



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN.

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

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

"EFICACIA Y SEGURIDAD DE RITUXIMAB EN PACIENTES CON ARTRITIS
REUMATOIDE DEL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA DEL CMN 20 DE NOVIEMBRE
EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE EL 1 ENERO DE 2010 AL 31 DE
DICIEMBRE DE 2014"

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE
REUMATOLOGIA

PRESENTA:

DRA. MONICA ELVIRA SANTIAGO MANZANO

ASESOR DE TESIS:

DR. VICTOR MANUEL ROSALES DON PABLO

PROFESOR TITULAR:

DRA. FEDRA IRAZOQUE PALAZUELOS

No. REGISTRO DE PROTOCOLO: Folio: 248.2015

CIUDAD DE MEXICO, CMN 20 DE NOVIEMBRE,

13 DE NOVIEMBRE DE 2015





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.

Dra. Aura A. Erazo Valle Solís
Subdirectora de Enseñanza e Investigación

Dra. Fedra Irazoque Palazuelos
Jefe de Servicio de Reumatología

Dra. Fedra Irazoque Palazuelos
Profesor titular del curso de Reumatología

Dr. Victor Manuel Rosales Don Pablo
Asesor de Tesis

Dra. Mónica Elvira Santiago Manzano
Médico residente de segundo año de Reumatología

AGRADECIMIENTOS.

A Dios por darme la posibilidad de estar viva y bendecir mis días con su amor y su presencia.

A mis padres Rogelio y Martha y mis hermanos José, Martha, Paco y Monse por su ejemplo, su amor y su apoyo incondicional.

A tío Lauro por su ejemplo de vida.

A todos mis sobrinos por ser siempre un aliciente.

A mi amocito César Augusto por acompañarme en este camino, su amor y su apoyo siempre.

A mis maestros: Dra Fedra Irazoque Palazuelos por darme la oportunidad de realizar esta hermosa especialidad, su dirección y capacidad, Dra Lilia Andrade Ortega por su capacidad para transmitir sus conocimientos y su ejemplo profesional, Dr. Victor Manuel Rosales Don Pablo por su asesoría y apoyo en este trabajo y su dedicación en mi formación, Dra. Sandra Muñoz López por compartir sus conocimientos y su apoyo.

A todos los pacientes, por ser nuestro motivo diario e inspiración para continuar nuestro aprendizaje.

INDICE

RESUMEN.....	5
INTRODUCCION.....	7
ANTECEDENTES.....	8
PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	18
JUSTIFICACION.....	19
OBJETIVOS.....	20
MATERIAL Y METODOS.....	21
CONSIDERACIONES ETICAS.....	26
RESULTADOS.....	27
DISCUSION.....	39
CONCLUSIONES.....	41
ANEXOS.....	43
BIBLIOGRAFIA.....	46

RESUMEN

Rituximab reconoce el antígeno proteico de CD 20. Presente en la superficie de los linfocitos B, dicha unión desencadena lisis celular por respuesta humoral y celular o por inducción de apoptosis, estas células tienen un papel protagónico en la fisiopatogenia de la artritis reumatoide (AR), por lo que su uso en el tratamiento ha demostrado eficacia y seguridad, con una posología cómoda.

OBJETIVO:

Conocer la eficacia y seguridad de Rituximab en pacientes con AR del servicio de reumatología del CMN 20 de noviembre en un periodo de 5 años.

MATERIAL Y METODO:

Estudio observacional, retrospectivo, longitudinal, analítico en pacientes con AR (ACR/EULAR 1987 y/o 2010). Se investigaron variables sociodemográficas, clínicas (grado de actividad por DAS 28 y CDAI) y seguridad. Se realizó estadística descriptiva e inferencial con Chi-cuadrada y regresión logística.

RESULTADOS:

La respuesta sostenida para cada paciente -considerando sostenido que se hayan mantenido con baja actividad o en remisión a lo largo de las infusiones- se observó en 90% de los pacientes medida por DAS- 28 y en 91% medida por CDAI.

Se demostró que existe correlación entre FR positivo con la respuesta sostenida por DAS-28, determinado por el método de X2. El valor de OR (razón de momios) para establecer la relación entre el FR positivo y la respuesta sostenida por DAS-28 fue de 6.2 (IC 0.86 - 45).

Solamente 1 paciente presentó infección por oportunista y se trató de candidosis faríngea. El 26.6 % de pacientes presentaron infección no sería durante el período de estudio, de la totalidad de estas el 62% correspondió a infecciones de vías urinarias y el 38% a infecciones de vías áreas superiores.

El 15% de los pacientes presentaron reacciones adversas, las cuales ocurrieron durante la infusión y consistieron en: prurito, rash, hipotensión, hipotermia, mareo y ansiedad. Ningún paciente requirió suspensión del tratamiento por reacción adversa al mismo. Siendo mas frecuente en la 3ª y 4ª infusión.

Ningún paciente desarrolló neoplasias no sólidas (linfoma, leucemia) y sólidas (melanoma y no melanoma) durante el período de estudio.

CONCLUSIONES:

Como lo publicado en la literatura, Rituximab es eficaz y seguro en el tratamiento a largo plazo de pacientes con AR. En México no se cuenta con otros estudios que valoren eficacia y seguridad sostenida de Rituximab hasta ahora, por lo que a manera de perspectiva se planea realizar nuevo estudio con mayor tamaño de muestra, multicéntrico e idealmente comparativo. Una opción importante es su uso en adultos mayores, y con co-morbilidades controladas, así como en

pacientes con antecedente a neoplasia, donde por actividad de la enfermedad sea necesario su uso.

INTRODUCCION

La artritis reumatoide ha sido tratada con analgésicos y anti inflamatorios no esteroideos, posteriormente con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos y en la actualidad se ha asociado el uso de fármacos modificadores de la enfermedad biológicos, entre los principales se encuentra el rituximab, sin embargo, el uso de esta terapia también se ha asociado a la aparición de efectos adversos, como reacciones a la infusión, infecciones serias y no serias. En el hospital “CMN 20 de noviembre del I.S.S.S.T.E.” el uso de esta terapia es frecuente en el servicio de reumatología por lo cual se realizara una investigación que nos permita conocer la eficacia de este tratamiento con la aplicación de las herramientas DAS 28 y CDAI y así mismo conocer los efectos adversos relacionados con este tratamiento.

ANTECEDENTES

ARTRITIS REUMATOIDE

DEFINICION

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, sistémica, de evolución crónica, que afecta primordialmente a las articulaciones diartrodiales, potencialmente invalidante. Caracterizada por inflamación de la membrana sinovial progresiva, dolor, limitación y deformidades.

EPIDEMIOLOGIA

A nivel mundial la AR afecta a 1% de la población, con un impacto económico comparable con el de la enfermedad coronaria. Hay pocos informes sobre la prevalencia de AR en América latina. Informes recientes de Argentina muestran tasas de prevalencia que oscilan alrededor de .2% en la ciudad de Buenos Aires. El reciente estudio epidemiológico sobre el dolor muscular que implica 25,587 sujetos realizado en cinco regiones de México, estudio Community Oriented Program for the Control of the Rheumatic Diseases (COPCORD), mostró una prevalencia general de AR del 1.6%. 1

ETIOLOGIA

La etiología de la AR se desconoce aunque parece haber factores genéticos, ambientales e inmunológicos que están involucrados en mecanismos relacionados y complejos.

En este proceso inflamatorio participan muchas poblaciones de células, incluyendo monocitos, macrófagos, células B, células T, células endoteliales y fibroblastos. Se ha identificado un gen asociado a la AR en el grupo polimórfico de genes del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH): encontraron que aproximadamente 70% de pacientes blancos con AR, comparados con solo 28% de pacientes sin AR expresaban HLA DR 4. La AR muestra fuerte enlace con los antígenos del CPH HLA clase II DR B1 0404 y DRB1 0401: la principal función de las molecular HLA clase II es presentar péptidos antigénicos a células T CD 4 positivo, por lo cual sugiere fuertemente que la AR se origina por un antígeno artritogénico no identificado. 2,3

Entre los factores ambientales existen condicionantes hormonales, tabaquismo, agentes infecciosos principalmente virus de Epstein Barr, o DNA bacterianos que activan Toll Like Receptors, entre los factores inmunológicos existen auto reactividad de células B manifestada por auto anticuerpos FR positivos, anti péptido cíclico citrulinado (anti CCP) positivos, anticuerpos antinucleares (ANA) positivos, infiltrado inflamatorio de linfocitos T CD4 en la sinovial y citocinas pro inflamatorias: TNF alfa, IL 1, IL 6, IL 17. 1

CUADRO CLINICO

El inicio de la enfermedad puede ser abrupto y aguda, progresiva e insidiosa o subaguda entre estos extremos. El inicio gradual es más común (al menos el 50% de los casos), mientras que un inicio repentino es mucho menos común (10% a 25%). La AR comienza predominantemente como una enfermedad articular, una o varias articulaciones pueden verse afectadas. También puede iniciar como una manifestación extra articular o no articular, tales como bursitis, Teno sinovitis, o

el síndrome del túnel carpiano, o como una manifestación sistémica con poli artralgia difusa o poli mialgia.

Los patrones de inicio:

Inicio gradual

El hallazgo inicial más común es un comienzo gradual o insidioso en el que pequeñas articulaciones periféricas como la muñeca, metacarpo falángicas, interfalángicas proximales, el tobillo o las articulaciones metatarso falángicas están afectadas. Por lo general es simétrica, con una considerable rigidez matutina, dificultad para cerrar el puño, y pobre fuerza de agarre. La rigidez matinal puede durar minutos a horas.

Lento, inicio monoarticular

Menos común es un proceso monoarticular lento que afecta a las articulaciones grandes, como hombros o rodillas. Los síntomas pueden permanecer confinados a una o dos articulaciones pero con frecuencia aditivas en días o semanas, pudiendo afectar las muñecas, dedos, tobillos o pies de manera generalizada.

Abrupto, poliartritis aguda

Con menor frecuencia, la AR se manifiesta como una poliartritis aguda brusca de hombros, codos, muñecas, dedos, caderas, rodillas, tobillos y pies, con intensas artralgias, inflamación difusa, y la limitación que conduce a la incapacidad. La aparición súbita se define como aquel cuadro en el que el paciente puede dar una fecha específica. Este tipo de inicio puede afectar a los pacientes a cualquier edad, pero tiene particular importancia en los ancianos.

Monoartritis aguda

Monoartritis aguda de la rodilla, el hombro o la cadera puede presentar una imagen que sugiere pseudogota o proceso séptico, aunque este hallazgo es raro. El análisis del líquido debe resolver cualquier confusión diagnóstica en estos casos. Una manifestación monoarticular aguda podrá preceder a una participación más amplia con cualquiera de los patrones anteriores. La Teno sinovitis o bursitis también pueden estar asociados con monoartritis o poliartritis y subcutáneos nódulos más superficies de extensión, tales como la del codo, sacro, o del tendón de Aquiles.

Características extra articulares locales

Como se ha señalado, bursitis y Teno sinovitis pueden estar asociados con la AR. A veces, la manifestación más temprana de la AR puede ser la compresión del nervio mediano (Síndrome del túnel carpiano) secundaria a la Teno sinovitis palmar de la muñeca. De Igual Forma, otras características extra articulares locales pueden ser la característica inicial.

Características extra articulares sistémicos

Los pacientes ancianos, en particular, pueden tener poli artralgia y poli mialgia afecta el cuello y los hombros o las caderas y las rodillas y fatiga profunda. Aunque estas características, especialmente en asociación con fiebre y una VSG alta que dura varias semanas.

Los patrones de progresión

No importa cuál sea el tipo de inicio o signos y síntomas, la posterior evolución del paciente puede seguir varios patrones diferentes. Puede ser un curso es breve y autolimitado, episódico (capicúa) o prolongada y progresiva, o algo intermedio. La gravedad puede variar de leve a intenso.

Los ataques pueden ser prolongados y progresivos. Continuando con la actividad de la enfermedad, las actividades diarias del paciente y la capacidad funcional se ven afectadas en mayor o menor medida. 1

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA AR

Tanto la evaluación inicial como las de seguimiento de la AR se apoyan en la valoración sistemática de un conjunto mínimo de parámetros que permite evaluar el grado de actividad inflamatoria, de discapacidad funcional o de daño estructural residual.

Para evaluar la actividad inflamatoria, se recomienda hacer recuento de articulaciones dolorosas y tumefactas, evaluación del dolor, evaluación global de la enfermedad (por el paciente y por el médico), determinación de reactantes de fase aguda y síntesis de la información mediante la utilización de índices de actividad compuestos DAS/DAS28 (Disease Activity Score) y/o el SDAI (Simplified Disease Activity Index).

En la cual el DAS28 es igual a $0,56$ por la raíz cuadrada del número de articulaciones dolorosas del recuento de 28 articulaciones más $0,28$ por la raíz cuadrada del número de articulaciones tumefactas del recuento de 28 articulaciones más $0,70$ por el logaritmo neperiano de la velocidad de sedimentación más $0,014$ por la valoración global del paciente.

Los valores del DAS y DAS28 varían entre 0 y 10 y son la base de los criterios de mejoría de la EULAR.

Existen modificaciones del DAS, utilizando la proteína C reactiva (PCR) en vez de la velocidad de sedimentación globular (VSG), en los que la PCR se determina en laboratorios centrales. Este índice se ha desarrollado como una aproximación matemática al DAS y no deriva de pacientes ni se ha validado, por lo que su uso e interpretación es controvertida y no se recomienda en la práctica clínica.

Se ha propuesto otro índice similar, el SDAI (Simplified Disease Activity Index) que deriva de un índice desarrollado para la valoración de la actividad de la artritis reactiva. Este índice tiene la ventaja de que no necesita una fórmula matemática compleja para su determinación, sino que se calcula mediante una simple suma aritmética del número de articulaciones dolorosas y tumefactas, con índices reducidos de 28 articulaciones, valoración de la actividad por el paciente y el médico (medidos de 0 a 10) y la concentración de PCR en mg/dl. La inclusión de la PCR en vez de la VSG se basa en que la primera es una medida de inflamación más precisa que la segunda, se ha relacionado con el daño estructural de manera más consistente y está menos influida por otras variables como la anemia o el factor reumatoide. Igual que con el DAS, existen modificaciones del SDAI, en particular una en el que no se incluye la PCR, el Clinical Disease Activity Index (CDAI) que se ha desarrollado para su uso en los casos en los que no se puede disponer de los reactantes de

fase aguda de forma inmediata o se dan en valores semicuantitativos. El cálculo del SDAI se realiza según la fórmula siguiente:

Clasificación del grado de actividad inflamatoria

La actividad inflamatoria puede variar dependiendo del paciente, del momento evolutivo o de la respuesta al tratamiento. Clásicamente se pueden diferenciar 4 tipos de actividad inflamatoria: remisión, actividad baja, moderada o alta. Para clasificar en alguna de estas fases se han desarrollado diferentes criterios, entre ellos los de remisión clínica del American College of Radiology (ACR), y los criterios de remisión clínica y de actividad inflamatoria basados en índices.

Criterios de remisión clínica basados en índices

Estos criterios son de mayor interés clínico puesto que utilizan las mismas herramientas que para medir la actividad de la AR (DAS y SDAI). Se han establecido diferentes puntos de corte para considerar remisión clínica. La tendencia actual es considerar remisión clínica a un paciente con $DAS_{28} < 2,4$ ó $SDAI < 3,3$.

La utilidad de los criterios de remisión de la ACR en la clínica es muy escasa. Para definir remisión lo lógico es utilizar las mismas herramientas empleadas para medir la actividad de la enfermedad, en este caso el DAS y el SDAI.

En 1996 se propuso el punto de corte para la remisión mediante el DAS como un $DAS < 2,6$ usando como patrón de oro una modificación de los criterios de la ACR.

A pesar de que es el más utilizado en la práctica clínica este punto de corte ($DAS_{28} < 2,6$) ha sido criticado desde el punto de vista teórico y de la práctica clínica. Puede suceder que, según este criterio, el paciente esté en remisión, y sin embargo presente articulaciones dolorosas e inflamadas a la vez, siempre con la VSG y valoración del paciente no muy altas. También se ha descrito progresión radiológica en pacientes en remisión persistente, lo que significa que este criterio no es capaz de detectar grados leves de actividad que pueden pasar clínicamente desapercibidos. Utilizando diferentes cohortes de pacientes y tomando siempre como patrón los criterios de remisión modificados de la ACR, se han descrito puntos de corte tanto ligeramente superiores ($DAS_{28} < 2,81$) como similares ($DAS_{28} < 2,6$) o inferiores ($DAS_{28} < 2,32$).

Clasificación de la actividad inflamatoria basada en índices

Además de la remisión, que es importante pero difícil de conseguir, se diferencian otras categorías de actividad clásicamente definidas como baja, moderada y alta. Para definir los puntos de corte que separaban las categorías anteriores se empleó la cohorte original de la que derivó el DAS, en la que se había separado a los pacientes con actividad alta o baja según la decisión del reumatólogo de empezar o no el tratamiento. Para disminuir la superposición de las 2 distribuciones, se escogió como límite inferior de la actividad alta el percentil 25 y de la actividad baja el percentil 75, quedando como actividad moderada el intervalo que quedaba entre las otras 2. Los puntos de corte que separaban las 3 categorías eran $DAS < 2,4$ para la actividad baja y $DAS > 3,7$ para la actividad alta, quedando la actividad moderada entre ellos. Igual que para la remisión, basándose en los valores del DAS se extrapolaron los valores para el DAS_{28} que son de $DAS_{28} < 3,2$ para la actividad baja y $DAS_{28} > 5,1$ para la alta. Con el SDAI, los puntos de corte se

definieron en la publicación original tomando como referencia los valores del DAS28 y fueron SDAI<11 para la actividad baja y SDAI >40 para la actividad alta. 4

TRATAMIENTO

Actualmente, el tratamiento de la artritis reumatoide se ha visto actualizado con el uso de agentes biológicos, los cuales aunados a los fármacos clásicos como el metotrexato, suponen un avance considerable en el tratamiento de esta enfermedad.

En la actualidad, los fármacos biológicos han traído una nueva esperanza a los pacientes con AR en los cuales los tratamientos previamente existentes no podían controlar la inflamación, la destrucción de las articulaciones o la progresión de la discapacidad, los 5 fármacos bloqueadores de FNT han demostrado que mejoran los signos y síntomas de la enfermedad, y mejoran su calidad de vida, sin embargo, han demostrado ser más eficaces en combinación con metotrexate que solos, el tratamiento combinado generalmente es bien tolerado y parece relativamente seguro en corto plazo, en aquellos pacientes que no respondan al tratamiento primario o que presenten efectos adversos, pueden ser tratado con un segundo bloqueador de FNT, sin embargo, el uso de agentes biológicos con un mecanismo de acción diferente puede ser más exitoso. 5

Otras terapias biológicas como rituximab, (un anticuerpo monoclonal quimérico anti CD20) el cual inicialmente se usó para el tratamiento del linfoma no Hodking, produce una profunda depleción mantenida de linfocitos B (CD20+) que abarca el espectro de las células pre-b hasta los linfocitos B maduros, sin afectar a las células madre ni a las células plasmáticas. 6

RITUXIMAB

DEFINICION

El rituximab es un anticuerpo quimérico monoclonal cuya actividad se dirige contra la molécula CD20 que se encuentra en la superficie de las células B que expresan este marcador, sin embargo, las células madre, los pro linfocitos B y las células plasmáticas diferenciadas terminalmente que no expresan la proteína CD20 no son afectadas, la administración de rituximab conduce a un estado transitorio de depleción casi completa de células B en la sangre periférica, y una depleción parcial en la médula ósea y en el tejido sinovial.

MECANISMO DE ACCION

La porción Fc del rituximab actúa mediando los anticuerpos dependientes de las células citotóxicas, y la activación del complemento mediante la citotoxicidad, y la apoptosis de las células CD20+. 7

De acuerdo al consenso español basado en las Guías American College of Radiology (ACR)/ The European League Against Rheumatism (EULAR) ACR/EULAR 2010 (basado en ACR 1987) sobre el uso de rituximab en Artritis Reumatoide, los puntos a tomar en cuenta para el uso del medicamento en pacientes son los siguientes.

INDICACIONES

AR con respuesta inadecuada o intolerancia a los bloqueadores de TNF

AR activa

INDICACIONES RELATIVAS:

AR con contraindicación a los bloqueadores TNF y respuesta inadecuada al medicamento modificador de la enfermedad, especialmente tomando en cuenta los nuevos datos acerca de la respuesta inadecuada del metotrexate.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a rituximab

Comorbilidades de relevancia clínica, como infección activa y la insuficiencia cardiaca severa.

Tamizaje previo al tratamiento:

Historia clínica y examen físico

Considerar posible contraindicaciones, valorar radiografía de tórax, valorar estudios de laboratorio rutinarios, valorar niveles de inmunoglobulinas, pruebas de Hepatitis B, considerar pruebas de Hepatitis C, valorar la necesidad de vacunación.

DOSIS DE TRATAMIENTO Y MEDICACIÓN CONCOMITANTE:

2 infusiones intravenosas de 1000 mg separadas por 2 semanas (régimen establecido en los fallos con bloqueador de TNF)

2 infusiones intravenosas de 500 mg separadas por 2 semanas presentan eficacia clínica, funcional y radiográfica a largo plazo similar excepto en fallo con bloqueadores de TNF alfa.

100 mg de metilprednisolona intravenosa o equivalente antes de las infusiones

Metotrexate semanal para aumentar la eficacia

Otro fármaco modificador de la enfermedad puede ser utilizado como alternativa.

EVALUACIÓN Y DEFINICIÓN DE RESPUESTA:

Validación de índices compuestos para evaluar la respuesta

Mejoría mínima del DAS28 de 1.2 o mayor

Meta de remisión (DAS28 <2.6, SDAI \leq 3.3 o CDAI \leq 2.8), enfermedad con bajo estado de actividad DAS28 \leq 3.2, índice simplificado de la actividad de la enfermedad (SDAI) \leq 11, índice de la actividad clínica de la enfermedad (CDAI) \leq 10).

La meta para la mejoría de la función y la calidad de vida, la respuesta mínima usualmente se alcanza a las 16 semanas.

CUANDO REPETIR EL TRATAMIENTO:

Se debe considerar en pacientes cuya respuesta es valorada posterior a la semana 16

- Enfermedad residual activa (DAS28 \geq 2.6, SDAI >3.3, CDAI >2.8)

- Reactivación de la enfermedad desde estados bajos de nivel de actividad (aumento del DAS28 > 0,6 o equivalente).

EVENTOS ADVERSOS:

Reacciones a la infusión (30-35% posteriores a la 1era infusión, menos con la segunda infusión).

Pueden ocurrir reacciones graves a la infusión, pero son raras.

Existe un ligero aumento de las infecciones en comparación con el placebo, sobre todo en pacientes con niveles de Inmunoglobulina (Ig) G bajos. 4, 8

EFICACIA

El rituximab ha demostrado mejorar de forma significativa los signos y síntomas de la AR y ralentizar el daño articular, y existen estudios que identifican las características clínicas y marcadores biológicos en los cuales el beneficio clínico de rituximab se puede mejorar, de esta forma, y tomando como referencia el criterio de la ACR50, definiéndose como una mejoría del 50% en las semana 24, se encontró que la presencia de cualquier isotipo de FR, y/o auto anticuerpos IgG anti CCP junto con un nivel elevado de la PCR identifica un subgrupo de pacientes de AR en los cuales el beneficio del tratamiento con rituximab puede ser más importante. 9

La primera evidencia de su utilidad en artritis reumatoide fue un estudio piloto que demostró que la depleción de linfocitos B producía una mejoría persistente en pacientes con AR. 6

Posteriormente, se realizaron estudios en pacientes con AR de larga evolución y con enfermedad activa que no respondieron adecuadamente al metotrexate, incluyendo combinaciones de fármacos con ciclofosfamida intravenosa, a las 24 semanas, las respuestas al tratamiento en aquellos pacientes de rituximab ya sea con ciclofosfamida o metotrexate fueron significativamente mayores que en aquellos que se utilizó metotrexate solo.

En Estados Unidos, la única aprobación del uso del rituximab por la FDA en enfermedades autoinmunes es la artritis reumatoide que no responde a los fármacos modificadores de la enfermedad (FARME) sintéticos y los agentes anti FNT alfa, siendo el protocolo más usado la infusión IV de 1000 mg en el día 1 y 15 en combinación con metotrexate (MTX)

En un estudio con 646 pacientes con AR que presentaron fracaso con el tratamiento con bloqueadores anti TNF alfa, el seguimiento a los 6 meses con terapia con rituximab dio lugar a una buena respuesta clínica e inclusive la remisión de la enfermedad. 10

En un estudio multicéntrico, realizado en Canadá, Estados Unidos e Inglaterra, y publicado en 2012, se llevó a cabo una descripción de los resultados en pacientes resistentes al tratamiento con factor de necrosis tumoral Alfa, con un seguimiento a 5 años, en el cual se evaluó la eficacia clínica, la respuesta radiográfica y la seguridad del rituximab, demostrando que las tasas de mejoría se mantiene o mejoran después de 5 años de tratamiento, así mismo reportaron que la tasa de eventos adversos, eventos adversos serios e infecciones adversas, inicialmente aumentaron durante el primer año posterior a la primera infusión, , disminuyeron al segundo año y posteriormente se mantuvieron estables. 11

En España, el uso de rituximab en el tratamiento de la artritis reumatoide fue aprobado en junio de 2006. 12 En México, de acuerdo al consejo de Salubridad General, se considera que el rituximab, en monoterapia o en combinación con MTX u otros FARME es eficaz y seguro, y puede utilizarse en pacientes con falla terapéutica a anti-TNF, así como de forma inicial en pacientes con contraindicación a los mismos. A las dosis adecuadas, el rituximab retrasa el daño estructural en pacientes sin tratamiento previo con metotrexato, y parece ser más eficaz si se combina con MTX u otro FARME. 13 Basándose en los datos obtenidos por análisis de LOESS, existe una correlación directa entre los niveles de referencia de factor reumatoide y la capacidad de respuesta a rituximab.

La capacidad de respuesta a rituximab, en términos de DAS28 fue mejor en relación con el nivel de aumento del factor reumatoide de hasta aproximadamente 50 UI /ml. Niveles de factor reumatoide por encima de 50 UI / ml no se asoció con incremento adicional en la capacidad de respuesta a rituximab. Se confirmó que los pacientes factor reumatoide-positivos responden mejor a rituximab. 14

Un número de estudios han intentado identificar los factores predictivos de mejor respuesta en pacientes con AR que reciben tratamiento con rituximab.

Los datos de diez registros europeos reveló que entre 2019 pacientes con AR tratados con rituximab, los predictores independientes para una buena respuesta EULAR en 6 meses fueron positividad anti-CCP, menor número de fármacos modificadores de la enfermedad utilizados anteriormente , un agente biológico anterior y menor nivel DAS28 basal. Los pacientes con depleción más completa de células B periféricas 2 semanas después de la infusión de rituximab fueron más propensos a responder mejor clínicamente.

Otros estudios confirmaron que los pacientes que fueron negativos para anti-CCP o en los que falló más de un agente anti-TNF se asociaron con la respuesta clínica más pobre.

Eficacia parecía ser el mejor cuando se utilizó rituximab como el primer agente biológico o después de fracaso de no más de un agente anti-TNF.

Otro estudio abierto de 6 meses de la AR refractaria en Francia reveló que la presencia de anticuerpos anti-CCP o RF, y un nivel de IgG sérica elevada eran independiente asociados con una mejor respuesta clínica.

Entre 1008 pacientes que participaron en los estudios Randomized Evaluation of Long-Term Efficacy of Rituximab in RA (REFLEX) y SERENA, la seropositividad (factor reumatoide y anti-CCP), junto con proteína C reactiva elevada al inicio del estudio se asoció con una mejor respuesta clínica al rituximab. 7

El rituximab ha demostrado ser eficaz como primer agente biológico en la AR, así como en falla a anti TNF. Se considera que la dosis más efectiva de acuerdo a los estudios REFLEX e IMAGE es de 1000 mg X2, siendo superior a la de 500 mg X2, el rituximab es efectivo tanto en los pacientes tratados con un esquema fijo como en los tratados a demanda, sin embargo los pacientes tratados con un esquema fijo presentaron mejor respuesta clínica y menor número de brotes, la administración siguiendo un esquema fijo podría contribuir a mantener a los pacientes en un nivel de actividad menor, pero esto implica un mayor número de dosis administradas, debiéndose

tomar en cuenta la relación riesgo beneficio. El empleo de RTX en pacientes con FR negativo y anti CCP negativo debe reservarse a casos en que el médico tratante lo considere oportuno, tras análisis individual de cada caso. En los pacientes con AR que son candidatos a recibir tratamiento con RTX tienen una frecuencia basal de descenso de IgG por debajo de cifras consideradas como significativas del 1.7%, este porcentaje se incrementó al 4.7% tras 4 ciclos de RTX, en otras enfermedades, el descenso de IgG se asocia con infecciones clínicamente relevantes, por lo que se recomienda la determinación basal de inmunoglobulinas antes de la administración de RTX y la monitorización de los mismos.

La repoblación de las células B en la sangre periférica por lo general se produce entre 6 y 9 meses posterior a la administración del rituximab, y el tiempo para la reconstitución de las células B periféricas depende de la capacidad de regeneración de la médula ósea, la repoblación de las células B es similar a la observada posterior a un trasplante de médula y predominantemente implica un subconjunto de células B inmaduras.

El grado de depleción de células B en la sangre periférica y en la membrana sinovial se ha correlacionado positivamente con la respuesta clínica. 7

Paradójicamente, en estudios realizados in vitro, se ha encontrado, que la aplicación de rituximab en suero humano resultaba en una muerte rápida de células dependiente del sistema del complemento, pero al agregar factor reumatoide, se encontró una reducción del efecto rituximab-citotoxicidad dependiente del complemento, lo cual demuestra, en contra de lo esperado, que la exposición de factor reumatoide ha bloqueado la acción efectora del mecanismo rituximab-citotoxicidad, este resultado indica que los niveles altos de FR pueden modular de forma potencial la eficacia de cualquier anticuerpo terapéutico monoclonal dependiente de la fracción constante (Fc). 15

SEGURIDAD

La terapia con biológicos aumenta el riesgo de infecciones serias y no serias a 12 meses. Un tercio de los pacientes (30.1%) en tratamiento con terapias biológicas anticitocinas presenta un episodio de infección; y predominan las infecciones respiratorias, urinarias y cutáneas. El tratamiento con biológicos aumenta 1.73 veces el riesgo de un primer episodio de infección y 2.56 veces el riesgo de infección seria.

El evento adverso más frecuente fue la presencia de infecciones (43.40%), observándose un incremento en el riesgo (RR 2,05; IC del 95%, 1,5-2,7; $p < 0,0001$) en los pacientes que recibieron terapia biológica, comparados con un grupo control; en 71,96% el germen no fue identificado. Las infecciones serias más frecuentes en el grupo de biológicos fueron la neumonía y las infecciones urinarias. 16

Hasta el momento no ha habido diferencias significativas en las tasa de infección con el uso de rituximab, reinfecciones o infecciones oportunistas. En otros ensayos clínicos no se han presentado diferencias estadísticas significativas de rituximab vs placebo asociados a la incidencia de infecciones; aunque el tratamiento con rituximab hasta por 3 años se encuentra asociado a un aumento del número de infecciones, este riesgo de forma comparativa parece ser menor al asociado con inhibidores del FNT alfa. 17

Se realizó un estudio en Erlangen, Alemania, el cual fue publicado en el 2014, en el cual se lleva a cabo un estudio multicéntrico en el cual se evalúa la eficacia con el uso del DAS28 y el HAQ-DI, y la seguridad mediante el registro de las acciones adversas a los medicamentos, el promedio de observación fue de aproximadamente 6 años, encontrando como resultado que el tratamiento con rituximab mejoro las escalas DAS28 y HAQ-DI, que esta mejoría se mantuvo durante varios ciclos de tratamiento, que la mejoría del DAS28 se asoció a niveles más elevados de FR, que la respuesta y tolerabilidad fueron calificados de buenos a muy buenos por la mayoría de médicos y pacientes, y que las infecciones fueron las reacciones adversas más frecuentemente reportadas con una tasa de entre 9.1% a 11.39% pacientes al año. 14

EFICACIA SOSTENIDA Y SEGURIDAD

Existen únicamente 2 estudios multicéntricos internacionales que evalúan la eficacia sostenida y seguridad de rituximab. Wendler 14 et al, en publicación del 2014 de estudio multicéntrico, prospectivo realizado en Alemania concluyó a través de la evaluación de 2484 pacientes en un período de observación de aproximadamente 6 años que el tratamiento con rituximab condujo a mejoras en DAS28 y HAQ-DI que eran sostenidas después de múltiples aplicaciones. La mejora del DAS 28 se correlacionaron positivamente con los niveles más altos de factor reumatoide hasta 50 UI / ml. Las infecciones fueron las reacciones adversas más frecuentemente notificadas (9,1%; 11.39 /100 pacientes-año); aproximadamente el 1% de los pacientes interrumpió el tratamiento debido a reacciones adversas.

Por su parte Keystone 11 et al, en publicación de 2014 de estudio observacional de 5 años, evaluó la eficacia clínica, la respuesta radiográfica, y la seguridad de rituximab en los pacientes con artritis reumatoide que tenían una respuesta inadecuada a inhibidores del factor de necrosis tumoral, se evaluaron un total de 480 pacientes que recibieron ≥ 1 curso de rituximab resultando a las 24 semanas buena respuesta/moderada respuesta EULAR de 77.2% y 84,4% respectivamente al primer. Las tasas de eventos adversos (EA), AE grave e infecciones en general se mantuvieron estables. Concluyendo que el retratamiento con rituximab durante 5 años se asocia con una eficacia mantenida o mejorada y un perfil de seguridad aceptable. En México no se cuenta con estudios que valoren eficacia y seguridad sostenida de rituximab.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la eficacia y seguridad de rituximab en pacientes con artritis reumatoide del servicio de reumatología del CMN 20 de noviembre?

JUSTIFICACION

Tomando en cuenta que rituximab es una terapia con eficacia probada en otros países, de prescripción regular y con una posología bastante cómoda es necesario conocer su eficacia a mediano y largo plazo en población mexicana para determinar el beneficio con el inicio de dicha terapia, lo que representaría mejor control de la enfermedad y mejor calidad de vida.

Así mismo pretendemos conocer las causas de discontinuación del tratamiento como efectos secundarios, infecciones u otras y si lo encontrado es semejante a lo reportado en la literatura internacional.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Conocer la eficacia y seguridad de rituximab en pacientes con artritis reumatoide del servicio de reumatología del CMN 20 de noviembre en un periodo de 5 años.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1.1 Describir las características epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide tratados con rituximab en servicio de reumatología del CMN 20 de noviembre.

1.2 Conocer el grado de actividad medido por das 28 o CDAI a las 12 semanas posteriores a cada ciclo de tratamiento durante el periodo comprendido del estudio.

1.3 Describir el porcentaje de falla a la terapia con rituximab durante el periodo del estudio.

1.4 Comprobar si los pacientes factor reumatoide positivo tuvieron mejor respuesta clínica, comparados con los que el factor reumatoide fue negativo.

1.5 Determinar si los pacientes anti CCP positivos tuvieron mejor respuesta clínica, comparados con los que el anti CCP fue negativo.

1.6 Conocer el porcentaje de pacientes reciben rituximab como monoterapia

1.7 Determinar el porcentaje de pacientes que reciben rituximab como biológico de primera línea o de segunda línea

2.1 Analizar las causas por las que se discontinuó tratamiento con rituximab.

2.2 Valorar la frecuencia de infecciones serias y/o no serias en pacientes que recibieron terapia con rituximab durante el periodo del estudio.

2.3 Determinar la frecuencia de infecciones por oportunistas en pacientes que recibieron terapia con rituximab durante el periodo del estudio.

2.4 Documentar el porcentaje de neoplasias en pacientes con AR que recibieron rituximab en el periodo de estudio.

2.5 Saber si los pacientes presentaron reacciones adversas al rituximab durante el periodo de estudio.

MATERIAL Y METODOS

Diseño

Previo autorización de los Comités de Ética, de Investigación y Bioseguridad del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, se realizó estudio observacional, retrospectivo, longitudinal, analítico. Este estudio se llevó a cabo en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide que cumplieron con los criterios de clasificación ACR/EULAR (1987 y/o 2010) atendidos en el servicio de reumatología del CMN 20 de noviembre I.S.S.S.T.E., en el periodo comprendido del 1º enero de 2010 al 31 de diciembre de 2015, obteniéndose información sobre cada una de las variables será obtenida de los expedientes clínicos impresos y electrónicos.

Población

Pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide que cumplan con los criterios de clasificación ACR/EULAR (1987 y/o 2010) atendidos en el servicio de reumatología del CMN 20 de noviembre I.S.S.S.T.E.

Criterios de inclusión

- Pacientes derechohabientes del I.S.S.S.T.E con diagnóstico de artritis reumatoide que cumplan con los criterios de clasificación de artritis reumatoide del ACR/EULAR (1987 y/o 2010) atendidos en el servicio de reumatología del CMN 20 de noviembre durante el periodo del 1º enero 2010 a 31 diciembre de 2014.
- Pacientes que estuvieran en terapia biológica con Rituximab durante el periodo del estudio
- Ambos sexos
- Edad mayor a 16 años

Criterios de exclusión

- Edad igual o menor de 16 años

Criterios de eliminación

- Pacientes fallecidos durante el periodo del estudio
- Pacientes que hayan abandonado el seguimiento en la consulta externa en el periodo del estudio

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA

EDAD

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

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

Tipo de variable: cuantitativa continua

Nivel de medición: años

GÉNERO

Definición conceptual: conjunto de características que diferencian al ser humano en masculino y femenino

Definición operacional: indicar género del paciente estudiado masculino o femenino

Tipo de variable: cualitativa nominal
Nivel de medición: Femenino o masculino

ARTRITIS REUMATOIDE

Definición conceptual: Enfermedad autoinmune sistémica de evolución crónica que afecta primordialmente a las articulaciones diartrodiales potencialmente invalidante.

Definición operacional: Conocer a los pacientes que presentes criterios clínicos y paraclínicos para integrar el diagnostico de artritis reumatoide.

Valor de medición: positivo o negativo

Tipo de variable: cualitativa dicotómica.

DAS 28

Definición conceptual: Índice Compuesto de Actividad de la enfermedad

Definición operacional; es un índice que mide la actividad de la AR,

Nivel de medición: menor de 2.6 remisión de la enfermedad, 2.6 a 3.2 enfermedad con actividad baja, mayor a 3.2 actividad moderada, mayor de 5.4 actividad elevada.

Tipo de variable: variable cualitativa ordinal no numérica

CDAI

Definición conceptual: CDAI Índice clínico de la actividad de la enfermedad

Definición operacional: se mide en puntos para valorar la actividad clínica de la enfermedad,

Nivel de medición: >22 para actividad severa, ≤22 moderada y ≤10 baja.

Tipo de variable: variable cualitativa ordinal no numérica

FACTOR REUMATOIDE

Definición conceptual: es un auto anticuerpo del tipo IgM producido contra la porción Fc de la inmunoglobulina G.

Definición operacional: Característica epidemiológica para valorar la eficacia del rituximab en relación a su presencia o ausencia.

Nivel de medición: positivo o negativo

Tipo de variable: variable cualitativa dicotómica

ANTI CCP

Definición conceptual: son una clase de auto anticuerpos dirigidos contra una o más proteínas del individuo.

Definición operacional: característica epidemiológica relacionada con la mejor respuesta al tratamiento con rituximab en los pacientes positivos.

Valores de medición: positivo o negativo

Tipo de variable: variable cualitativa dicotómica.

FÁRMACO BIOLÓGICO MODIFICADOR DE LA ENFERMEDAD

Definición conceptual: Fármacos biológicos modificadores de la enfermedad utilizados en el tratamiento de la artritis reumatoide

Definición operacional: característica epidemiológica en relación a qué fármacos biológicos ha utilizado el paciente, para saber si el rituximab se emplea como terapia de 1ª o de 2ª línea.

Valor de medición: positivo o negativo

Tipo de variable: cualitativa dicotómica

RITUXIMAB

Definición conceptual: anticuerpo monoclonal quimérico dirigido frente a la molécula CD20

Definición operacional: conocer el número de dosis empleada en pacientes con artritis reumatoide durante el período de estudio.

Valor de medición: positivo o negativo.

Tipo de Variable: Variable Independiente

EFICACIA

Definición conceptual: es la capacidad de alcanzar el efecto que se desea tras la realización de una acción.

Definición operacional: conocer el resultado alcanzado posterior a la administración de rituximab.

Tipo de variable: variable cuantitativa continua

Nivel de medición: Se considera eficaz sin existe remisión de la enfermedad (DAS 28 de < de 2.6 o CDAI >= a 2. 8) o actividad baja de la enfermedad (DAS28 < o = a 3.2 o CDAI< o = 10)

SEGURIDAD

Definición conceptual: ausencia de riesgo.

Definición Operacional: incidencia de reacciones relacionadas a la administración de rituximab

Tipo de variable: cuantitativa discreta.

Nivel de medición: número de reacciones adversas relacionadas con la administración de rituximab

SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO

Definición conceptual: detención temporal de un proceso.

Definición operativa: conocer las causas por las cuales se suspende un tratamiento

Tipo de variable: cualitativa dicotómica

Nivel de medición: presente o ausente.

INFECCION

Definición conceptual: Término clínico que se refiere a la colonización de un organismo por parte de especies exteriores.

Definición operacional: Determinar la frecuencia y gravedad de infecciones en los pacientes que recibieron tratamiento con rituximab

Tipo de variable: cuantitativa discreta y cualitativa ordinal

Nivel de medición: porcentaje, y seria y no seria.

INFECCION OPORTUNISTA

Definición conceptual enfermedad causada por un patógeno que habitualmente no afecta a las personas con un sistema inmunológico sano.

Definición operacional: Determinar la frecuencia de infecciones oportunistas en los pacientes que recibieron tratamiento con rituximab

Tipo de variable: cuantitativa discreta

Nivel de medición: porcentaje.

INFECCION SERIA

Definición conceptual: aquella que requiere hospitalización, empleo de antibióticos intravenosos o que desencadena la muerte.

Definición operacional: determinar la frecuencia de infecciones serias en los pacientes tratados con rituximab

Tipo de variable: Variable cualitativa ordinal.

Nivel de medición: seria y no seria.

NEOPLASIA

Definición conceptual: tipo de formación patológica de tejido cuyos componentes sustituirán a los tejidos normales.

Definición operacional: Determinar el porcentaje de neoplasias en los pacientes que recibieron tratamiento con rituximab

Tipo de variable: Cuantitativa continua

Nivel de medición: se expresa en porcentaje

INFLAMACION

Definición Conceptual: Reacción defensiva local integrada por alteración, exudación y proliferación.

Definición operacional: valorar el número de articulaciones inflamadas

Tipo de variable: cuantitativa discreta

Nivel de medición: 0 – 28

DOLOR

Definición Conceptual: Experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a un daño real o potencial del tejido.

Definición operacional: valorar el número de articulaciones con dolor.

Tipo de variable: Variable cuantitativa discreta

Nivel de medición: 0-28

EVA

Definición Conceptual: Escala visual analógica del dolor.

Definición operacional: nos permite valorar el dolor en una escala visual del 1 al 10 en cuyos extremos se encuentran las expresiones extremas del dolor.

Tipo de variable: variable cuantitativa discreta

Nivel de medición: 1-10

PCR

Definición Conceptual: proteína producida a nivel hepático cuyo aumento se encuentra asociado a un proceso inflamatorio.

Definición operacional: Marcador proteico que indica la presencia de inflamación.

Tipo de variable: cuantitativa continua

Nivel de medición: mayor de 3 es indicativo de proceso inflamatorio.

VSG

Definición Conceptual: prueba diagnóstica de laboratorio que mide la velocidad con la que se sedimentan los eritrocitos.

Definición operacional: Prueba de laboratorio que al estar aumentada se asocia con proceso inflamatorio.

Tipo de variable: cuantitativa continúa.

Nivel de medición: se considera anormal cuando se encuentra por arriba de 10 y mayor de 20 es indicativo de proceso inflamatorio.

DEFINICION DEL PLAN Y PROCESAMIENTO DE LA INFORMACION

Tipo de estudio: observacional, retrospectivo, longitudinal, analítico.

Análisis Estadístico

Estadística descriptiva: Las variables cualitativas como valores absolutos, frecuencias y porcentajes.

Las variables cuantitativas se expresaron como medias, promedios y desviación estándar.

Estadística inferencial:

Se utilizaron análisis Chi cuadrada y regresión logística.

Los valores de las variables se concentrarán y analizarán en hoja de cálculo con el programa estadístico SPSS 21.

CONSIDERACIONES ETICAS

Principios éticos internacionales para la investigación en ciencias de la salud y de acuerdo a la declaración de Helsinki, código de Núremberg y declaración de Ginebra.

El presente estudio se considera como una investigación sin riesgo de acuerdo a lo mencionado en el artículo 17 (Fracción III) de la LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACION PARA LA SALUD.

ARTÍCULO 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías.

I.- Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

RESULTADOS

En el estudio se incluyeron 60 pacientes, de los cuales 96% fueron mujeres, con una media de edad de 60 años. La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 40 años. La media del tiempo de evolución de la enfermedad fue de 20 años. (GRAFICA 1 Y TABLA 1).

El 90% tuvieron factor reumatoide positivo y de total de pacientes a quienes se les realizó la medición de los anticuerpos anti-CCP (17 casos), el 70% fueron positivos. (GRAFICA 2 Y 3).

El FARME sintético más utilizado en combinación con Rituximab fue Metotrexato en 25% de los casos, seguido por Leflunomida en 21.6% y en tercer lugar se encuentra el uso combinado de 3 FARME (Metotrexato+Leflunomida+Sulfasalazina) en el 20%. (GRAFICA 4).

Del total de la población estudiada, el 50% recibió Rituximab como terapia biológica de primera línea, 38.3% de segunda línea y 11.6% de tercera línea. (GRAFICA 5).

La respuesta sostenida para cada paciente -considerando sostenido que se hayan mantenido con baja actividad o en remisión a lo largo de las infusiones- se observó en 90% de los pacientes medida por DAS- 28 y en 91% medida por CDAI. (TABLA 2).

Se demostró que existe correlación entre FR positivo con la respuesta sostenida por DAS-28, determinado por el método de X^2 . (TABLA 3 Y 4).

El valor de OR (razón de momios) para establecer la relación entre el FR positivo y la respuesta sostenida por DAS-28 fue de 6.2 (IC 0.86 - 45). (TABLA 5).

Se demostró que existe correlación entre FR positivo con la respuesta sostenida por CDAI, determinado por el método de X^2 . (TABLA 6 Y 7).

Se encontró que los pacientes que recibieron Rituximab en combinación con 2 FARME, presentaron el mayor porcentaje de respuesta sostenida por DAS-28 (90%), en comparación de quienes solo recibieron combinación con 1 FARME o 3 FARME (TABLA 8).

Se encontró que los pacientes que recibieron Rituximab en combinación con 3 FARME, presentaron el porcentaje de respuesta sostenida mayor por CDAI (95%), que quienes solo recibieron combinación con 1 FARME o 2 FARME (TABLA 9).

Los pacientes que recibieron Rituximab como biológico de 2ª línea tuvieron porcentaje mas alto de respuesta sostenida medida por DAS-28 (91%) (TABLA 10).

Los pacientes que recibieron tratamiento con Rituximab como 3ª línea tuvieron porcentaje mas alto de respuesta sostenida meda por CDAI (100%), como muestra la TABLA 11.

El análisis de regresión logística no encontró asociación entre quienes tuvieron una respuesta sostenida medida por DAS- 28 ni por CDAI el uso de Rituximab como tratamiento de primera, segunda o tercera línea. (TABLA 12 Y 13).

Solamente 1 paciente presentó infección por oportunista (lo cual ocurrió tras la 4ª infusión) y se trató de candidosis faríngea. El 26.6 % de pacientes presentaron infección no sería durante el período de estudio, de la totalidad de estas el 62% correspondió a infecciones de vías urinarias y el 38% a infecciones de vías áreas superiores (TABLA 14).

El 15% de los pacientes presentaron reacciones adversas, las cuales ocurrieron durante la infusión y consistieron en: prurito, rash, hipotensión, hipotermia, mareo y ansiedad. Ningún paciente requirió suspensión del tratamiento por reacción adversa al mismo (TABLA 14). Siendo mas frecuente en la 3ª y 4ª infusión.

Ningún paciente desarrollo neoplasias no sólidas (linfoma, leucemia) y sólidas (melanoma y no melanoma) durante el período de estudio (TABLA 14).

GRAFICAS Y TABLAS

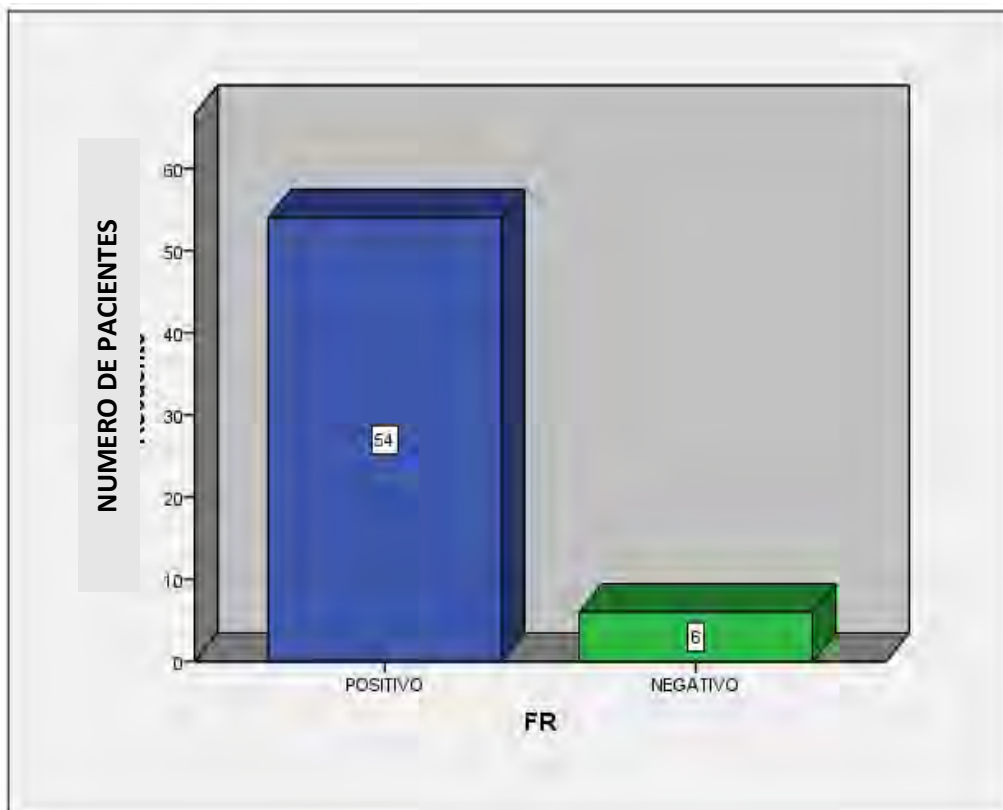
GRAFICA 1

DISTRIBUCION POR GENERO



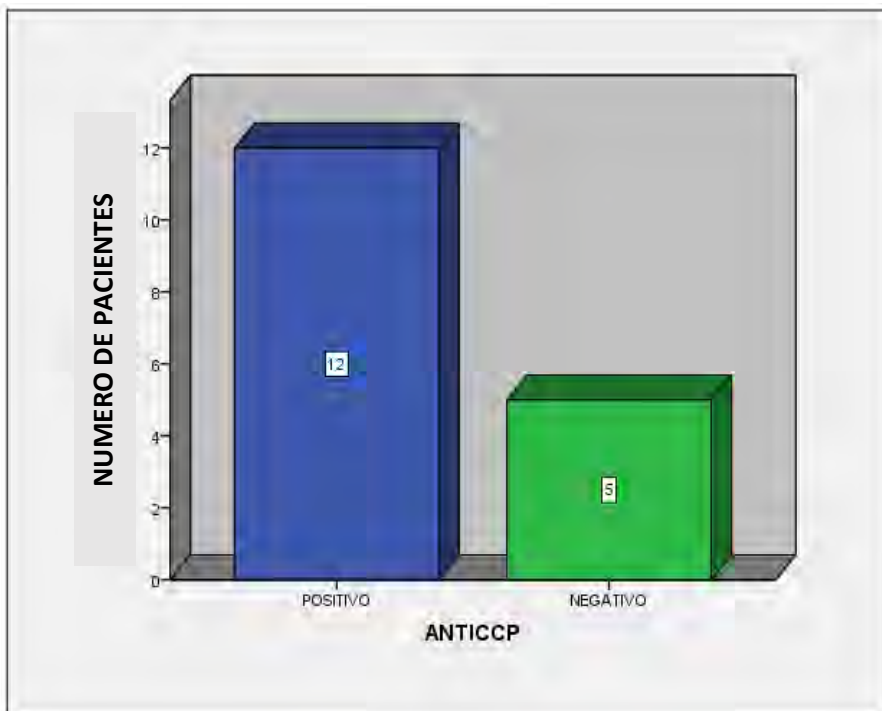
GRAFICA 2

MEDICION DE FACTOR REUMATOIDE



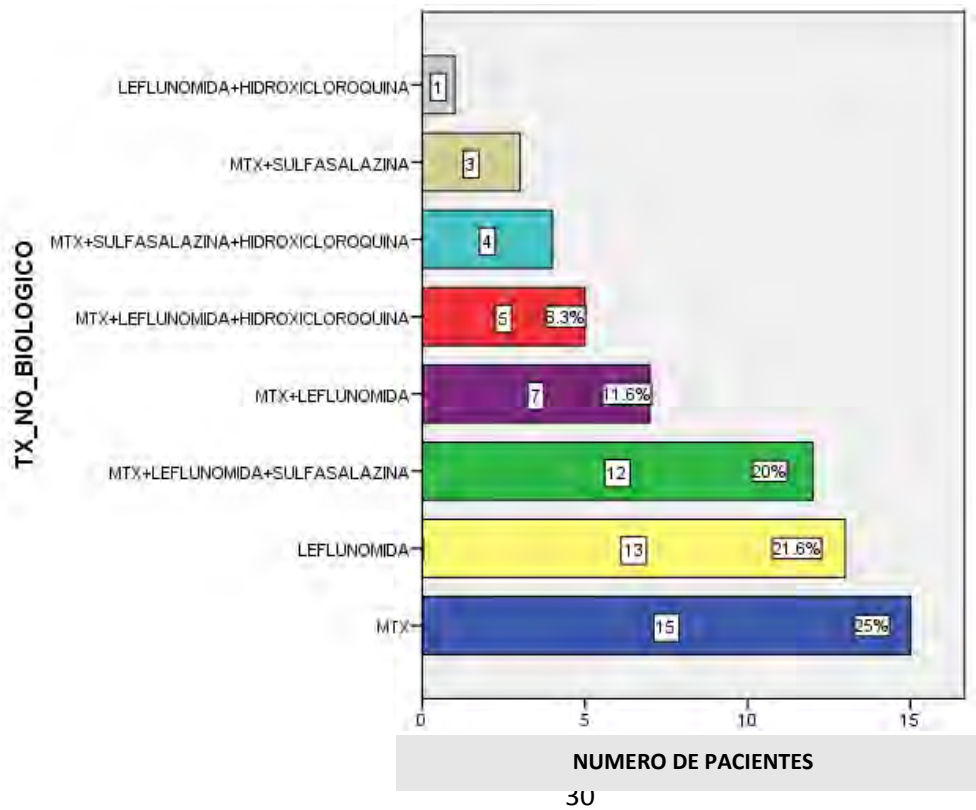
GRAFICA 3

MEDICION DE ANTI-CCP



GRAFICA 4

TERAPIA FARMACASOCIADA A RITUXIMAB



GRAFICA 5

RITUXIMAB COMO TERAPIA DE 1ª, 2ª Y 3ª LINEA

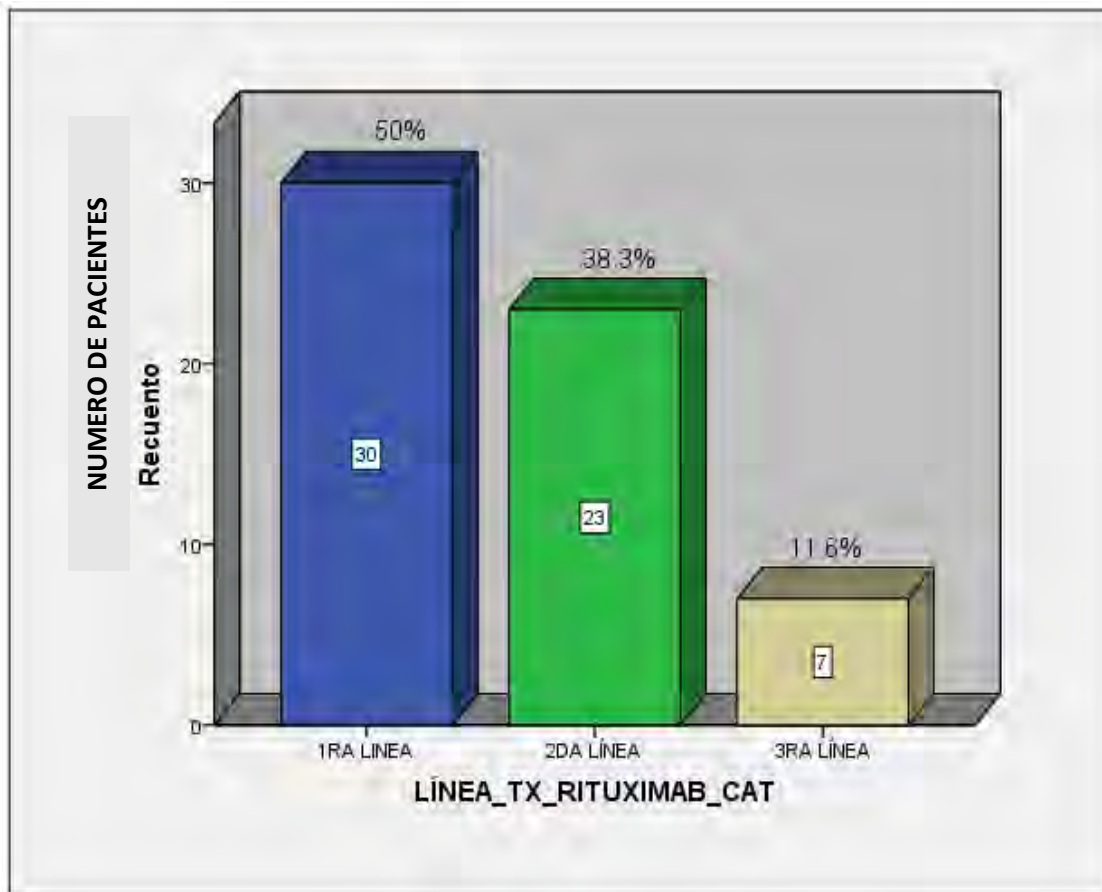


TABLA 1

EDAD MEDIA AL DIAGNOSTICO Y TIEMPO DE EVOLUCION

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
edad	60	33	84	60.48	10.296
edad_al_diagnostico	60	17	64	40.35	12.059
tiempo_de_evolution	60	2	48	20.18	9.845
N válido (según lista)	60				

TABLA 2

RESPUESTA TRAS CADA INFUSION Y RESPUESTA SOSTENIDA

	RESPUESTA A 12 SEM 1RA	RESPUESTA A 12 SEM 2DA	RESPUESTA A 12 SEM 3RA	RESPUESTA A 12 SEM 4TA	RESPUESTA A 12 SEM 5TA	RESPUESTA SOSTENIDA
DAS-28	90%	100%	100%	100%	100%	90%
CDAI	91.67%	100%	100%	100%	100%	91.67%

TABLA 3

RESPUESTA SOSTENIDA (DAS-28) DE ACUERDO AL FACTOR REUMATOIDE

		RESPUESTA_DAS28_SOSTENIDA		Total
		PRESENTE	AUSENTE	
FR	POSITIVO	50	4	54
	NEGATIVO	4	2	6
Total		54	6	60

TABLA 4

CORRELACIÓN ENTRE FR POSITIVO CON LA RESPUESTA SOSTENIDA POR DAS-28 (MÉTODO DE χ^2).

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4.033 ^a	1	→ .045		
Corrección por continuidad ^b	1.667	1	.197		
Razón de verosimilitudes	2.854	1	.091		
Estadístico exacto de Fisher				.105	.105
Asociación lineal por lineal	3.966	1	.046		
N de casos válidos	60				

TABLA 5

FR POSITIVO FUE UN FACTOR DE RIESGO CON OR DE 6.2 (95% IC 0.86-45.2) PARA UNA RESPUESTA SOSTENIDA.

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para FR (POSITIVO / NEGATIVO)	6.250 ←	.863	45.243
Para la cohorte BUENA_RESPUESTA_DAS28 _SOSTENIDA = PRESENTE	1.389	.785	2.458
Para la cohorte BUENA_RESPUESTA_DAS28 _SOSTENIDA = AUSENTE	.222	.051	.969
N de casos válidos	60		

TABLA 6

RESPUESTA SOSTENIDA (CDAI) ASOCIADA A FACTOR REUMATOIDE.

		RESPUESTA_CDAI_SOSTENIDA		Total
		PRESENTE	AUSENTE	
FR	POSITIVO	50	4	54
	NEGATIVO	5	1	6
Total		55	5	60

TABLA 7

CORRELACIÓN ENTRE FR POSITIVO CON LA RESPUESTA SOSTENIDA POR CDAI (MÉTODO DE χ^2)


	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.606 ^a	1	.436		
Corrección por continuidad ^b	.000	1	 1.000		
Razón de verosimilitudes	.496	1	.481		
Estadístico exacto de Fisher				.421	.421
Asociación lineal por lineal	.596	1	.440		
N de casos válidos	60				

TABLA 8

RESPUESTA DAS-28 SOSTENIDA ASOCIADA A COMBINACION DE FARMES SINTETICOS

			RESPUESTA_DAS28_SOSTENIDA		Total
			PRESENTE	AUSENTE	
FÁRMACOS	RITUXIMAB + 1 FARME (MTX o Leflunomida)	Recuento	25	3	28
		%	89.3%	10.7%	100.0%
	RITUXIMAB + 2 FARME (MTX + Leflunomida o MTX + Sulfasalazina o Leflunomida + Hidroxicloroquina)	Recuento	10	1	11
	%	90.9%	9.1%	100.0%	
	RITUXIMAB + 3 FARME (MTX + Leflunomida + Sulfasalazina o MTX + Leflunomida + Hidroxicloroquina o MTX + Sulfasalazina + Hidroxicloroquina)	Recuento	19	2	21
	%	90.5%	9.5%	100.0%	
Total		Recuento	54	6	60
		%	90.0%	10.0%	100.0%

TABLA 9

RESPUESTA CDAI SOSTENIDA ASOCIADA ACOMBINACION DE FARMES SINTETICOS

			RESPUESTA_CDAI_SOSTENIDA		Total
			PRESENTE	AUSENTE	
FÁRMACOS	RITUXIMAB + 1 FARME (MTX o Leflunomida)	Recuento	26	2	28
		%	92.9%	7.1%	100%
	RITUXIMAB + 2 FARME (MTX + Leflunomida o MTX + Sulfasalazina o Leflunomida + Hidroxicloroquina)	Recuento	9	2	11
	%	81.8%	18.2%	100%	
	RITUXIMAB + 3 FARME (MTX + Leflunomida + Sulfasalazina o MTX + Leflunomida + Hidroxicloroquina o MTX + Sulfasalazina + Hidroxicloroquina)	Recuento	20	1	21
	%	95.2%	4.8%	100%	
Total		Recuento	55	5	60
		%	91.7%	8.3%	100%

TABLA 10

RESPUESTA DAS-28 SOSTENIDA COMO TERAPIA BIOLÓGICA DE 1ª, 2ª Y 3ª LINEA

			RESPUESTA_DAS28_SOSTENIDA		Total
			PRESENTE	AUSENTE	
LÍNEA_TX_RITUXIMAB _CAT	1RA LÍNEA	Recuento	27	3	30
		%	90.0%	10.0%	100.0%
	2DA LÍNEA	Recuento	21	2	23
		%	91.3%	8.7%	100.0%
	3RA LÍNEA	Recuento	6	1	7
		%	85.7%	14.3%	100.0%
Total	Recuento	54	6	60	
	%	90.0%	10.0%	100.0%	

TABLA 11

RESPUESTA CDAI SOSTENIDA COMO TERAPIA BIOLÓGICA DE 1ª, 2ª Y 3ª LINEA

			RESPUESTA_CDAI_SOSTENIDA		Total
			PRESENTE	AUSENTE	
LÍNEA_TX_RITUXIMAB_ CAT	1RA LÍNEA	Recuento	26	4	30
		%	86.7%	13.3%	100%
	2DA LÍNEA	Recuento	22	1	23
		%	95.7%	4.3%	100%
	3RA LÍNEA	Recuento	7	0	7
		%	100.0%	0.0%	100%
Total	Recuento	55	5	60	
	%	91.7%	8.3%	100%	

TABLA 12

ANALISIS DE REGRESION LOGISTICA: NO ASOCIACION ENTRE RESPUESTA SOSTENIDA DAS-28 COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA, SEGUNDA O TERCERA LÍNEA

	B	E.T.	Wald	gl	p	OR	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 ^a RITUXIMAB 3RA LÍNEA			.183	2	.912			
RITUXIMAB 1RA LÍNEA	.405	1.240	.107	1	→.744	1.500	.132	17.037
RITUXIMAB 2DA LÍNEA	.560	1.309	.183	1	→.669	1.750	.134	22.778
Constante	1.792	1.080	2.752	1	→.097	6.000		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: LÍNEA_TX_RITUXIMAB_CAT.

TABLA 13

ANALISIS DE REGRESION LOGISTICA: NO ASOCIACION ENTRE RESPUESTA SOSTENIDA CDAI COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA, SEGUNDA O TERCERA LÍNEA

	B	E.T.	Wald	gl	p	OR	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 ^a RITUXIMAB 3RA LÍNEA			1.114	2	.573			
RITUXIMAB 1RA LÍNEA	-19.331	15191.510	.000	1	→.999	.000	.000	.
RITUXIMAB 2DA LÍNEA	-18.112	15191.510	.000	1	→.999	.000	.000	.
Constante	21.203	15191.510	.000	1	→.999	1615474354		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: LÍNEA_TX_RITUXIMAB_CAT.

TABLA 14

INFECCIONES, REACCIONES ADVERSAS Y NEOPLASIAS EN CADA APLICACIÓN

	PRIMERA	SEGUNDA	TERCERA	CUARTA	QUINTA
% DE INFECCIÓN POR OPORTUNISTAS *	0%	0%	0%	1.67%	0%
% DE INFECCIÓN NO SERIA **	6.67%	5%	6.67%	5%	3.33%
% DE INFECCIÓN SERIA	0%	0%	0%	0%	0%
% DE REACCIONES ADVERSAS***	3.33%	1.67%	5%	3.33%	1.67%
% DE NEOPLASIAS	0%	0%	0%	0%	0%

*El caso que se presentó fue candidosis oral.

** De las infecciones no serias presentadas 62 % fueron infección de vías urinarias y 38% fueron infección de vías aéreas.

***Las reacciones adversas presentadas fueron todas durante la infusión y consistieron en: prurito, rash, hipotensión, hipotermia, mareo y ansiedad.

DISCUSION

El presente estudio se desarrolló con el objetivo de establecer la eficacia y seguridad del tratamiento con Rituximab en pacientes con artritis reumatoide.

La mayoría de los pacientes estudiados fueron del sexo femenino, llegando a ser de mayor proporción a lo reportado en la literatura (mujeres: hombres 3:1), en nuestro centro siendo 9.6:1, probablemente por tratarse de un hospital de concentración con recepción de pacientes ya diagnosticados de diferentes centros del país.

La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 40 años, lo cual es esperado de acuerdo a la literatura, ya que el 80% de los pacientes inician con el padecimiento entre los 35 y 50 años.

La media del tiempo de evolución de la enfermedad de 20 años, siendo lo reportado con mayor frecuencia en la literatura de 12.5 años de evolución, esto probablemente a que se existe un retraso en el diagnóstico de su padecimiento y a que se dispone de FARME sintéticos y otras terapias biológicas.

El FARME sintético más utilizado en combinación con Rituximab fue Metotrexato en 25% de los casos, lo cual se espera tomando en cuenta lo estudiado al respecto, ya que se considera este FARME sintético como standard de oro en tratamiento de la artritis reumatoide, pero sobre todo porque se ha observado mejor respuesta de Rituximab en combinación con Metotrexato que como monoterapia.

Específicamente encontramos mayor respuesta sostenida (90%) DAS-28 en pacientes que recibieron 2 FARME, así como mayor respuesta sostenida (95%) por CDAI en quienes recibieron combinación de 3 FARME, lo cual nos habla igualmente de mejor repuesta de Rituximab en terapia combinada.

Se demostró que existe correlación entre FR positivo con la respuesta sostenida por DAS-28, determinado por el método de X^2 , con valor de OR de 6.2 (IC 0.86 - 45), este valor indica que es 6.2 veces más probable obtener buena respuesta sostenida en pacientes con FR positivo en comparación con los pacientes con FR negativo. Es importante señalar que los intervalos de confianza del valor de OR incluyen la unidad, recordemos que entre los factores independientes para una buena respuesta se encuentra la positividad para FR. La correlación entre FR positivo con la respuesta sostenida por CDAI determinado por el método de X^2 , también se demostró, pero con OR con IC que no implica significancia estadística.

De los pacientes estudiados, el 50% recibió Rituximab como terapia biológica de primera línea, 38.3% de segunda línea y 11.6% de tercera línea. Haciendo un análisis de que tan bien respondieron los pacientes al usar Rituximab como biológico de 1ª, 2ª y 3ª línea podemos asegurar que no hubo alguna diferencia significativa (porcentajes) lo que indica que este tratamiento es igual de eficaz sin importar la medicación previa.

El 15% de los pacientes de nuestro estudio presentaron reacciones adversas durante la infusión consistieron en: prurito, rash, hipotensión, hipotermia, mareo y ansiedad, este porcentaje es menor al reportado en la literatura con 30-35% de reacciones a la infusión, principalmente tras la

primera de ellas, al contrario de lo que ocurrió en nuestro estudio, en que se presentaron tras la 3ª y 4ª infusión con mayor frecuencia.

El evento adverso más frecuente descrito en la literatura son las infecciones (43.40%), observándose un incremento en el riesgo (RR 2,05; IC del 95%, 1,5-2,7; $p < 0,0001$), encontrándose que aproximadamente el 1% de los pacientes interrumpe el tratamiento debido a alguna. Si bien existen reportes hasta por 3 años de seguimiento en que Rituximab parece ser menor asociado que otros biológicos como los inhibidores del TNF alfa. Se considera que hasta un tercio de los pacientes (30.1%) presentará un episodio de infección; y predominan las infecciones respiratorias, urinarias y cutáneas. El tratamiento con biológicos aumenta 1.73 veces el riesgo de un primer episodio de infección y 2.56 veces el riesgo de infección seria. Hasta el momento no ha habido diferencias significativas en las tasa de infección con el uso de Rituximab, reinfecciones o infecciones oportunistas. En nuestro estudio el 26.6 % de pacientes presentaron infección no seria, de la totalidad de estas el 62% correspondió a infecciones de vías urinarias y el 38% a infecciones de vías áreas superiores y solamente 1 paciente presentó infección por oportunista (lo cual ocurrió tras la 4ª infusión) y se trató de candidosis faríngea.

Ningún paciente desarrollo neoplasias no sólidas (linfoma, leucemia) y sólidas (melanoma y no melanoma) durante el período de estudio, lo cual esta en relación a lo estudiado acerca de este fármaco, ya que aunque se considera que la terapia biológica puede aumentar el riesgo de neoplasias malignas, en base a la experiencia existente con Rituximab en pacientes con artritis reumatoide, no existen datos hasta el momento que sugieran aumento en el riesgo de dichas neoplasias,

En México no se cuenta con otros estudios que valoren eficacia y seguridad sostenida de Rituximab hasta ahora, por lo que a manera de perspectiva se planea realizar nuevo estudio con mayor tamaño de muestra, multicéntrico e idealmente comparativo, es decir, utilizando grupo control para poder realizar adecuadamente el contraste de las variables de desenlace clínicas y bioquímicas mas importante en el contexto de pacientes con artritis reumatoide.

CONCLUSIONES

1.1 Características epidemiológicas: El estudio incluyó 60 pacientes, 96% mujeres, la media de edad fue de 60 años. La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 40 años. La media del tiempo de evolución de la enfermedad de 20.18 ± 9.8 años. El 90% tuvieron factor reumatoide positivo y de total de pacientes a quienes se les realizó la medición de los anticuerpos anti-CCP (17 casos), el 70% fueron positivos.

1.2 Conocer el grado de actividad medido por das 28 o CDAI a las 12 semanas posteriores a cada ciclo de tratamiento y respuesta sostenida: Se observó buena respuesta en el 90% de los casos a las 12 semanas de la primera aplicación del Rituximab evaluado por la escala DAS-28 y en el 91.67% de los casos evaluado por la escala CDAI. De la segunda a la quinta evaluación se encontró buena respuesta en el 100% de los casos tanto por DAS-28 y CDAI.

1.3 Porcentaje de falla a la terapia con Rituximab: Se observó falla a terapia con Rituximab en el 10% de los casos a las 12 semanas de la primera aplicación del Rituximab evaluado por la escala DAS-28 y en el 8.33% de los casos evaluado por la escala CDAI. De la segunda a la quinta no se encontró falla a la terapia (0%) por DAS-28 y CDAI.

1.4 Comprobar si los pacientes factor reumatoide positivo tuvieron mejor respuesta clínica, comparados con los que el factor reumatoide fue negativo: SI, el 90% tuvieron factor reumatoide positivo y se demostró que existe correlación entre FR positivo con la respuesta sostenida por DAS-28 y CDAI, determinados por el método de X^2 . Se encontró asociación estadísticamente significativa ($p = .045$) entre el Factor reumatoide positivo y la buena respuesta sostenida evaluada por DAS-28. El FR positivo fue un factor de riesgo con una OR de 6.2 (95% IC 0.86 , 45.2) para el desarrollo de buena respuesta sostenida. No se encontró asociación estadísticamente significativa ($p = .436$) entre el Factor reumatoide positivo y la buena respuesta sostenida evaluada por CDAI.

1.5 Determinar si los pacientes anti CCP positivos tuvieron mejor respuesta clínica, comparados con los que el anti CCP fue negativo:

Del total de pacientes a quienes se les realizó la medición de los anticuerpos anti-CCP (17), el 70% fueron positivos. No se encontró asociación estadísticamente significativa ($p = .119$) entre los anticcp positivos y la buena respuesta sostenida evaluada por DAS-28. No se encontró asociación estadísticamente significativa ($p = .870$) entre los anticcp positivos y la buena respuesta sostenida evaluada por CDAI; sin embargo, el pequeño número de pacientes que contaban con este dato nos provee gran cesgo estadístico.

1.6 Porcentaje de pacientes reciben Rituximab como monoterapia: El FARME sintético más utilizado en combinación con Rituximab fue Metotrexato en 25% de los casos, seguido por Leflunomida en 21.6% y en tercer lugar se encuentra el uso combinado de 3 FARME (Metotrexato+Leflunomida+Sulfasalazina) en el 20%, el resto con mayor número de FARME, por lo que 0% de los pacientes se encontraban como monoterapia con Rituximab.

1.7 Porcentaje de pacientes que reciben Rituximab como biológico de primera línea o de segunda línea:

El 50% recibió Rituximab como terapia biológica de primera línea, 38.3% de segunda línea y 11.6% de tercera línea.

2.1 Causas por las que se discontinuó tratamiento con Rituximab: Ningún paciente requirió suspensión del tratamiento por reacción adversa al mismo ni por otro motivo.

2.2 Frecuencia de infecciones serias y/o no serias en pacientes que recibieron terapia con Rituximab: El 26.6 % de pacientes presentaron infección no seria durante el período de estudio, de la totalidad de estas el 62% correspondió a infecciones de vías urinarias y el 38% a infecciones de vías áreas superiores. Ningún paciente presentó infección seria (0%).

2.3 Frecuencia de infecciones por oportunistas en pacientes que recibieron terapia con Rituximab: 1 paciente presentó infección por oportunista, es decir 1.6%, lo cual ocurrió tras la 4ª infusión y se trató de candidosis faríngea.

2.4 Porcentaje de neoplasias en pacientes con AR que recibieron Rituximab: 0% de presentación de neoplasias. Ningún paciente desarrollo neoplasias no sólidas (linfoma, leucemia) y sólidas (melanoma y no melanoma).

2.5 Saber si los pacientes presentaron reacciones adversas al Rituximab: Si presentaron reacciones adversas, además de las infecciones ya comentadas en puntos anteriores, el 15% de los pacientes presentaron reacciones adversas, las cuales ocurrieron durante la infusión y consistieron en: prurito, rash, hipotensión, hipotermia, mareo y ansiedad. Siendo mas frecuente en la 3ª y 4ª infusión.

ANEXOS

ANEXO 1

DATOS EPIDEMIOLOGICOS
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN: “EFICACIA Y SEGURIDAD DE RITUXIMAB EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE DEL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA DEL CMN 20 DE NOVIEMBRE EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE EL 1º ENERO DE 2010 AL 31 DE DICIEMBRE DE 2014.”.

No. Caso: _____

Nombre: _____

VARIABLES	INFORMACION OBTENIDA
EDAD	
GENERO	
FACTOR REUMATOIDE	
ANTI CCP	
EDAD AL DIAGNOSTICO	
TIEMPO DE EVOLUCION	
TRATAMIENTO FARME NO BIOLOGICO EMPLEADO	
1ª O 2ª LINEA DE TRATAMIENTO BIOLOGICO	

ANEXO 2
SEGUIMIENTO

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN: EFICACIA Y SEGURIDAD DE RITUXIMAB EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE DEL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA DEL CMN 20 DE NOVIEMBRE EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE EL 1º ENERO DE 2010 AL 31 DE DICIEMBRE DE 2014.”.

No.

Caso: _____

Nombre: _____

	PRIMERA INFUSIÓN	SEGUNDA INFUSIÓN	TERCERA INFUSIÓN	CUARTA INFUSIÓN	QUINTA INFUSIÓN
DAS28					
CDAI					
MOTIVO DE SUSPENSIÓN NO RELACIONADO A FALLA					
FALLA A TRATAMIENTO					
INFECCIÓN POR OPORTUNISTAS					
INFECCIÓN NO SERIA					
INFECCIÓN SERIA					
NEOPLASIAS					
REACCIONES ADVERSAS					

ANEXO 3

DAS 28 Y CDAI

INDICE DAS 28.

$$\text{DAS28} = 0,56(\sqrt{\text{NAD28}}) + 0,28(\sqrt{\text{NAT28}}) + 0,70(\ln \text{VSG}) + 0,014 (\text{EGP})$$

En la cual el DAS28 es igual a 0,56 por la raíz cuadrada del número de articulaciones dolorosas del recuento de 28 articulaciones más 0,28 por la raíz cuadrada del número de articulaciones tumefactas del recuento de 28 articulaciones más 0,70 por el logaritmo neperiano de la velocidad de sedimentación más 0,014 por la valoración global del paciente.

INDICE CDAI.

$$\text{CDAI} = \text{AD} + \text{AI} + \text{EVA PAC (0-10)} + \text{EVA MED (0-10)}$$

En el cual AD es el número de articulaciones dolorosas, AI es el número de articulaciones inflamadas, EVA PAC es la Escala Visual Análoga del dolor valorada por el paciente de 1 a 10, EVA MED es la Escala Visual Análoga del dolor valorada por el medico de 1-10, dándonos un resultado de >22 para actividad severa, ≤22 moderada y ≤10 leve menor a 2.8 remisión.

BIBLIOGRAFIA

1. Hochberg M, Alan S, Smolen J. Rheumatology Sixth Edition. Editorial Mosby, 2015. 691-711.
2. Gorozy JJ, Inmune aging and rheumatoid arthritis. *Rheum. Dis. Clin North Am.* 2010 36 (2): 297-310.)
3. Fox Da. Cell-Cell interations in rheumatoid arthritis synovium. *Rheum. Dis. Clin North Am.* 2010 36 (2) 311-23.
4. Buch M H, Smolen J S, Betteridge N. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:909–920.
5. Atzeni F, Benucci M, Sallì S. Different effects of biological drugs in rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews* 12 (2013) 575–579.
6. Martín E, Hernández B, García M, et al, el grupo de Expertos en Rituximab. Consenso de uso de rituximab en artritis reumatoide. Un documento con recomendaciones basadas en la evidencia. *Reumatol Clin.* 2011;7(1):30–44.
7. Chiu C. Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis: an update. *Drug Design, Development and Therapy* 2014:8.
8. Actualización de la Guía de Práctica Clínica para el manejo de la Artritis Reumatoide en España.
9. Lal P, Su Z, Holweg C. Inflammation and Autoantibody Markers Identify Rheumatoid Arthritis Patients With Enhanced Clinical Benefit Following Rituximab Treatment. *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 63, No. 12, December 2011, pp 3681–3691.
10. Rosman Z, Shoenfeld Y, Zandman G. Biologic therapy for autoimmune diseases: an update. *BMC Medicine* 2013,11:88.
11. Keystone E, Cohen S, Emery P. Multiple Courses of Rituximab Produce Sustained Clinical and Radiographic Efficacy and Safety in Patients with Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to 1 or More Tumor Necrosis Factor Inhibitors: 5-Year Data from the REFLEX Study. *J Rheumatol* 2012; 39;2238-2246.
12. Hernández B, García M, Ariza R. Rituximab in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review of Efficacy and Safety. *Reumatol Clin.* 2011;7(5):314–322.
13. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento de Artritis Reumatoide del adulto. ISDN: 978-607-7790-77-8. Consejo de Salubridad General. Catálogo maestro de guías de práctica clínica: IMSS-195-08.
14. Wendler J, Burmester G, Sörensen H. Rituximab in patients with rheumatoid arthritis in routine practice (GERINIS): six-year results from a prospective, multicentre, non-interventional study in 2,484 patients. *Arthritis Research & Therapy* 2014,16:R80.

15. Jones J, Shyu I, Newkirk M. A rheumatoid factor paradox: inhibition of rituximab effector function. *Arthritis Research & Therapy* 2013,15: R20.
16. Vega J, Pinto L, Muñoz C. Infecciones en pacientes con artritis reumatoide: medicamentos moduladores de la respuesta biológica versus fármacos modificadores de la enfermedad. Seguimiento a un año. *REV COLOMB REUMATOL*. 2014;21(1):27-34.
17. Kelesidis T, Daikos G, Boumpas D. Does rituximab increase the incidence of infectious complications? A narrative review. *International Journal of Infectious Diseases* 15 (2011) e2–e16.