



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL Y DE SERVICIOS DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO
CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIMEBRE**

**“COMPARACION DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD DE ARTRITIS
REUMATOIDE, ENTRE TRATAMIENTOS CON TERAPIA BIOLÓGICA DEL
CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE.”**

**TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA**

**PRESENTA:
MAURICIO EDUARDO RUBIO SANCHEZ**

**TUTORES:
DRA. FEDRA IRAZOQUE PALAZUELOS
CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE**

**CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE, ISSSTE, CIUDAD DE
MÉXICO, FEBRERO 2017.**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

“COMPARACION DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD DE ARTRITIS REUMATOIDE,
ENTRE TRATAMIENTOS CON TERAPIA BIOLÓGICA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE
NOVIEMBRE”

DRA AURA A ERAZO VALLE SOLIS
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION “CMN 20 DE
NOVIEMBRE”

DRA FEDRA IRAZOQUE PALAZUELOS
JEFA DE SERVICIO DE REUMATOLOGIA “CMN 20 DE NOVIEMBRE”

DRA FEDRA IRAZOQUE PALAZUELOS
ASESOR DE TESIS, JEFA DE SERVICIO DE REUMATOLOGIA “CMN 20 DE
NOVIEMBRE”

DR RUBIO SANCHEZ MAURICIO EDUARDO
RESIDENTE DE REUMATOLOGIA

AGRADECIMIENTOS

A MI MADRE ESPERANZA SANCHEZ CORDERO Y A MI HERMANO DAVID RUBIO SANCHEZ POR EL APOYO DURANTE ESTOS DOS AÑOS PARA QUE ESTO FUERA POSIBLE. GRACIAS

INDICE

Índice	1
Resumen	2
Abstract	3
Introducción	4
Planteamiento del problema	34
Hipótesis	35
Justificación	36
Objetivo General	37
Objetivos Específicos	37
Metodología de la Investigación	38
Resultados	42
Discusión	48
Conclusión	50
Referencias bibliográficas	52

“COMPARACION DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD DE ARTRITIS REUMATOIDE,
ENTRE TRATAMIENTOS CON TERAPIA BIOLOGICA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE
NOVIEMBRE”

Introducción: La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune, sistémica, de evolución crónica, que afecta primordialmente a las articulaciones, siendo potencialmente incapacitante. En la actualidad el uso de FARME es la primera línea de tratamiento de la enfermedad, sin embargo cuando existen factores de mal pronóstico o persistencia de la enfermedad, se tiene que indicar otros tratamientos, como la terapia biológica.

Objetivo: Determinar la respuesta al tratamiento con (Rituximab, Tocilizumab, Infliximab, Adalimumab y Etanercept), en pacientes con Artritis Reumatoide mediante la medición de DAS 28 y CDAI, así como la seguridad de dichos tratamientos en el servicio de Reumatología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Materiales y métodos: Diseño del estudio observacional, comparativo, retrospectivo y transversal, en donde se tomaron 30 pacientes de cada grupo, y se obtuvieron datos de DAS 28 y CDAI, al inicio de la terapia biológica, y cada 6 meses durante 2 años; se tomaron datos de infecciones y eventos adversos asociados al medicamento durante ese periodo de tiempo.

Resultados: se analizaron 151 expedientes de pacientes, de las cuales 143 (94.7%) fueron mujeres y 8 (5.29%) fueron hombres; con una edad media de 55.6 años, una edad media al diagnóstico de 41.6 años. En total se Registraron 198 infecciones no serias, de las cuales 81 fueron IVU, 86 IVRA, Infección de tejidos blandos 8, 4 Herpes Zoster, 12 GEPI, 8 Otras.

El Tocilizumab fue el biológico que más disminuyó la actividad de la AR medida por DAS 28; a los 12 meses esta diferencia fue estadísticamente significativa en comparación con Rituximab (<.001) y adalimumab (<.05). A los 24 meses lo fue con Rituximab e infliximab siendo la p menor a 0.01

El Tocilizumab fue el biológico que más disminuyó la actividad de la AR medida por CDAI, a los 12 meses. Esta diferencia fue estadísticamente significativa en comparación con Rituximab (<.05). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los biológicos a los 24 meses.

Conclusiones: La terapia biológica más eficaz en esta cohorte con respecto a la disminución de la actividad de la enfermedad medida por DAS28 fue Tocilizumab, tanto a los 12 como a los 24 meses. Los biológicos que presentaron mayor número de infecciones fueron: Adalimumab y Tocilizumab; entre todas las más frecuentes son las infecciones de vías respiratorias y las de vías urinarias.

"COMPARISON OF DISEASE ACTIVITY IN RHEUMATOID ARTHRITIS TREATED WITH DIFFERENT BIOLOGICAL DMARD IN CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE"

Introduction: Rheumatoid Arthritis is an autoimmune, systemic disease of chronic evolution, which primarily affects the joints, being potentially incapacitating. At present the use of DMARD is the first line of treatment of the disease, however when there are factors of poor prognosis or persistence of the disease, other treatments, such as biological therapy, must be indicated.

Objective: To determine the response to treatment with Rituximab, Tocilizumab, Infliximab, Adalimumab and Etanercept in patients with Rheumatoid Arthritis by measuring DAS 28 and CDAI, as well as the safety of these treatments in the Rheumatology Service of the Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Materials and methods: Design of the study observational, comparative, retrospective and transverse, with 30 patients in each group of treatment, defining the DAS 28 and CDAI at the beginning of biological therapy, and subsequently every 6 months during 2 years; events such as infections and other adverse effects associated with the drug were registered during that time period.

Results: 151 patient records were analyzed, of which 143 (94.7%) were women and 8 (5.29%) were men; with a mean age of 55.6 years, mean age at diagnosis of 41.6 years. The mean evolution time at the beginning of the first biological therapy was 7.49 years.

In total, 198 non-serious infections were registered, of which 81 were UTI, 86 IVRA, Soft tissue infection 8, 4 Herpes Zoster, 12 GEPI, 8 Other.

Tocilizumab was the biological therapy that lowered the most of the activity of RA measured by DAS 28, both at 12 and at 24 months. At 12 months this difference was statistically significant compared to Rituximab (<.001) and adalimumab (<.05). At 24 months it was with Rituximab and infliximab, with p less than 0.01

Tocilizumab was the biological therapy that decreased the most of the activity of RA measured by CDAI at 12 months. This difference was statistically significant compared to Rituximab (<.05). There were no statistically significant differences between the biological therapies at 24 months.

Conclusions: The most effective biological therapy in this cohort with respect to lowering disease activity measured by DAS28 was Tocilizumab, both at 12 and 24 months. Biological therapy with the highest number of infections was: Adalimumab and Tocilizumab; among all the most frequent are respiratory and urinary tract infections.

INTRODUCCIÓN

MARCO TEORICO

Artritis Reumatoide

La artritis Reumatoide es una enfermedad autoinmune crónica, sistémica, autoinmune de etiología desconocida, se caracteriza por inflamación articular persistente en el tejido sinovial, que genera destrucción del hueso y cartílago con pérdida completa de la estructura articular, afecta principalmente las articulaciones diartroidales de manera por lo general simétrica, conocemos bien sobre las manifestaciones extraarticulares las cuales abarcan una gama amplia de signos y síntomas que afectan a diferentes órganos y aparatos,¹ la enfermedad afecta aproximadamente entre 0.5% a 1.5 % de la población mundial adulta y con aparición de nuevos casos en un rango de 20 a 50 por cada 100 000 habitantes al año, principalmente en mujeres.

En México se cuenta con una prevalencia de 1.6% de pacientes con Artritis Reumatoide de acuerdo a un estudio de 5 regiones del país, en donde se toma en cuenta la ciudad de México con una población total de 8 720 916, y con una prevalencia de 1% de la artritis reumatoide.^{2,3}

Aunque existen zonas geográficas con mayor incidencia de la enfermedad, por lo general la distribución de la enfermedad en términos de ocurrencia y expresión clínica no está bien definida geográficamente lo que seguramente refleja la asociación genética, factores ambientales y determinantes sociodemográficos.

La Artritis Reumatoide está asociada con un incremento en la mortalidad comparado con la población general y la esperanza de vida en pacientes con AR se encuentra disminuida de 3 a 10 años. La principal causa de muerte en pacientes con AR es la enfermedad cardiovascular, enfermedades por malignidad así como por infecciones.⁴

Múltiples genes han sido implicados en la susceptibilidad de Artritis Reumatoide, esta situación se conoce desde más de 30 años, la posibilidad de que un familiar de primera línea comparta el diagnóstico de Artritis Reumatoide es de 2 a 10 veces más que en la población general. Los alelos conocidos que confieren mayor factor de riesgo para la Artritis Reumatoide se encuentran en el complejo principal de histocompatibilidad (CPH). La mayoría pero probablemente no todos de estos riesgos, se asocian con la variación alélica HLA-DRB1 la cual codifica para la cadena β de la molécula MHC-II. La enfermedad asociada a HLA-DRB1 comparte una secuencia y posiciones de aminoácidos entre 70-74 en la tercera región hipervariable de la cadena HLA-DR β , las cuales se denominan epitopes compartidos. El portador de alelos con epitopes compartidos se asocia con la producción de anticuerpos anticitrulinados y peor desenlace de la enfermedad.⁵

Patogénesis de la artritis reumatoide

La artritis reumatoide es mejor considerada un síndrome clínico que abarca varios subconjuntos de enfermedades.⁶ estas diferentes características involucran varias cascadas de inflamación, las cuales todas llevan hacia un camino final en el cual la persistencia de inflamación sinovial y daño articular asociado al cartílago y al hueso están presentes.

Inflamación:

Una cascada de inflamación clave incluye la sobreproducción y sobreexpresión de TNF.⁷ esta vía conduce a inflamación y destrucción articular. La sobreproducción de TNF tiene muchas causas incluyendo interacciones entre linfocitos T y B, fibroblastos similares a la sinovia y macrófagos. Estos procesos llevan a la sobreproducción de citocinas como la interleucina 6, la cual también conduce a inflamación persistente y destrucción articular.

La sobreproducción de otras citocinas proinflamatorias (IL-1) difiere de los procesos de la IL-6 en que su producción es menos marcada, es específica de uno

o más subconjuntos de la enfermedad, como mejor se ha mostrado por los efectos del bloqueo de la interleucina 1 en subformas de artritis idiopática juvenil y enfermedad de Still del adulto.

Células sinoviales y cartílago sinovial

La población de células dominantes en las articulaciones afectadas por artritis reumatoide son las células sinoviales y el cartílago. Las células sinoviales pueden ser divididas en las de tipo fibroblasto y los sinoviocitos tipo macrófago. La sobreproducción de citocinas proinflamatorias se cree que llevan a una predominancia de sinoviocitos tipo macrófago. Los sinoviocitos tipo fibroblasto muestran un comportamiento anormal en la artritis reumatoide. En modelos experimentales la co-implantación de sinoviocitos tipo fibroblasto con el cartílago, conducen a invasión de fibroblastos al cartílago, comportamiento que se correlaciona con destrucción articular.⁸ se ha acumulado información considerable acerca de la destrucción articular y el rol de la activación de los osteoclastos como clave del proceso que conlleva a erosiones. Esta asociación se ha comprobado porque la inhibición específica de la activación de osteoclastos puede disminuir la destrucción articular, la cual aún no está afectada por la inflamación.

No se ha establecido si la artritis inicia como un problema primario en el hueso y subsecuentemente se mueve a la articulación o al revés. Un argumento de que la artritis reumatoide inicia en la articulación es la observación de que los sinoviocitos tipo fibroblasto que muestran un comportamiento inadecuado se pueden diseminar entre las articulaciones sugiriendo como la poliartritis se puede originar.

La regulación de la inflamación depende de los balances entre el número y la fuerza de diferentes tipos celulares. El control de inmunorrespuestas artritogénicas ha sido estudiado en ratones en los cuales el antígeno específico es conocido. La infusión de números bajos de linfocitos T pueden ser protectores.

Autoanticuerpos

El factor reumatoide es el autoanticuerpo clásico en la artritis reumatoide. Los factores reumatoides de clase IgM e IgA son claves en la patogenia, los cuales están dirigidos contra la porción Fc de la IgG. Adicionalmente los ACPA (anticuerpos anti proteínas citrulinadas). Aunque la mayoría, pero no todos los pacientes que tienen anticuerpos anti citrulina, también tienen factor reumatoide; los ACPAs son más sensibles y específicos para el diagnóstico y sirven como factor pronostico como la destrucción articular.⁹ 50-80% de los pacientes con artritis reumatoide tienen factor reumatoide +, ACPA + o ambos. La composición de la respuesta al anticuerpo varia con el tiempo, con especificidad limitada en la artritis reumatoide temprana y con una respuesta madura (en la cual más epitopos son reconocidos y más isotipos son utilizados) en la respuesta tardía. La evidencia de modelos animales y en vivo sugieren que los ACPAs son la base patogénica de la inducción de artritis en los modelos animales y porque las respuestas inmunológicas están presentes en pacientes con ACPAs + de una manera específica contra los citrulinados.¹⁰

Manifestaciones Clínicas:

La artritis Reumatoide es una enfermedad sistémica que se caracteriza por ser una poliartritis Inflamatoria. La inflamación es simétrica con proliferación sinovial además de dolor en múltiples articulaciones particularmente las pequeñas de las manos y pies; además los pacientes pueden presentar rigidez matutina hasta por más de una hora.

También pueden presentar manifestaciones extraarticulares, las cuales pueden ocurrir hasta en un 40% durante el curso de la enfermedad que se consideran factores de mal pronóstico y que requieren un tratamiento más agresivo, dentro de las más frecuentes se encuentran los nódulos reumatoides, ojo seco, fibrosis pulmonar, pericarditis, pleuritis, Epiescleritis, síndrome de Felty, vasculitis cutánea, entre otras.

Criterios de Clasificación

En cuanto a los criterios de clasificación se encuentran los de 1987 de la American College of Rheumatology (ACR) y los actuales del 2010, ACR, European League Against Rheumatology (EULAR); los primeros fueron desarrollados para la clasificación de los pacientes con artritis reumatoide para inclusión en estudios clínicos y no para hacer el diagnóstico de Artritis Reumatoide. Aunque son muy específicos para realizar el diagnóstico, estos criterios tienen muchas limitaciones ya que los conceptos han cambiado desde 1987. Los criterios del 2010 ACR EULAR fueron desarrollados para proveer una herramienta de diagnóstico y clasificación previo al desarrollo de erosiones y persistencia de la sintomatología. Estos criterios son aplicados a pacientes con sinovitis aguda para la cual no existe mejor explicación que la AR; estos incluyen el número y distribución de las articulaciones con sinovitis, la duración de los síntomas, reactantes de fase aguda como velocidad de sedimentación globular (VSG) y Proteína C Reactiva (PCR), Factor Reumatoide y anticuerpos cíclicos citrulinados (anti CCP).

Quizá el concepto más importante en esta época es el reconocer que el pronóstico y el resultado son mejores cuando la terapia con fármacos modificadores de la enfermedad (FARME) son iniciados previos al desarrollo de la enfermedad. EL tratamiento con FARMES previo al inicio de la enfermedad da mejores resultados que cuando se retrasan por varios meses. Está bien establecido que el daño erosivo se puede observar en radiografías en un curso temprano de la AR. La progresión radiográfica ocurre en menor grado en aquellos pacientes que recibieron un tratamiento temprano que en aquellos que se retrasó el tratamiento.¹¹

Tratamiento

El tratamiento de la AR debe iniciar con un fármaco modulador de la enfermedad no biológico, a menos que exista una indicación de inicio con biológico. En

pacientes vírgenes a tratamiento con FARME con AR temprana la ACR 2012 recomienda utilizar un FARME como monoterapia para todos los grados de gravedad en la ausencia de factores de mal pronóstico.

FARMEs sintéticos

Los FARMEs tradicionales o sintéticos, con fármacos inmunosupresores que son utilizados en el tratamiento de la AR para alcanzar una o más metas: inducir la remisión, mantener la remisión, disminuir la frecuencia de reactivaciones, disminuir el uso de glucocorticoides mientras se mantiene el control de la enfermedad. En algunas ocasiones es necesario el combinar dos o más FARMEs sintéticos para alcanzar estas metas, sin embargo siempre hay que tener en cuenta su toxicidad el apego y tolerancia de los pacientes a los mismos.

Metotrexate:

El metotrexate (MTX) se utilizó por primera vez como quimioterapia para pacientes con malignidad hace más de 50 años, actualmente es el FARME estándar de oro para el tratamiento de la AR, por sus dosis bajas, alta eficacia y con un excelente perfil de seguridad.

Por ser un análogo del ácido fólico puede interferir con la habilidad del ácido fólico para servir como un cofactor para una variedad de enzimas esencial para la síntesis de purinas y pirimidinas y la replicación celular.

La dosis de MTX necesaria para suprimir la inflamación es sustancialmente menor que la dosis utilizada para enfermedades linfoproliferativas. La suplementación con ácido fólico previene las toxicidades gastrointestinales y hepáticas, pero no de los efectos terapéuticos las cuales son dependientes de los efectos antiinflamatorios del metotrexate¹². Los poliglutamatos de metotrexate de unen a la AICAR transformilasa, la cual aumenta los niveles de AICAR un inhibidor de la adenosina monofosfato deaminasa y del metabolito de la AICAR ribosidasa, un inhibidor de la adenosine deaminasa. Esta inhibición aumenta los niveles de AMP

y adenosina intracelular así como los niveles de adenosina extracelular la cual se une a receptores de superficie celular.

estos receptores están expresados en linfocitos t, natural killer, monocitos, macrófagos, y neutrófilos, con lo que pueden disminuir la inflamación por muchos mecanismos, incluyendo la supresión de la activación de células t y la citotoxicidad mediada por células, la inhibición de la cascada oxidativa por los neutrófilos y la disminución de los efectos de factor kb¹³.

Eficacia

La eficacia del metotrexate se ha comparado con otros FARMES, demostrando la misma o mayor eficacia, incluyendo azatioprina, sales de oro y otros; el metotrexate fue superior a la leflunomida en mejorar la actividad de la enfermedad posterior a un año de tratamiento y la progresión radiográfica posterior a 2 años de tratamiento.¹⁴

La eficacia de la combinación de metotrexate con otros FARMES sintéticos es variable, la triple terapia con metotrexate hidroxicloroquina y sulfasalazina fue superior a la monoterapia con metotrexate y a la combinación de sulfasalazina hidroxicloroquina¹⁵. Metotrexate mas leflunomida mostro incremento en la eficacia con una respuesta ACR20 de 46.2% con metotrexate/leflunomida vs 19.5 solo con metotrexate¹⁶.

El metotrexate ha sido el comparador en estudios clínicos controlados contra FARMES biológicos; en un estudio de comparación de etanercept con metotrexate, en el cual el metotrexate fue menos efectivo que el etanercept en las primeras 4 semanas de tratamiento pero con una eficacia similar posteriormente; a los 12 meses la respuesta ACR20 fue de 72% con etanercept vs 65% con metotrexate. En el estudio TEMPO la respuesta ACR 20 a la semana 52 se notó en 75% de pacientes con metotrexate y 76% con etanercept, y en 85% con la combinación¹⁷. La comparación de metotrexate con tocilizumab, el biológico alcanzo una mejor

respuesta que con metotrexate con una respuesta ACR 20/50 a la semana 24 de 69.9/44% con tocilizumab y 52.5%/34% con metotrexate¹⁸.

El metotrexate disminuye la progresión radiográfica en AR¹⁹. En los estudios realizados, la comparación de Metotrexate y Etanercept vs MTX en monoterapia, este último mostro no progresión del daño estructural en 59% de los pacientes en monoterapia con metotrexate²⁰; aunque la respuesta al efecto radiográfico no sea tan grande como con los biológicos, el metotrexate puede reducir e inclusive retrasar la progresión radiográfica en algunos pacientes.

Se ha demostrado la disminución de la mortalidad con pacientes con artritis reumatoide tratados con MTX. Se ha asociado al MTX con 18% en la disminución del infarto al miocardio²¹. En una revisión sistemática limitada a artritis reumatoide también sugirió que el MTX fue asociado con una disminución del riesgo cardiovascular²²; probablemente relacionada con los efectos antiinflamatorios observados con el MTX.

Efectos adversos

Los efectos adversos más comunes son anorexia, nausea, vómito y diarrea reportados hasta en 31% de los pacientes. La estomatitis puede ocurrir hasta en un 6% y la alopecia en un 1%. La administración de ácido fólico o ácido folinico puede reducir muchos de estos efectos adversos; las manifestaciones hematológicas se encontraron en un 5% e incluyeron leucopenia, anemia y trombocitopenia²³; los factores de riesgo para toxicidad hematológica incluyen, sobredosis de metotrexate, administración incorrecta, insuficiencia renal, diálisis, hipoalbuminemia uso concomitante con otros fármacos como trimetoprim con sulfametoxazol.

La toxicidad hepática es un efecto adverso bien conocido del MTX, la cual puede incluir elevación ligera de transaminasas, la cual es la más frecuente. La característica patológica vista en esta hepatotoxicidad es la fibrosis hepática y

cirrosis. Se ha descrito también toxicidad a nivel pulmonar pero esta es rara y puede ocasionar neumonitis intersticial aguda.

Otros efectos adversos incluyen las infecciones oportunistas, como infecciones por *P. jirovecci* o por *Herpes zoster*, nodulosis acelerada, ginecomastia, fiebre, mareo, cefalalgia, alteraciones del estado de ánimo.

Leflunomida

La leflunomida inhibe la síntesis de pirimidinas, que da como resultado un bloqueo en la proliferación de células T²⁴. Se ha demostrado la eficacia de la leflunomida comparado con el MTX y la sulfasalazina en mejoría de los pacientes con AR. La leflunomida provee un beneficio adicional para los pacientes con respuesta parcial al metotrexate^{14, 25}. Los efectos adversos más comunes son gastrointestinales y hepatotoxicidad; la combinación de metotrexate y leflunomide resulta en un incremento significativo de las enzimas hepáticas en algunas ocasiones, por lo que se debe mantener vigilancia cuando se utilicen²⁶.

Sulfasalazina

El mecanismo de acción de la sulfasalazina no es bien conocido: la sulfasalazina, sulfapirinida y el 5-asa todos son biológicamente activos pero la sulfapirinida al parecer es la más relevante en el tratamiento de la artritis reumatoide.

Estudios recientes han mostrado efectos inhibitorios de las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, por las cuales la sulfasalazina media los efectos antiinflamatorios a través de la prevención del daño oxidativo. Se ha sugerido también la disminución en la producción de IL-8, GRO- α y la proteína quimiotáctica de monocito-1²⁷.

La eficacia se ha mostrado en estudios clínicos comparada con placebo; en la cual se ha observado beneficio a dosis de 2 gr/día de sulfasalazina con mejoría en la progresión radiográfica de la artritis reumatoide. Se ha demostrado la eficacia clínica de la combinación de sulfasalazina con metotrexate, así como en pacientes

vírgenes a tratamiento y con falla a tratamiento con sulfasalazina, tienen mejoría cuando se agrega metotrexate al tratamiento²⁸.

Los efectos adversos de la sulfasalazina son gastrointestinales, a nivel del sistema nervioso central y a nivel cutáneo. La anorexia, cefalalgia, vómito, diarrea, enfermedad ácido péptica y náusea, prurito, la leucopenia puede ocurrir hasta en un 3% de los pacientes y es usualmente leve pero puede ser seria y presentarse con agranulocitosis. También se ha documentado disminución en las inmunoglobulinas, anemia megaloblástica, hepatotoxicidad, neumonía eosinofílica, oligospermia²⁹.

Hidroxicloroquina

Cuando se compara con otros FARMES sintéticos y FARMES biológicos, la eficacia relativa es menor; de cualquier forma se ha utilizado como terapia conjunta en combinaciones de tratamiento para la AR. Su mecanismo de acción es diverso; inhiben los receptores tipo Toll, y particularmente el TLR 9; también se ha relacionado con la disminución del TNF α .

Eficacia: los estudios que se han realizado con hidroxicloroquina vs placebo han demostrado eficacia estadísticamente significativa, sin embargo ningún estudio ha demostrado que la hidroxicloroquina induzca a la remisión o que prevenga las erosiones radiográficas. Actualmente se utiliza combinado con otros FARMES sintéticos³⁰⁻³¹.

FARMEb biológicos.

Los medicamentos biológicos son producidos por ingeniería genética y e intervienen contra la función de citocinas, inhiben los segundos mensajeros para la activación de los linfocitos T y causan depleción de células B. Dentro de los FARMES biológicos, se encuentran los anti TNF, Anti interleucina 6, Anti interleucina 1, Anti CTLA-4, y los anti CD 20 que depletan células B. Se han utilizado en diferentes enfermedades, autoinmunes como la AR, Lupus

eritematoso sistémico, Espondilitis anquilosante, Artritis Psoriásica, Enfermedades inflamatorias intestinales, y muchas otras.

Inhibidores de Factor de Necrosis Tumoral

El factor de necrosis tumoral es una citocina proinflamatoria liberada por los macrófagos y linfocitos T activados en respuesta a un antígeno desencadenante, que se conforma en un proceso autoinmune, en el que participan células presentadoras de antígeno, macrófagos, linfocitos T y B, diversas citocinas como el TNF y las interleucinas 1, 6, 13 y 17, entre otras, así como células y proteasas. Todo ello en conjunto condiciona el proceso inflamatorio característico en el que participan también células endoteliales, que se activan como respuesta a estímulos: como citosinas, plaquetas, moléculas de adhesión y metaloproteinasas, (MMP), las cuales conjuntamente, contribuyen a los cambios estructurales característicos.

El factor de Necrosis Tumoral alfa (FNT- α) interactúa en los tejidos por células que contienen dos tipos de receptores específicos el p55 FNT-RI y el p75 FNT-RII.

Infliximab (IFX)

El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico (humano-murino) que bloquea el factor de necrosis tumoral (FNT) y que se ha utilizado de forma inicial en el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Crohn, espondilitis anquilosante, artritis Reumatoide, artritis psoriasica, psoriasis.

Mecanismo de acción

Actúa al unirse con alta afinidad tanto a la forma soluble como a la forma transmembrana del FNT, antagonizando de esta manera sus efectos proinflamatorios. El infliximab disminuye la síntesis de otras citocinas con efecto proinflamatorio y disminuye la migración de células que desempeñan un papel importante en el sitio de inflamación. Es importante mencionar que el infliximab no produce una supresión generalizada de la función de las células que participan en

la respuesta inmune. El infliximab también puede provocar lisis, dependiente de anticuerpos y de complemento, de las células que producen FNT así como apoptosis de linfocitos T y de monocitos.

Eficacia:

La eficacia de infliximab ha sido comprobada por los resultados en diferentes estudios clínicos que evalúan el efecto adicional de infliximab a metotrexate comparado con placebo, en artritis reumatoide activa de larga duración. El estudio ATTRACT (anti TNF Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy) fue el primer ensayo doble ciego controlado con placebo de infliximab en la AR y mostro que la combinación de infliximab y metotrexate fue superior a metotrexate solo tanto en respuesta clínica como en evolución radiológica a las semanas 30 y 54.

En el estudio ASPIRE (Active Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for Early Onset Study Group) se estudiaron los resultados obtenidos en 1004 pacientes aleatorizados en 3 grupos para recibir MTX + placebo, MTX + 3 mg/kg de Infliximab y MTX + 6mg/kg de Infliximab. Los resultados al año de seguimiento mostraron superioridad en eficacia en los grupos con tratamiento combinado (MTX+IFX) así como disminución de la progresión radiológica y mejoría en la calidad de vida y en la función física. Aquellos pacientes que no presentaron erosiones al inicio del estudio permanecieron libres de ellas al finalizar el mismo y los pacientes que tenían erosiones al inicio del estudio no presentaron un aumento de las mismas al finalizar este.

Eventos adversos:

Infecciones: es claro que una de las funciones biológicas del FNT es la defensa en contra de infecciones. Sin embargo el riesgo de aumento en la susceptibilidad a infecciones secundaria al tratamiento con infliximab es difícil de evaluar ya que el riesgo de infección y las comorbilidades están incrementadas en la AR y en otras de las enfermedades reumáticas como resultado de los mecanismos propios de la

enfermedad y por la utilización previa o concomitante con otro medicamentos como por ejemplo los corticoesteroides y MTX.

En los resultados clínicos las infecciones del tracto respiratorio superior principalmente la sinusitis, así como otras infecciones, fueron reportadas en mayor frecuencia en los pacientes tratados que en los controles.

El riesgo de desarrollar TB se empezó a evidenciar cuando el producto estuvo en el periodo de comercialización reportándose para febrero de 2002 el total de 181 casos en 271 000 pacientes expuestos (Centocor). En todos los casos se sugiere la realización previa de algunos estudios de tamizaje que permitan identificar a sujetos en riesgo, como la prueba de tuberculina y una radiografía de tórax. La susceptibilidad de otras infecciones intracelulares como la coccidioidomicosis la listeriosis la infección por pneumocistis carinii y la histoplasmosis han sido reportadas pero con baja frecuencia. Si las infecciones virales latentes incluyendo aquellas provocadas por el virus de varicela zoster, el herpes simple o la hepatitis B y C pudieran estar aumentadas en pacientes que reciben infliximab es un dato que no se conoce hasta el momento.^{32,33}

Etanercept (ETN)

El Etanercept es producido mediante tecnología de DNA recombinante en un sistema de expresión celular de mamíferos de ovario de hámster chino.

El ETN es una proteína de fusión de receptor de FNT- α Fc p75, bloquea de esta forma la interacción del TNF- α con su receptor, lo que previene la cascada de activación y la respuesta celular inflamatoria a esta como una proteína con capacidad de captura.

Esta citocina es un dímero de una proteína creado a través de ingeniería genética al fusionar el dominio de unión del ligando extracelular del receptor del FNT humano-2 con el dominio Fc de la inmunoglobulina G1 humana.

El componente Fc del ETN contiene la unión principal de la región CH2 y CH3 pero no la región CH1 de la IgG1. El ETN es por tanto, una proteína de fusión

específica contra una de las citocinas de mayor producción efecto protagónico en múltiples padecimientos reumáticos.

El ETN puede administrarse solo o en combinación con metotrexate en los casos en que este no haya sido eficaz o el resultado sea poco efectivo. La administración de este anticuerpo monoclonal ha demostrado ser más eficaz que metotrexate y alcanza mejor respuesta en la Artritis Reumatoide de manera conjunta o combinada.

Eficacia

La eficacia del Etanercept 25 mg subcutáneo aplicado 2/semana, en la reducción de la actividad de AR, se traduce tanto en la disminución del proceso inflamatorio clínico y paraclínico (a través de reactantes de fase aguda y de cuestionarios de salud y de calidad de vida). Adicionalmente y de manera consistente también se asocia a retraso, disminución o a la ausencia de daño estructural (en particular, en la presencia de erosiones y en general en el puntaje de daño radiológico), además de mejorar la calidad de vida tanto a corto como a largo plazo, hechos que incluyen a pacientes con AR refractaria a fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) y más aún en aquellos con AR temprana.

En múltiples estudios clínicos controlados y posteriormente al salir al mercado ha demostrado ser efectivo para reducir las manifestaciones clínicas de la AR.

El estudio TEMPO (trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic and Patients Outcome)

realizado en 686 pacientes mayores de 18 años con AR activa; después de un año de tratamiento el 80% de los pacientes que recibieron terapia combinada no tuvieron progresión radiográfica en comparación con el 68% del grupo que recibió solo Etanercept y el 57% de los que recibieron solo Metotrexate (MTX).

La no progresión de erosiones, después de 2 años de tratamiento, se vio en cerca de 86% de los pacientes que recibieron terapia combinada, en comparación con el 75% de aquellos que recibieron Etanercept y el 66% de los que recibieron

Metotrexate de manera aislada, respectivamente. Estas ventajas terapéuticas se mantienen a largo plazo.

Después de un año de tratamiento, la terapia combinada disminuyó los signos y síntomas de AR, disminuyó la discapacidad e inhibió la progresión radiográfica más efectivamente que MTX y ETN empleados como monoterapia.

La remisión de la enfermedad se observó en más de un tercio de los pacientes que recibieron terapia combinada, comparada con un sexto de los pacientes que recibieron Etanercept, y un octavo de los que recibieron MTX aisladamente.

La terapia combinada no resultó en un aumento de la incidencia de infecciones u otras reacciones adversas en comparación con el Etanercept y MTX en monoterapia.

Los resultados del estudio mostraron también, que el perfil de seguridad y la eficacia clínica del tratamiento combinado de ETN y MTX fueron sostenidos a los 4 años de tratamiento.

En el Estudio TEMPO los pacientes bajo tratamiento ETN + MTX quienes alcanzaron remisión (DAS 28 < 2.6 a la semana 24, la mayoría no tuvo progresión radiológica, tanto los de evolución larga como los de menor evolución de la AR (82.4 y 77.1% vs solo MTX 68.4 vs 61.3%)¹⁷.

Eventos Adversos

El etanercept está contraindicado en pacientes con infecciones activas y sujetos con insuficiencia cardíaca en particular en clase funcional III-IV de la New York Heart Association (NYHA).

Eventos Infecciosos

El tratamiento con Etanercept al ser un anti FNT- α y disminuir la capacidad inmune ha mostrado la asociación rara de eventos adversos infecciosos graves como tuberculosis diseminada, de sistema nervioso central y extrapulmonar, así como también se ha observado la reactivación de la Tb. Se ha observado, asimismo, casos de pacientes con desarrollo de infección por varicela y signos y síntomas de meningitis aséptica que se resolvieron sin problemas.³⁴

En diversos estudios clínicos las infecciones más frecuentes informadas en pacientes que recibieron Etanercept o placebo fueron: infecciones de las vías respiratorias altas (resfriados) y sinusitis. Menos frecuentemente se han observado infecciones graves como abscesos bacterianos, bronquitis, bursitis, celulitis, colecistitis, diverticulitis endocarditis, gastroenteritis, Herpes Zoster, úlceras de piernas, infección bucal, osteomielitis, peritonitis, neumonía, pielonefritis, sepsis, artritis séptica, infección cutánea, úlcera cutánea, infección del tracto urinario e infección de heridas quirúrgicas.

La mayoría de procesos infecciosos no son diferente en número e intensidad en aquellos bajo tratamiento con ETN al compararse con los que reciben solo FARME.

Aunque inicialmente se informó que el ETN no incrementaba el riesgo de infecciones perioperatorias, excepto en aquellos enfermos con otros factores de riesgo como pacientes con Diabetes, EPOC, empleo de esteroides; hay que tener en consideración la posibilidad del riesgo de infecciones a pesar de suspender esa modalidad terapéutica días antes del evento quirúrgico. Se ha descrito en otros estudios que la incidencia de infecciones graves en 2680 pacientes con AR que recibían Etanercept de manera aislada o en conjunto con metotrexate por más de dos años era del 7% lo que incluye: neumonía, sinusitis e infecciones urinarias.³⁵

Los procesos infecciosos graves se relacionan con la actividad de la enfermedad, lo que resulta de trascendencia adicional para tratar de alcanzar la remisión de la enfermedad con tratamiento adecuado.

Eventos Cardiovasculares

Los inhibidores del FNT- α están contraindicados en casos de insuficiencia cardíaca moderada o grave y deben usarse con prudencia en pacientes con insuficiencia cardíaca leve porque pueden empeorar la enfermedad, particularmente con medicamentos inhibidores del FNT diferentes a Etanercept.

Eventos neurológicos

El tratamiento tanto con Etanercept como con otros agentes que inhiben FNT- α se ha asociado con casos poco comunes de presentaciones nuevas o exacerbaciones de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central. Se han observado casos de mielitis transversa, neuritis óptica y esclerosis múltiple.

Adalimumab (ADA)

El adalimumab es un anticuerpo monoclonal 100% humano de la subclase de inmunoglobulinas G1 (IgG1).

Mecanismo de acción: la elevada especificidad y afinidad de ADA hacia el TNF- α y su concentración inhibitoria, le permite bloquear en fase soluble, tanto in vivo como in vitro, la unión de dicha citocina a sus receptores p55 y p75 inhibiendo eficientemente sus efectos biológicos. A diferencia de Etanercept, ADA no tiene efectos sobre la linfoxina (TNF- β), en tanto que de manera semejante a infliximab, ADA se fija al FNT- α expresado en las membranas de linfocitos T y monocitos activados, mismos que pueden ser lisados posteriormente a la activación de la cascada del complemento o bien a través del mecanismo de citotoxicidad dependiente de anticuerpo. También se ha reportado que ADA es capaz de inducir degranulación de los granulocitos de sangre periférica y apoptosis de monocitos y macrófagos proceso que depende de la activación de caspasas, mismo que además de dejar abierta la posibilidad de que el mismo fenómeno ocurra en otros grupos celulares, se ha postulado contribuye a sus potentes efectos antiinflamatorios in vivo.

Otros efectos biológicos in vivo como in vitro de ADA observados en pacientes con AR desde las primeras 24 hrs de su aplicación son: incremento de los niveles séricos de FNT- α (libre y en complejos ADA/ FNT- α) disminución de los niveles séricos de receptores solubles p75 y p55, RNA mensajero (mRNA) de IL-1 β , receptor de antagonista de IL-1, IL-6, diversas metaloproteinasas (MMP) y sus precursores (MMP-1, MMP-3, pro-MMP-3, etc) moléculas de adhesión (ICAM-1) expresión de cd 36, así como diversos indicadores de degradación y metabolismo

del cartílago y de la membrana sinovial y de reactantes de fase aguda, específicamente PCR.

Se ha documentado que el ADA puede restaurar algunas funciones de las células T reguladores CD4+, CD25+, subgrupo de linfocitos que contribuyen al mantenimiento de la autotolerancia; se ha informado reducción significativa desde los primeros 6 meses de su administración, de los títulos de factor reumatoide y anticuerpos anti-peptidos citrulinados cíclicos en pacientes con AR tratados con ADA, evento que se correlaciona con la mejoría clínica y la administración de anti FNT- α se ha asociado a diversos efectos indeseables entre ellos desarrollo de autoinmunidad y enfermedades autoinmunes.

Eficacia:

La eficacia clínica de ADA en el tratamiento de la AR ha sido confirmada desde los trabajos iniciales DO11, STAR, DE19 y ARMADA.

En el estudio ARMADA (anti TNF Research Study Program) of The Monoclonal Antibody Adalimumab in Rheumatoid Arthritis se evaluó la eficacia y la seguridad de tres dosis de ADA 2/mes frente a placebo durante 24 semanas en pacientes con Ar persistentemente activa a pesar de haber recibido en los últimos 6 meses dosis estables de MTC (10-25mg/semana) de los 271 pacientes incluidos placebo (62), ADA 20mg (29), ADA 40 mg (67) y ADA 80 mg (73) el 14.5%, 47.8%, 67.2% y 65.8% respectivamente alcanzaron a los 6 meses mejoría de 20% de los criterios de respuesta ACR20, la respuesta ACR 50 fue de 8.1, 31.9, 55.2 y 42.5%. La conclusión principal fue que 40 y 80 mg de ADA cada 15 días en pacientes con AR refractarios a MTX tienen eficacia comparable y significativamente superior a placebo.³⁶

El estudio PREMIER evaluó en pacientes con AR activa y temprana, la eficacia de 40 mg de ADA cada 15 días más MTX frente a monoterapia con ADA o MTX. De los 799 pacientes; después de 2 años de observación pacientes tratados con ADA más MTX lograron ACR 20,50, 70 y 90, el 69%, 59% 47% y 27%, en comparación

con la monoterapia MTX 58%, 43%, 28% y 13% y ADA 49%, 37% 28% y 9% respectivamente. Al considerar como remisión DAS 28 menor de 2.6 al término del estudio 49% de los pacientes tratados con ADA más MTX la alcanzaron.³⁷

Seguridad

La tolerancia de ADA en los diferentes estudios publicados generalmente ha sido satisfactoria, no obstante su empleo se ha asociado a eventos adversos, como efectos dérmicos tras su administración como eritema, prurito y dolor situaciones las cuales son usualmente pasajeras, reacciones alérgicas como urticaria y reacciones anafilactoides que ocurren en menos de 1% de los usuarios de este biológico. Pese a que en los principales estudios clínicos sobre el desarrollo de los anti TNF, no se reportó incremento significativo de infecciones graves o fatales a corto plazo se han reportado infecciones. Algunos metanálisis informo un aumento en las infecciones OR 2.01 IC95% 1.31-3 en pacientes tratados con ADA e IFX en tanto que otros solo informan incrementos no significativos.³⁸

Rituximab (RTX)

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 medula ósea y en el tejido sinovial.

Mecanismo de acción

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+.³⁹

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.

Eficacia

Los estudios clínicos DANCER y REFLEX, la administración de RTX en pacientes con AR active que habían recibido tratamiento disminuyó la actividad de la enfermedad medida con ACR 20, 50 y 70, HAQ-1, EVA, SF-36, FACIT-F. De igual manera el estudio REFLEX que incluyó a 520 pacientes con AR activa a pesar del tratamiento con MTX y anti TNF, obtuvo mejores respuestas ACR 20, 50 y 70 y DAS 28 en el grupo de pacientes con RTX más MTX vs MTX solo. La progresión radiográfica a 6 meses fue menor en el grupo de RTX (0.6 vs 1.2 puntos, aunque no estadísticamente significativa) con disminución en la progresión articular. En el estudio IMAGE la combinación de RTX con MTX inhibió 79% la progresión de daño articular a 2 años en pacientes con AR activa que no habían recibido tratamiento con FARMET. También se ha demostrado disminución de los niveles iniciales de Factor Reumatoide y de los anticuerpos contra péptidos citrulinados.⁴⁰⁻

42

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.⁴³

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 TNF- α .⁴⁴

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.⁴⁵

Tocilizumab (TCZ)

Es un anticuerpo monoclonal que bloquea los efectos de la interleucina 6 (IL-6); es una molécula desarrollada en Japón mediante ingeniería genética recombinante inicialmente para el tratamiento de la enfermedad de Castleman.

Mecanismo de acción

TCZ se une de manera específica a los receptores solubles de la il-6, e inhibe las señales mediadas por esta. Se ha observado que previene la destrucción ósea y del cartílago en modelos de artritis inducida en monos. Así mismo TCZ ha demostrado inhibición de la progresión de enfermedad en modelos animales como mieloma múltiple, enfermedad de Castleman, amiloidosis o enfermedad de Crohn. El producto final viene en viales de 162 mg de una solución estéril, libre de conservadores a un ph de 6 en una concentración de 180 mg/ml.

Eficacia

La eficacia y seguridad de TCZ se ha evaluado en general en cinco grandes estudios en pacientes con AR activa: el AMBITION, LITHE (tocilizumab safety and the prevention of structural joint damage), OPTION, TOWARD y el RADIATE, todos estudios fase III donde se utilizaron dosis de 4 y 8 mg/kg (en los 3 primeros y 8 mg en el resto, tomándose como medidas de desenlace respuesta ACR 20, 50 y 70, sin embargo existen otros previos que también han demostrado eficacia de TCZ para el tratamiento de pacientes con AR (CHARISMA, SATORI, STREAM, SAMURAI).

Seguridad

El desarrollo de TCZ comprende una serie de estudios que ha incluido un gran número de pacientes a partir de los cuales se ha obtenido no solo datos relacionados con la eficacia, sino con la seguridad. Así como en la mayoría de los fármacos biológicos (terapias biológicas) existe riesgo de infecciones graves que han conducido a hospitalizaciones en un bajo porcentaje de pacientes, estas infecciones reportadas han sido principalmente neumonías por agentes oportunistas como virus, hongos y bacterias y aunque el mecanismo de acción es diferente a los biológicos contra el factor de necrosis tumoral (TNF- α), se recomienda realizar tamizaje para tuberculosis (tb).

Las infecciones más frecuentemente reportadas (5%) fueron nasofaringitis e infecciones de vías aéreas superiores aproximadamente a los 6 meses de

tratamiento. de toda la población expuesta (todos los ensayos clínicos), el rango de infecciones fue de 108 eventos/100 pacientes/año.

Otras anormalidades a nivel laboratorio que en algunos casos requirieron monitoreo y modificación de la dosis o bien discontinuación de este fármaco fueron: transaminasemia, dislipidemia, neutropenia y en raros casos trombocitopenia. A nivel gastrointestinal se presentaron eventos en una proporción de 0.28/100 pacientes/año. De estos, la perforación fue la más frecuente reportada como producto de una diverticulitis complicada, incluyendo peritonitis, absceso y fistulas.

Las reacciones al a infusión han sido reportadas hasta en el 7% de los casos; algunos casos de reacciones anafilácticas fueron observados entre la segunda y cuarta infusión⁴⁶⁻⁵¹.

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease modifying antirheumatic drugs 2013 update

El tratamiento para artritis reumatoide se basa en el uso de FARMES. Estos medicamentos se caracterizan por su capacidad para disminuir o revertir signos y síntomas de discapacidad, daño en la calidad de vida, discapacidad para trabajar y progresión del daño articular y así interfieren con todo el proceso de enfermedad. Los farmes se clasifican en dos clases: FARMES sintéticos de componentes químicos y agentes biológicos. A este respecto una nueva nomenclatura de FARMES se ha propuesto. El término de FARMES convencionales como metotrexate, sulfasalazina y leflunomide; así como Tofacitinib un nuevo FARME sintético se diseñado para inhibir las Janus cinasas, se denominara como FARME dirigido.

Los cinco inhibidores de Factor de Necrosis Tumoral (adalimumab, Cettolizumab pegol, Etanercept, Golimumab e infliximab) el inhibidor de la coestimulación de los linfocitos T, abatacept, el agente anti células B, Rituximab y los bloqueadores de interleucinas anti IL-6 Tocilizumab y anti IL-1 Anakinra se denominan FARMES bo (biological Originator).

Con abundantes opciones terapéuticas disponibles y con información insuficiente en cuanto a diferentes eficacias y seguridad, tomar una decisión en el tratamiento se convierte en un reto.

Algunas recomendaciones para el tratamiento de la Artritis reumatoide (AR) son generales por lo tanto se deben de separar de las recomendaciones individuales

El tratamiento para pacientes con AR deberá ser enfocado en el mejor cuidado y basado en una decisión conjunta entre paciente y reumatólogo

El reumatólogo es el especialista que debe ser el cuidador primario de los pacientes con AR

La AR incurre en costos altos individuales, sociales y médicos, los cuales deben de ser considerados en el tratamiento

- El tratamiento con FARMES debe ser iniciado tan pronto como se haga el diagnóstico de AR
- El tratamiento debe ser dirigido a buscar la remisión o la baja actividad en cada paciente.
- El monitoreo de los pacientes debe ser en enfermedad activa cada 1-3 meses; si no se muestra mejoría en al menos 3 meses de iniciado el tratamiento o si no se ha alcanzado la remisión en 6 meses, se debe considerar cambio de tratamiento.
- El metotrexate debe formar parte de la primera línea de tratamiento en pacientes con AR activa
- En casos de intolerancia al metotrexate (intolerancia) la sulfasalazina o leflunomide deben considerarse como primera línea de tratamiento
- En pacientes vírgenes a tratamiento con FARMES, respectivamente a la adición de tratamiento con glucocorticoides, los FARMES convencionales deben de ser utilizados

- Se deben de considerar dosis bajas de esteroide como parte del tratamiento inicial (en combinación con uno o más FARMES convencionales) como máximo 6 meses pero deben de ser disminuidos y suspendidos tan pronto como sea posible.
- Si la meta del tratamiento no se logra con el primer FARME, en la ausencia de factores de mal pronóstico, se debe considerar cambiar a otro FARME, cuando existen factores de mal pronóstico, se debe considerar agregar un FARME biológico
- En pacientes que responden insuficiente a Metotrexate o a otros FARMES convencionales con o sin glucocorticoides se deben agregar FARMES biológicos a los FARMES (inhibidores del TNF alfa, Abatacept, Tocilizumab y en ciertas circunstancias Rituximab)
- Si un primer FARME biológico ha fallado, los pacientes deben recibir otro FARME biológico; si la primera terapia con inhibidores de TNF alfa falla, se puede considerar otro anti TNF alfa o un agente biológico con otro modo de acción.
- Tofacitinib debe ser considerado después de la falla a tratamiento biológico
- Si un paciente se encuentra en remisión persistente posterior a retirar los glucocorticoides, se debe considerar en disminuir los FARMES biológicos en especial si están combinados con FARMES convencionales
- En casos de remisión sostenida prolongada, se debe considerar disminución de dosis de FARME convencional, como una decisión entre paciente y medico
- Cuando el tratamiento necesita ser ajustado, factores además de la actividad de la enfermedad deben de ser considerados, como progresión del daño estructural, comorbilidades y seguridad.⁵²

Artritis Reumatoide temprana: paciente con artritis reumatoide con una duración < de 6 meses en donde la duración denota el periodo de tiempo en que el paciente ha tenido síntomas no el periodo de tiempo desde el diagnostico.

Artritis Reumatoide Establecida: Duración de la artritis Reumatoide por más de 6 meses y que cumpla criterios de clasificación ACR 1987

Remisión de la enfermedad de Artritis Reumatoide: como cuenta de articulaciones dolorosas, cuenta de articulaciones inflamadas, PCR (mg/dl) y EVA del paciente tiene que ser menor de 1 cada uno, o un DAS 28 menor o igual 3.3

Actividad de la Enfermedad: categorizada como leve, moderada y grave por escalas de DAS 28 (VSG) rango de 0 a 9.4; remisión < 2.6, baja actividad > 2.6 pero < 3.2, actividad moderada > 3.2 pero < 5.1, Actividad alta > 5.1

Falla a FARME: se define como falta de eficacia a un tratamiento con FARME convencional (metotrexate, Leflunomida, Sulfasalazina) o por efectos adversos.

Falla a Biológico: se define como falta de eficacia o por efectos adversos

Recomendaciones para pacientes con artritis reumatoide temprana sintomática

1 Sin importar el grado de actividad de la enfermedad, usar una estrategia a tratar en vez de no utilizar ninguna (grado de recomendación fuerte, nivel de evidencia bajo)

2 Si la actividad de la enfermedad es baja, en pacientes que nunca han tomado FARMEs:

Utilizar un FARME como monoterapia (de preferencia Metotrexate) sobre terapia doble (grado de recomendación fuerte, nivel de evidencia moderado)

Utilizar un FARME como monoterapia (de preferencia Metotrexate) sobre terapia triple (grado de recomendación fuerte, nivel de evidencia alto)

3 Si la actividad de la enfermedad permanece de moderada a alta a pesar de monoterapia con FARME (con o sin glucocorticoide), utilizar combinación de FARMEs o un inhibidor de TNF o un no anti TNF (todas las opciones con o sin metotrexate, sin un orden particular de preferencia) en vez de continuar con

monoterapia con un solo FARME (grado de recomendación fuerte, nivel de evidencia bajo)

4 Si la actividad de la enfermedad se mantiene de moderada a elevada a pesar de FARMES:

Utilizar un anti TNF en monoterapia sobre monoterapia con tofacitinib (grado de recomendación fuerte, nivel de evidencia bajo)

5 Utilizar un anti TNF mas Metotrexate sobre tofacitinib mas metotrexate (grado de recomendación moderado, nivel de evidencia bajo)

6 Si la actividad de la enfermedad permanece de moderada a alta a pesar de FARMES o terapia biológica agregar dosis baja de glucocorticoides (grado de recomendación moderado, nivel de evidencia bajo)

7 Si existen periodos de activación de la enfermedad agregar cursos cortos de esteroide a la menor dosis posible y con la menor duración posible (grado de recomendación moderado, nivel de evidencia bajo)

RECOMENDACIONES PARA PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE ESTABLECIDA

1 Sin importar el grado de actividad de la enfermedad usar una estrategia a tratar en vez de no usar ninguna (grado de recomendación fuerte, nivel de evidencia moderado)

2 si la actividad de la enfermedad es baja en pacientes que nunca han tomado FARME, utilizar monoterapia con FARME (de preferencia metotrexate) sobre un inhibidor de TNF (grado de recomendación moderado, nivel de evidencia bajo)

3 Si la actividad de la enfermedad es moderada o alta en pacientes que nunca han tomado FARME:

Utilizar FARME en monoterapia (de preferencia metotrexate) sobre Tofacitinib (grado de recomendación fuerte, nivel de evidencia alto)

Utilizar FARME en monoterapia (de preferencia metotrexate) sobre combinación de FARMES (grado de recomendación moderado, nivel de evidencia moderado)

4 Si la actividad de la enfermedad permanece de moderada a alta a pesar de monoterapia con FARME, utilizar combinación de FARMES tradicionales o agregar un inhibidor de TNF o un no TNF o Tofacitinib (todas las opciones con o sin metotrexate, sin un orden en particular de preferencia) en vez de continuar con monoterapia con FARME. (Grado de recomendación fuerte, nivel de evidencia de moderado a muy bajo)

5 si la actividad de la enfermedad permanece de moderada a alta a pesar de terapia con anti TNF en pacientes que no están con FARME, agregar uno o dos FARMES a la terapia con anti TNF en vez de continuar con terapia anti TNF sola. (Grado de recomendación fuerte, nivel de evidencia elevado)

6 si la actividad de la enfermedad permanece moderada a alta a pesar el uso de un solo anti TNF:

Utilizar un biológico NO anti TNF, con o sin metotrexate, sobre otro anti TNF con o sin metotrexate (grado de recomendación moderado, nivel de evidencia muy baja)

Utilizar un biológico No anti TNF con o sin metotrexate sobre el tofacitinib con o sin metotrexate (grado de recomendación moderado, nivel de evidencia muy bajo)

7 Si la actividad de la enfermedad permanece de moderada a alta a pesar de utilizar un biológico no anti TNF, utilizar otro biológico no anti TNF, con o sin metotrexate sobre tofacitinib con o sin metotrexate (grado de recomendación moderado, nivel de evidencia muy baja)

8 Si la actividad de la enfermedad permanece moderada a alta a pesar del uso de más de dos anti TNF secuenciales, primero utilizar un biológico No anti TNF con o sin metotrexate sobre otro anti TNF o Tofacitinib con o sin metotrexate (Grado de recomendación moderado, nivel de evidencia muy bajo)

9 Si la actividad de la enfermedad aún permanece de moderada a alta a pesar de múltiples terapias con anti TNF, utilizar tofacitinib con o sin metotrexate sobre otro anti TNF con o sin metotrexate, si el utilizar un NO anti TNF no es una opción. (Grado de recomendación moderada, nivel de evidencia muy bajo)

10 Si la actividad de la enfermedad permanece moderada a alta a pesar de utilizar al menos un anti TNF y al menos un NO anti TNF:

Primero utilizar otro No anti TNF con o sin metotrexate sobre tofacitinib

Si la actividad de la enfermedad permanece de moderada a alta usar tofacitinib con o sin metotrexate sobre otro anti TNF (grado de recomendación moderado, nivel de evidencia muy bajo)

11 Si la actividad de la enfermedad permanece de moderada a alta a pesar del uso de FARME, anti TNF o biológico NO anti TNF, agregar dosis bajas de glucocorticoide (grado de recomendación moderado, nivel de evidencia elevado)

12 Si existen periodos de activación de la enfermedad en pacientes con FARME, anti TNF o biológico NO anti TNF agregar cursos cortos de glucocorticoide con la menor dosis posible y el menor tiempo posible. (Grado de recomendación moderado, nivel de evidencia muy bajo)

13 Si el paciente se encuentra en remisión:

Disminuir dosis de FARME (nivel de evidencia muy bajo)

Disminuir dosis de anti TNF, biológico NO anti TNF o Tofacitinib. (Nivel de evidencia de moderado a muy bajo)

14 Si la actividad es baja:

Continuar con tratamiento FARME

Continuar con anti TNF, o biológico no Anti TNF o tofacitinib en vez de suspender dichos tratamientos.

15 Si la enfermedad del paciente está en remisión, No suspender todas las terapias para Artritis Reumatoide.⁵²

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La artritis Reumatoide es una enfermedad crónica, sistémica, autoinmune, la cual puede producir manifestaciones crónicas o secuelas que limitan la calidad de vida de los pacientes que la padecen, iniciar un tratamiento eficaz y seguro es prioridad para todos los pacientes; En la actualidad existen una amplia gama de medicamentos FARMES sintéticos y biológicos para tratar la enfermedad, y disminuir la progresión de la enfermedad, aunque con poca información disponible en nuestro medio para decidir sobre que medicamento es el mejor para nuestro tipo de población, por lo que elegir entre el tipo de FARME se puede convertir en un reto; el inicio de terapia biológica está indicado cuando el paciente cuenta con factores de mal pronóstico (edad de temprana de presentación, títulos altos de FR o anti CCP, manifestaciones extra articulares, erosiones al momento del diagnóstico (<2 años). Por lo que nos planteamos la siguiente pregunta de investigación: ¿La respuesta al tratamiento con la terapia biológica es diferente entre biológicos (Anti CD 20, Anti IL-6, Anti TNF Quimérico, Anti TNF Humanizado, Anti TNF proteína de fusión), en pacientes con artritis reumatoide del CMN 20 de Noviembre?

HIPOTESIS

La respuesta al tratamiento con terapia biológica (Anti CD 20, Anti IL-6, Anti TNF Quimérico, Anti TNF Humanizado, Anti TNF proteína de fusión), es diferente entre cada medicamento administrado en pacientes con artritis reumatoide del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

JUSTIFICACION

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica, sistémica, autoinmune de etiología desconocida, la cual afecta primariamente a las articulaciones pero también puede tener múltiples manifestaciones extraarticulares; la cual afecta aproximadamente 0.5% a 1% de la población mundial adulta y de la cual ocurren entre 20 y 50 casos por cada 100 000 habitantes al año, principalmente en mujeres.

En México se cuenta con una prevalencia de 1.6% de pacientes con artritis reumatoide de acuerdo a un estudio de 5 regiones del país, en donde se toma en cuenta la Ciudad de México con una población total de 8 720 916, y con una prevalencia de 1% de la artritis reumatoide.^{3, 4}

En el centro médico nacional 20 de noviembre se da consulta a pacientes con AR; realizar estudios para determinar cuál es el mejor tratamiento biológico es esencial para mejorar la calidad de vida de los pacientes con artritis reumatoide y disminuir las secuelas de dichos pacientes.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la respuesta al tratamiento con (Anti CD 20, Anti IL-6, Anti TNF Quimérico, Anti TNF Humanizado, Anti TNF proteína de fusión), en pacientes con Artritis Reumatoide mediante la medición de DAS 28 y CDAI en el servicio de Reumatología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

OBJETIVOS ESPEIFICOS

Determinar cuáles son las principales infecciones asociadas al tratamiento con terapia biológica con (Anti CD 20, Anti IL-6, Anti TNF Quimérico, Anti TNF Humanizado, Anti TNF proteína de fusión).

Determinar los efectos adversos en estudios de laboratorio como biometría hemática, perfil de lípidos, pruebas de función hepática

Documentar los cambios de terapia biológica por falla a tratamiento

Documentar efectos adversos de cada medicamento durante su aplicación y durante el periodo de uso

Determinar cuáles son los AINES más usados en la población de estudio.

METODOLOGIA

DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO

Diseño del estudio: Observacional, comparativo, retrospectivo y transversal

POBLACION EN ESTUDIO

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.

La información sobre cada una de las variables será obtenida de los expedientes clínicos impresos y electrónicos.

UNIVERSO DE TRABAJO

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 ISSSTE y que cumplan con criterios de inclusión

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes derechohabientes del ISSSTE 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 julio de 2016.
- Edad entre 17 y 80 años

- Ambos sexos
- Pacientes a los que se les inicio tratamiento con terapia biológica con Anti CD 20, Anti IL-6, Anti TNF Quimérico, Anti TNF Humanizado, Anti TNF proteína de fusión
- Pacientes con Artritis Reumatoide con falla a cualquier FARME sintético o con factores de mal pronóstico.
- Pacientes con Artritis Reumatoide en tratamiento con FARME sintético (MTX, SSZ, LFM, PDN)

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Edad igual o menor de 16 años
- Pacientes con antecedentes de falla a más de dos tratamientos con biológicos

Pacientes con AR en tratamiento con FARME biológico y FARME sintético.

CRITERIOS DE ELIMINACION

Expedientes incompletos

VARIABLES

Variable	Tipo de variable	Descripción conceptual	Definición operacional	Escala de medición
Sexo	Cualitativa, dicotómica	Género al que pertenece el paciente	Obtenido del Expediente	1: Masculino 2: Femenino
Edad	Cuantitativa, discreta	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento	Calculada de acuerdo a la fecha de nacimiento	Años
Tiempo de Evolución	Cuantitativa, Discreta	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la EA	Obtenido del Expediente	Años
Edad al momento del Diagnostico	Cuantitativa, discreta	Tiempo en el que se realizó el diagnostico de AR	Obtenido del Expediente	Años
Factor reumatoide	Cuantitativa, continua	Anticuerpo de tipo IgM, dirigido contra la región Fc de la IgG	Obtenido del Expediente	UI/ml
Anti CCP	Cuantitativa, Continua	Anticuerpos anti péptico cíclico citrulinado	Obtenido del expediente	UI/ml
Velocidad de sedimentación globular	Cuantitativa, continua	Velocidad con la que se precipitan los eritrocitos	Obtenido del Expediente	mm/hr
Proteína C reactiva	Cuantitativa, continua	Reactante de fase aguda	Obtenido del Expediente	Mg/dl
DAS 28	Cuantitativa, continua	Instrumento de medición de la actividad de la AR	Obtenido del Expediente	De 1.5 a 9
CDAI	Cuantitativa, continua	Instrumento de medición de la actividad de la AR	Obtenido del Expediente	De 0 a 76
Año en que inicia tratamiento biológico	Cuantitativa, discreta	Tiempo en el que se inició el tratamiento biológico	Obtenido del Expediente	Años
Tratamiento biológico	Cualitativa, Nominal	Fármacos creados con ingeniería genética dirigidos contra citocinas inflamatorias	Obtenido del Expediente	1= Rituximab 2= Tocilizumab 3= Etanercept

				4= Adalimumab 5= Infliximab
Tratamiento con FARME no biológico	Cualitativa, Nominal	Fármacos sintéticos, utilizados en la terapia de la AR	Obtenido del expediente	1= Metotrexate 2= Leflunomide 3= Sulfasalazina 4= Prednisona 5=ninguno
Falla a Tratamiento biológico	Cualitativa, dicotómica	Falta de eficacia de un tratamiento biológico para tratamiento de la AR	Obtenido del expediente	1= Si 2= No
Suspensión de tratamiento no relacionado a Falla a tratamiento	Cualitativa, Nominal	Suspensión de tratamiento biológico para la artritis reumatoide no relacionado con falla al tratamiento	Obtenido del expediente	1= desabasto 2= Reacción adversa 3= abandono por el paciente
Infección	Cualitativa, Dicotomica	Invasión o multiplicación de agentes patógenos en los tejidos de un organismo	Obtenida del Expediente	1= Si 2= No
Infección No Seria	Cualitativa, Nominal	Infección que requiere tratamiento ambulatorio	Obtenida del Expediente	1= IVU 2= IVRS 3= Infección de Tejidos Blandos 4= Herpes Zoster 5= Infección Gastrointestinal

Infección Seria	Cualitativa, Nominal	Infección que requiere tratamiento hospitalario	Obtenida del Expediente	1=Neumonía 2=IVU complicada 3= Infección de Tejidos Blandos 4= Infección oportunista
Reacciones adversas	Cualitativa, nominal	Alteraciones clínicas o de laboratorio, asociadas directamente con los medicamentos empleados	Obtenidas del Expediente	1= Clínica 2= Laboratorio 3= Durante infusión

ANALISIS ESTADISTICO

Variable dependiente: CDAI y DAS28

Variable independiente: Anti CD 20, Anti IL-6, Anti TNF Quimérico, Anti TNF Humanizado, Anti TNF proteína de fusión

Estadística descriptiva: Se utilizarán medidas de tendencia central como mediana, media y moda así como proporciones. Se utilizarán medidas de dispersión como desviación estándar, varianza y error estándar.

Estadística inferencial: Se realizará la comparación de medias entre grupos utilizando ANOVA o prueba de Kruskal-Wallis en función de la distribución de la variable cuantitativa. Para distinguir el grupo diferente se realizará un análisis post-hoc (Bonferroni). Se considerará significativa un valor de p menor de 0.05.

RESULTADOS

Resultados: se incluyeron en total 151 expedientes, que corresponden a 30 de cada grupo y 31 del grupo de Etanercept, de los cuales se encontró una edad media de 55.6 ± 10.5 años, 94.7 fueron mujeres, con una edad al diagnóstico de 41.6 ± 10.33 , con una duración media de la enfermedad al inicio del primer biológico de 7.49 ± 7.4 ; tabla 1. La media de FARMES utilizados previo al biológico fue de 2.5 ± 1.1 , así como el número de FARMESb previos fue de 51 como primer FARMESb y 14 con 2 FARMESb previos, dentro de los más utilizados previamente fueron Etanercept, Rituximab e Infliximab.

	Total n=151	Rituximab n=30	Tocilizumab n=30	Adalimumab n=30	Etanercept n=31	Infliximab n=30
Edad	55.6 ± 10.5	60.1 ± 10.1	51.6 ± 9.4	52.6 ± 12.4	55.4 ± 9	58.16 ± 9.38
Genero						
Mujeres	143 (94.7%)	28	29	30	27	29
Hombres	8 (5.3%)	2	1	0	4	1
Edad al Diagnostico	41.68 ± 10.33	42.2 ± 10.4	40.2 ± 9.1	38.2 ± 10.4	45 ± 9.7	42.5 ± 11
Tiempo de evolución al inicio de biológico	7.49 ± 7.4	10.6 ± 8.13	5.9 ± 6.18	9.1 ± 9.7	6.1 ± 6.9	5.63 ± 6.9

Tabla 1 resultados demográficos

De los 151 expedientes revisados se detectaron un total de 198 infecciones No serias durante el periodo de estudio, de las cuales 86 fueron infecciones de vía aérea superior y 81 fueron infecciones de vías urinarias y 12 fueron gastroenteritis probablemente infecciosas. Los grupos en los cuales se presentaron más infecciones fueron en el de Adalimumab y Tocilizuzmab.

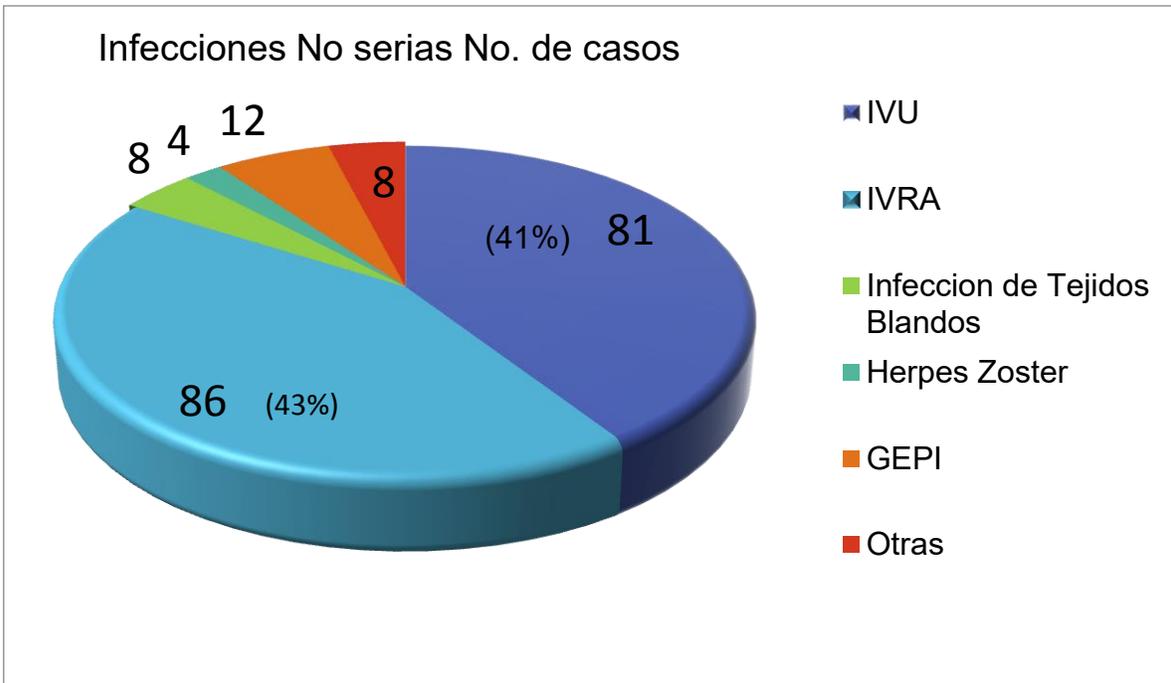


Grafico 1. Infecciones no serias

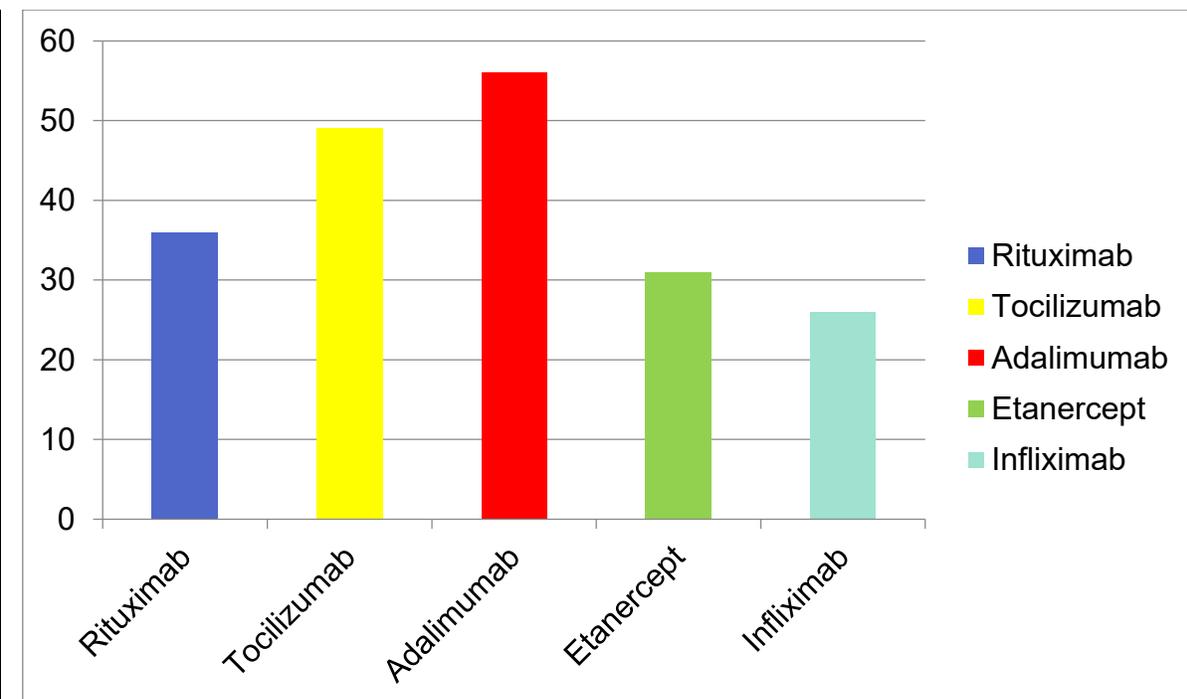


Grafico 2 No de Infecciones clasificado por tipo de biologico

En cuanto a las medidas de actividad por DAS 28(VSG) la media al inicio, 12 y 24 meses fueron 4.28, 2.8 y 2.72 respectivamente, para CDAI la media al inicio 12 y 24 meses fueron 16.4, 6.7 y 6.2 respectivamente,

El Tocilizumab fue el biológico que más disminuyó la actividad de la AR medida por DAS 28(VSG), tanto a los 12 como a los 24 meses. A los 12 meses esta diferencia fue estadísticamente significativa en comparación con Rituximab (<.001) y Adalimumab (<.05). A los 24 meses lo fue con Rituximab e infliximab siendo la p < 0.01.

El Tocilizumab fue el biológico que más disminuyó la actividad de la AR medida por CDAI, a los 12 meses. Esta diferencia fue estadísticamente significativa en comparación con Rituximab (p<.05). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los biológicos a los 24 meses.

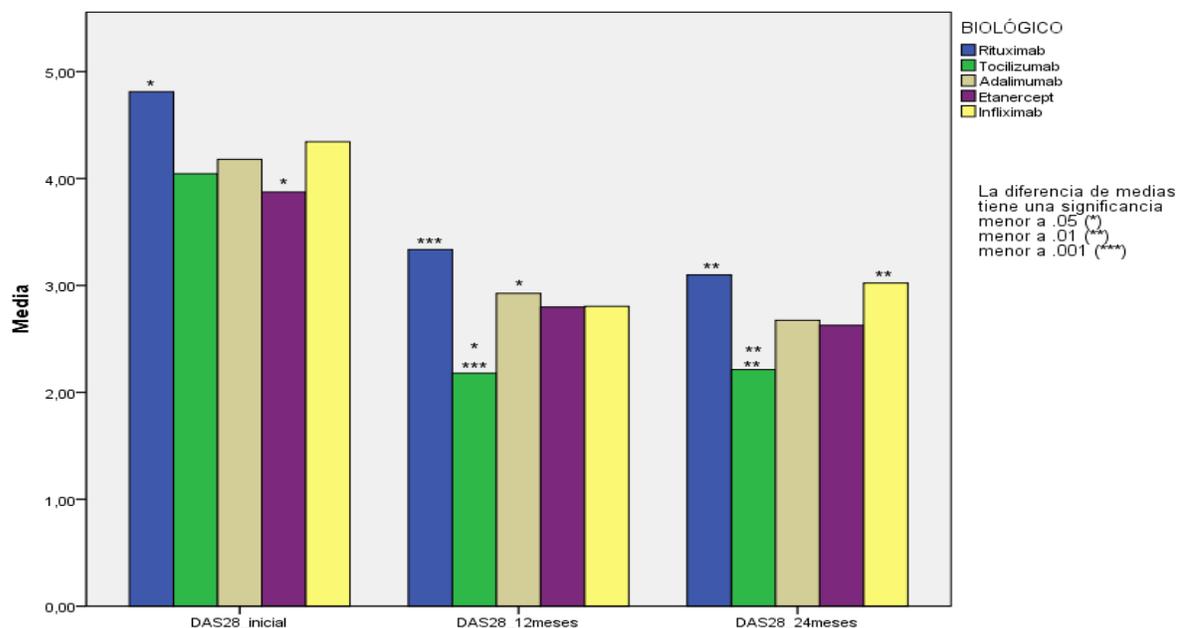


Grafico 3. Respuesta DAS 28(VSG) con diferentes biologicos

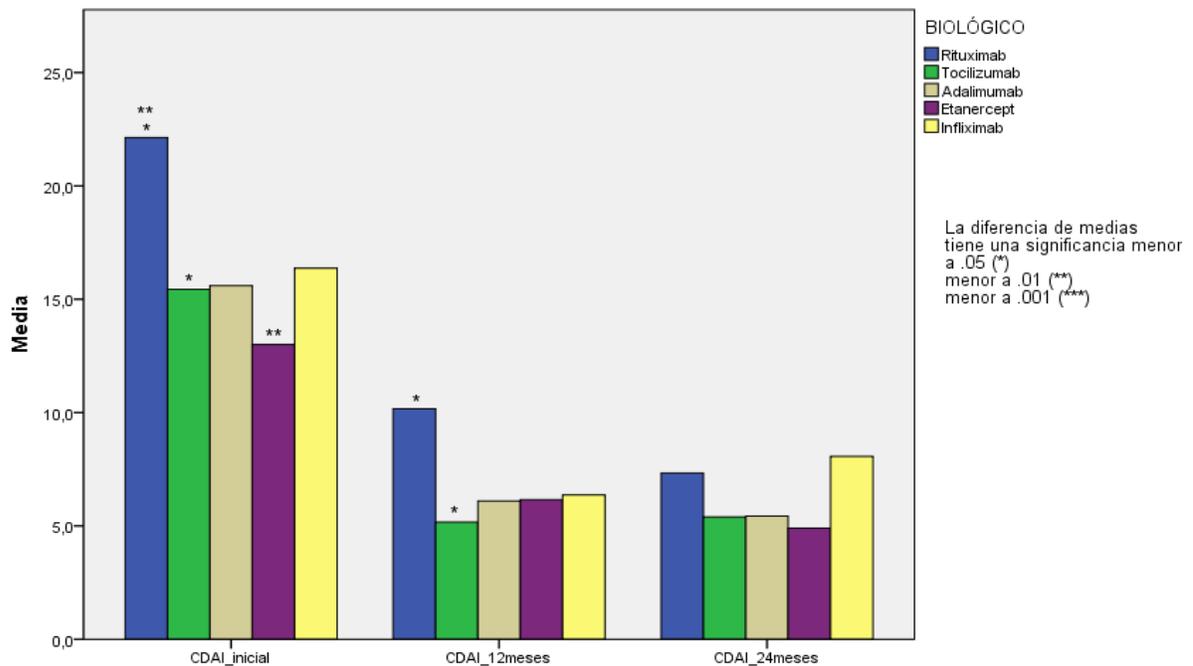


Grafico 4. Respuesta CDAL con diferentes biológicos

De manera secundaria se tomaron datos sobre estudios de laboratorio durante el periodo de estudio, las alteraciones más relevantes en al menos una ocasión fueron las siguientes: los leucocitos estuvieron disminuidos en 23 pacientes, siendo el grupo de Tocilizumab en donde más se presentó, así mismo la neutropenia fue más frecuente en el grupo de Tocilizumab; es esta cohorte de estudio se presentó trombocitopenia leve en 10 pacientes; la hemoglobina en niveles menores de 12 se presentó en 33 pacientes siendo más frecuente en el grupo de Rituximab y Adalimumab; se presentó hipertrigliceridemia en 64 pacientes, siendo más frecuente en el grupo de Rituximab y Adalimumab; en cuanto a la Hipercolesterolemia se presentó en 64 pacientes, siendo más frecuente en el grupo de Tocilizumab Etanercept e Infliximab; se presentaron alteraciones en las transaminasas por ALT en 52 pacientes y por AST en 36 pacientes, la elevación de más de 3 veces de las transaminasas tanto ALT y AST fue en el grupo de Tocilizumab.

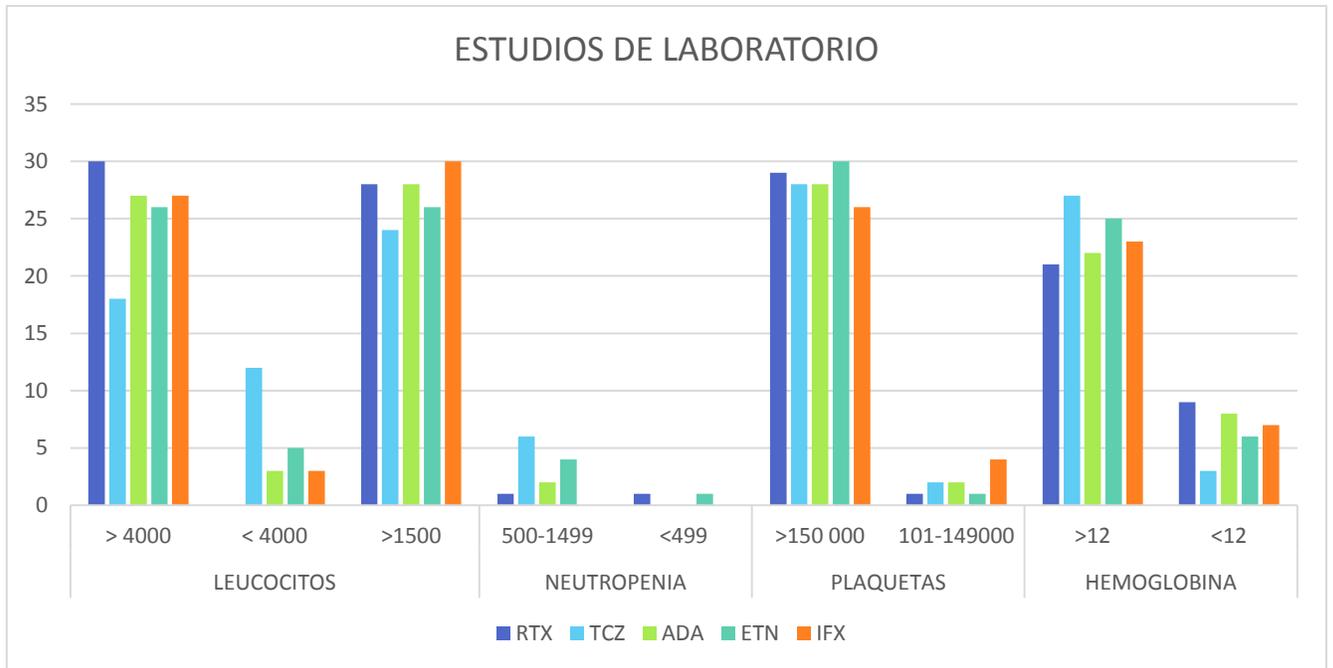


Grafico 5. Resultados de Biometría hemática con diferentes biológicos

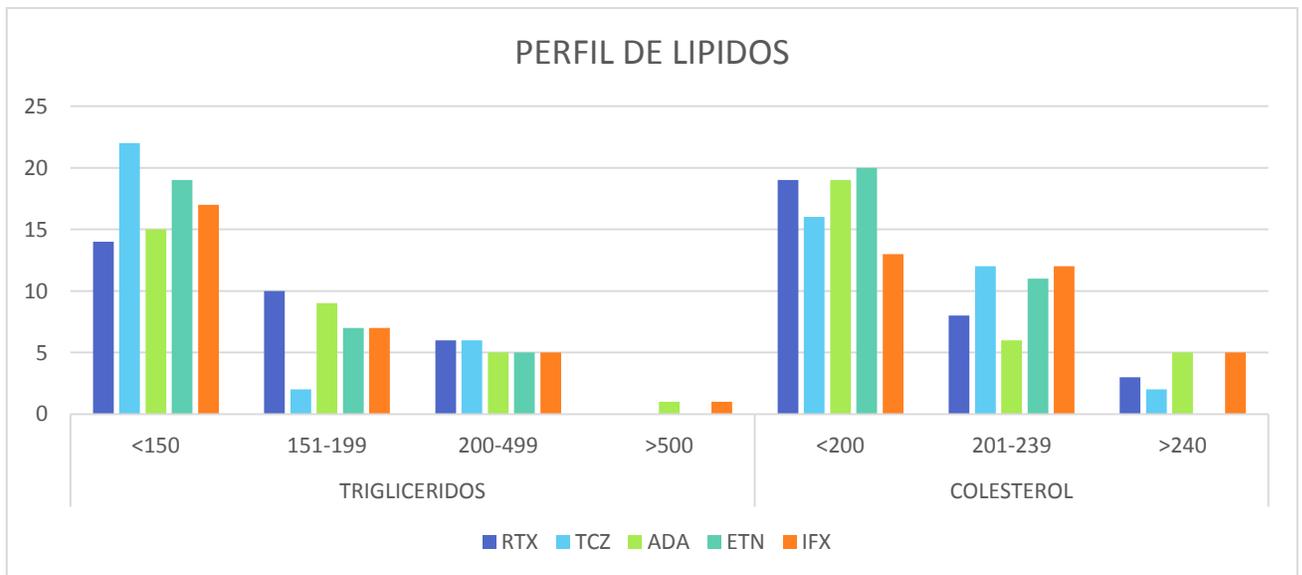


Grafico 6. Resultados de Lipidos con diferentes biológicos

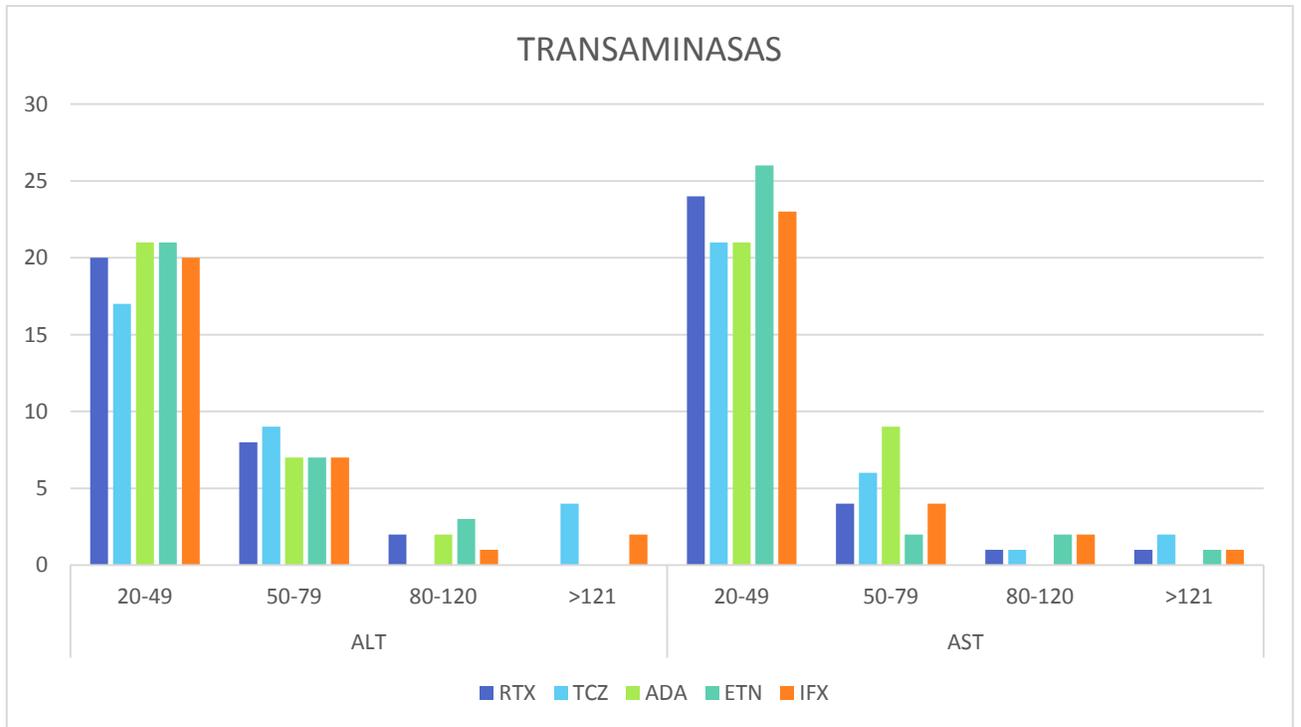


Grafico 7, Resultados de Transaminasas con diferentes biologicos

De los 151 expedientes revisados se obtuvieron datos de estudios de escrutinio previos al inicio del biológico y se obtuvieron datos sobre el PPD, se realizó en 105 pacientes de los cuales en 9 estuvo positivo, cabe mencionar que se dio tratamiento a todos ellos de aproximadamente 3 a 6 meses antes de iniciar tratamiento con terapia biológica de cualquier mecanismo de acción; el Panel Viral se realizó en 85 pacientes encontrándose solamente 1 positivo para hepatitis C, en la cual se le dio tratamiento, previo al inicio de tratamiento biológico; en cuanto a radiografías de tórax se realizaron en 130 pacientes, en donde se observaron 6 con alteraciones, siendo lo más frecuente los infiltrados reticulares basales.

Discusión:

Afortunadamente el tratamiento para la AR ha cambiado durante los últimos 15 años lo cual nos ha dado no solo la oportunidad de elegir entre una variedad de FARME de diferentes mecanismos de acción, entre ellos los biológicos son FARME que han cambiado la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes con AR; sin embargo su uso de los mismo tiene que ser vigilado de manera estrecha ya que estos se encuentran asociados a diversos efectos adversos; los que son motivo del presente estudio, identificarlos para poder desarrollar medidas de prevención.

Los resultados demográficos coinciden con estudios realizados sobre un FARME individual o en meta análisis realizados comparando varios FARME, en donde las mujeres son las más frecuentes, esto dado así mismo por la frecuencia de AR en este género.

En algunos estudios clásicos en donde se estudian los efectos adversos de los biológicos, los más seguros fueron Abatacept, Rituximab y Tocilizumab, aunque ninguno de ellos significativo, en cambio los FARMEb asociados con mayor riesgo de infección fueron Certolizumab y Anakinra, estos últimos con resultados significativos.⁵³

Comparado con este estudio los FARMEb asociados con infección fueron Adalimumab y Tocilizumab, seguidos de Rituximab, Etanercept e infliximab,

El estudio relacionado con efectos adversos asociados a terapia biológica con mayor número de pacientes realizado en nuestro país es el reporte de BIOBADAMEX; en donde se incluyen pacientes con diversas enfermedades reumáticas las cuales reciben terapia biológica; en este se encuentran pacientes con AR en un 79%, en donde las infecciones e infestaciones estuvieron presentes en un 43.4%.⁵⁴

Los resultados en cuanto a la eficacia de los FARMEb en AR es similar a la reportada en otros estudios ya sea evaluando a un medicamento de manera

individual como en comparación por metaanálisis. Es este estudio el FARMEb tocilizumab obtuvo significancia estadística comparado indirectamente con Rituximab y Adalimumab a los 12 meses y con Rituximab a los 24 meses, aunque a los 24 meses existe una respuesta favorable con todos los biológicos.

En un metanálisis en donde se comparan la eficacia de la terapia biológica para AR con una revisión sistemática, concluyen que los resultados favorecen a tocilizumab solo y asociado a metotrexate comparado con Adalimumab, Etanercept, Abatacept e infliximab, solamente no fue favorecido comparado con Certolizumab ACR 20 a las 53 semanas.⁵⁵

En un estudio de meta análisis en donde se compara la eficacia del tratamiento para la AR, los FARMEb con mayor respuesta ACR fueron Certolizumab, Tocilizumab, Anakinra, Rituximab, Golimumab, Infliximab, Abatacept, Adalimumab, Etanercept.⁵⁶

En cuanto a las limitaciones de este estudio se encuentran el que sea transversal, retrospectivo, al realizar la comparación de los grupos no se encontraron diferencias significativas, en cuanto a variables sociodemográficas, el número de pacientes también es una limitación al solo incluir a 30 pacientes en cada grupo, sin embargo con este tipo de trabajos se pueden considerar bases para realizar estudios longitudinales, clínicos controlados.

Al realizar este estudio es importante evidenciar que los FARMEb tienen eficacia en el tratamiento de la AR, pero que también tienen efectos adversos los cuales pueden ser prevenidos con vacunación, vigilancia al identificar factores de riesgo y al elegir el FARMEb adecuado para cada paciente, ya que al presentar infecciones estas pueden activar la enfermedad de AR y con esto conducir a clasificar como ineficaz al tratamiento y suspenderlo o cambiarlo. En alguna meta-análisis evidencian la disminución de la mortalidad en pacientes con tratamiento FARMEb por disminución de la inflamación generalizada, así como mejorar la calidad de vida; por lo que elegir el mejor tratamiento es parte del seguimiento de este tipo de pacientes

Conclusiones:

La terapia biológica más eficaz en esta cohorte con respecto a la disminución de la actividad de la enfermedad medida por DAS28 fue Tocilizumab, tanto a los 12 como a los 24 meses. A los 12 meses esta diferencia fue estadísticamente significativa en comparación con Rituximab ($p = <.001$) y Adalimumab ($p = <0.05$). A los 24 meses lo fue con Rituximab e Infliximab siendo la $p = < 0.01$. Es evidente que a largo plazo parece haber una respuesta favorable con todos los biológicos. Los biológicos que presentaron mayor número de infecciones fueron: Adalimumab y Tocilizumab; entre todas las más frecuentes son las infecciones de vías respiratorias y las de vías urinarias.

La eficacia de tocilizumab se ha asociado a su mecanismo de acción bloqueando la acción de interleucina 6, hasta el momento sabemos que Tocilizumab ha resultado eficiente como tratamiento en monoterapia, y en pacientes refractarios a FARMEs incluyendo metotrexato en artritis reumatoide, y según los resultados del estudio RADIATE, también en pacientes refractarios al tratamiento con bloqueadores de factor de necrosis tumoral.

Una razón importante de tomar en cuenta para el uso de Tocilizumab, es que se muestra como una opción eficaz en pacientes que han sido refractarios a bloqueadores de FNT, ya que actualmente se acepta el cambio a otro anti TNF (switching), ante falla terapéutica primaria, los estudios han demostrado que no todos los pacientes responden a este cambio, por tanto podría ser otra opción terapéutica además de considerar el tratamiento de anti CD20 Rituximab, que ha demostrado buena respuesta clínica y tolerabilidad.

Debemos mencionar que lo publicado en la literatura habla de eficacia similares con la mayoría de los FARME biológicos, sin embargo el uso temprano de los mismos ante la falla a FARME sintéticos y aún más como tratamiento inicial de la

enfermedad en pacientes con factores de mal pronóstico, ha demostrado respuesta terapéuticas mayores cuando valoramos tanto ACR como DAS 28. Esto en un escenario donde pudiéramos tener detección de AR temprana sería lo más adecuado en la práctica clínica. Esperemos que en un futuro no muy lejano se pueda llevar a cabo.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Clinical aspects of rheumatoid arthritis; Ritu Khurana, Seth Mark Berney; Pathophysiology 12 (2005) 153–165
2. Epidemiology of the Rheumatic Diseases in Mexico. A Study of 5 Regions Based on the COPCORD Methodology, Ingris peláez-ballestas, Luz Helena Sanin, José Moreno-Montoya, José Álvarez-Nemegyei, Rubén Burgos-Vargas, Mario Garza-Elizondo, Jacqueline Rodríguez-Amado, María-Victoria Goycochea-Robles, Marco Madariaga, Jorge Zamudio, Natalia Santana and Mario H. Cardiel, J Rheumatol 2011;86;3-8
3. Instituto Nacional de Estadística y Geografía México: INEGI; 2008. Available at: www.inegi.org.mx
4. Rheumatoid Arthritis; Loreto Carmona, MD, PhD a,*, Marita Cross, PhD b, Ben Williams Marissa Lassere, MD, PhD d, Lyn March, MD, PhD Best Practice & Research Clinical Rheumatology 24 (2010) 733–745
5. Epidemiology of Rheumatoid Arthritis: Rheumatoid Arthritis and Mortality; Elena Myasoedova & John M. Davis III, Cynthia S. Crowson & Sherine E. Gabriel; Curr Rheumatol Rep (2010) 12:379–385
6. Advances in the genetics of rheumatoid arthritis point to subclassification into distinct disease subsets. Van der Helm-van Mil AHM, Huizinga TWJ. *Arthritis Res Ther* 2008; **10**: 205.
7. Differences in synovial tissue infiltrates between anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis and anti-cyclic citrullinated peptide-negative rheumatoid arthritis. van Oosterhout M, Bajema I, Levarht EW, Toes RE, Huizinga TW, van Laar JM, *Arthritis Rheum* 2008; **58**: 53–60.
8. Invasiveness of fibroblast-like synoviocytes is an individual patient characteristic associated with the rate of joint destruction in patients with rheumatoid arthritis. Tolboom TCA, van der Helm-Van Mil AHM, Nelissen

- RGHH, Breedveld FC, Toes REM, Huizinga TWJ, *Arthritis Rheum* 2005; **52**: 1999–2002.
9. Value of anti-modified citrullinated vimentin and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide compared with second-generation anti cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor in predicting disease outcome in undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis. Van der Linden MP, van der Woude D, Ioan-Facsinay A, et al. *Arthritis Rheum* 2009; **60**: 2232–41.
 10. Rheumatoid arthritis, David L Scott, Frederick Wolfe, Tom W J Huizinga. *Lancet* 2010; 376: 1094–1108
 11. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria; An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative; Daniel Aletaha et al; *Arthritis & Rheumatism* Vol. 62, No. 9, September 2010, pp 2569–2581
 12. How does methotrexate suppress inflammation?; Crostein B. *Clin Exp Rheumatology* 2010;28 (5 suppl.61):S21-3
 13. Suppression of inflammatory and immune responses by the A(2A) adenosine receptor: an introduction; Palmer TM, Trevethick MA; *Br J Pharmacol* 2008; 153 (suppl. 1): S27-34
 14. Comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, et al. *A Rheumatology (Oxford)* 2000; 39:655-65.
 15. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, et al. *N Engl J Med* 1996;334: 1287-91.
 16. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebocontrolled trial. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, et al. *Ann Intern Med* 2002; 137:726-33.
 17. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis:

- double blind randomised controlled trial. Klareskog L, Van Der Heijde D, De Jager JP, et al. *Lancet* 2004;363: 675-81.
18. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. Jones G, Sebba A, Gu J, et al. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:88-96.
 19. Clinical trials to establish methotrexate as a therapy for rheumatoid arthritis. Coury FF, Weinblatt ME. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(5 Suppl. 61):S9-12
 20. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. Emery P, Breedveld FC, Hall S, et al. *Lancet* 2008;372: 375-82.
 21. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, et al. *Am J Cardiol* 2011;108:1362-70. 65. Westlake SL, Colebatch.
 22. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, et al. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49:295-307.
 23. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. Salliot C, van der Heijde D. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1100-4.
 24. Dihydroorotate dehydrogenase polymorphism influences the toxicity of leflunomide in patients with rheumatoid arthritis. Grabar BP, Rozman B, Logar D, et al. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1367-8.
 25. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulfasalazine in active rheumatoid arthritis: a double blind randomized multicentre trial. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, et al. *Lancet* 1999; 353:259-66.
 26. Tolerability of methotrexate and leflunomide combination therapy for inflammatory arthritis in routine clinical practice: results of a four-centre study. Kaul A, O'Reilly DT, Slack RK, et al. *Rheumatology* 2008;47:1430-1.

27. Scavenging of reactive oxygen and nitrogen species by the prodrug sulfasalazine and its metabolites 5-aminosalicylic acid and sulfapyridine. Couto D, Ribeiro D, Freitas M, et al. *Redox Rep* 2010; 15:259-67.
28. The effect of treatment on radiological progression in rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized placebocontrolled trials. Jones G, Halbert J, Crotty M, et al. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:6-13.
29. Toxicity profiles of traditional disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis. Aletaha D, Kapral T, Smolen JS. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:482-6.
30. Antimalarial agents: closing the gate on Toll-like receptors? Lafyatis R, York M, Marshak-Rothstein A. *Arthritis Rheum* 2006:3068-70.
31. Antimalarials for treating rheumatoid arthritis. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 4:CD000959.
32. Infliximab versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, *Lancet*. 1999 Dec 4;354(9194):1932-9.
33. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. Smolen JS, Van Der Heijde DM, St Clair EW; Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset (ASPIRE) Study Group. *Arthritis Rheum*. 2006 Mar;54(3):702-10.
34. Etanercept: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis, Dhillon S, Katherine A, Lyseng-Williamson KA. *Drugs*; 2007;67(8):1211-41.
35. Association between disease activity and risk of serious infections in subjects with rheumatoid arthritis treated with etanercept or disease-modifying anti-rheumatic drugs. Emery P, Gallo G, Boyd H, Morgan CL, Currie CJ, Poole CD, Nab HW. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 Sep-Oct;32(5):653-60.

36. Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Kavanaugh AF, Chartash EK, Segurado OG; *Ann Rheum Dis*. 2006 Jun;65(6):753-9.
37. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al; *Arthritis Rheum*. 2006 Jan;54(1):26-37.
38. The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events; Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC; *Ann Rheum Dis*. 2009 Jul;68(7):1136-45.
39. Chiu C. Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis: an update. *Drug Design, Development and Therapy* 2014;8.
40. Improved health related quality of life for patients with active rheumatoid arthritis receiving rituximab – Results of the dose ranging assessment: International Clinical Evaluation of Rituximab in Rheumatoid Arthritis (DANCER trial), Mease PJ, Revicki DA, Szchinski J, et al, *J Rheumatol*, 2008;35(1):20-30
41. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. Cohen SB, Emery P; REFLEX Trial Group; *Arthritis Rheum*. 2006 Sep;54(9):2793-806
42. Sustained inhibition of progressive joint damage with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: 2 year results from the randomized controlled trial IMAGE. Tak PP, Rigby W, Rubbert-Roth A, et al. *Ann Rheum Dis* 2012 Mar;71(3):351-7.

43. Infecciones en pacientes con artritis reumatoide: medicamentos moduladores de la respuesta biológica versus fármacos modificadores de la enfermedad. Seguimiento a un año. Vega J, Pinto L, Muñoz C. REV COLOMB REUMATOL. 2014;21(1):27-34
44. Does rituximab increase the incidence of infectious complications? A narrative review. Kelesidis T, Daikos G, Boumpas D. International Journal of Infectious Diseases 15 (2011) e2–e16.
45. Rituximab in patients with rheumatoid arthritis in routine practice (GERINIS): six-year results from a prospective, multicentre, non-interventional study in 2,484 patients. Wendler J, Burmester G, Sørensen H. Arthritis Research & Therapy 2014,16:R80.
46. Double blind randomized controlled trial of the interleukin 6 receptor antagonist tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate; CHARISMA study group; Maini RN, Taylor PC, Szechinski J; Arthritis Rheum, 2006;54:2817-29
47. Comparison of tocilizumab monotherapy vs methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis; the AMBITION study; Jones G, Sebba A, Gu J, et al, Ann Rheum Dis 2010;29:88-96
48. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an Xray reader blinded randomized controlled trial of tocilizumab. Ann Rheum Dis 2007;66:1161-7
49. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double blind, placebo controlled, randomized trial; Smolen J, Beaulieu A, Rubber-Roth A, et al. Lancet 2008; 9617
50. Long term safety and efficacy of tocilizumab an anti IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5 year extension study; Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K; Ann Rheum Dis. 2009;68:1580-4

51. Assessment of the validity of the 28-joint disease activity score using erythrocyte sedimentation rate (DAS 28-ESR) as a disease activity index of rheumatoid arthritis in the efficacy evaluation of 24 week treatment with tocilizumab; sub analysis of the SATORI study. Nishimoto N, Nobuhiro T; Mod Rheumatol. 2009;19:12-9.
52. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease modifying antirheumatic drugs 2013 update; Smolen JS, et al, Ann Rheum Dis 2013; 0:1-18
53. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. Singh JA et al; Cochrane Database Syst Rev 2011 Feb 16;(2)
54. Terapia biológica: sobrevida y seguridad en padecimientos reumáticos. Resultados del Registro Nacional Biobadamex 1.0; Lucio Ventura Ríos et al; Reumatol Clin 2012; 8 (4):189-194
55. Comparative effectiveness of biologics for the management of Rheumatoid arthritis: systematic review and network meta-analysis. Rafael Alfonso-Cristancho et al, Clin Rheumatol (2017) 36:25-34
56. Comparing effects of biologic agents in treating patients with Rheumatoid Arthritis: A multiple Treatment Comparison Regression Analysis, Ingunn Frøde Tveite et al, Plos One 10(9) sept 10 2015