

UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSTGRADO
E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**EFICACIA DE RITUXIMAB ANTES DE LAS 12 SEMANAS EN
PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE DEL CENTROMEDICO
NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
DRA. NANCY GPE. RODRIGUEZ INZUNZA**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA SUBESPECIALIDAD
REUMATOLOGIA**

**ASESOR DE TESIS:
DRA. FEDRA IRAZOQUE PALAZUELOS**



**NO. REGISTRO DE PROTOCOLO
223-2010**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dra. Aura Erazo Valle Solís
Subdirector de Enseñanza e Investigación

Dra. Fedra Irazoque Palazuelos
Profesor Titular

Dra. Fedra Irazoque Palazuelos
Asesor de Tesis

Dra. Nancy Guadalupe Rodríguez Inzunza
Autor de Tesis

AGRADECIMIENTOS

Antes que nada a Dios, por la vida, las innumerables bendiciones recibidas, por darme fuerza en los momentos de debilidad para lograr salir adelante y por el consentimiento de permitirme alcanzar una meta más.

A mis padres por todo el amor, apoyo incondicional recibido de su parte, y por ser un pilar tan importante en mi vida, los amo.

A mis hermanos por estar siempre presentes, por todo su cariño y comprensión.

A mi novio Iván, por su amor, amistad y apoyo en todo momento, te amo, gracias por estar siempre a mi lado.

A mis profesores por el tiempo dedicado en mi formación como médico especialista.

A mis compañeros y amigos, por los momentos tan agradables que pasamos juntos y un especial agradecimiento a Angélica por su amistad y apoyo invaluable.

INDICE

AGRADECIMIENTOS.....	3
INDICE	4
MARCO TEORICO.....	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
JUSTIFICACION.....	12
PROTOCOLO DE INVESTIGACION.....	13
HIPOTESIS.....	13
OBJETIVOS.....	14
GENERAL.....	14
ESPECIFICOS.....	14
MATERIAL Y METODOS	
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	14
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	14
UNIDAD DE OBSERVACION.....	14
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	15
VARIABLES DEL ESTUDIO.....	17
ASPECTOS ETICOS Y BIOSEGURIDAD.....	19
RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES.....	19
ANALISIS ESTADISTICO.....	20
DISCUSION.....	25
CONCLUSIONES.....	25
ANEXOS.....	26
BIBLIOGRAFIA.....	28

MARCO TEORICO

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria, crónica, progresiva, desencadenada, probablemente por diferentes antígenos exógenos o endógenos. Estos antígenos inducen una respuesta autoinmune que perpetúa la inflamación sinovial en pacientes con predisposición genética, con la consiguiente destrucción tisular. (2). Se presenta aproximadamente en el 1% de los adultos. La relación de afección mujer-hombre es 2-3:1. La prevalencia en caucásicos es de 1%, pero varía de 0.1% (africanos) a 5% en nativos americanos (chippewa) En México la prevalencia encontrada en 2,500 sujetos fue de 0.3%. Respecto a la incidencia las cifras son variables. Globalmente es de 40-90 casos por 100 000. En EU se encontró incidencia anual de 48 casos por 100 000.

El desarrollo de la enfermedad depende de la interacción entre linfocitos T, linfocitos B, macrófagos y células sinoviales. Los linfocitos B pueden actuar como células presentadoras de antígeno y envían señales estimuladoras esenciales para la activación, expansión clonal y la función de las células T CD4, segregan citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en la membrana sinovial y producen autoanticuerpos. (3)

El CD20 es un antígeno de superficie transmembrana que está implicado en la regulación del crecimiento y en la diferenciación de los linfocitos B, y posiblemente actúa como canal del calcio. Rituximab se une a esta molécula en la superficie de las células B e induce lisis por citotoxicidad dependiente de anticuerpos mediada por células, fijación de complemento y apoptosis. Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico IgG1 κ dirigido específicamente contra el antígeno de superficie CD 20 de las células B humanas creado por Ingeniería genética; consta de una región variable murina y una región constante humana, la primera cumple la función de unión al antígeno CD20 y la segunda recluta respuestas inmunológicas para mediar la lisis de las células B, de las cuales cuatro han sido demostradas in vitro, desconociéndose aún la relevancia de éstos mecanismos in vivo los cuales son:

Activación de la vía clásica del complemento: A través de la unión antígeno CD20 y región constante del anticuerpo monoclonal.

Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos: Por medio de interacciones con receptores celulares para la región constante de Ig G1 especialmente receptores Fc tipo IIIa, los cuales son expresados en diversas células incluyendo macrófagos, monocitos y células natural killer.

Disminución de la capacidad de respuesta antigénica y otras señales coestimuladoras.

Inducción de apoptosis: Por medio de la activación de fosfolipasa C, interrupción de la vía 3/interleucina 6 que es transductora y activadora de transcripción infraregulación de c-myc y sobreexpresión de la molécula proapoptótica Bax , miembro de la familia Bcl-2

La anterior secuencia de eventos resulta en la activación de mitógenos como p44 y p42, miembros de la familia de protein cinasas, e inducción del activador de proteína 1 dando como resultado la activación de caspasas, cisteín proteasas que degradan proteínas celulares culminando así la lisis de las células B. Por tanto podemos concluir que la acción de rituximab es bloquear la activación y diferenciación de las células B CD 20 positivas

Golay y colaboradores plantearon la probable utilidad terapéutica de la depleción de células B en pacientes con neoplasias de células B como linfomas, iniciando estudios clínicos en pacientes con Linfoma no Hodgkin (LNH) de bajo grado y refractarios a tratamiento, utilizando rituximab como bloqueador de activación y diferenciación de las células B tanto en células normales como neoplásicas; obteniendo entre un 50% y 60% de respuesta al uso de rituximab.

En Noviembre de 1997 rituximab fue el primer anticuerpo monoclonal aprobado por la FDA (US Food and Drug Administration) para el tratamiento de LNH de bajo grado, recaídas o refractarios a tratamiento. Los ensayos clínicos en pacientes con neoplasias de células B utilizaron la dosis estándar de aplicación semanal de rituximab por cuatro semanas a dosis de 375 mg/m²; observando tasas de respuesta de 60%; con depleción de células B sostenida por periodos de 6 a 9 meses, algunas series reportaron remisión de mutaciones genéticas que frecuentemente están asociadas a malignidad correlacionando con respuesta clínica. Se han detectado procesos infecciosos de leves a moderados fundamentalmente en vías urinarias y respiratorias altas lo cual pudiera ser atribuible a que el fármaco no afecta a las células madre hematopoyéticas ni células plasmáticas por tanto hay un efecto mínimo o nulo en los niveles de inmunoglobulinas séricas. Recientemente Mounier en 2003 reportó un ensayo clínico en pacientes con Linfoma no Hodgkin en el cual utilizaron el regimen CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) con o sin rituximab, tras un seguimiento a 2 años la supervivencia fue notablemente mayor que en el grupo de CHOP + rituximab con una p de 0.0007; demostrado también la disminución de las recaídas en los pacientes con expresión de bcl-2, proteína antiapoptótica, que se asocia a mal pronóstico en este tipo de neoplasias.

Con el sustento de los óptimos resultados en los pacientes con Linfoma, se iniciaron de forma experimental estudios en enfermedades autoinmunes con patogenia secundaria a células B. La primera enfermedad autoinmune en la cual se demostró exitosamente la utilidad de rituximab fue en Púrpura Trombocitopenica Idiopática (PTI); en la cual las plaquetas son opsonizadas por autoanticuerpos (usualmente plaquetas asociadas a IgG) y destruidas prematuramente por el sistema reticuloendotelial. Se utilizaron las dosis recomendadas para LNH y se encontraron tasas de respuesta de hasta el 30-50%, con incremento de cifras plaquetarias una semana posterior a la primera aplicación del fármaco; atribuible a la depleción de anticuerpos antiplaqueta; una explicación alternativa

ha sido que las células B opsonizadas pueden inhibir receptores Fc en macrófagos y remover plaquetas cubiertas con Ig G.

Actualmente hay reportes de uso de rituximab en Lupus Eritematoso Sistémico fundamentalmente con manifestaciones hematológicas como Anemia Hemolítica Autoinmune y Trombocitopenia. Dermatomiositis, Granulomatosis de Wegener ²⁰ y otras enfermedades autoinmunes tales como Miastenia Gravi, Neuropatías mediadas por anticuerpos ²², Enfermedad por Aglutininas Frías y Crioglobulinemia Mixta

El uso de rituximab en las enfermedades autoinmunes ha tenido el sustento teórico de las funciones inmunobiológicas de los linfocitos B que son:

Promover la ayuda a células T autoreactivas.

Producción de citocinas como IL-4 e IL-10 que estimulan a otras células mononucleares .

Captación de autoantígenos en la superficie de inmunoglobulinas para proceso y presentación.

Producción de autoanticuerpos inducida por autoantígenos directa o indirectamente destructivos.

Producción constitutiva de autoanticuerpos por las células plasmáticas.

Memoria celular autoreactiva en espera a reexposición de autoantígenos.

Proliferación clonal no controlada asociada a la enfermedad.

Infiltración directa de órganos blanco.

En el caso de la Artritis Reumatoide (AR) el advenimiento de terapias biológicas como infliximab, etanercept, adalimumab y anakinra que se enfocan directamente al control de las células T, contribuyó de alguna manera a la utilización de un anticuerpo monoclonal dirigido contra una molécula de superficie de las células B presentándose la oportunidad de intervenir en la patogenia de la enfermedad utilizando un mecanismo farmacológico distinto a lo utilizado hasta el momento con base en hallazgos fisiopatológicos de las células B en ésta enfermedad.

La inmunopatogénesis de las células B no ha sido bien precisada sin embargo se ha postulado lo siguiente:

Las células B son eficaces presentadoras de antígeno y podrían proveer de señales coestimuladoras que se requieren para la expansión clonal de las células T CD4+ y funciones efectoras.

La membrana sinovial reumatoide contiene abundantes células B que favorecen la producción de Factor Reumatoide (FR), el cual se sabe está asociado a enfermedad

articular agresiva, con alta prevalencia de manifestaciones extra-articulares e incremento de morbi-mortalidad. El Factor Reumatoide podría perpetuar la activación y presentación antigénica a células T y activar al sistema de complemento en conjunto con la unión de receptor Fc γ perpetuando la cascada inflamatoria.

La activación de células T sugiere dependencia de las células B para la misma.

Las células B en la membrana sinovial secretan citocinas proinflamatorias como Factor de Necrosis Tumoral.

Se piensa que pueden participar uno o más de los mecanismos anteriormente comentados por lo que rituximab es un medicamento que tiene como objetivo terapéutico en la AR la depleción de las células B CD 20 positivas, aún no ha sido aprobado por la FDA para su uso en AR ni en otras enfermedades autoinmunes; sin embargo al menos 11 estudios clínicos hasta el momento en pacientes con AR apoyan su uso en el caso de refractariedad a fármacos modificadores de la enfermedad convencionales e incluso a biológicos anti-FNT.

En 2001, Edwards y colaboradores publicaron un estudio abierto en donde se incluyó a 5 pacientes con Artritis Reumatoide erosiva en clase funcional III refractarias al menos a cinco FARME, 2 de ellos con uso concomitante de esteroides, estos pacientes recibieron rituximab con el esquema de dosificación utilizado en pacientes con neoplasias de células B, ciclofosfamida 2 dosis intravenosas de 750 mg y prednisolona a dosis de 60 mg por 11 a 22 días con posterior dosis de reducción; e hicieron un seguimiento 12-17 meses. A la semana 26 todos los pacientes alcanzaron ACR 50 y dos de ellos ACR70 sin tratamiento adicional, al año 3 pacientes mantenían ACR 70, detectando los niveles de FR a títulos normales; en dos pacientes las células B incrementaron títulos séricos sin recaída, 2 recaídas se detectaron a la semana 28 y 38 coincidiendo con detección de células B e incremento de títulos de Factor Reumatoide. Posteriormente éste estudio fue extendido hasta completar 22 pacientes cuya aportación fue la evaluación dosis respuesta utilizando 5 diferentes brazos terapéuticos en 22 pacientes con un seguimiento a 26 semanas encontrando que la dosis mínima efectiva para alcanzar ACR 20 es de al menos 600 mg/m² SC de rituximab, encontrando incluso ACR 70 con una dosis de 1400 mg/m² SC¹². La depleción de células B tuvo un efecto selectivo en la notable disminución de autoanticuerpos como el FR, IgA, IgG y anticuerpos anti citrulina IgG disminuyendo considerablemente comparativamente con sus subtipos de inmunoglobulinas, las recaídas clínicas igualmente se asociaron a elevación de títulos de autoanticuerpos. De Vita estudió a 5 pacientes con AR erosiva activa con falla a metotrexate y ciclosporina A e incluso 2 de ellos a biológicos utilizando exclusivamente rituximab, 4 de 5 pacientes respondieron, 2 de ellos mantuvieron ACR 70 y ACR 50 respectivamente, a partir del segundo mes de aplicación del anti CD20 y 2 alcanzaron ACR 20 entre el segundo y tercer mes post aplicación hasta el quinto y séptimo mes posterior a la aplicación, los 5 pacientes utilizaron adicionalmente entre 5 y 7.5 mg de prednisona.

Edwards, en 2002, reportó el uso de rituximab con un esquema de aplicación de 2 gr en dosis total fraccionado en dos aplicaciones una a la semana 0 y otra a la semana 2

combinándolo además con metotrexate, esquema que se ha generalizado y usado hasta el momento como única combinación en AR. Incluyó a 122 pacientes con AR de características similares a su primer estudio, en 4 brazos terapéuticos: metotrexate, rituximab, rituximab + ciclofosfamida y rituximab + metotrexate, detectando respuestas más altas de ACR 20, 50 y 70 en los dos últimos esquemas con una respuesta de ACR 50 de 45 y 50% respectivamente, siendo ambos superiores a rituximab solo con una ACR 50 de 32%. Estudios posteriores como el de Stahl, Emery, Kneitz, han reportado uso de rituximab con metotrexate con reportes similares a los previos, siendo Tuscano la excepción encontrando ACR 20 en 3 de 7 pacientes atribuible probablemente al uso de rituximab exclusivamente a dosis de 100 mg en semana 0, 375 mg en semana 2, y 500 mg en semana 3 y 4, dosis más bajas que las aplicadas desde el estudio de Edwards del 2002. Recientemente en junio del 2004 Edward publicó su seguimiento a 48 semanas de los pacientes reportados en 2002 manteniendo las mismas respuestas de ACR en el grupo de rituximab + metotrexate.

Hasta el momento los efectos adversos han sido relacionados a la primera aplicación intravenosa consistentes en fiebre, cefalea, escalofríos, urticaria y angioedema, un caso de acné rosácea y uno de neuropatía periférica. Se ha reportado la disminución de los mismos tras las subsecuentes aplicaciones. Las infecciones fundamentalmente han sido asociadas a tracto respiratorio alto y vías urinarias por gérmenes comunes y con buena respuesta a antibioticoterapia convencional, se ha comentado ya sobre su mantenimiento en general de niveles óptimos de inmunoglobulinas lo que probablemente sea la explicación a la baja incidencia de infecciones. Algunos estudios reportan que el perfil de seguridad de rituximab en los pacientes oncológicos es similar al de pacientes con AR, sin embargo los efectos adversos son más frecuentes en los primeros que en los segundos:

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico con un 25% de origen murino, correspondiente a la fracción variable, unido a la fracción común correspondiente a una inmunoglobulina (Ig) G1 humana. La administración es por vía intravenosa, con una dosificación variable según la indicación terapéutica. La pauta aprobada para linfoma es de 375 mg/m² en una dosis semanal durante 4 semanas consecutivas; en la AR se considera óptima la pauta de 2 infusiones de 1 g separadas 2 semanas.

Los primeros pacientes con AR tratados con Rituximab fueron publicados en 2001. Cinco pacientes con AR activa, refractarios al tratamiento previo con FARME, fueron tratados con una combinación de rituximab (300 mg en el día 2 y 600 mg en los días 8, 15 y 22), ciclofosfamida (750 mg en los días 4 y 17) y prednisona oral (30-60 mg/día durante 22 días). Este protocolo estaba basado en el tratamiento de Linfoma no Hodgkin, que había sido exitoso. Todos los pacientes alcanzaron una respuesta ACR 50 y tres alcanzaron ACR 70.(4).DANCER (Dosis-Ranging Assessment: International Clinical Evaluation of Rituximab in Rheumatoid Arthritis) fue un estudio multicéntrico, randomizado, controlado, doble ciego. El objetivo de este estudio fue investigar la dosis de rituximab y el papel de los esteroides en la eficacia clínica y/o tolerancia de rituximab en artritis reumatoide. En total, 465 pacientes fueron tratados, de los cuales 380 eran factor reumatoide positivo y

85 eran negativos. La duración promedio de la enfermedad fue 9,3-11,1 años y el número promedio de FARME (excluido metotrexato) fue 2,2-2,5. Un 29% de los pacientes había recibido terapias biológicas. Los pacientes fueron randomizados a placebo o rituximab (0,5 o 1g en los días 1 y 15); randomizados a esteroides endovenosos: 100 mg de metilprednisolona previo a la infusión de rituximab en los días 1 y 15; los esteroides orales 60 mg entre los días 2-7 y 30 mg entre los días 8-14.

El objetivo primario fue la proporción de pacientes factor reumatoide positivo con respuesta ACR 20 después de 24 semanas de tratamiento. La proporción de pacientes que alcanzaron el objetivo primario fue significativamente alta en el grupo rituximab vs el placebo (55,3% para la dosis de 0,5 g y 54,1% para la dosis más alta versus 27,9% para el placebo; $p < 0,001$). El uso de corticoides no tuvo efectos significativos en la respuesta ACR a las 24 semanas.

La respuesta ACR 50 fue similar para ambas dosis de rituximab; sin embargo, en la respuesta ACR 70 se evidenció una mejor respuesta en el grupo de 1 g de rituximab, sin diferencias estadísticamente significativas (20% vs 13%).

El estudio DANCER confirmó la eficacia de rituximab en AR. No existieron diferencias significativas entre las dosis; sin embargo, existió una tendencia a favor de las dosis mayores. El uso de corticoides orales no es necesario en la mejoría a largo plazo.

A diferencia de los corticoides endovenosos, disminuirían las reacciones adversas relacionadas a la infusión.(5)

El estudio REFLEX (Randomised Evaluation of Long-Term Efficacy of Rituximab in RA) fue un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, placebo controlado diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de rituximab asociado a metotrexato en pacientes con AR que: 1) respuesta inadecuada a uno o más terapia anti TNF-a (por toxicidad o ineficacia), 2) mantienen una enfermedad activa a pesar del tratamiento asociado de metotrexato y anti TNF-a.

Los pacientes fueron randomizados a rituximab 1 g por dos veces o placebo.

Todos los pacientes recibieron metilprednisolona 100 mg previo a cada infusión y prednisona oral entre cada infusión (60 mg/día entre los días 2-7 y 30 mg/día entre los días 8-14).

El objetivo primario fue la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR 20 a la semana 24. Un total de 499 pacientes incluía un 81% de pacientes FR positivo. La duración promedio de la enfermedad fue 12 años, y el DAS 28 fue de 6,9. A las 24 semanas existió una diferencia significativa en la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR 20: 51% vs 18% para el grupo rituximab y placebo, respectivamente ($p < 0,0001$).

A la semana 24, 12% de pacientes del grupo rituximab abandonaron el estudio por ineficacia en comparación a un 40% del grupo placebo.(6)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Se puede observar disminución de reactantes de fase aguda y mejoría en capacidad funcional a las 8 semanas posterior a aplicación de Rituximab en pacientes con Artritis Reumatoide?

JUSTIFICACION

Existen reportes en donde se observa eficacia de Rituximab a las 12 o 16 semanas posterior a su aplicación. Y la conducta que hemos adquirido es la de valorar al paciente a las 12 semanas, sin embargo ocasionalmente el paciente ha referido mejoría clínica antes de este tiempo preestablecido. El objetivo de este estudio es correlacionar esta eficacia clínica con reactantes de fase aguda séricos teniendo en cuenta características específicas de esta población a estudiar.

De acuerdo a resultados obtenidos, considero de utilidad esta investigación la cual se enfoca a tratar de disminuir dosis de Farmacos Modificadores de la Enfermedad (FARME) o bien suspender completamente antiinflamatorios y esteroides. Esto contribuiría secundariamente a disminuir los efectos adversos de estos medicamentos así como disminuir gastos en el abasto de este tipo de medicamentos.

HIPOTESIS

Se observa eficacia de Rituximab antes de las 12 semanas posteriores a su aplicación en pacientes con Artritis Reumatoide en el servicio de Reumatología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar La disminución de reactantes de fase aguda y mejoría en capacidad funcional a las 8 semanas posterior a aplicación de Rituximab en pacientes con Artritis Reumatoide

OBJETIVOS ESPECIFICOS

a. Valorar articulaciones inflamadas y dolorosas posterior a aplicación de Rituximab

b. Cuantificación de velocidad de sedimentación globular(VSG) y proteína C Reactiva(PCR)

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO

Tamaño de la muestra:

Muestreo por conveniencia de pacientes con Artritis Reumatoide que presenten falla a antiTNF, en tratamiento actual con Metotrexate y/o esteroide, factor reumatoide positivo y con DAS 28 >3.2 durante el periodo comprendido del 01 de marzo de 2010 a octubre de 2010.

DEFINICION DE UNIDADES DE OBSERVACION

La información se obtuvo de los pacientes que acudieron a la consulta externa de Reumatología durante el periodo comprendido a partir de marzo 2010 a julio de 2010 con diagnóstico de Artritis Reumatoide con falla a anti-TNF y a 2 o más FARMEx que tenían tratamiento actual con Metotrexato y/o esteroide, factor reumatoide positivo y con DAS 28 > 3.2, que hayan sido candidatos a recibir rituximab en las consultas previas y que cumplan por lo menos 12 semanas de tratamiento a julio de 2010. No requiere grupo control.

CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes de ambos sexos con diagnóstico de Artritis Reumatoide.

Falla a anti-TNF o a 3 o más FARME

Pacientes en tratamiento actual con Metotrexate y/o esteroide

Factor Reumatoide positivo

Pacientes con DAS 28 >3.2

Pacientes que hayan sido candidatos al uso de Rituximab según los procedimientos propios del servicio de reumatología y que hayan cumplido por lo menos 12 semanas de tratamiento a julio de 2010

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes que estén en tratamiento con tres o más FARME

CRITERIOS DE ELIMINACION

Pacientes que no se apliquen la dosis completa de Rituximab

Pacientes que perdieron el seguimiento del tratamiento.

Pacientes que no tengan completos los datos en sus expedientes

Pacientes que por reacciones adversas a la aplicación se haya tenido que suspender la misma.

VARIABLES DEMOGRAFICAS

CUALITATIVAS

-Edad.

Definición conceptual: es el tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta el inicio del estudio

Definición operacional: tiempo transcurrido en años desde el nacimiento del paciente, obtenido mediante interrogatorio

Tipo de variable: Cuantitativa continua

Nivel de medición: años

-Sexo:

Definición conceptual: Hombre o mujer

Definición operacional: se considera femenino o masculino de acuerdo a las características fenotípicas del paciente.

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Nivel de medición: Masculino o Femenino

CUANTITATIVAS

VSG

Marcador de respuesta inflamatoria de fase aguda en humanos. Registra la velocidad a la cual los eritrocitos descienden hasta el fondo de un tubo de ensayo. Una velocidad rápida indica la presencia de inflamación. La VSG es una de las pruebas de laboratorio más ampliamente utilizadas para evaluar la inflamación en AR. El límite normal superior en hombres es de 30mg/dl y en mujeres es de 20mg/dl.

PCR

Es un importante marcador de la respuesta en fase aguda en humanos, y su nivel sérico elevado en pacientes con AR indica un estado inflamatorio. El límite normal superior de la PCR es de 0.3mg/dl.

DAS 28

El índice DAS 28 (Disease Activity Score 28) se considera fundamental para valorar la actividad de Artritis Reumatoide y es el principal parámetro utilizado para establecer decisiones terapéuticas, incluidos el inicio y el cambio de tratamientos biológicos. A este índice lo compone cuatro parámetros que son: recuento de dolor en 28 articulaciones, tumefacción en las mismas articulaciones, cuantificación de VSG y Escala Visual Análoga (EVA) que es la valoración del estado de salud y la actividad de la enfermedad estimados por el propio paciente en una escala visual de 100 mm, en la que los valores más altos significan mayor actividad o peor estado de salud. Se clasifica en:

NIVEL DAS 28	ACTIVIDAD
<2.6	Remisión
2.6-3.2	Actividad leve
3.2-5.1	Actividad moderada
>5.1	Actividad severa

RECOLECCION DE DATOS

Se obtendrán los datos de los expedientes de los pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide en el servicio de Reumatología con falla a tratamiento FARME y anti TNF. Se revisarán los expedientes clínicos impresos y electrónico, medición VSG y PCR, cálculo de DAS 28, en la segunda infusión de Rituximab a los 15 días, 8 semanas y 12 semanas capturando los datos en una hoja de recolección de datos elaborada especialmente para este objetivo.

PROCESAMIENTO DE RESULTADOS

Este es un estudio prospectivo, observacional, descriptivo, transversal

Se revisarán los expedientes clínicos de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y se tomarán en cuenta VSG, PCR, DAS 28 y HAQ que se miden de forma habitual en consulta externa, se realizará una medición de estas mismas variables a las 8 semanas posterior a aplicación del medicamento

La información obtenida será vertida en las hojas de recolección de datos, para posteriormente ser capturados en un equipo de cómputo para el análisis estadístico.

Se medirá VSG, PCR, DAS 28 y HAQ

Se realizará estadística descriptiva como media, mediana, desviación estándar.

CONSIDERACIONES ETICAS

Requiere de consentimiento informado.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

No aplica para este estudio

RECURSOS HUMANOS

Investigador principal:

Dra. Fedra Irazoque Palazuelos

Actividad: revisión de protocolo, supervisión del desarrollo de la recolección de datos, revisión de los datos colectados, supervisión de la elaboración de resultados y del informe final de resultados.

Número de horas por semana: 2

Investigador responsable:

Dra. Nancy Guadalupe Rodríguez Inzunza

Actividad: Captura de pacientes, recolección, captura y análisis de datos

Número de horas por semana: 10

RECURSOS MATERIALES

Papel blanco para captura de datos

Bolígrafos

Equipo de cómputo: para elaboración de protocolo y análisis estadístico

ANALISIS DE RESULTADOS

En total, se incluyeron 31 pacientes, de los cuales, solo se tomaron 24 pacientes para el análisis estadístico, ya que fueron excluidos 7 pacientes (2 hombres y 5 mujeres), por no haber concluido con los estudios para ser incluidos en el análisis estadístico.

De la muestra analizada el promedio de edad de los pacientes fue de 50.88 años , siendo la edad mínima 29 años y la máxima de 70 años.

CUADRO 1. EDAD.

PACIENTES	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE	PORCENTAJE
VALIDOS		TOTAL	VALIDO	ACUMULADO
29	1	4.1	4.1	4.16
40	1	4.1	4.1	8.33
47	1	4.1	4.1	12.48
48	1	4.1	4.1	16.64
49	1	4.1	4.1	20.8
50	1	4.1	4.1	24.96
51	1	4.1	4.1	29.12
54	1	4.1	4.1	33.28
55	1	4.1	4.1	37.44
56	2	8.3	8.3	45.77
57	2	8.3	8.3	54.1
59	2	8.3	8.3	62.43
60	2	8.3	8.3	70.76
61	1	4.1	4.1	74.92
62	2	8.3	8.3	83.25
63	1	4.1	4.1	87.41
64	2	8.3	8.3	95.74
70	1	4.1	4.1	99.9
Total	24	100.0	100.0	*

La actividad de la enfermedad, de los pacientes incluidos fue valorada de acuerdo al valor del DAS 28, tomando en cuenta los valores de reactantes de fase aguda, en el mismo grupo se realizo el cálculo del DAS28 con niveles de PCR y VSG. Se observó mejoría en la PCR en el 28% de los pacientes (7 mg/dL basal vs 2.3 mg/dL a las 8 semanas), así como en la VSG (33 mm/hr basal vs. 16 mm/hr a las 8 semanas). El resultado fue una $P=0.00$ en cuanto a disminución de VSG resultando estadísticamente significativa y con respecto a PCR con una $P=0.10$ el resultado estadísticamente no significativo.

	N	Media	Mínimo	Máximo
VSG inicial	24	34.70	15	49
VSG_15días	24	9.37	1	30
VSG_8s	24	31.09	4	45
VSG_12s	24	31.40	13	50

	Promedio
VSG inicial	3.13
VSG 15 días	1.03
VSG_8sem	3.05
VSG_12sem	2.80

	N	Promedio	D.E.	Mínimo	Máximo
PCR inicial	24	9.56	8.572	1	32
PCR 15días	24	3.86	.588	3	5
PCR 8sem	24	5.75	6.648	1	30
PCR 12sem	24	4.35	3.266	1	14

Rangos

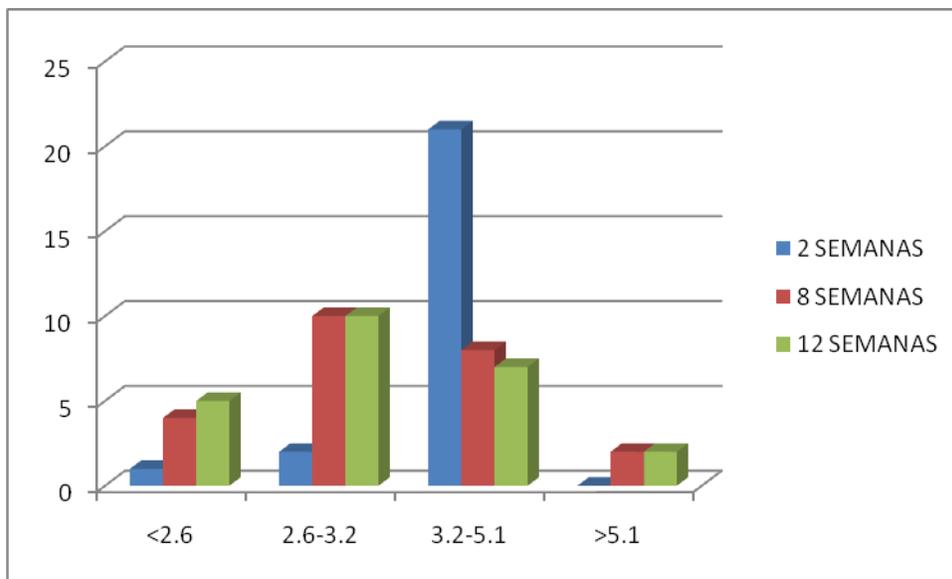
	Prom.
PCR inicial	3.28
PCR 15días	2.45
PCR 8sem	2.30
PCR 12sem	1.98

CUADRO 2. ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

DAS28	Nivel de Actividad	No. Pacientes
<2.6	Remisión	0
2.6-3.2	Actividad leve	2
3.2-5.1	Actividad moderada	22
>5.1	Actividad Severa	0

CUADRO 3. RESPUESTA AL TRATAMIENTO

DAS 28	2 SEMANAS	8 SEMANAS	12 SEMANAS
<2.6	1	4	5
2.6-3.2	2	10	10
3.2-5.1	21	8	7
>5.1	0	2	2



En los resultados obtenidos, se observa una mejoría del DAS28, que es relativamente proporcional al tiempo transcurrido; posterior a la infusión de anti-CD20, evidenciando de forma relevante en la semana 8 y 12, donde encontramos que los pacientes logran entrar en remisión, 4 en la semana 8 y 5 en la semana 12, respectivamente. El resto de los pacientes se mantienen con actividad moderada (6 pacientes), y actividad leve (10 pacientes). Sin embargo, pese a que no entran en remisión todos los pacientes,, si se logra visualizar el efecto terapéutico de la infusión de Rituximab en algunos pacientes con una $P=0.000$, antes del tiempo esperado de acuerdo a lo que se reporta en la literatura.

	N	Media	D.E	Mínimo	Máximo
DAS28 inicial	24	4.01	.531	3	5
DAS28 15días	24	30.10	12.603	2	8
DAS28 8sem	24	3.63	1.750	2	10
DAS28 12sem	24	3.18	.772	2	5

	Promedio
DAS28 inicial	2.70
DAS28_15	3.85
DAS_8semanas	1.93
DAS_12semanas	1.53

De acuerdo al sexo, se encuentra una mayor incidencia de la enfermedad en mujeres que en hombres, tal como se reporta en la literatura mundial, teniendo en este estudio 91.6% (22 mujeres), y 8.3% (2 hombres).

CUADRO 4. SEXO

SEXO	PORCENTAJE TOTAL	PORCENTAJE VALIDO	PORCENTAJE ACUMULADO
Femenino	91.6%	91.6%	91.6%
Masculino	8.3%	8.3%	8.3%
Total	100%	100%	99.99%

DISCUSION

En los resultados obtenidos, se observa una mejoría del DAS, posterior a la infusión de anti-CD20, evidenciando de forma relevante en la semana 8 ya que 4 pacientes logran entrar en remisión, y 5 en la semana 12, respectivamente. Sin embargo, pese a que no entran en remisión todos los pacientes,, si se logra visualizar el efecto terapéutico antes de las 12 semanas.

CONCLUSIONES

Se ha documentado en la literatura que la respuesta en pacientes con Artritis Reumatoide en tratamiento con Rituximab se presenta a partir de las 12 semanas sin embargo en este estudio se puede observar su eficacia antes, aproximadamente a las 8 semanas y que los rangos VSG principalmente pueden disminuir en algunos pacientes.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

A QUIEN CORRESPONDA

Yo _____ con número de Expediente _____ manifiesto que he sido informado acerca de los objetivos y riesgos de incluirme en el estudio de investigación clínica realizado por la Dra. Fedra Irazoque Palazuelos como investigador principal y que servirá de tesis de la Dra. Nancy Guadalupe Rodríguez Inzunza como investigador asociado, y que lleva por título:

“Eficacia de Rituximab antes de las 12 semanas en pacientes con Artritis Reumatoide en el servicio de Reumatología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre”

El beneficio que se observara en este trabajo de investigación es que permitirá evaluar el efecto de este medicamento biológico, que es el indicado para el tratamiento de mi enfermedad antes de las 12 semanas de su aplicación.

Además se me ha explicado que el procedimiento consiste en tomar muestras de laboratorio para medición de Velocidad de sedimentación globular y Proteína C reactiva así como evaluación clínica estableciendo la escala DAS 28 como índice de actividad, a los 15 días, 8 y 12 semanas posterior a aplicación de primera dosis de Rituximab.

Entre los riesgos que se pueden presentar son principalmente el dolor en el sitio de punción de la toma de muestras de laboratorio.

Entiendo que si no autorizo mi participación en esta investigación clínica, esta decisión no modificará la atención médica por parte del servicio de Reumatología.

Se me informa que se mantendrá total confidencialidad y privacidad de los datos, por lo que doy amplia autorización al grupo de investigadores que pretende realizarlo

Nombre y firma del paciente _____

Nombre y firma del testigo _____

Nombre y firma del investigador responsable _____

Nombre y firma del investigador asociado _____

Cd de México, Distrito Federal, a los ____ días del mes de _____ del año _____

Félix Cuevas 540, Col. Del Valle, Delegación Benito Juárez, Teléfono:52-00-50-03.Dr. Abel Archundia García.- Presidente del Comité de Ética. Teléfono 52-00-50-03, Ext 14629. En caso de cualquier aclaración favor de comunicarse con la Dra. Nancy Gpe. Rodríguez Inzunza al servicio de Reumatología ubicado en área de consulta externa, octavo piso, Ext 14513

BIBLIOGRAFIA

Lee DM. and Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. Lancet 2001; 358(9285):903-1

Arend WP. The innate immune system in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2001;44:2224-34.

Dörner T, Burmester GR. The role of B cells in rheumatoid arthritis: mechanisms and therapeutic targets. Curr Opin Rheumatol 2003;15:246-52.

Stewart M, et al. Lymphoma in a patient with rheumatoid arthritis receiving methotrexate treatment: successful treatment with rituximab. Ann Rheum Dis 2001; 60(9):892

Emery P, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. Arthritis Rheum 2006; 54(5):1390-400

Cohen SB, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. Arthritis Rheum 2006; 54(9):2793-806

