparado con biológico como monoterapia. Los costos elevados, mayor actividad de enfermedad y mayor número de comorbilidades también se asociaron a disminución en persistencia³⁴.

En un estudio de cohorte en México que evaluó 75 pacientes se evidenció que la no persistencia con FAME convencionales fue frecuente y progresiva en los primeros 2 años de seguimiento de pacientes con AR de reciente diagnóstico. Los pacientes con mayor persistencia de tratamiento eran más jóvenes, tenían menos actividad de la enfermedad y menor discapacidad³⁵.

En cuanto al uso de anti TNF, distintos estudios han muestra-

do que la persistencia del tratamiento mejora al cambiar a un biológico con distinto mecanismo de acción en comparación a realizar el cambio a otro anti TNF (47,7% versus 40,2%, $P = 0,004$). Esto, además, se asoció a una disminución significativa en costos de tratamiento³⁶.

En otros tres estudios, que compararon las tasas de persistencia de usuarios de fármacos nuevos versus experimentados, se reportó mayor persistencia para usuarios de FAMEb experimentados⁷. Sin embargo, un estudio que comparó pacientes que usaban por primera vez un FAMEb versus los que ya habían usado otro previamente (etanercept, adalimumab e infliximab durante un período de tiempo de 1 y 2 años) informó que los pacientes que ya habían usado un FAMEb previamente tenían menor persistencia, con una mayor probabilidad de discontinuación del fármaco en los que habían cambiado 1 o 2 veces de biológico en comparación con nuevos usuarios biológicos (OR 1,42; IC 95% 1,22-1,67; $P < 0,001$ y OR 1,35; IC 95% 1,03-1,76; $P = 0,028$, respectivamente)⁷.

Un análisis retrospectivo de una cohorte de 772 pacientes mostró que farmacias especializadas en sistemas de salud integrados, con farmacéuticos clínicos orientados a apoyar al paciente, se asoció a mayores tasas de adherencia y persistencia³⁷.

Conclusiones

A pesar de la alta efectividad que han demostrado los biológicos en mantener control de la enfermedad, los índices de persistencia son bajos en general en los distintos estudios, con diferencias importantes, tanto metodológicas, demográficas, poblacionales, de sistema de salud, como de forma de manejar la AR en general, que hacen difícil generar comparaciones entre los distintos fármacos, pero siendo quizás tocilizumab el con mejores resultados.

Los factores que afectan la persistencia son múltiples (Tabla 1) y varían de manera significativa en los distintos estudios.

Tabla 1. Factores que impactan en la persistencia

Demográficos	Edad Género Raza
Socioeconómicos	Costos
Relacionados a la atención en salud	Consejería farmacéutica Acceso atención y seguimiento
Relacionados al paciente	Tiempo evolución enfermedad Actividad de la enfermedad Experiencia biológica Comorbilidades Discapacidad
Relacionados al biológico	Ineficacia Eventos adversos Combinación con metotrexato

Así, en general, pacientes caucásicos, con menor actividad de su enfermedad, menos comorbilidades, menor costo de tratamiento, con uso en conjunto de biológico con metotrexato, con cambio a segundo biológico con distinto mecanismo de acción, presentan mayor persistencia.

Cuando se toma en consideración las causas que desvían al paciente de seguir la prescripción farmacológica inicial, existen, para cada terapia, motivos puntuales que alteran su relación riesgo/beneficio. En general, los eventos adversos son más comunes que la falta de eficacia a la hora de analizar los motivos para la suspensión de tratamiento.

Tanto los desenlaces en salud como los análisis de costo-efectividad, que incorporan medidas de uso farmacológico como persistencia o adherencia, se enfrentan a obstáculos por la falta de uniformidad en las definiciones y medidas utilizadas para describir los conceptos de adherencia o persistencia de la medicación³⁸. Los investigadores en salud necesitan definiciones operacionales útiles, que ayuden a estandarizar la literatura y construyan una plataforma común que permita comparar y combinar resultados. Esto potenciará el desarrollo de estrategias e intervenciones eficaces y eficientes que mejoren la adherencia y persistencia⁶. Así, con nuestra población en LRS por AR tenemos una oportunidad única de evaluar, en un contexto bastante uniforme, la persistencia, como marcador de éxito, de distintos fármacos de alto costo en AR.

Referencias

1. Artritis Reumatoide activa refractaria a tratamiento habitual - Artritis Reumatoide activa refractaria a tratamiento habitual [Internet]. Orientación en Salud. Superintendencia de Salud, Gobierno de Chile. [citado 15 de febrero de 2023]. Disponible en: <http://www.supersalud.gob.cl/difusion/665/w3-article-18160.html>
2. Peterson AM, Nau DP, Cramer JA, Benner J, Gwadry-Sridhar F, Nichol M. A checklist for medication compliance and persistence studies using retrospective databases. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2007;10(1):3-12.
3. Burrell A, Wong P, Ollendorf D, Fuldeore M, Roy A, Fairchild C, et al. PHP46 DEFINING COMPLIANCE/ADHERENCE AND PERSISTENCE: ISPOR SPECIAL INTEREST WORKING GROUP. *Value Health.* 1 de noviembre de 2005;8(6):A194-5.
4. Murage MJ, Tongbram V, Feldman SR, Malatestinic WN, Larmore CJ, Muram TM, et al. Medication adherence and persistence in patients with rheumatoid arthritis, psoriasis, and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *Patient Prefer Adherence.* 2018;12:1483-503.
5. Chastek B, Chen CI, Proudfoot C, Shinde S, Kuznik A, Wei W. Treatment Persistence and Healthcare Costs Among Patients with Rheumatoid Arthritis Changing Biologics in the USA. *Adv Ther.* noviembre de 2017;34(11):2422-35.
6. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2008;11(1):44-7.
7. Murage M, Tongbram V, Feldman S, Malatestinic W, Larmore C, Muram T, et al. Medication adherence and persistence in patients with rheumatoid arthritis, psoriasis, and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *Patient Prefer Adherence.* agosto de 2018; Volume 12:1483-503.
8. Lee MY, Shin JY, Park SY, Kim D, Cha HS, Lee EK. Persistence of biologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: An analysis of the South Korean National Health Insurance Database. *Semin Arthritis Rheum.* febrero de 2018;47(4):485-91.
9. Howe A, Eyck LT, Dufour R, Shah N, Harrison DJ. Treatment patterns and annual drug costs of biologic therapies across indications from the Humana commercial database. *J Manag Care Spec Pharm.* diciembre de 2014;20(12):1236-44.
10. Grijalva CG, Chung CP, Arbogast PG, Stein CM, Mitchel EF, Griffin MR. Assessment of Adherence to and Persistence on Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Med Care.* octubre de 2007;45(10):S66-76.
11. Gómez-Reino JJ, Carmona L, BIOBADASER Group. Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(1):R29.
12. Duclos M, Gossec L, Ruysen-Witrand A, Salliot C, Luc M, Guignard S, et al. Retention rates of tumor necrosis factor blockers in daily practice in 770 rheumatic patients. *J Rheumatol.* diciembre de 2006;33(12):2433-8.
13. Flendrie M, Creemers MCW, Welsing PMJ, den Broeder AA, van Riel PLCM. Survival during treatment with tumour necrosis factor blocking agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* noviembre de 2003;62 Suppl 2(Suppl 2):ii30-33.
14. Levälampi T, Korpela M, Vuolteenaho K, Moilanen E. Etanercept and adalimumab treatment in patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthropathies in clinical practice: adverse events and other reasons leading to discontinuation of the treatment. *Rheumatol Int.* enero de 2008;28(3):261-9.
15. Svedbom A, Storck C, Kachroo S, Govoni M, Khalifa A. Persistence with golimumab in immune-mediated rheumatic diseases: a systematic review of real-world evidence in rheumatoid arthritis, axial spondyloarthritis, and psoriatic arthritis. *Patient Prefer Adherence.* abril de 2017;Volume 11:719-29.
16. Yokoyama S, Ishii Y, Masuda J. Persistence and Safety of Golimumab in Elderly Patients with Rheumatoid Arthritis and Renal Dysfunction in a Real-World Setting. *Drugs - Real World Outcomes [Internet].* 5 de noviembre de 2022 [citado 17 de febrero de 2023]; Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s40801-022-00338-y>
17. dos Santos JBR, Guerra Junior AA, da Silva MRR, Almeida AM, Acurcio F de A, Alvares-Teodoro J. First line of biological drugs in rheumatoid arthritis: a medication persistence analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 3 de abril de 2019;12(4):363-70.

18. Salmon JH, Letarouilly JG, Goëb V, Kanagaratnam L, Coquerelle P, Guyot MH, et al. Actual Persistence of Abatacept in Rheumatoid Arthritis: Results of the French-Ric Network. *J Clin Med*. 19 de mayo de 2020;9(5):1528.
19. González-Fernández MÁ. Persistencia de medicamentos biológicos durante ocho años en pacientes con artritis reumatoide y. *Farm Hosp*. 1 de enero de 2019;(1):24-30.
20. Best JH, Vlad SC, Tominna L, Abbasi I. Real-World Persistence with Tocilizumab Compared to Other Subcutaneous Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs Among Patients with Rheumatoid Arthritis Switching from Another Biologic. *Rheumatol Ther*. junio de 2020;7(2):345-55.
21. Diep L, Barbier V, Doussière M, Touboul E, Jesson C, Deprez V, et al. Comparison of Rheumatoid Arthritis Patients' 2-Year Infliximab, Abatacept, and Tocilizumab Persistence Rates. *J Clin Med*. 11 de octubre de 2022;11(20):5978.
22. Zengin B, Inanç N, Akar S, Can G, Dalkilic E, Tufan A. Similar efficacy of tofacitinib on disease activity in rheumatoid arthritis patients with and without previous biologicals; results from the turkbio registry. *Ann Rheum Dis*. 1 de junio de 2018;
23. Movahedi M, Cesta A, Li X, Keystone E, Bombardier C. Time to Discontinuation of Tofacitinib and Tnf Inhibitors in Rheumatoid Arthritis Patients with and Without Methotrexate: Data from a Rheumatoid Arthritis Cohort. *Ann Rheum Dis*. 1 de junio de 2020;79(Suppl 1):131-2.
24. Pope J, Bessette L, Jones N, Fallon L, Woolcott J, Gruben D, et al. Experience with tofacitinib in Canada: patient characteristics and treatment patterns in rheumatoid arthritis over 3 years. *Rheumatology*. 13 de agosto de 2019;kez324.
25. Fisher A, Hudson M, Platt RW, Dormuth CR. Tofacitinib Persistence in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Retrospective Cohort Study. *J Rheumatol*. 1 de enero de 2021;48(1):16-24.
26. Croiteru A, Lidar M, Reitblat T, Zisman D, Balbir-Gurman A, Meshiach T, et al. Real Life Retention of Tofacitinib in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71 (suppl 10).
27. BiLgin E, Ceylan F, Duran E, FariSoğullari B, Bölek EÇ, Yardimci GK, et al. Efficacy, retention, and safety of tofacitinib in real-life: Hur-bio monocentric experience. *Turk J Med Sci*. 26 de febrero de 2021;51(1):297-308.
28. Oldroyd AGS, Symmons DPM, Sergeant JC, Kearsley-Fleet L, Watson K, Lunt M, et al. Long-term persistence with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 1 de junio de 2018;57(6):1089-96.
29. Norris-Grey C, Cambridge G, Moore S, Reddy V, Leandro M. Long-term persistence of rituximab in patients with rheumatoid arthritis: an evaluation of the UCL cohort from 1998 to 2020. *Rheumatology*. 2 de febrero de 2022;61(2):591-6.
30. Blum MA, Koo D, Doshi JA. Measurement and Rates of Persistence With and Adherence to Biologics for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Clin Ther*. julio de 2011;33(7):901-13.
31. Fisher A, Bassett K, Wright JM, Brookhart MA, Freeman H, Dormuth CR. Comparative Persistence of the TNF Antagonists in Rheumatoid Arthritis - A Population-Based Cohort Study. Proost P, editor. *PLoS ONE*. 20 de agosto de 2014;9(8):e105193.
32. Dos Santos JBR, Guerra Junior AA, da Silva MRR, Almeida AM, Acurcio F de A, Alvares-Teodoro J. First line of biological drugs in rheumatoid arthritis: a medication persistence analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. abril de 2019;12(4):363-70.
33. Takacs P, Lathia U, Shin J, Nantel F. Persistence to subcutaneous biological agents in Hungarian patients treated for inflammatory arthritis. *Patient Prefer Adherence*. 2019;13:157-63.
34. Murage M, Tongbram V, Feldman S, Malatestinic W, Larmore C, Muram T, et al. Medication adherence and persistence in patients with rheumatoid arthritis, psoriasis, and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *Patient Prefer Adherence*. agosto de 2018; Volume 12:1483-503.
35. Pascual-Ramos V, Contreras-Yáñez I, Villa AR, Cabiedes J, Rull-Gabayet M. Medication persistence over 2 years of follow-up in a cohort of early rheumatoid arthritis patients: associated factors and relationship with disease activity and with disability. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(1):R26.
36. Chastek B, Chen CI, Proudfoot C, Shinde S, Kuznik A, Wei W. Treatment Persistence and Healthcare Costs Among Patients with Rheumatoid Arthritis Changing Biologics in the USA. *Adv Ther*. noviembre de 2017;34(11):2422-35.
37. Peter ME, Zuckerman AD, DeClercq J, Choi L, James C, Cooper K, et al. Adherence and persistence in patients with rheumatoid arthritis at an integrated health system specialty pharmacy. *J Manag Care Spec Pharm*. julio de 2021;27(7):882-90.
38. Urquhart J. Defining the margins for errors in patient compliance with prescribed drug regimens. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. diciembre de 2000;9(7):565-8.