

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”



TÍTULO

**“PREVALENCIA DE ANTICUERPOS DIRIGIDOS CONTRA
FARMACOS ANTAGONISTAS DEL FACTOR DE NECROSIS
TUMORAL ALFA Y SU SIGNIFICADO CLÍNICO EN PACIENTES
CON ENFERMEDAD REUMÁTICA.”**

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD EN

R E U M A T O L O G Í A .

P R E S E N T A
DR. JUAN DE DIOS LUNA VÁZQUEZ.

ASESORES DE TESIS

DR. MIGUEL ANGEL VÁZQUEZ ZARAGOZA
DRA. LEONOR BARILE FABRIS
DR. ADOLFO CAMARGO CORONEL



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

PREVALENCIA DE ANTICUERPOS DIRIGIDOS CONTRA FARMACOS
ANTAGONISTAS DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA Y SU SIGNIFICADO
CLÍNICO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD REUMÁTICA.

ALUMNO:

Dr. Juan de Dios Luna Vázquez.

Residente de 4o. Año de Reumatología, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Teléfono 56 27 69 00 extensión 21554

Correo electrónico juandedios.luna@gmail.com

TUTOR PRINCIPAL

Dr. Miguel Ángel Vázquez Zaragoza

Reumatólogo. Médico adscrito al servicio de Reumatología.

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional "Siglo XXI".

Instituto Mexicano del Seguro Social.

Teléfono 56 27 69 00 extensión 21554

Correo electrónico vazza78@hotmail.com

ASESORES

Dra. Leonor A. Barile Fabris

Reumatóloga. Jefe de servicio de Reumatología.

Profesor titular del curso de Reumatología.

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional "Siglo XXI".

Instituto Mexicano del Seguro Social.

Teléfono 56 27 69 00 extensión 21532

Correo electrónico barilita@yahoo.com

ASESORES

Dr. Adolfo Camargo Coronel

Reumatólogo. Médico adscrito al servicio de Reumatología.

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional "Siglo XXI".

Instituto Mexicano del Seguro Social.

Teléfono 56 27 69 00 extensión 21554

Correo electrónico adolfo_camargo@yahoo.com.mx

DOCTORA DIANA G. MENEZ DIAZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTORA LEONOR BARILE FABRIS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN REUMATOLOGÍA

DOCTOR MIGUEL ANGEL VÁZQUEZ ZARAGOZA
ASESOR DE TESIS
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR ADOLFO CAMARGO CORONEL
ASESOR DE TESIS
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



Dirección de Prestaciones Médicas
 Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
 Coordinación de Investigación en Salud



"2014, Año de Octavio Paz".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601
 HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,
 D.F. SUR

FECHA **02/12/2014**

DR. MIGUEL ANGEL VÁZQUEZ ZARAGOZA

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

PREVALENCIA DE ANTICUERPOS DIRIGIDOS CONTRA FARMACOS ANTAGONISTAS DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA Y SU SIGNIFICADO CLÍNICO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD REUMATICA.

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

| |
|-------------------------|
| Núm. de Registro |
| R-2014-3601-207 |

ATENTAMENTE

DR.(A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi familia en especial a mis padres y hermanos cuyo respaldo y apoyo me han permitido perseverar y alcanzar mis metas; e inspirado para superarme constantemente. También agradezco a todos mis maestros durante mi formación de médico que han guiado mi aprender; en especial a los médicos del servicio de Reumatología de este gran Hospital.

INDICE

| | |
|--|----|
| Resumen..... | 1 |
| Marco teórico..... | 2 |
| Justificación..... | 8 |
| Planteamiento del problema..... | 9 |
| Objetivos..... | 10 |
| Hipótesis..... | 11 |
| Material y Métodos..... | 12 |
| Aspectos éticos..... | 17 |
| Recursos, financiamiento y factibilidad..... | 18 |
| Cronograma de actividades..... | 19 |
| Resultados..... | 20 |
| Discusión..... | 27 |
| Conclusiones..... | 28 |
| Bibliografía..... | 29 |
| Anexos..... | 32 |

RESUMEN

Antecedentes: Se ha descrito la presencia de anticuerpos neutralizantes de fármacos dirigidos contra el factor de necrosis tumoral alfa; los cuales pueden interferir con valores séricos, eficacia y predecir posibilidad de efectos adversos.

Materiales y métodos: Estudio observacional, transversal y analítico. Determinamos presencia de anticuerpos neutralizantes específicos en pacientes que reciben Anti TNF. Se recolectó del expediente clínico respuesta al tratamiento acorde a las diferentes escalas de actividad para cada enfermedad. Se determinaron prevalencias y asociaciones.

Resultados: Estudiamos 119 pacientes, 72% mujeres; 16 con artritis psoriásica (13.4%), 34 con espondilitis anquilosante (28.6%) y 69 con artritis reumatoide (58%). Treinta y siete recibían infliximab (31.1%), 31 adalimumab (26.1%) y 51 etanercept (42.9%). La prevalencia de anticuerpos neutralizantes fue de 15.1%; 4/37 (10.8%) contra infliximab, 9/31 (29.03%) contra adalimumab y 5/51 (9.81%) contra etanercept ($X^2=0.042$). El 42.9% de la población general mostró actividad clínica de la enfermedad (BASDAI medio 2.16, SDAI 6.39) contra un 55.5% de la población con anticuerpos neutralizantes (BASDAI medio de 3.1 y SDAI de 4.98; OR 1.29, IC 95% 0.475-3.53). El empleo de metotrexato o la duración del tratamiento menor a un año no modificaron la prevalencia de anticuerpos (OR 0.43, IC 95% 0.11- 1.67 y OR 0.26, IC 95% 0.056-1.2).

Conclusiones: Los anticuerpos neutralizantes fueron más comunes en pacientes con actividad clínica. En nuestro estudio el grupo con adalimumab presentó mayor frecuencia de anticuerpos neutralizantes. Ni metotrexato ni la duración del tratamiento influyeron en la presencia de anticuerpos.

Palabras clave: Inmunogenicidad, Adalimumab, Infliximab, Etanercept, Artritis Reumatoide, Espondilitis Anquilosante, Artritis Psoriásica, Artritis Enteropática.

MARCO TEORICO.

Introducción

El factor de necrosis tumoral alfa (FNT alfa) es un importante mediador de la cascada molecular que desencadena inflamación crónica a través de la inducción de otras citocinas. Los antagonistas de FNT alfa: etanercept, adalimumab e infliximab han demostrado eficacia en el tratamiento de enfermedades inflamatorias incluyendo enfermedades reumáticas, colitis ulcerativa crónica inespecífica, Crohn y trastornos dermatológicos. (1)

El Factor de Necrosis Tumoral Alfa

En 1968 Gale descubre un factor citotóxico derivado de los linfocitos al que llama linfotoxina y en 1975 el Doctor Lloyd J Old identifica otra citocina derivada de los macrófagos que induce apoptosis de las células tumorales de fibrosarcoma L929 de roedor, al que llama factor de necrosis tumoral. Es hasta en 1981 cuando Clark y Carswell logran relacionar niveles altos FNT con enfermedad sistémica (malaria y envenenamiento por endotoxina). En 1985 se clona el gen 6p21.3 encargado de la síntesis del FNT y la linfotoxina, se concluye que ambos factores citotóxicos son el mismo y la nomenclatura linfotoxina queda en desuso. El FNT alfa es producido y expresado como una proteína transmembrana de 26 kilo Daltons (kD) unida a una metaloproteinasa específica: enzima convertidora del FNT alfa, siendo los macrófagos los principales productores pero también es producido en células linfoides, mastocitos, células endoteliales, miocitos cardiacos, tejido adiposo, fibroblastos, neuronas y células cebadas (mayor fuente de la citocina en piel). Tras la escisión enzimática de la proteína esta se transforma en una cadena soluble de 17 kD que al someterse a oligomerización forma el homotrímero activo. La acción del FNT alfa esta mediado por tipos de receptores, tipo I (conocido como CD 120a, proteína de 55 kD) y tipo II (CD 120b, proteína de 75 kD) que al estimularse inician cascadas internas de transcripción; entre ella activación del factor nuclear kappa Beta (NFkB), cinasa N terminal c- Jun (JNK), p38 cinasa (p38 MAP) y proteasas (entre ellas las caspasas). La célula activada produce citocinas proinflamatorias entre ellas interleucina 1 (IL1), interleucina 6 (IL6) y quimiocinas como la interleucina 8 (IL8) lo que general migración leucocitaria, incremento de le permeabilidad capilar, inducción de moléculas de adhesión, enzimas degradantes del tejido (metaloproteinasas), reactantes de fase aguda y activación celular (2). En personas con un sistema inmunológico normal tras la eliminar del estímulo agresor la respuesta montada entra en regulación negativa lo que limita el daño, y en individuos con predisposición genética la cascada inflamatoria se perpetua generando inflamación crónica y daño tisular lo que clínicamente se traduce como enfermedad.

Relación Costo Eficacia de la Terapia Anti FNT alfa en la Reumatología

Artritis Reumatoide

Los fármacos modificadores de la enfermedad (FARME) son la piedra esencial en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR), ya que no solo aminoran los síntomas de la enfermedad. También modifican la historia natural evitando el deterioro funcional. El principal objetivo del tratamiento en el paciente con AR es la remisión de la enfermedad o al menos alcanzar un bajo nivel de actividad clínica. La meta obligatoria en todo paciente es controlar la actividad de la enfermedad con el fin de mejorar los síntomas, disminuir el daño articular, prevenir la limitación funcional y mejorar la calidad de vida (4,5). No en todos los pacientes es posible lograr estas metas con la toma de FARME sintéticos tradicionales por lo que la aparición de medicamentos con diferentes blancos terapéuticos está indicado en individuos con refractariedad (6). Los medicamentos biológicos dirigidos contra el factor de necrosis tumoral alfa están disponibles desde finales de la década de 1990, siendo adalimumab, infliximab y etanercept los medicamentos con más tiempo en el mercado y con los que se cuenta en la seguridad social de México. Etanercept se une a 2 receptores de p75 al fragmento c de una inmunoglobulina G humana, de forma que es capaz de unirse a 2 moléculas de FNT y evitar su acción sobre los receptores de membrana. Otro mecanismo de inhibición es mediante anticuerpos específicos contra el TNF, que pueden ser de origen quimérico (infliximab) o humano (adalimumab) (7). Adalimumab (ADA) es un anticuerpo monoclonal recombinante que solo contiene péptidos humanos, es un antagonista del TNF alfa previniendo la unión de este a sus receptores. Está aprobado para la utilización en pacientes con AR refractaria solo o en combinación de FARME, su vida media es de 10-20 días y se aplica 40 mgs subcutáneos cada 2 semanas (8). La utilización de ADA con metotrexate (MTX) es significativamente superior para alcanzar respuesta ACR 20, 50 y 70 en comparación con MTX y placebo (ACR 20 70%, ACR 50 52% y ACR 70 35% vs 57, 34 y 17) (9). A 5 años los pacientes que toman ADA + MTX muestran menor evolución radiológica respecto a los que toman MTX + placebo (incremento en escala de Sharp de 0.1 ± 4.8 vs 2.7 ± 6.8) (10). Infliximab (IFX) es un anticuerpo recombinante quimérico (25% murino y 75% humano) tipo IgG1 dirigido contra FNT alfa, se administra intravenoso de 3-6 miligramos por kilogramo cada 4-8 semanas. La combinación IFX + MTX es superior a MTX+ placebo (ACR 20 62.4%, ACR 50 45.6%, ACR 70 32.2% contra 53.6, 32.1 y 21.2). Respecto a evolución radiológica la combinación con IFX muestra ventaja sobre MTX + placebo (incremento de escala de Sharp modificada por van der Heijde de 0.4 ± 5.8 contra 3.7 ± 9.6) (11,12). Etanercept (ETA) es una proteína que contiene 2 moléculas del dominio extracelular del receptor FNT alfa p75 y una porción cristalóide de IgG1. Su vida media es de 3-5.5 días y se aplica subcutáneo 50 miligramos semanales o 25 miligramos 2 veces por semana. Se ha demostrado la eficacia de ETA + MTX respecto a MTX + placebo (ACR 20 86%, ACR 50 71% y ACR 70 49% vs 71, 41 y 21) (13). Respecto a evolución radiológica la combinación

con ETA muestra ventaja sobre MTX con placebo (escala de Sharp de -1.35 contra +2.82) (14). Ninguno de estos medicamentos en monoterapia ha demostrado mayor eficacia que metotrexate (8). Respecto al índice de costo beneficio ajustado por paciente- año en el Reino Unido se encontró que el tratamiento con ADA era £34,300 superior a tratamiento con FARME tradicional, £38,800 para ETN y £36,200 para IFX. Otros tratamiento con terapia biológica (anti CD20 y dirigidos contra la coestimulación) demostraron similares resultados, los autores no pudieron determinar superioridad de algún medicamento en específico (3).

Espondiloartritis

Las espondiloartritis son un grupo heterogéneo de enfermedades que comparten algunas características comunes: seronegatividad, predisposición genética (HLA B27), afección de articulaciones axiales, compromiso de articulaciones periféricas y entesitis (inflamación en sitios de unión osteotendinosa). Están compuestas por la espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, artritis enteropática y artritis reactiva (18). La espondilitis anquilosante (EA) es un trastorno debilitante, subdiagnosticado que afecta principalmente a la columna vertebral y articulaciones periféricas, causando anquilosis axial e inflamación de las uniones tendo- esqueléticas. El bloqueo de FNT alfa es el principal avance terapéutico en esta enfermedad desde la introducción de analgésicos no esteroideos (15). Ren L y colaboradores en un meta-análisis de 2013 refieren que la utilización de medicamentos bloqueadores de FNT contra placebo se relaciona con una mayor respuesta ASAS 20 (62.6% contra 25.9%. RR: 2.45, IC 95% 2.13-2.82; P< 0.00001), ASAS 50 (44% vs 12%. RR: 3.77, IC 95%: 2.87-4.95; P< 0.00001), ASAS 70 (26% vs 8%. RR: 3.25, IC 95%: 1.97-5.35; P, 0.00001), BASDAI 50 (48.5% vs 16.6%. RR: 3.07, IC 95%: 2.44-3.86; P, 0.00001), disminución en la proteína c reactiva (diferencia media de-12.70, IC 95%: 216.24 a 29.16; P< 0.00001) y velocidad de sedimentación globular (diferencia media: -13.68, IC 95%: 217.55 a 29.81; P< 0.00001). (16). No existieron resultados significativos entre los bloqueadores de FNT alfa incluidos en este estudio (adalimumab, etanercept, infliximab y golimumab). Respecto al índice de costo beneficio ajustado por paciente- año en el Reino Unido se encontró que ADA y ETA estaban alrededor de £30,000 sin diferencia significativa. Infliximab mostró una diferencia de ajustada de £10,000-20,000 mayor respecto a los otros medicamentos (en relación a la necesidad de centros de infusión especializados) (17). La artritis psoriásica es una enfermedad inflamatoria autoinmune caracterizada por inflamación de la piel y articulaciones. La enfermedad ocasiona placas eritematosas acompañadas de dolor y prurito, mientras que la unión osteotendinosa sufre mineralización integrándose al tejido óseo. El tratamiento convencional es similar al de la artritis reumatoide con utilización de FARME, en pacientes refractarios esta indicados los bloqueadores de FNT alfa. El tratamiento con estos medicamentos en combinación con MTX mejora la afección en piel, el compromiso articular y la percepción del paciente en calidad de vida. No existe

información contundente que favorezca a un fármaco específico. ADA con respuesta ACR 20 75% (RR3.42 IC 95%: 2.08-5.63, P<0.05), IFX ACR 20 70% (RR 5.71 IC 95%: 3.53- 9.25, P<0.05) y ETA ACR 20 72% (RR 5.5 IC 95% 2.15-14.04, P<0.05) (19). Respecto al índice de costo beneficio ajustado por paciente- año en el Reino Unido se encontró que ETA contra tratamiento convencional era entre £26,000 a £38,000, para ADA £30,000 e IFX de £44,000 (20). Respecto a las artritis enteropáticas (relacionadas con Crohn o colitis ulcerativa crónica) ADA e IFX se han empleado para el control de la sintomatología articular y gastrointestinal mostrando efectividad. ETA no muestra efectividad para el control de sintomatología gastrointestinal y no suele emplearse en estos pacientes. ADA logra remisión 6-24% superior a placebo en enfermedad moderada o grave. IFX muestra 21-44% superior a placebo. Para el mantenimiento de la remisión ADA 24-29% e IFX 14-24% superiores a placebo. Se determinó un índice de costo beneficio ajustado por paciente año de £50,000 para IFX, no existe información respecto a ADA (21).

Inmunogenicidad

Inmunogenicidad se define como como la capacidad de diferentes sustancias para desencadenar una respuesta inmunitaria adaptativa de tipo celular y humoral que a largo plazo constituye la memoria inmunológica (23). La importancia de este concepto en la medicina actual se deriva de los nuevos tratamientos que incorporan proteínas con fines terapéuticos, que al igual que cualquier sustancia exógena son capaces de generar respuesta humoral y celular. Esta respuesta se ha propuesto como desencadenante de posibles acontecimientos clínicos, como reacciones de hipersensibilidad, disminución de la eficacia de la molécula terapéutica e inducción de procesos inmunitarios, incluyendo la formación de anticuerpos frente a la proteína en cuestión. La inmunogenicidad más temida en términos clínicos viene dada por los llamados anticuerpos antifármaco neutralizantes que, como su nombre indica, tienen la capacidad de unirse al fármaco y neutralizarlo, evitando que desempeñe su función terapéutica. La inmunogenicidad de una molécula terapéutica depende de su interacción con el huésped. Se ha comprobado que la pérdida de eficacia en pacientes con enfermedades reumáticas que se aplican antagonistas de FNT alfa esta en relación a inducción de inmunogenicidad (24).

Patogenia de la Inmunogenicidad

Hay factores asociados a la inmunogenicidad dependientes del medicamento como: vía de administración, tipo de proteína, proceso de fabricación, perfil de impureza o excipientes, dosis, intervalo de administración y duración del tratamiento; mientras otros están en relación al paciente: enfermedad de base, factores genéticos, estado inmunológico basal y la toma concomitante de inmunosupresores (22). La aplicación de fármacos quiméricos (IFX) muestra mayor capacidad de formación de

anticuerpos neutralizantes (HACA Human Anti Chimeric Antibodies por sus siglas en inglés) respecto a fármacos con proteínas humanas (HAHA Human Anti Human Antibodies por sus siglas en inglés) (25). Un factor detectado que disminuye la formación de anticuerpos neutralizantes es la toma concomitante de inmunosupresores, en especial metotrexate (26). Respecto IFX que es el anti TNF más inmunogenico contemplado es este protocolo, se ha comprobado que la toma de MTX a dosis iguales o mayores de 7.5 miligramos por semana disminuye la prevalencia de anticuerpos neutralizantes (17-0% contra 53- 7% de pacientes que toman el tratamiento sin este inmunosupresor) en pacientes con artritis reumatoide (27). En pacientes con espondilitis anquilosante que toman IFX la toma de MTX se relaciona a menor incidencia de HACA (3.6% vs 26.1%) (30). Bendtzen y colaboradores encontraron menor prevalencia de HACA en pacientes que tomaban MTX con respecto a los que no (5% vs 11%, $p < 0.037$), en este estudio la toma de hidroclicloroquina, sulfasalazina, azatioprina, ciclosporina o prednisolona no relaciono con incremento o decremento de anticuerpos neutralizantes (28). ADA tiene menor potencial inmunogenico respecto a IFX y se ha corroborado que la prevalencia de HAHA es menor entre pacientes con artritis reumatoide que toman MTX (38% vs 11% OR 0.20, IC 95% 0.12- 0.34; $P < 0.001$) (29).

Métodos de detección de Anticuerpos

La detección de anticuerpos neutralizantes se realiza mediante ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA por sus siglas en inglés) o radioinmunoensayo (RIA por siglas en inglés). El método comercial más empleado es ELISA, se emplea anticuerpos policlonales de conejo específicos para la molécula. La sensibilidad de detección es de 0.0003 miligramos por litro. Ambos métodos (ELISA y RAI) pueden dar altos positivos por la simple presencia del anti TNF, mostrando mayor especificidad el radioinmunoensayo (25).

Anticuerpos Anti Adalimumab

La prevalencia de anticuerpos anti ADA varía entre 6-87% (25), como se comentó previamente la asociación de metotrexate disminuye significativamente la presencia de anticuerpos. Es controversial la asociación de anticuerpos con actividad de la enfermedad, pero la evidencia apoya que los niveles séricos bajos del fármaco y títulos altos de anticuerpos se relacionan con actividad. Bartedels y colaboradores refieren una cohorte de 121 pacientes con anticuerpo Anti ADA presentado de manera significativa mayor actividad respecto a los que no tenían anticuerpos (modelo ajustado a metotrexate) y menores niveles del fármaco en suero en la población con HAHA (1.2 miligramos por litro contra 11 miligramos por litro de la población sin anticuerpos, $P < 0.001$). Además se determinó mayor incidencia de

efectos adversos entre la población con anticuerpos, 85% de los mismos con suspensión del fármaco por ineficacia o efectos indeseables (29).

Anticuerpos Anti Infliximab

La prevalencia de anticuerpos anti IFX varía entre 7- 53% estando en relación a la dosis empleada (entre menor dosis mayor prevalencia de anticuerpos) y la toma de metotrexate (27). Siendo usual la necesidad de incrementar dosis y disminuir intervalos de aplicación del medicamento entre pacientes con enfermedades reumáticas. La evidencia sugiere que la presencia de HACA se correlaciona con niveles bajos del medicamento y fracaso del tratamiento en artritis reumatoide, psoriasis, espondilitis anquilosante y enfermedad inflamatoria intestinal. Wolbink y colaboradores encontraron en una cohorte de 51 pacientes con artritis reumatoide mayor proporción de buena respuesta (acorde a DAS 28) entre los pacientes sin HACA respecto a quienes tenían anticuerpos (69% contra 36%, $P= 0.04$) (31). Respecto a espondilitis anquilosante De Vries y colaboradores refieren en una cohorte de 51 pacientes tratados con IFX, 29% tuvo niveles indetectables de IFX tras 54 semanas de tratamiento. Estos pacientes no lograron respuesta ASAS 20 y tenían significativamente mayor prevalencia de HACA ($P= 0.02$) y entre los pacientes con anticuerpos hubo más efectos adversos ($P<0.001$) (32).

Anticuerpos Anti Etanercept

La prevalencia de anticuerpos anti ETA va de 2-5.6% en artritis reumatoide, alrededor de 5% en pacientes con artritis idiopática juvenil y hasta 18% en pacientes con psoriasis. En ningún caso se ha logrado correlacionar la presencia de anticuerpos con pérdida de eficacia o aparición de efectos adversos (24,25, 33).

JUSTIFICACION

El empleo de la terapia dirigida contra el factor de necrosis tumoral alfa es una alternativa de tratamiento eficaz para pacientes con manifestaciones refractarias, graves o con necesidad de dosis altas y sostenidas de esteroide en trastornos inflamatorios. En la reumatología son especialmente empleados en artritis reumatoide, espondiloartritis y enfermedades autoinflamatorias. La tecnología y el proceso de fabricación de estas moléculas son complejas y difícil de reproducir, por lo que es esperado precio alto en estos productos dificultando el acceso al medicamento para los pacientes y generando una gran carga financiera sobre los sistemas de seguridad social. De manera tradicional ha sido la respuesta clínica y la aparición de efectos secundarios lo que dicta la conducta a seguir con estos fármacos: ajuste de dosis, continuación de la terapia o suspensión. Existe evidencia de que la presencia de anticuerpos dirigidos contra el fármaco y las bajas concentraciones del mismo en plasma se relacionen a ineficacia del medicamento y predicen posibilidad de efectos adversos, por lo que no deberían administrarse en aquellos pacientes. Desde el punto de vista práctico la determinación de anticuerpos además de señalar lo obvio (pacientes con mala respuesta y títulos altos de anticuerpos o pacientes con buena respuesta sin anticuerpos) podría detectar a aquellos pacientes con buena respuesta terapéutica en los que el anti FNT no juega papel en su estado de salud y serian candidatos a suspensión del tratamiento con poca probabilidad de recaída.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La terapia dirigida contra el factor de necrosis tumoral alfa es efectiva para el tratamiento de pacientes seleccionados con enfermedades reumáticas, sin embargo los medicamentos son de alto costo y no están exentos de eventos adversos severos. Por lo tanto se requiere mayores herramientas para decisión en el seguimiento de pacientes que reciben estos fármacos. Actualmente el criterio medico dicta las decisiones respecto a estos tratamientos, siendo frecuente las recaídas al retirarlos o el empleo de los mismos en pacientes que al contar con anticuerpos neutralizantes no se benefician de los mismos. No existen estudios realizados al respecto en nuestro país.

OBJETIVOS

Objetivo general

- Determinar la prevalencia de anticuerpos dirigidos contra antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa y su relación con respuesta al tratamiento en pacientes reumáticos mexicanos.

Objetivos secundarios

- Determinar los factores del paciente que intervienen en la prevalencia de anticuerpos dirigidos contra antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa.

HIPOTESIS

La presencia de anticuerpos específicos dirigidos contra fármacos antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa ocasionan niveles bajos de los mismos en plasma e ineficacia del tratamiento.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio transversal, observacional, analítico

Universo de trabajo

Pacientes del departamento de Reumatología del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda G.” del Centro Médico Nacional Siglo XXI perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social que reciban adalimumab, infliximab o etanercept y tengan diagnóstico de artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica o artritis enteropática .

Tamaño de la muestra

Los pacientes se incluirán por cuota.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes que reciban adalimumab, infliximab o etanercept.
- Pacientes que cumplan criterios de clasificación de artritis reumatoide acorde a de ACR 1987 o ACR/ EULAR 2010, espondilitis anquilosante, acorde a criterios modificado de Nueva York, artritis psoriásica, según criterios de Caspar o artritis enteropática, pacientes que satisfacen criterios de espondiloartritis de ASAS, AMOR o el grupo europeo y que tengan diagnóstico de colitis ulcerativa crónica inespecífica o enfermedad de Crohn hecha por gastroenterólogo o cirujano de colon y recto.

Criterios de exclusión

- Pacientes que no cumplan criterios de clasificación para alguna enfermedad reumatológica referida anteriormente.
- Pacientes que reciben otros medicamentos biológicos no dirigidos contra anti factor de necrosis tumoral alfa.
- Pacientes con información ilegible en expediente clínico.
- Pacientes que no hayan firmado el consentimiento informado.

Variables

Variable independiente: Paciente con determinada enfermedad reumatológica, aplicación de medicamento antagonista del factor de necrosis tumoral alfa, dosis del medicamento, tiempo de aplicación del medicamento, toma de esteroide y toma de inmunosupresor.

Variable dependiente: Concentración del fármaco en plasma y presencia de anticuerpos específicos contra antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa.

Definición operativa de las variables

La siguiente tabla describe operacionalmente las variables de la investigación, además describe los elementos que conforman estas variables y la forma en que se mide cada uno de estos.

| Variable | Dimensión | Definición operacional | Indicadores | Instrumento de recolección | Escala de medición |
|---------------|------------------|---|--|----------------------------|--------------------|
| Independiente | Sexo | Acorde a características genotípicas | Mujer Hombre | Expediente clínico | Nominal |
| | Fármaco Anti TNF | Fármaco empleado actualmente en el paciente | Adalimumab Infliximab Etanercept | Expediente clínico | Nominal |
| | Edad | Años de vida desde el nacimiento | Años de edad | Expediente clínico | Continuo |

| | Tiempo de administración del anti FNT | Tiempo en años desde que inicio tratamiento con Anti TNF actual | Años | Expediente clínico | Continuo |
|--|---------------------------------------|--|--|--------------------|----------|
| | Artritis reumatoide | Enfermedad inflamatoria sistémica crónica que afecta predominantemente articulaciones diartroides. | Satisfacer 4 o más criterios de ACR 1987 o puntuación mayor a 5 acorde a criterios ACR/ EULAR 2010 | Expediente clínico | Ordinal |
| | Espondilitis Anquilosante | Enfermedad inflamatoria crónica que predominantemente afecta esqueleto axial y articulaciones periféricas, caracterizándose por limitación de la movilidad de columna vertebral y caja torácica. | Presencia de criterio radiológico y al menos uno clínico acorde a criterios de Nueva York | Expediente clínico | Ordinal |
| | Artritis psoriásica | Enfermedad inflamatoria sistémica que se caracteriza por afección cutánea con presencia de placas escamosas y articular | Puntuación igual o mayor a 3 en criterios de Caspar | Expediente clínico | Ordinal |
| | Artritis Enteropática | Enfermedad inflamatoria articular que acompaña a pacientes con diagnóstico previo de enfermedad inflamatoria intestinal | Pacientes con diagnóstico de Crohn o CUCI por un gastroenterólogo o cirujano de colon y recto que tienen | Expediente clínico | Ordinal |

| | | | | | |
|-------------|---|--|---|--------------------|---------|
| | | | puntuación mayor o igual a 6 acorde a criterios de AMOR, que satisfacen criterios del grupo europeo o ASAS | | |
| | Empleo de Esteroide | Toma actual de fármaco esteroideo | Si No | Expediente clínico | Nominal |
| | Empleo de inmunosupresor | Toma de medicamento inmunosupresor actual | Metotrexate Azatioprina Ciclosporina Sulfasalazina Cloroquina | Expediente clínico | Nominal |
| | Titulación de anticuerpos neutralizantes | Nivel de anticuerpos específicos para cada fármaco | Expresada en miligramos por litro | Muestra de sangre | Ordinal |
| Dependiente | Respuesta a tratamiento en artritis reumatoide | Actividad de la enfermedad medida acorde a SDAI | Remisión puntuación menor a 3.3, actividad leve puntuación entre 3.3 a 10.99, actividad moderada entre 11 a 25.99 y actividad grave igual o mayor a 26 | Expediente clínico | Nominal |
| | Respuesta a tratamiento para espondiloartropatías | Respuesta a tratamiento acorde a BASDAI empleado en espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y artritis enteropática | Respuesta inapropiada puntuación igual o mayor a 4 | Expediente clínico | Nominal |

| | | | | | |
|--|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------------|-------------------|---------|
| | Niveles séricos de anti TNF | Nivel del fármaco en sangre | Expresada en microgramos/militro | Muestra de sangre | Ordinal |
|--|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------------|-------------------|---------|

Análisis estadístico. Se realizara estadística descriptiva, se empleara X_2 o Fisher variables cualitativas y T de Student o U de Mann-Whitney para variables cuantitativas. Para determinar el impacto de los factores propios del paciente en la presencia de anticuerpos neutralizantes se calcularan razón de momios (OR) con intervalos de confianza del 95%. Consideraremos estadísticamente significativa si $p < 0.05$.

ASPECTOS ÉTICOS

La presente investigación está apegada a preceptos expresados en el artículo catorce del Reglamento de la Ley General en Salud en Materia de Investigación para la Salud y a la Declaración de Helsinki y sus enmiendas. La investigación será llevada a cabo en pacientes con enfermedades reumáticas que reciben inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa, los cuales serán enterados de los riesgos y beneficios del estudio por lo cual no los consideramos como grupo vulnerable. El estudio corresponde a una categoría de riesgo II acorde a lo expresado en el artículo 17 del Reglamento de la Ley General en Salud en Materia de Investigación. Las maniobras de riesgo que se realizaran en los pacientes consisten en venopunción en brazo derecho o izquierdo con el fin de obtener muestra de sangre (alrededor de 8 mililitros) para su análisis en laboratorio. Los riesgos del procedimiento son dolor, hematoma local, punción arterial, infección de tejidos blandos o flebitis. Los beneficios del estudio consisten en la detección de anticuerpos neutralizantes de los medicamentos que permitirían tomar mejores decisiones clínicas a favor de los pacientes. El estudio contara con carta de consentimiento informado por escrito (adjunta en los anexos) la cual será entregada a cada uno de los participantes previo a la realización de la punción venosa.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.

La investigación actual requiere determinación de anticuerpos y niveles de fármaco, los cuales no se encuentran en la batería de estudios del Instituto Mexicano del Seguro Social. Progenika Biopharma empresa dedicada al desarrollo de kits diagnósticos se compromete a donar los reactivos y realizar el procesamiento de las muestras sin remuneración económica. El resto de la investigación no requiere financiamiento económico o empleo de recursos materiales extra. Consideramos que la investigación es factible con pocos impedimentos para su realización.

Recursos humanos:

- Médicos del servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Recursos materiales:

- Computadora
- Hoja de recolección de datos (Excel).
- Tubos rojos
- Jeringas de 10 mililitros y agujas amarillas.
- Kits de determinación de niveles de fármaco y anticuerpos

CONFLICTO DE INTERESES

El estudio recibiría apoyo material y logístico de Progenika Biopharma. Los autores expresamos que en ningún momento recibiremos remuneración económica o de otro tipo por la empresa.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

| |
|--|
| 15 de Octubre- 15 de Noviembre de 2014: Toma de muestras y llenado de hojas recolectoras de datos. |
| 16- Noviembre- 30 de Noviembre: Procesamiento de muestras por Progenika Biopharma |
| 1- 13 de Diciembre de 2014: Realización de análisis estadístico, conclusiones y discusión del trabajo. |
| 14 de Diciembre de 2014: Impresión del mismo y envió a imprenta para presentación de tesis. |

RESULTADOS

Población

Estudiamos a 119 pacientes que se recolectaron por cuota, 86 fueron mujeres (72%) y 33 hombres (28%); 16 (13.4%) tenían artritis psoriásica, 34 con espondilitis anquilosante (28.6%) y 69 con artritis reumatoide (68%). Treinta y siete de estos pacientes recibían infliximab (31.1%), 31 adalimumab (26.1%) y 51 etanercept (42.9%). Del grupo con artritis psoriásica 11 recibieron infliximab (68.75%), 2 adalimumab (12.5%) y 3 etanercept (18.75%). En el grupo de espondilitis anquilosante 17 recibieron infliximab (50%), 5 adalimumab (14.7%) y 12 etanercept (35.3%). En el grupo de artritis reumatoide 7 recibieron infliximab (10.14%), 24 adalimumab (34.78%) y 38 etanercept (55.08%).

El número total de pacientes que tomaron metotrexato fue de 54 (47.05%); 12 con infliximab (32.4% del total de pacientes que recibían este fármaco), 10 con adalimumab (32.25%) y 32 con etanercept (62.74%). Con respecto al diagnóstico y toma de fármaco 47 pacientes con artritis reumatoide recibían metotrexato, 5 con artritis psoriásica y 2 con espondilitis anquilosante.

El grupo de artritis psoriásica tuvo un BASDAI promedio de 1.89 (rangos de 0-6); con un promedio de 93.33% de pacientes con buena respuesta. En los pacientes con espondilitis anquilosante el BASDAI promedio fue de 2.34 (0-8.6); con un 73.5% con buena respuesta. En el grupo artritis reumatoide el SDAI promedio fue 7.65 (0.1-41), con un promedio de 43.11% de pacientes en remisión, 29.31% con actividad leve, 22.41 con actividad moderada y 5.17% con actividad grave. Noventa pacientes de la población general (75.63%) tuvo respuesta apropiada al tratamiento, definida como BASDAI menor a 4 o SDAI dentro de los rangos de remisión o actividad leve. Solo hubo 6 pacientes (5.04%) que iniciaron el tratamiento un año antes de la toma de la muestra.

Tabla 1. Características de la población

| | Total de la población | Artritis Psoriásica | Espondilitis anquilosante | Artritis Reumatoide |
|------------------------------------|-----------------------|---------------------|---------------------------|---------------------|
| Mujeres | 86 (72) | 12 (75) | 15 (44.11) | 59 (85.5) |
| Infliximab | 37 (31.1) | 11 (68.75) | 17 (50) | 7 (10.14) |
| Adalimumab | 31 (26.1) | 2 (12.5) | 5 (14.7) | 24 (34.78%) |
| Etanercept | 51 (42.9) | 3 (18.75) | 12 (35.3) | 38 (55.08) |
| Escala de Actividad (promedio) | --- | 1.89 [0-6] | 2.34 [0-8.6] | 7.65 [0.1-41] |
| Pacientes con respuesta adecuada † | 90 (75.63) | 15 (93.3) | 25 (73.5) | 50 (72.42) |
| Pacientes con tratamiento <1 año | 6 (5.04) | 4 (5.79) | 2 (5.88) | 0 |

() Expresan porcentajes, [] Rangos, † Se define como BASDAI menor a 4 o SDAI menor a 11

Figura 1.

Figura 2.

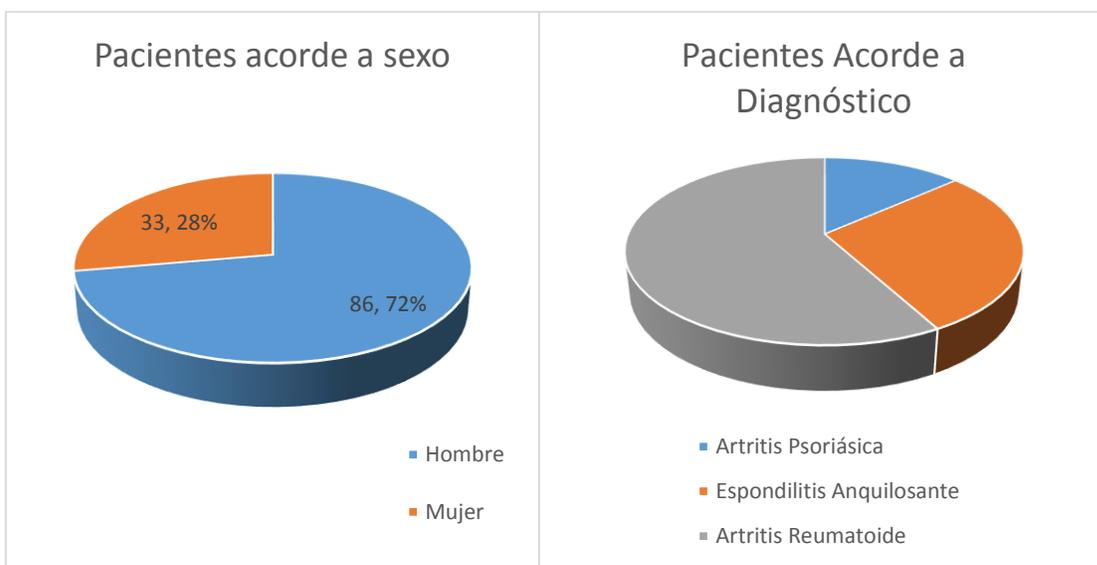


Figura 3.

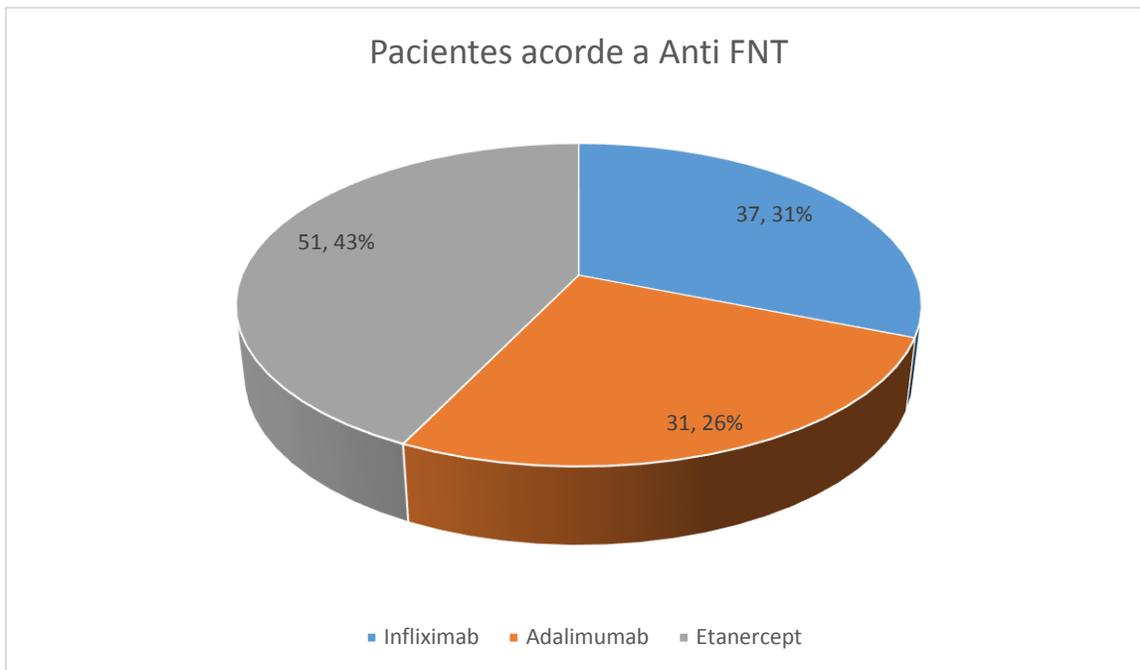


Figura 4.

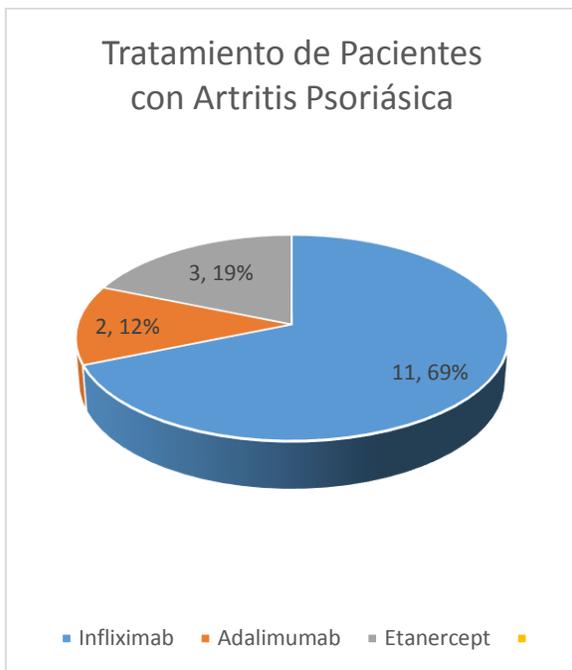


Figura 5.

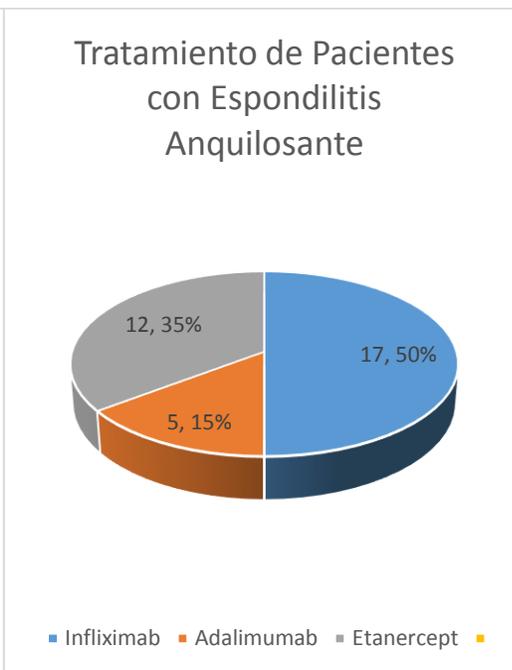


Figura 6.

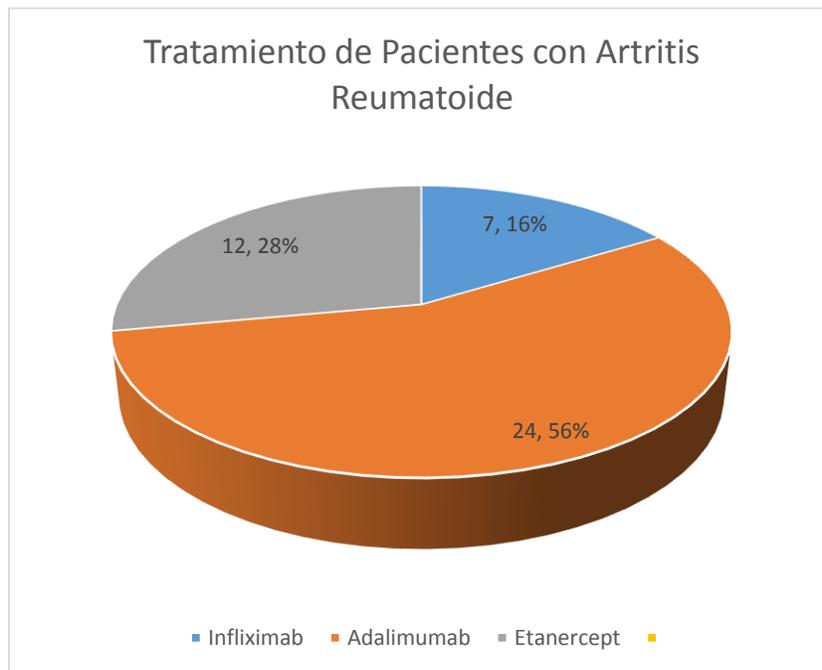
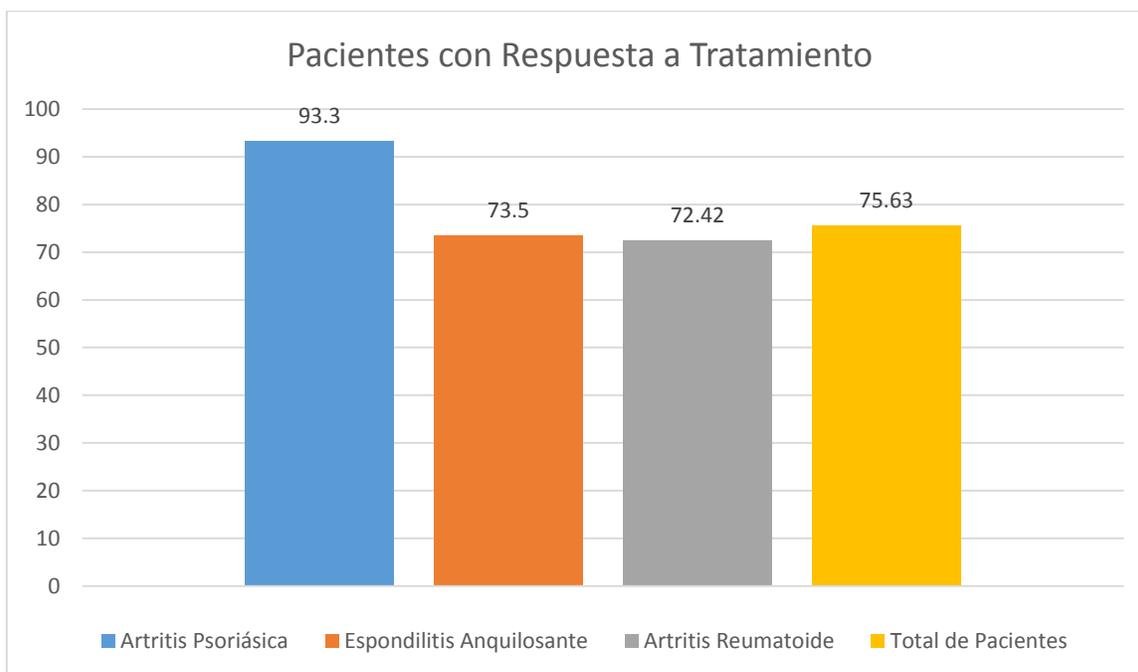


Figura 7



Medición de Anticuerpos

Se presentaron 18 pacientes (15.1%) portadores de anticuerpos neutralizantes dirigidos contra medicamentos Anti-FNT; 4/37 (10.8%) contra infliximab, 9/31 (29.03%) contra adalimumab y 5/51 (9.81%) contra etanercept ($X^2=0.042$). Once de sesenta y nueve pacientes con artritis reumatoide desarrollaron anticuerpos (15.94%), 7/34 (20.58%) pacientes con espondilitis anquilosante desarrollaron anticuerpos; en nuestro estudio no hubo pacientes con artritis psoriásica con anticuerpos neutralizantes presentes. El porcentaje de pacientes que tomaron metotrexato y desarrollaron anticuerpos fue de 9.01%, mientras que los pacientes que no tomaron el fármaco tuvieron una frecuencia de 20.3% (OR 0.39 IC 95% 0.13-1.18, $X^2= 0.089$). La frecuencia de anticuerpos entre los pacientes que utilizaron el Anti FNT menor a un año fue de 37.5%, contra 13.5% que lo tomaron por periodos más prolongados de tiempo (OR 0.261 IC 95% 0.56- 1.2, $X^2= 0.67$). El 42.9% de la población general mostró actividad clínica de la enfermedad (BASDAI medio 2.16, SDAI 6.39) contra un 55.5% de la población con anticuerpos neutralizantes (BASDAI medio de 3.1 y SDAI de 4.98; OR 1.29, IC 95% 0.475-3.53). En los pacientes con artritis reumatoide la ausencia de anticuerpos se relacionó con mayor probabilidad de presentar actividad leve o remisión de la enfermedad (OR 0.69 IC 95% 0.13- 3.62).

Tabla 2. Características de los pacientes con positividad de anticuerpos neutralizantes

| Diagnóstico | Anti FNT | Metotrexato | Menor a 12 meses de TX | Escala de Actividad | Actividad |
|-------------|----------|-------------|------------------------|---------------------|-----------|
| EA | ADA | No | No | BASDAI 2 | Si |
| EA | IFX | No | No | BASDAI 0 | Si |
| EA | ADA | No | No | BASDAI 2.4 | Si |
| AR | ADA | No | No | SDAI 14.5 | No |
| AR | ADA | No | No | SDAI 2 | Si |
| AR | IFX | No | No | SDAI 0.2 | Si |
| AR | ADA | No | No | BASDAI 7 | No |
| AR | ETA | Si | No | SDAI 2 | Si |
| AR | ETA | Si | No | SDAI 0.16 | Si |
| EA | IFX | No | No | BASDAI 5 | No |
| AR | ETA | No | Si | SDAI 8.2 | No |
| AR | ADA | No | No | SDAI 1 | Si |
| AR | ETA | Si | Si | SDAI 12 | No |
| EA | ETA | No | No | BASDAI 2 | Si |
| EA | ADA | No | Si | BASDAI 6 | No |
| AR | ADA | Si | No | SDAI 1.14 | Si |
| AR | ADA | Si | No | SDAI 7 | No |
| EA | IFX | No | Si | BASDAI 3 | Si |

EA Espondilitis anquilosante, AR Artritis reumatoide, IFX infliximab, ADA adalimumab, ETA etanercept.

Figura 8.

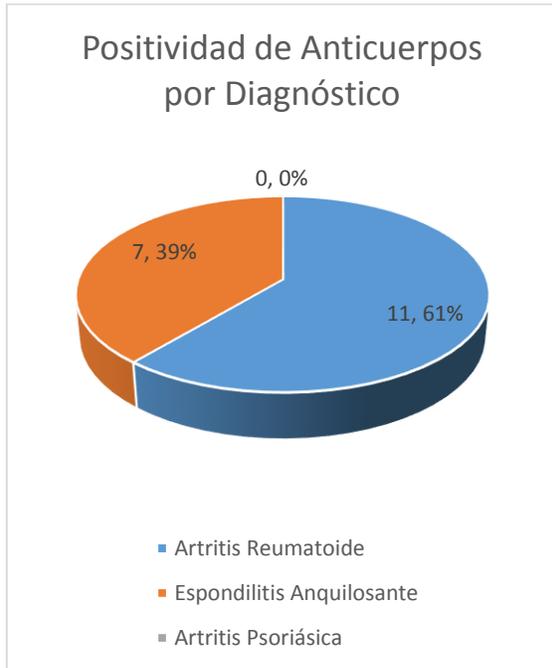


Figura 9.

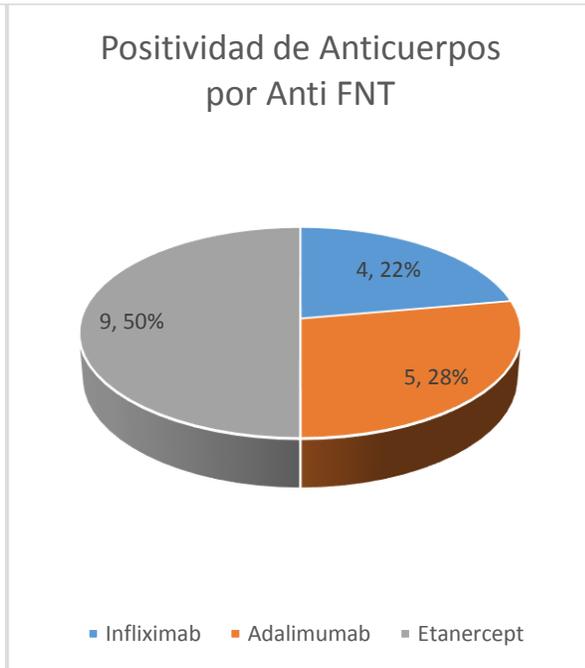
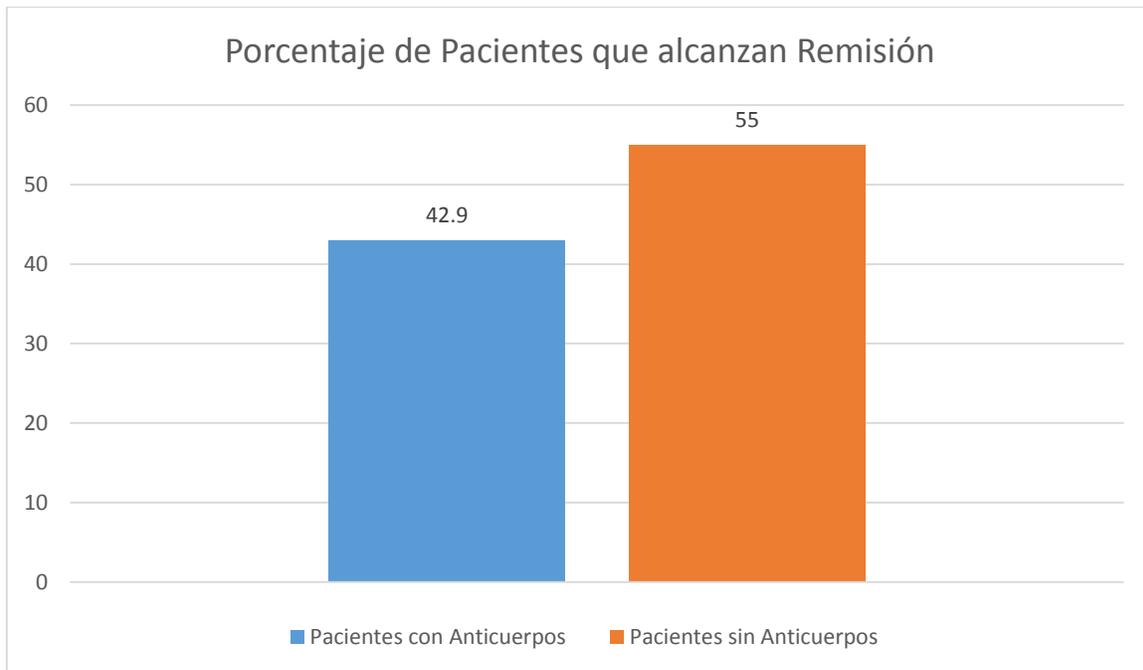


Figura 10.



DISCUSIÓN

En nuestro estudio encontramos una frecuencia global de 15.1% de anticuerpos contra fármacos inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa; etanercept con 9.81%, infliximab 10.81% y adalimumab 29.03%. Estos hallazgos contrastan con lo publicado previamente; que estima la frecuencia de anticuerpos neutralizantes en 7-10% para infliximab, 6% para adalimumab y 2-5.6% para etanercept. Respecto a los factores concomitantes que suelen tener impacto en el desarrollo de anticuerpos, la literatura señala que un periodo menor de inicio del tratamiento y el empleo de metotrexato disminuyen la frecuencia de anticuerpos (Bartelds y colaboradores refieren OR 0.20, IC 95% 0.12- 0.34). En nuestro estudio ambos factores mostraron tendencia protectora sin embargo con intervalos de confianza que se acercaron a la unidad; por lo que no podemos respaldar estos hallazgos. En este estudio hubo una mayor frecuencia de pacientes que no alcanzaron remisión de la enfermedad entre los portadores de anticuerpos, respecto a quienes no lo tenían; sin embargo la diferencia fue mínima y sin relevancia estadística (42.9% vs 55%; OR 1.29, IC 95% 0.475-3.53). Por su estructura quimérica era esperado encontrar mayor frecuencia de anticuerpos específicos en pacientes con infliximab, llamando la atención que los resultados no varían respecto a etanercept y son significativamente menores respecto a adalimumab. Este hallazgo podría estar en relación con la frecuencia y dosis con la que se aplican los medicamentos o bien al tamaño de la muestra. Reconocemos como debilidades del estudio el pequeño universo de pacientes, pero consideramos como fortaleza la originalidad del mismo, ya que la población mestiza mexicana no existe estudios previos que traten el tema y podría apoyar la realización de estudios más amplios en un futuro cercano.

CONCLUSIONES

- En nuestro estudio encontramos una frecuencia global de 15.1% de anticuerpos contra fármacos inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa; etanercept con 9.81%, infliximab 10.81% y adalimumab 29.03%.
- La población con anticuerpos neutralizantes tiene mayor frecuencia de mantenerse activo respecto a quienes no lo tienen (55 % vs 42.9% OR 1.29, IC 95% 0.475-3.53).
- El empleo de metotrexato o la duración del tratamiento menor a un año no modificaron la prevalencia de anticuerpos neutralizantes (OR 0.43, IC 95% 0.11- 1.67 y OR 0.26, IC 95% 0.056-1.2).
- Se requieren estudios con mayor número de pacientes para comprobar las tendencias observadas en este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Harris E, Budd R, Genovese M, et al. Kelley Tratado de Reumatología. Séptima Edición. Editorial Elsevier España 2006. Páginas 1006- 1052.
2. Bradshaw R, Dennis E, Wu H, et al. Handbook of cell signaling Segunda Edición. Editorial Academic Press Reino Unido 2009. Páginas 265-275.
3. Malottki K, Barton P, Tsourpas A, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2011 Mar;15(14):1-278.
4. Cardiel M, Díaz-Borjon A, Vázquez M, et al. Actualización de la Guía Mexicana para el Tratamiento Farmacológico de la Artritis Reumatoide del Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatol Clin.* 2014; 10(4):227–240
5. Smolen J, Aletaha D, Bijlsma J, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631-637
6. Tornero J, Sanmartí R, Rodríguez V, et al. Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2010; 6(1): 23–36
7. Marengo J, Solís R, et al. Antagonistas del TNF. Nuevos datos de eficacia. *Reumatol Clin.* 2009;5(S1):71–76
8. Xixi M, Shengqian X. TNF inhibitor therapy for rheumatoid arthritis (Review). *BIOMEDICAL REPORTS* 1: 177-184, 2013
9. Kavanaugh A, Fleischmann RM, Emery P, et al. Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study. *Ann Rheum Dis:* May 19, 2012
10. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 50: 1400-1411, 2004.
11. St. Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, et al. Active-controlled study of patients receiving infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis of early onset study group. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 50: 3432- 3443, 2004
12. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum* 50: 1051- 1065, 2004.

13. van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, et al. TEMPO Study Investigators. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum* 54: 1063- 1074, 2006.
14. Kavanaugh A, Klareskog L, van der Heijde D, et al. Improvements in clinical response between 12 and 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis on etanercept therapy with or without methotrexate. *Ann Rheum Dis* 67: 1444-1447, 2008.
15. Montilla J, Muloz E, Collantes E. Metaanálisis de la eficacia del tratamiento con anti-TNF alfa en pacientes con espondilitis anquilosante. *Reumatol Clin.* 2007;3(5):204-12
16. Ren L, Li J, Tang R, et al. Efficacy of Antitumor Necrosis Factor (a) Agents on Patients With Ankylosing Spondylitis. *The American Journal of the Medical Sciences.* 2013;346 (6): 455-461
17. McLed C, Bagust A, Dagenais P, et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2007;11 (28)
18. Guglielmi G, Scalzo G, Cascavilla A, et al. Imaging of the sacroiliac joint involvement in seronegative spondylarthropathies. *Clin Rheumatol* (2009) 28:1007–1019
19. Fénix- Caballero S, Alegre-del Rey J, Castaño-Lara R, et al. Review Article Direct and indirect comparison of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, infliximab and golimumab in psoriatic arthritis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2013,38,286–293
20. Rodgers M, Epstein D, Bojke L, et al. Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2011; Vol. 15: No. 10
21. Dretzke J, Edlin R, Round J, et al. A systematic review and economic evaluation of the use of tumour necrosis factor-alpha (TNF- α) inhibitors, adalimumab and infliximab, for Crohn's disease. *Health Technology Assessment* 2011; Vol. 15: No. 6
22. Inmaculada de la Torre L. Comprender el concepto de inmunogenicidad. *Reumatol Clin.* 2013;9(1):1–4
23. Stein KE. Immunogenicity: concepts/issues/concerns. *Dev Biol (Basel).* 2002; 109:15–23.
24. Anderson P. Tumor necrosis factor inhibitors: clinical implications of their different immunogenicity profiles. *Semin Arthritis Rheum.* 2005 Apr; 34 (5 Suppl1):19-22.
25. Aikawa N, Freire de Carvalho J, Almeida C, et al. Immunogenicity of Anti-TNF- α Agents in Autoimmune Diseases. *Clinic Rev Allerg Immunol* (2010) 38:82–89

26. Jani M, Barton A, Warren R, et al. The role of DMARDs in reducing the immunogenicity of TNF inhibitors in chronic inflammatory diseases. *Rheumatology* 2014;53:213- 222
27. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:155263.
28. Bendtzen K, Geborek P, Svenson M et al. Individualized monitoring of drug bioavailability and immunogenicity in rheumatoid arthritis patients treated with the tumor necrosis factor alpha inhibitor infliximab. *Arthritis Rheum* 2006; 54:37829.
29. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT et al. Anti-infliximab and anti-adalimumab antibodies in relation to response to adalimumab in infliximab switchers and anti-tumour necrosis factor naive patients: a cohort study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:81721.
30. Kavanaugh A, Krueger GG, Beutler A et al. Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66: 498505.
31. Wolbink GJ, Vis M, Lems W et al (2006) Development of anti infliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 54:711–715
32. de Vries MK, Wolbink GJ, Stapel SO, et al. Decreased clinical response to infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with anti-infliximab formation. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1252–1254
33. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. N Engl J Med* 2000; 342:763–769

ANEXOS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

“PREVALENCIA DE ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES DE FARMACOS ANTI FACTOR DE NECROSIS TUMORAL Y SU SIGNIFICADO CLÍNICO EN PACIENTES REUMATICOS”

México Distrito Federal a ____ de _____ de 2014 Número de Registro:

Mediante la presente se le invita a participar en un estudio de investigación que busca encontrar la prevalencia de anticuerpos neutralizantes de adalimumab, infliximab y etanercept así como la relación de estos con la eficacia del tratamiento. La presencia de anticuerpos neutralizantes predice mala respuesta al tratamiento y predisposición a efectos adversos, por lo que la determinación de los mismos permitiría tomar mejores decisiones respecto a su tratamiento.

En caso de aceptar participar en este estudio se le realizara punción venosa en brazo derecho o izquierdo con el fin de obtener muestra de sangre (alrededor de 8 mililitros) para su análisis en laboratorio y se obtendrán de su expediente clínico los siguientes datos: edad, sexo, diagnóstico, inicio de tratamiento con neutralizante del factor de necrosis tumoral alfa, última aplicación del mismo, toma de medicamentos modificadores de la enfermedad y actividad de su enfermedad. Los riesgos del procedimiento son dolor, hematoma local, punción arterial, infección de tejidos blandos o flebitis. Los beneficios serian toma de decisiones clínicas más acertadas para su tratamiento y menor exposición a efectos adversos del inhibidor de factor de necrosis tumoral que usted ya toma. Además informamos que no existe remuneración económica o de otro tipo al participar. Sus datos serán manejados con discreción y no se emplearan para otras actividades que no competan a este estudio. Los investigadores nos comprometemos a no revelar su nombre, ni datos personales y de solicitarlo su información se retirara del estudio. Siéntase en libertad de expresar cualquier duda al investigador

De aceptar su participación y conocer los riesgos del procedimiento favor de llenar casilla correspondiente, dejar nombre y firma.

| |
|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> |

No acepto toma de muestra de sangre

Acepto toma de muestra solo para este estudio

Acepto toma de muestra y que esta pueda ser utilizada en estudios futuros

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio puede dirigirse con el Dr. Juan de Dios Luna Vázquez, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, teléfono 56 27 69 00 extensión 21554; con el Dr. Miguel Ángel Vázquez Zaragoza, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, teléfono 56 27 69 00 extensión 21554; con el Dr. Adolfo Camargo Coronel, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, teléfono 56 27 69 00 extensión 21554; o con la Dra. Leonor Barile Fabris, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, teléfono 56 27 69 00 extensión 21532.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante puede dirigirse a: Comisión Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4to piso Bloque “B” de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores, México DF, CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del paciente

Nombre, firma y matricula del investigador

Testigo

Testigo

PREVALENCIA DE ANTICUERPOS DIRIGIDOS CONTRA FARMACOS ANTAGONISTAS DEL FACTOR DE
NECROSIS TUMORAL ALFA Y SU SIGNIFICADO CLÍNICO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD
REUMÁTICA

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre del paciente:

Enfermedad de base:

Edad:

Sexo:

Nombre del Anti TNF empleado:

Dosis del fármaco _____ Intervalo de aplicaciones _____

Fecha de inicio de Tratamiento:

Fecha de última aplicación:

Indique con una marca si el paciente emplea de alguno de los siguientes FARME:

Metotrexate _____ Sulfasalazina _____ Cloroquina _____ Leflunomida _____

Prednisona _____

Ultimo puntaje en índice de actividad*:

BASDAI _____ CDAI _____ SDAI _____ DAS 28 _____

Para llenarse con datos obtenidos del expediente clínico.

*Se debe emplear la escala de actividad apropiada para cada una de las patologías: CDAI, SDAI y DAS 28 en artritis reumatoide y BASDAI en las espondiloartritis.