



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PETRÓLEOS MEXICANOS
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

Causas de cambio de agentes biológicos en pacientes con artritis reumatoide, estudio multicéntrico de 2002 a 2011

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN:
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. RICARDO MARTIN ZAMORA LOPEZ

PROFESOR DEL CURSO:
DR. CESAR ALEJANDRO ARCE SALINAS

ASESOR DE TESIS:
DR. CESAR ALEJANDRO ARCE SALINAS

MÉXICO, D. F. JULIO 2013



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.

DR. FERNANDO ROGELIO ESPINOSA LÓPEZ
DIRECTOR

DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. CESAR ALEJANDRO ARCE SALINAS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
JEFE DE SERVICIO MEDICINA INTERNA

DR. CESAR ALEJANDRO ARCE SALINAS
ASESOR DE LA TESIS

AGRADECIMIENTOS

A mis padres Maribel y Martín, por su apoyo incansable.

A la Dra. Cecilia, por su cariño, comprensión y paciencia.

A mis profesores, por sus enseñanzas.

A mis compañeros, por su tenaz retroalimentación.

A los pacientes, por permitirme aprender con ellos.

Al Dr. Alejandro Arce, por su tiempo y dedicación, por haberme enseñado el camino para ser un mejor médico y persona.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	2
TÍTULO	4
DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	5
MARCO TEÓRICO	6
JUSTIFICACIÓN	17
PREGUNTA DE INVESTIGACION	18
OBJETIVO GENERAL	18
TIPO DE ESTUDIO	18
DISEÑO	19
DEFINICIÓN DEL UNIVERSO	19
CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN	19
MATERIAL Y METODOS	20
DEFINICIÓN DE VARIABLE	20
HERRAMIENTA DE INVESTIGACIÓN	21
ANÁLISIS	22
RESULTADOS	23
DISCUSIÓN	33
REFERENCIAS	35
ANEXOS	37

I. TÍTULO

“Causas de cambio de agentes biológicos en pacientes con artritis reumatoide, estudio multicéntrico de 2002 a 2011”

II. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

En el tratamiento de la artritis reumatoide se cuenta con un abanico de posibilidades terapéuticas amplia. Se cuenta con evidencia contundente y algoritmos de tratamiento en los que se incluyen los fármacos modificadores de la enfermedad, pero en cuanto al ámbito específico de los FARMES biológicos, no tenemos un algoritmo en el que se indique después de haber iniciado alguno con cual continuar. En los servicios de salud de PEMEX se tiene acceso a estos FARMES biológicos así que determinar las causas que condicionan el cambio de estos agentes biológicos en el tratamiento de Artritis Reumatoide en la población derechohabiente de los Servicios Médicos de Pemex es relevante para ser comparada con la literatura mundial.

III. MARCO TEÓRICO

La artritis reumatoide es una poli artritis periférica inflamatoria y sistémica de etiología desconocida. Por lo general conduce a una deformidad a través del estiramiento de los tendones y ligamentos y la destrucción de las articulaciones a través de la erosión del cartílago y hueso. Si no se trata o no responde al tratamiento, la inflamación y destrucción articular condicionan la pérdida de la función, incapacidad para llevar a cabo las tareas cotidianas de la vida y por su puesto el trabajo.

La detección precoz y el tratamiento con modificadores de la enfermedad son importantes para lograr el control de la enfermedad y la prevención de lesiones incapacitantes en las articulaciones. Sin embargo, en pacientes con enfermedad temprana, las manifestaciones articulares son a menudo difíciles de distinguir de otras formas de poli artritis inflamatoria. Los signos más característicos de AR, tales como lesiones articulares, nódulos reumatoideos y otras manifestaciones extra articulares, se ven sobre todo en pacientes con enfermedad de larga evolución, mal controlada pero con frecuencia están ausentes en la presentación inicial.ⁱ

Para el diagnóstico de AR se contaba clásicamente con los criterios de 1987 de la ACR los cuales debían estar presentes por al menos 6 semanas y cumplir al menos 4.

- Rigidez matutina.
- Artritis de 3 o mas áreas articulares.
- Artritis de articulaciones de la mano.
- Artritis simétrica.
- Nódulos reumatoideos.
- Factor reumatoide.
- Cambios radiográficos.

En el 2010 la American College of Rheumatology (ACR) y la European League Against Rheumatism (EULAR) se centran en las características que identifican a los pacientes en una fase temprana de la enfermedad. Los criterios del ACR de 1987 se formularon para distinguir a los pacientes con AR establecida de pacientes con otras enfermedades reumáticas. En los criterios ACR/EULAR 2010 está centrado en la identificación de los factores, entre los pacientes que se presentan con sinovitis inflamatoria indiferenciada, lo que podría permitir la identificación de los pacientes en los que el riesgo de persistencia de los síntomas o daño estructural es suficiente para ser considerada la intervención con modificadores de la enfermedad.^{ii, iii}

La población blanco de estos criterios son:

Pacientes con al menos 1 articulación con sinovitis.

Que la sinovitis no sea explicada por otra enfermedad.

Los criterios son los siguientes:

- A. Involucro articular:
 - a. Una articulación grande (0)
 - b. 1-10 articulaciones grandes (1)
 - c. 1-3 articulaciones pequeñas (2)
 - d. 4-10 articulaciones pequeñas (3)
 - e. >10 articulaciones (al menos 1 pequeña) (5)
- B. Serología.
 - a. Factor reumatoide y Anticuerpo Anti Péptido Cíclico Citrulinado Negativo (0)
 - b. FR y APCC positivo bajo (2)
 - c. FR y APCC positivo alto (3)
- C. Reactantes de fase aguda.
 - a. Proteína C reactiva y Sedimentación Globular normal (0)
 - b. PCR y/o VSG anormal (1)
- D. Duración de los síntomas
 - a. < 6 semanas (0)
 - b. >6 semanas (1)

La expresión clínica de la AR tiene variaciones dependiendo del paciente. Estas diferencias pueden ser en el número de conjuntos articulares afectados. Esta variación también es vista en el curso clínico y en la rapidez de daños estructurales en las articulaciones ^{iv}

La mayoría de los pacientes muestran fluctuación en la actividad de la enfermedad esto en periodos de semanas o meses. Lo anterior corresponde al incremento o decremento de los síntomas de artritis un modelo que puede repetirse durante todo el curso de la enfermedad. En otro patrón de la actividad esta no puede disminuir en aproximadamente 10 a 20 por ciento de los casos. La remisión se ha informado en una pequeña proporción de pacientes.^v Este patrón es raro sin el uso de fármacos modificadores de la enfermedad. En un ejemplo 191 pacientes tratados con estos fármacos durante el primer año de diagnóstico el 25% cumplieron criterios de remisión después de 3 años de tratamiento y el 20% después de 5 años de terapia farmacológica. ^{vi}

Algunas de las características clínicas evaluadas en las primeras etapas de la AR pueden ser predictivas en cuanto a la probabilidad de alcanzar remisión con el tratamiento. Los pacientes con menos actividad de la enfermedad, menos discapacidad, niveles bajos de reactantes de fase aguda, la ausencia de FR y AAPCC es más probable que alcancen remisión dentro del primer año de tratamiento específico.

En raras ocasiones la actividad de la enfermedad está ausente, cuando se presenta esta circunstancia se dice que la enfermedad se encuentra en remisión. Una ausencia completa de dolor e inflamación en las articulaciones, puede ser imposible de lograr en los pacientes que han desarrollado daño

estructural en las articulaciones, a pesar de la remisión real en el proceso o mecanismo de daño. Las definiciones actuales de ACR/EULAR de remisión incluyen el uso de Índice de actividad de la enfermedad para ensayos clínicos y del índice de actividad clínica. El logro de una remisión clínica no excluye el desarrollo de nuevos cambios erosivos. Lo anterior se muestra en un estudio retrospectivo de 187 pacientes que estaban en remisión durante 6 meses y cuyo curso clínico y los hallazgos radiográficos fueron seguidos posteriormente, encontrando que el 52% se mantuvo en remisión durante dos años de seguimiento. A pesar de que la enfermedad fue clínicamente inactiva, al menos una nueva erosión en articulaciones previamente afectadas apareció en 14% de estos pacientes. ^{vii}El Disease Activity Score 28 (menor a <2.4) se ha propuesto también para definir remisión de la enfermedad. ^{viii}

Tratamiento.

El manejo de los pacientes con AR se basa en los efectos biológicos y la historia natural de la enfermedad. Aunque la etiología y patogénesis no están claras, los datos recientes sugieren que el daño resulta de la inflamación aguda y crónica del sinovio asociada con un proceso proliferativo y destructivo en los tejidos adyacentes a la articulaciones. Las áreas afectadas pueden curarse sin daños estructurales duraderos o bien dañarse irreversiblemente producto de la inflamación crónica. Gran parte del daño articular que al final de cuentas culmina en incapacidad, se inicia en etapas tempranas de la enfermedad. Fuchs^{ix} mostro que más del 80 % de los pacientes con AR de menos de 2 años de duración tuvo estrechamiento articular en las radiografías simples de las

manos y las muñecas, mientras de dos tercios tenían erosiones. Antes de la utilización generalizada de metrotexato o la disponibilidad de los agentes biológicos dirigidos, la AR se asocio con un alto grado de pérdida económica así como morbilidad y mortalidad precoz. Los pacientes que requieren atención hospitalaria tienen al menos un doble aumento de la mortalidad, esto asociado a mayores tasas de infarto del miocardio, infecciones y ciertas enfermedades malignas.^x Una apreciación de los mecanismos patogénicos de la AR y los pobres resultados con una terapia convencional condujo al concepto de un tratamiento eficaz y agresivo de la enfermedad recién diagnosticada para suprimir la inflamación y evitar lesiones articulares. El tratamiento de los pacientes con enfermedad en etapa final en la que la inflamación activa es menos significativa solo se centra principalmente en el alivio del dolor y evitar el deterioro funcional.^{xi}

Las recomendaciones para el manejo de los pacientes con AR han sido desarrolladas principalmente por la ACR y EULAR. Las recomendaciones del ACR del 2008 para el uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad se abordan en 5 cuestiones principales:

- Indicaciones para el uso de FARME biológicos y no biológicos.
- Detección de Tb para uso de biológicos FARME
- Seguimiento de los efectos secundarios.
- Evaluación de la respuesta clínica.
- Los costos generados para el paciente en la toma de decisiones para el uso de FARME biológicos.

Los algoritmos de tratamiento para la terapia inicial o de reanudación de una FARME depende de tres factores principalmente: la duración de la enfermedad, la actividad de la enfermedad y factores pronósticos. Una limitación en la utilidad clínica de las recomendaciones es que no se hicieron preguntas específicas sobre cuándo se debe ajustar a causa de la eficacia limitada de un fármaco o la adición de otro fármaco a pacientes con terapia FARME.

Las recomendaciones para el uso de FARME biológicos según ACR 2008 están divididas en pacientes con más de 6 meses y menos de 6 meses con AR, también se clasifican en la intensidad e la enfermedad, quedando las recomendaciones de la siguiente manera: pacientes con actividad alta de 3 a 6 meses se sugiere Anti TNF o Rituximab mas metrotexato, y con actividad alta por menos de tres meses con datos de mal pronóstico (evaluando costos y cobertura) mismo desenlace. El uso de anti TNFa (etanercept, infliximab y adalimumab) con metrotexato en pacientes con AR temprana que no hayan recibido FARME y con alto índice de actividad está recomendado. El uso de estos agentes en la enfermedad de media y larga evolución está recomendada cuando le eficacia de los FARMES no biológicos, principalmente metrotexato no tienen una adecuada respuesta. En cuanto al uso de Rituximab prácticamente tiene las mismas indicaciones que los Anti-TNFa. En cuanto al intercambio de los agentes biológicos no hay indicación clara o contundente, y lo único que se sugiere es evitar la combinación de estos agentes.^{xii, xiii, xiv}

Las recomendaciones de EULAR están basadas en 5 directrices principales

- FARME no biológicos
- FARME biológicos
- Glucocorticoides
- Estrategias terapéuticas
- Economía

En la literatura en la cual se basa la recomendación de uso de biológicos hace notar que las terapias son efectivas tanto combinadas con FARME no biológicos pero no en uso como monoterapia. En cuanto al intercambio de biológicos, no está claro, al menos en las recomendaciones citadas, cuando y porque realizarse.^{xv}

Con el incremento en la disponibilidad de las terapias con biológicos para el manejo de artritis reumatoide, el intercambio en las terapias con los mismos se ha vuelto frecuente. La evidencia reciente sobre todo observacional ha demostrado la eficacia en el intercambio de un inhibidor TNF inicial a uno secundario, de un iTNF a Rituximab. Así mismo el Tocilizumab parece efectivo cuando el iTNF inicial falla. No se han identificado guías o parámetros establecidos para llevar a cabo la secuencia entre los biológicos. Por lo expuesto anteriormente se han propuesto dos preguntas principales relacionadas con el inicio de la terapia con biológicos: ¿Cuándo es el momento óptimo para iniciar? Y ¿Cuál es el mejor orden para intercambios o secuencia de los biológicos? Para la primera pregunta existe evidencia en aumento que clarifica los diversos abordajes iniciales con anti TNF de manera temprana en

la enfermedad, y esta modalidad de tratamiento (biológicos iniciales de manera temprana) sugiere mejor respuesta que un inicio tardío.^{xvi} En cuanto la pregunta de qué agente utilizar si el anti TNF usado de manera inicial falla alguna evidencia sugiere el uso de otro anti TNF, los cuales eran intercambiados basándose según lo novedad del agente o infiriendo alguna mejoría de acuerdo a su farmacocinética.^{xvii} Sin embargo en el British society of rheumatology biologics register un estudio prospectivo donde se incluyeron un total de 6739 pacientes, de los cuales 876 iniciaron con adalimumab, 2826 iniciaron etarnecept y 3037 infliximab, el seguimiento fue a 15 meses. 841 pacientes detuvieron la aplicación del primer agente debido a ineficacia, 1023 lo detuvieron por toxicidad. De los cuales 856 cambiaron a un segundo agente anti TNF. Del total de la población que detuvo la aplicación del primer agente el 12% lo hizo por ineficacia y 15% por efectos adversos, dentro de las cuales las infecciones representaron 27% seguida de reacciones sistémicas 15%, exantema 10% citopenias (4%). La tasa de abandono al segundo agente fue de 16 % en el grupo de ineficacia y de 9% en el grupo de efecto adverso.^{xviii} Por su parte el Danish database for Biological treatments llevado a cabo en la población escandinava incluyó un total de 1021 pacientes con AR que estaban recibiendo terapia con agentes antiTNF. 235 pacientes cambiaron el tratamiento inicial de los cuales 109 fue por falta de eficacia, 72 por efecto adverso y 54 por otras causas. De los pacientes que realizaron el cambio por algún efecto advero, el 15% tuvieron un EA en el tratamiento con el segundo. Mientras que los pacientes que cambiaron de tratamiento por falta de eficacia tuvieron mejor respuesta con el segundo fármaco (63% vs 54%).^{xix} En otro

rubro el cambio de la terapia con biológicos, aparte del intercambio en los antiTNF se puede tomar como opción la depleción de células B, el rituximab, un anticuerpo quimérico monoclonal anti CD20 se ha utilizado en el tratamiento de AR, pero que hay en el intercambio de un antiTNF a Rituximab. El estudio REFLEX (Randomized Evaluation of Long-Term Efficacy of Rituximab in RA) ensayo a 2 años, donde se incluyeron pacientes con respuesta inadecuada a 1 o más antiTNF, se aleatorizaron a 2 grupos, el primero a recibir Rituximab o placebo, el objetivo primario fue la eficacia, medida con la escala ACR20 a 24 semanas, los desenlaces secundarios la eficacia 2 medida con ACR50 y ACR70. Los pacientes que se habían administrado previamente antiTNF (infliximab, adalimumab etanercept) estaban en una proporción de 90%, en este estudio no se especificó la proporción de pacientes que cambiaron el biológico debido a efectos adversos. En los resultados en el grupo de pacientes con rituximab se presentaron efectos adversos en 85%, de los cuales severos fueron 18%, de los efectos adversos más recuentes estuvieron cefalea en 21% e infección de vías respiratorias altas (85).^{xx} No hay una secuencia específica para el cambio entre los diversos biológicos disponibles, el estudio RADIATE (Research on Actemra Determining efficacy after Anti-TNF failures) fue uno de los primeros en confirmar la eficacia y seguridad del tocilizumab en pacientes en los que previamente han fallado al menos 1 antiTNF, los pacientes fueron aleatorizados a recibir tocilizumab a dosis de 4 mg/Kg, 8 mg/kg o placebo adicionado al metrotexate.

Entre los resultados más importantes, la dosis de 8 mg/kg aunado al metrotexate los índices ACR20 ACR50 y ACR70 mostraron respuesta a la semana 24% de 50%, en cuanto a la remisión fue 51.2 vs 4.9%. No se especifica el motivo exacto del cambio, se sugiere que fue por falta de respuesta.^{xxi} En el caso de la secuencia en cuanto al tratamiento después de las terapias de depleción de células B, en los cuales se asocio con un incremento de infecciones graves. Esto se observó en un estudio donde se calcularon las tasas de infecciones severas asociadas a Rituximab, un total de 185 pacientes fueron encontrados con infecciones graves (tuberculosis), 81% recibieron antiTNF subsecuente al rituximab.^{xxii} En resumen el espectro de terapias biológicas es amplio, pero la secuencia de acción después del fallo del primer biológico (asociado a falta de eficacia) es incierto. Hay algunas tendencias para la terapia subsiguiente con un segundo antiTNF, terapia depleción de células B y anti IL-6 pero los motivos de cambio no están claros. Con el estudio propuesto se busca una tendencia en los motivos para el cambio entre los fármacos biológicos.

IV. JUSTIFICACIÓN

Los médicos tratantes de pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide en los servicios médicos de Pemex tienen a su disposición agentes biológicos modificadores de la enfermedad. Al no haber recomendaciones contundentes acerca de cuándo o porque cambiar entre estos fármacos, el determinar las causas que motivaron un cambio es relevante para compararlos con la literatura mundial.

V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las causas (económicas, medicas) que condicionan el cambio de agentes biológicos en el tratamiento de artritis reumatoide en la población derechohabiente a los Servicios Médicos de Pemex?

VI. OBJETIVO GENERAL

Determinar cuáles son las causas de cambio entre FARMES biológicos en el tratamiento de artritis reumatoide. Evaluar si hay diferencias con lo reportado en cuanto a las causas de cambio y el efecto en la actividad de la actividad de la enfermedad

VII. TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo.

VIII. DISEÑO

1. DEFINICIÓN DEL UNIVERSO

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de artritis reumatoide entre 2002 y 2011. En los cuales se hayan iniciado al menos un FAME biológico y se encuentre asentado en su expediente electrónico.

2. CRITERIOS

A. Criterios de inclusión:

- a. Pacientes con afiliación al servicio médico de Pemex.
- b. Pacientes con diagnóstico asentado por primera vez en expediente clínico de: artritis reumatoide entre 2002 y 2011.
- c. Pacientes con los diagnósticos comentados que hayan sido tratados con al menos uno de los medicamentos involucrados en el actual estudio (Rituximab, Infliximab, Tocilizumab, Etanercept, Adalimumab) siendo dicha intervención documentada en expediente clínico durante el período comprendido entre enero de 2002 a diciembre de 2011 en el Hospital Central Sur, H.R. Villahermosa, H.R. Minatitlán y H.R. Salamanca.

B. Criterios de exclusión:

1. Se excluirán pacientes que no cuenten con tratamiento FAME con los biológicos (Rituximab, Infliximab, Tocilizumab, Etanercept, Adalimumab) establecidos para el presente estudio.
2. Que no tengan registro de diagnóstico de AR.

3. MATERIAL Y METODOS

Mediante el registro del expediente electrónico de PEMEX (SIAH) se obtuvieron los registros de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide que incluyeran los siguientes CIE10: M05, M053, M058, M059, M06, M060, M068, M069; entre el periodo de 2002 y 2011 que hayan recibido al menos uno de los agentes biológicos (Rituximab, Infliximab, Tocilizumab, Etanercept, Adalimumab). Se determinó por medio de la nota clínica, laboratorios e historial de recetas la causa del cambio de agente biológico. La información recabada se transcribió en la hoja de recolección de datos (ANEXO 1), asignando codificación numérica a cada variable. El análisis de los datos se realizó utilizando el procesador de hoja de cálculo Excel® de Microsoft®.

4. DEFINICIÓN DE VARIABLE

- a) Fármaco biológico inicial: FARME biológico que se utilizó como primera opción en el tratamiento.
- b) Fármaco (s) biológicos subsiguientes: FARME biológico que se utilizó después del inicial.
- c) Motivo de cambio del fármaco biológico: Casua por la cual fue intercambiado un FARME biológico por otro
- d) Tiempo de uso de cada fármaco: Periodo en el cual fue utilizado un FARME biológico, descrito en días o meses.

- e) DAS 28: Escala de actividad de artritis reumatoide, expresada en números continuos
- f) Efectos adversos: Desenlace no deseado provocado por el uso de FARME biológico y puede ser clínico o bioquímico.

5. HERRAMIENTA DE INVESTIGACIÓN

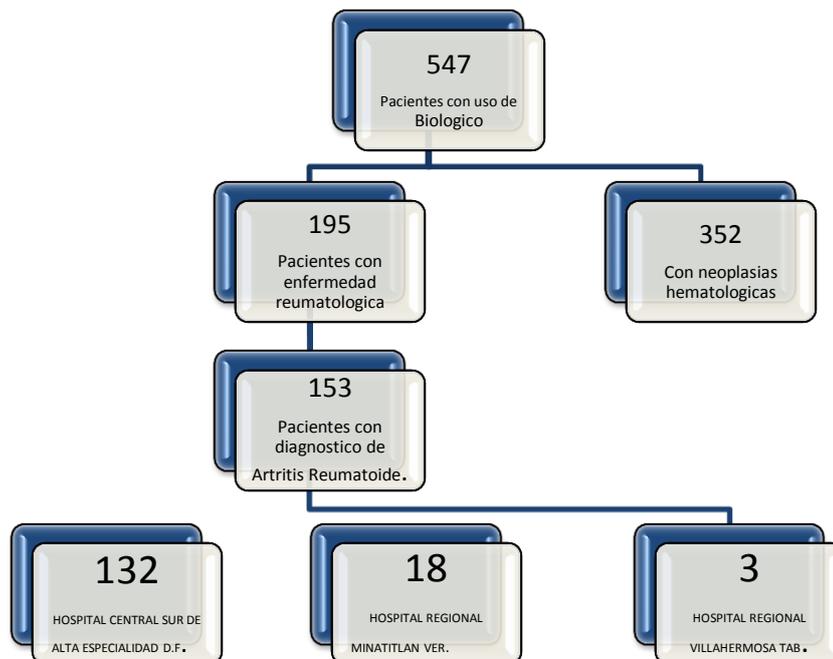
Para fines del estudio se elaboró una hoja de recolección de datos (ANEXO 1) en la cual se vaciaron las variables demográficas, seguidas de los antecedentes patológicos, aquí se incluyó el índice de comorbilidades de Charlson. El siguiente apartado es referente a la enfermedad, y los últimos tres apartados en con respecto a los FARMES biológicos y al motivo de cambio.

X. ANALISIS ESTADISTICO

Para el análisis estadístico se recopilaron los datos de las variables mencionadas y se usaron como fuente primaria los datos capturados de manera electrónica en el Programa Excel®, se procesaron los datos y se efectuaron cálculos de utilizando estadística paramétrica, mostrando los resultados en totales, promedios y desviaciones estándar.

XI. RESULTADOS

En el sistema de salud de Petróleos Mexicanos se encuentran registrados un total de 36616 pacientes con diagnóstico de Artritis reumatoide con los CIE 10 M059, M060, M069 y M058. El total de pacientes con tratamiento a base de Biológicos es de 547. De estos, 195 pacientes tienen alguna enfermedad de origen reumatológico, los demás reciben biológicos por enfermedades hematológicas, entre las que destacan Linfoma No Hodgkin y Leucemias.



La distribución de las enfermedades reumatológicas se enumera en la tabla 1.

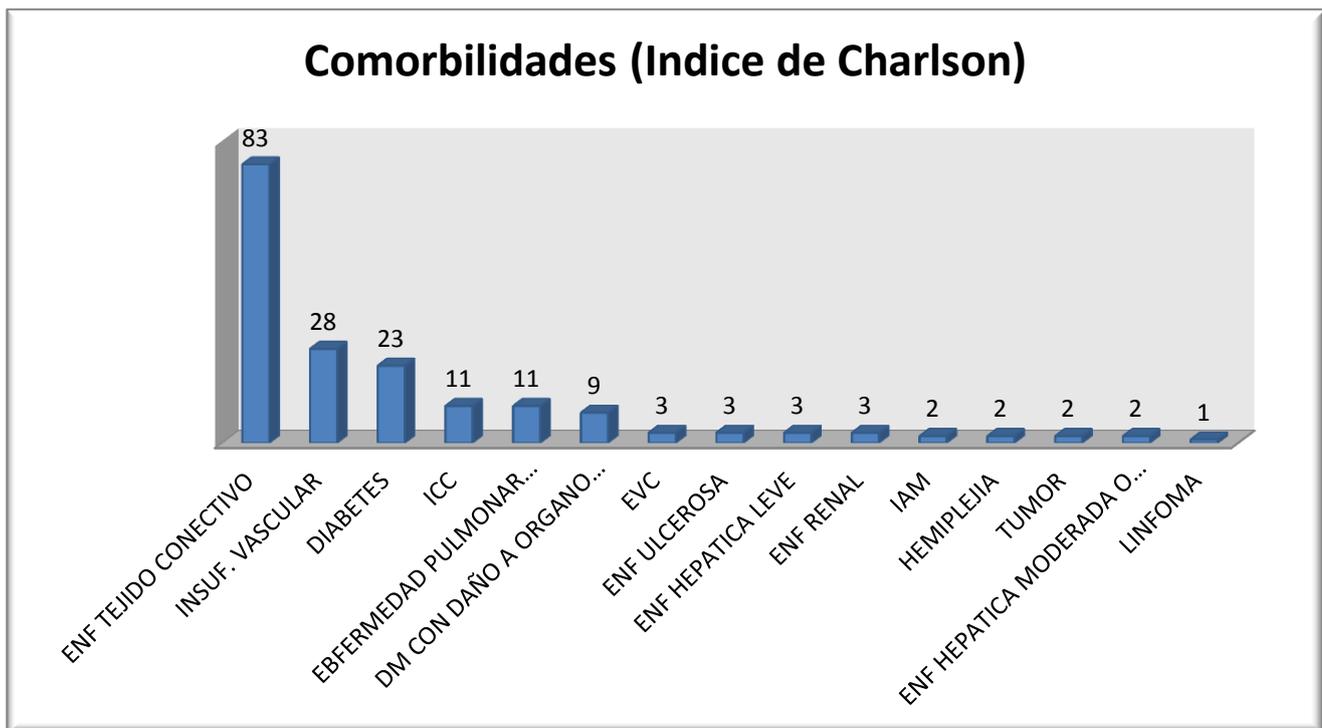
AR	153
LEG	7
AR PSORIASICA	11
ESPONDILO	22
ARTROPATIA INDIFERENCIADA	1
VASCULITIS	0
OTROS	1

Las variables demográficas se muestran en la tabla 2.

Variable	Pacientes	Porcentaje
HOMBRES	20	23%
MUJERES	133	87%
		DE
EDAD PROMEDIO (años)	59.6	13.17
PESO (Kg)	66	12.95
TALLA (m)	1.56	0.08
IMC(Kg/m2)	26.7	4.85

El 71.2% de los pacientes no tenía registrada ninguna toxicomanía, el consumo de tabaco se documentó en 15.7% y el consumo de alcohol en 13.1%.

El registro de comorbilidades se llevó a cabo por medio del Índice de Charlson se obtuvo un promedio de 1.3 puntos. Las comorbilidades más frecuentes se presentan a continuación. Grafica 1



En cuanto a la Artritis reumatoide se tuvo un seguimiento promedio de 5.9 visitas/año por parte de los servicio de reumatología en sus unidades correspondientes. El tiempo de evolución promedio de la enfermedad fue de 115 meses, el 95% de los pacientes recibieron terapia con fármacos modificadores de la enfermedad no biológicos antes de recibir el uso de Biológicos. El tiempo de uso promedio de los FARMES no biológicos previo al inicio de los biológicos fue de 47.2 meses.

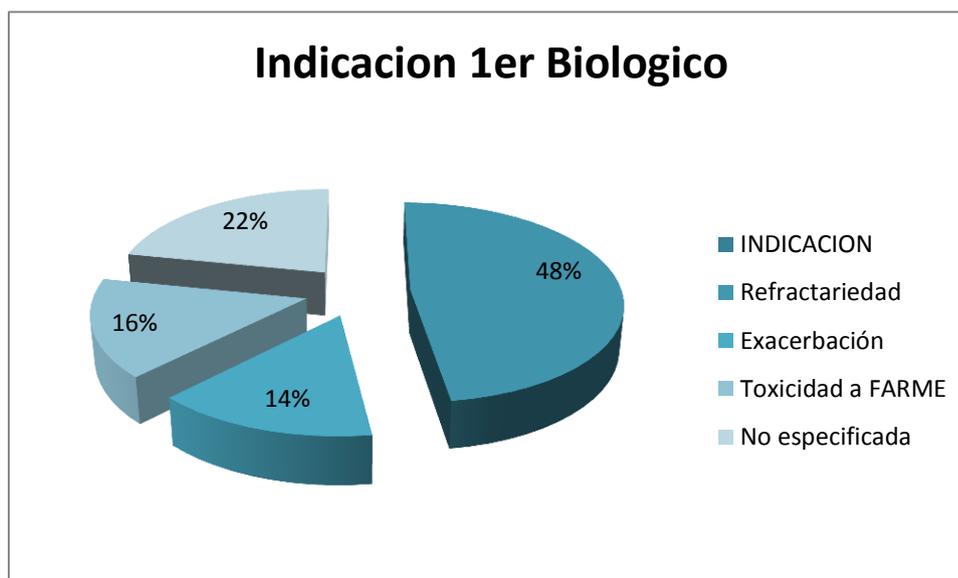
FARME	PACIENTES	%
<i>MTX-LEF</i>	55	37.60%
<i>Triple terapia</i>	31	21.10%
<i>Otra combinación doble</i>	17	11.50%
<i>Metotrexato</i>	15	10.25%
<i>Leflunomida</i>	15	10.25%
<i>Hidroxicloroquina</i>	10	6.70%
<i>Azatioprina</i>	3	2.00%
<i>Sulfasalazina</i>	1	0.60%

El 49% de los pacientes recibieron esteroide 6 meses previos al inicio del FARME biológico, la dosis diaria promedio de prednisona fue de 7.78 mg por paciente.

El promedio de diferencia en días desde el diagnóstico al uso del primer FARME biológico fue de 1842 días. El medicamento más utilizado de manera inicial fue Etanercept con el 46.4%, el resto de los medicamentos se desglosa en la siguiente tabla.

PRIMER BIOLÓGICO	PACIENTES	DOSIS PROMEDIO (mg)
<i>Etanercept</i>	71	5047
<i>Rituximab</i>	32	4081
<i>Adalimumab</i>	25	1201
<i>Infliximab</i>	19	1205
<i>Tocilizumab</i>	6	4170

La principal indicación del uso del biológico fue refractariedad al tratamiento con FARME no biológico con el 47.8% (73) seguido de Toxicidad con el 15.8% (24) dejando la exacerbación en tercer lugar con 14.6% (22), no se especificó la indicación de inicio en 21.8% (33)



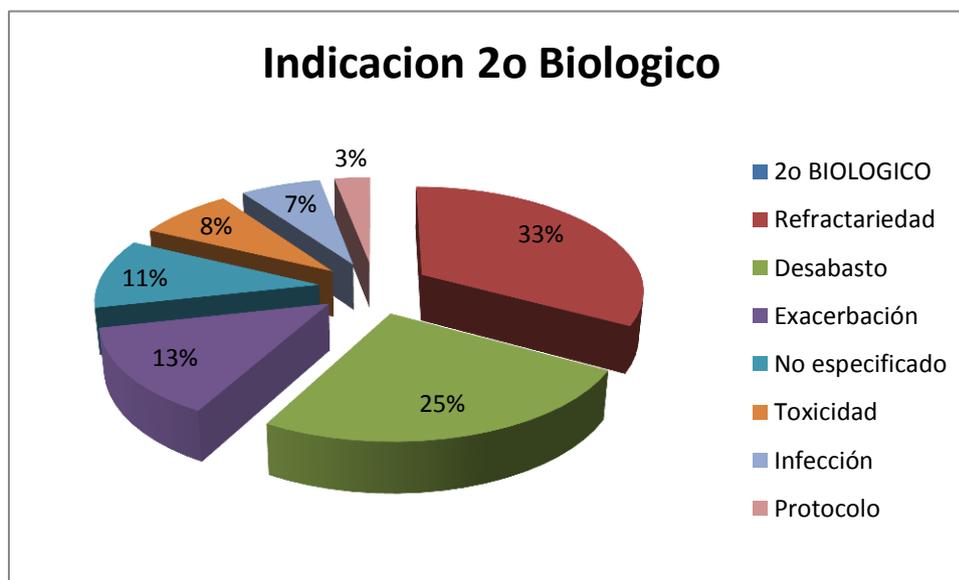
El DAS28 al inicio del biológico se asienta en la nota en 108 de los 153 pacientes, el promedio de este al inicio del medicamento fue de 4.48 (95% 2.58 a 6.38).

El PPD resulto positivo en 5 (3.3%) pacientes de los cuales ninguno se registró desarrollo de Tuberculosis, fue negativo en 105 (68.6%) pacientes, en este grupo se registró desarrollo de enfermedad activa en 1 paciente. El PPD no fue solicitado en 43 pacientes (28.1%). Con relación al estudio de imagen (telerradiografía de tórax) tuvo resultado considerado con cambios sugerentes de TB en 1 paciente, en el cual no se desarrolló enfermedad activa, fue negativa en 109 pacientes y no se solicitó en 43 (28.1%) pacientes.

En 76 pacientes se realizó cambio de biológico la causa principal fue refractariedad en el 33% (25) seguida de desabasto 25% (19), la tercera causa fue exacerbación de la enfermedad con el 13.5%(10). No se especificó la causas en 10.7% (8).

SEGUNDO BIOLÓGICO	PACIENTES	DOSIS PROMEDIO mg.
<i>Rituximab</i>	41	3548
<i>Etanercept</i>	15	7471
<i>Adalimumab</i>	10	1352
<i>Infliximab</i>	8	4261
<i>Tocilizumab</i>	2	2744

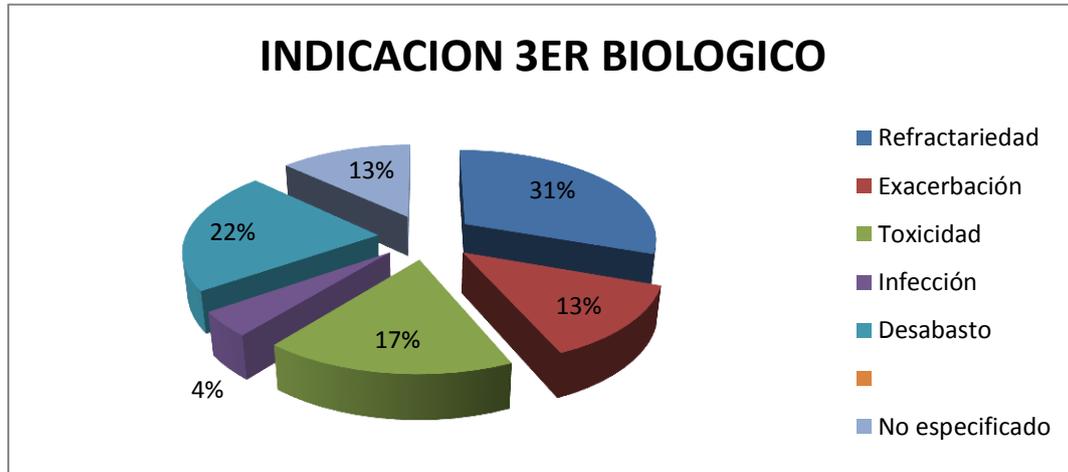
El DAS28 fue asentado en la nota en 59 pacientes resultando un promedio de 4.42 (95% 2.22 a 6.62). El tiempo promedio de cambio entre el primer y el segundo fue de 974 días (95% 274 a 1620 días).



23 pacientes recibieron un tercer biológico, el 31% (7) por refractariedad, 22% (5) por desabasto y 17.5% (4) por toxicidad, no siendo especificada la causa en 13% (3). El registro de DAS28 se llevó acabo en 17 pacientes con un promedio de 4.24 (95% 2.94 a 5.54). El promedio de días que recibió el segundo biológico hasta decidir el cambio por el tercero fue de 1002.

TERCER BIOLOGICO	PACIENTES	DOSIS PROMEDIO mg.
<i>Rituximab</i>	15	4400
<i>Etanercept</i>	3	1066
<i>Tocilizumab</i>	3	2260
<i>Adalimumab</i>	2	700
<i>Infliximab</i>	0	0

Del total de pacientes que recibieron un segundo biológico, continuaron su seguimiento 65, dejaron de asistir 11, 1 de ellos por defunción.



XII. DISCUSION.

En los servicios médicos de Petróleos Mexicanos se cuenta con la disponibilidad de fármacos biológicos modificadores de la enfermedad, entre ellos los Anti TNFa, anti CD20 y anti IL-6. A pesar de eso solo el 0.4% de los pacientes están recibiendo algún FARME biológico. El promedio del diagnóstico al inicio del primer fármaco biológico fue de 61 meses (1842 días) una cifra muy superior a los 6 meses que se sugiere en las guías de tratamiento. De los paciente iniciaron medicamento biológico este fue con anti TNFa (etarnecept) seguido de Rituximab.

Cerca del 50% de los pacientes que iniciaron con biológico, requirió un cambio de medicamento, el cual se llevó a cabo con Rituximab en un 54%, esto quiere decir que el cambio fue de Anti TNFa a Anti CD20, que aunque se encuentra documentado, lo mostrado en los estudios previos esta se lleva a cabo con un segundo antiTNFa. En este estudio se dejó hasta solo el 20% de los pacientes que cambiaron a un segundo biológico. La principal causa de cambio fue refractariedad con 33% seguida de desabasto 25% dejando en cuarto lugar lo que en otros estudios se sitúa en el segundo que fue toxicidad con 8%, cabe mencionar que causa no especificada tenía un 11%. El tiempo promedio de cambio entre el primero y el segundo fue de 32 meses (974 días) una cifra muy superior al tiempo de espera en otros estudios (3-6meses).

El 15% de los pacientes que iniciaron con un biológico requirió el uso de un tercero y el cambio de un segundo a un tercer medicamento de esta categoría fue de 30%, encabezando la lista también el Rituximab con 65% de los pacientes que realizaron este cambio. Seguido con etarnecept con 10%. La

causa de cambio del segundo al tercer biológico fue refractariedad con 31% seguido de desabasto con 22% dejando toxicidad en tercer lugar con 17%. El promedio de tiempo para este cambio fue de 33 meses (1002 días). Otro dato relevante es que de los pacientes que iniciaron biológico solo uno presento Tuberculosis, y uno falleció debido a infección grave.

El punto clave para que haya refractariedad al tratamiento con un primer Farme biológico puede ser el retraso del inicio del mismo, provocando que los efectos antiinflamatorios modificadores de la enfermedad no surtan efecto en articulaciones con daño avanzado. El desabasto ocupó el segundo lugar en la causa de cambio de un biológico a otro, causa no contemplada en estudios previos, esta variable podría ser un factor a considerar ya que aunque se tenga respuesta clínica al tratamiento, el cambio del mismo por desabasto puede a su vez favorecer a que sea refractaria la enfermedad. Este factor es modificable y dependería de planeación hospitalaria.

Al no haber guías clínicas contundentes acerca del cambio de los medicamentos biológicos, la combinación elegida pudiera ser sujeta a otras variables, como planeación hospitalaria y existencia de medicamentos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

-
- ⁱ Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2009; 373:659
- ⁱⁱ Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010; 62:2569
- ⁱⁱⁱ Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1580
- ^{iv} Masi AT. Articular patterns in the early course of rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1983; 75:16.
- ^v Pinals RS, Baum J, Bland J, et al. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis* 1982; 32:7.
- ^{vi} Gossec L, Dougados M, Goupille P, et al. Prognostic factors for remission in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:675.
- ^{vii} Gossec L, Dougados M, Goupille P, et al. Prognostic factors for remission in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:675
- ^{viii} Van der Heijde D, Klareskog L, Boers M, et al. Comparison of different definitions to classify remission and sustained remission: 1 year TEMPO results. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1582.
- ^{ix} Fuchs HA, Kaye JJ, Callahan LF, et al. Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease. *J Rheumatol* 1989; 16:585.
- ^x Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37:481.
- ^{xi} Pisetsky DS, St Clair EW. Progress in the treatment of rheumatoid arthritis. *JAMA* 2001; 286:2787
- ^{xii} Pisetsky DS, St Clair EW. Progress in the treatment of rheumatoid arthritis. *JAMA* 2001; 286:2787
- ^{xiii} Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:964

^{xiv} Bathon JM, Cohen SB. The 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: where the rubber meets the road. *Arthritis Rheum* 2008; 59:757

^{xv} Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:976.

^{xvi} Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343:1594–1602.

^{xvii} Lopez-Olivo MA, Roundtree AK, Oritz Z, et al. Switching between anti-TNF agents treatments for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 (Suppl II):189

^{xviii} Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, et al. Outcomes after switching from one antitumor necrosis factor alpha agent to a second antitumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum* 2007; 56:13–20.

^{xix} Hjardem E, Ostergaard M, Podenphant J, et al. Do rheumatoid arthritis patients in clinical practice benefit from switching from infliximab to a second tumor necrosis factor alpha inhibitor? *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1184–1189.

^{xx} Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to antitumor 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; 54:2793–2806.

^{xxi} Emery P, Keystone E, Tony HP, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to antitumor necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicenter randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1516–1523.

^{xxii} Genovese MC, Breedveld FC, Emery P, et al. Safety of biologic therapies following rituximab treatment in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1894–1897.

ANEXO 1 HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Petróleos Mexicanos. Gerencia de Servicios Médicos
 Hospital Central Sur de Alta Especialidad
 Servicio de Medicina Interna

Proyecto: Causas de cambio de agentes biológicos en pacientes con artritis

reumatoide, estudio multicéntrico de 2002 a 2011

I. Variables demográficas

Nombre:	
Ficha:	Edad actual
Lugar de atención Médica:	Minatitlán (1), Villahermosa (2), HCSAE (3)
Estado civil:	Soltero (1) Casado (2) Otro (3)
Peso:	Talla:
IMC:	
Género:	Hombre (1) Mujer (2)

II. Antecedentes personales

Toxicomanías:	Ninguna (1), Alcohol (2), Tabaco (3), Ilícitas (4)
COMORBILIDADES ESPECIFICAS / INDICE DE CHARLSON	
	Infarto agudo de miocardio (1), Insuficiencia cardiaca congestiva (2), Insuficiencia vascular (3), Enfermedad cerebrovascular (4), Demencia (5), Enfermedad pulmonar crónica (6), - Enfermedad del tejido conectivo (7), - Enfermedad ulcerosa (8), Enfermedad hepática leve (9), Diabetes (10), Hemiplejia (11), Enfermedad renal moderada o severa (12), Diabetes CON daño a órgano blanco (13), Tumor (14), vLeucemia (15), - Linfoma (16), Enfermedad hepática moderada / severa (17), Tumor solido metastasico (18), VIH / SIDA (19)
***	ESPECIFICAR CODIFICACIONES EN CASO DE SER MAS DE UNA
Puntaje del Indice de Comorbilidades de Charlson:	(puntos) ROJO 1 punto c/u , AZUL 2 puntos c/u , NARANJA 3 puntos c/u , NEGRO 6 puntos c/u

III. Antecedentes de la enfermedad

Diagnóstico de base:	Artritis Reumatoide (1) Lupus Eritematoso Sistémico (2) Artritis Psoriásica (3) Espondiloartropatía Seronegativa (4) Artropatía Indiferenciada (5) Vasculitis (6) Otro (7)
Fecha de diagnóstico de base:	

Tiempo de evolución de diagnóstico de base en meses:	
Vigilancia (Número de citas totales / años por padecimiento reumático con decimal):	
Uso de FARME: Si (1) No (2)	
Tipo de Farme: Metotrexato (1) Leflunomida (2) Sulfasalazina (3) Hidroxicloroquina (4), MTX-LEF (5), Otra combinación doble (6), Triple terapia (7), Azatioprina (8), Mofetil Micofenolato (9)	
Tiempo de uso de FARME (meses):	
Uso de esteroide 6 meses previos: Si (1) No (2)	
Dosis total acumulada en miligramos de prednisona:	
Tiempo de uso de esteroide en días:	

IV. Biológico

Fecha de inicio de biológico:	
Diferencia diagnóstico-biológico (días):	
Biológico recibido: Etanercept (1), Infliximab (2), Rituximab (3), Anakinra (4), Tocilizumab (5), Adalimumab (6)	
Indicación de biológico: Refractoriedad (1), Exacerbación (2), Toxicidad a FARME (3), No especificada (4)	
DAS 28 al momento del inicio:	
Estado PPD/RADIOGRAFIA DE TPRAX: Positivo (1), Negativo (2), No solicitado (3)	
Dosis inicial en miligramos:	
Intervalo entre dosis en días (dosis totales / días):	
Dosis total acumulada en miligramos:	
INDICAR FECHAS DE APLICACIÓN	

V. Segundo Biológico

Fecha de cambio de biológico:	
-------------------------------	--

Indicación de Biológico: Refractariedad (1) Exacerbación (2), Toxicidad (3)** , Infección (4) Desabasto (5), Protocolo (6), No especificado (7)	
* (3) Efecto Adverso:	
DAS 28 al momento del cambio:	
Biológico recibido: Etanercept (1), Infliximab (2), Rituximab (3), Anakinra (4), Tocilizumab (5), Adalimumab (6)	
Estado PPD: Positivo (1), Negativo (2), No solicitado (3)	
Dosis inicial en miligramos:	
Intervalo entre dosis en días (dosis totales / días):	
Dosis total acumulada en miligramos:	
INDICAR FECHAS DE APLICACIÓN	

VI. Tercer Biológico

Fecha de cambio de biológico:	
Indicación de Biológico: Refractariedad (1) Exacerbación (2), Toxicidad (3)** , Infección (4) Desabasto (5), Protocolo (6), No especificado (7)	
* (3) Efecto Adverso:	
DAS 28 al momento del cambio:	
Biológico recibido: Etanercept (1), Infliximab (2), Rituximab (3), Anakinra (4), Tocilizumab (5), Adalimumab (6)	
Estado PPD: Positivo (1), Negativo (2), No solicitado (3)	
Dosis inicial en miligramos:	
Intervalo entre dosis en días (dosis totales / días):	
Dosis total acumulada en miligramos:	
INDICAR FECHAS DE APLICACIÓN	