



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO
HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE**

TESIS

**CONSECUENCIAS DEL TRATAMIENTO BIOLÓGICO ORIGINAL
ALTERNADO CON SUS BIOSIMILARES EN PACIENTES CON
ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALIDAD EN REUMATOLOGÍA**

**PRESENTA:
DR. BRIAN GARCÍA ARELLANO**

**ASESOR DE TESIS:
DRA. SANDRA MIRIAM CARRILLO VÁZQUEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA/INVESTIGADOR
RESPONSABLE**



CIUDAD UNIVERSITARIA, C.D.M.X AGOSTO 2024



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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

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

HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE

TESIS

**CONSECUENCIAS DEL TRATAMIENTO BIOLÓGICO ORIGINAL
ALTERNADO CON SUS BIOSIMILARES EN PACIENTES CON
ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALIDAD EN REUMATOLOGÍA**

**PRESENTA:
DR. BRIAN GARCÍA ARELLANO**

**ASESOR DE TESIS:
DRA. SANDRA MIRIAM CARRILLO VÁZQUEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA/INVESTIGADOR
RESPONSABLE**



ISSSTE

CIUDAD UNIVERSITARIA, C.D.M.X AGOSTO 2024



**GOBIERNO DE
MÉXICO**



**NUEVO
ISSSTE**

**HOSPITAL REGIONAL "1º DE OCTUBRE"
DIRECCIÓN
COORDINACIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
OFICIO No. 090201/1.4/1150/2024**

Ciudad de México, a 01 de abril de 2024

Asunto: Carta Autorización

**DRA. SANDRA MIRIAM CARRILLO VÁZQUEZ
INVESTIGADOR RESPONSABLE
REUMATOLOGÍA
PRESENTE**

Informo a usted que los Comités Hospitalarios de Investigación y Ética en Investigación han aprobado el cumplimiento del protocolo: **"Consecuencias del tratamiento biológico original alternado con sus biosimilares en pacientes con enfermedades reumatológicas"** con número de registro interno **131.137.2023+**, en el cual funge como Investigador Responsable.

Por tal motivo, la Dirección del Hospital Regional "1º de Octubre" autoriza su ejecución en éste Hospital.

Es de suma importancia mencionar que deberá cumplirse estrictamente la normatividad vigente en materia de Investigación, Protección de Datos Personales y asegurar la inexistencia de cualquier conflicto de interés.

Deberá presentar el informe final por escrito y notificar la publicación del trabajo a la Jefatura de Investigación de éste Hospital.

El incumplimiento de cualquiera de estos requisitos invalida la presente autorización.

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE

**DR. EDILBERTO JIMÉNEZ RENDÓN
DIRECTOR**

**Validó la Autorización por los Comités
DRA. KARLA VÁZQUEZ MORALES
ENCARGADA DE LA COORDINACIÓN
DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
DE ACUERDO CON EL OFICIO NO.
090201/1.4/506/2024**

C.c.p. minuta
EJR/DPM/ebm*

Tercer Circuito Judicial de la Salud, Cof. Buenavista, CP 06350, alcaldía Cuauhtémoc, CDMX.
Tel: (55) 562 1000 / 562 1001 / 562 1002 / 562 1003 / 562 1004 / 562 1005 / 562 1006 / 562 1007 / 562 1008 / 562 1009 / 562 1010 / 562 1011 / 562 1012 / 562 1013 / 562 1014 / 562 1015 / 562 1016 / 562 1017 / 562 1018 / 562 1019 / 562 1020 / 562 1021 / 562 1022 / 562 1023 / 562 1024 / 562 1025 / 562 1026 / 562 1027 / 562 1028 / 562 1029 / 562 1030 / 562 1031 / 562 1032 / 562 1033 / 562 1034 / 562 1035 / 562 1036 / 562 1037 / 562 1038 / 562 1039 / 562 1040 / 562 1041 / 562 1042 / 562 1043 / 562 1044 / 562 1045 / 562 1046 / 562 1047 / 562 1048 / 562 1049 / 562 1050 / 562 1051 / 562 1052 / 562 1053 / 562 1054 / 562 1055 / 562 1056 / 562 1057 / 562 1058 / 562 1059 / 562 1060 / 562 1061 / 562 1062 / 562 1063 / 562 1064 / 562 1065 / 562 1066 / 562 1067 / 562 1068 / 562 1069 / 562 1070 / 562 1071 / 562 1072 / 562 1073 / 562 1074 / 562 1075 / 562 1076 / 562 1077 / 562 1078 / 562 1079 / 562 1080 / 562 1081 / 562 1082 / 562 1083 / 562 1084 / 562 1085 / 562 1086 / 562 1087 / 562 1088 / 562 1089 / 562 1090 / 562 1091 / 562 1092 / 562 1093 / 562 1094 / 562 1095 / 562 1096 / 562 1097 / 562 1098 / 562 1099 / 562 1100 / 562 1101 / 562 1102 / 562 1103 / 562 1104 / 562 1105 / 562 1106 / 562 1107 / 562 1108 / 562 1109 / 562 1110 / 562 1111 / 562 1112 / 562 1113 / 562 1114 / 562 1115 / 562 1116 / 562 1117 / 562 1118 / 562 1119 / 562 1120 / 562 1121 / 562 1122 / 562 1123 / 562 1124 / 562 1125 / 562 1126 / 562 1127 / 562 1128 / 562 1129 / 562 1130 / 562 1131 / 562 1132 / 562 1133 / 562 1134 / 562 1135 / 562 1136 / 562 1137 / 562 1138 / 562 1139 / 562 1140 / 562 1141 / 562 1142 / 562 1143 / 562 1144 / 562 1145 / 562 1146 / 562 1147 / 562 1148 / 562 1149 / 562 1150





**GOBIERNO DE
MÉXICO**



**HOSPITAL REGIONAL "1º DE OCTUBRE"
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
OFICIO No. 090201/4.23/053/2024**

Ciudad de México, a 01 de abril de 2024

Asunto: Carta aprobación Comité de Ética en Investigación

No. Registro CONBIOÉTICA-09-CEI-012-20170421

**DRA. SANDRA MIRIAM CARRILLO VÁZQUEZ
INVESTIGADOR RESPONSABLE
REUMATOLOGÍA
PRESENTE**

En seguimiento a la revisión de protocolo titulado **"Consecuencias del tratamiento biológico original alternado con sus biosimilares en pacientes con enfermedades reumatológicas"** con número de registro interno **131.137.2023** y en cumplimiento a la normatividad Institucional Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y el Decreto de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, me permito informarle que el dictamen por el Comité de Ética en Investigación fue el siguiente:

APROBADO

Y emite las siguientes recomendaciones:

Se le informa que deberá entregar informes semestrales o cuando así se requiera de los avances de dicho estudio, en formato institucional de Seguimiento de Protocolo.

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE


**DR. IRAM GAMAL EL JAIME GAMIZ
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN**

C.c.p. minuta
IGJG/ebm*

ISSSTE, García Corona No. 140, Col. Buenavista, CP 06350, alcaldía Cuauhtémoc, CDMX.
Tel: (55) 5149 5407 | gov.mx/issste





**GOBIERNO DE
MÉXICO**



**NUEVO
ISSSTE**

**HOSPITAL REGIONAL "1º DE OCTUBRE"
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN
OFICIO No. 090201/4.22/049/2024**

Ciudad de México, a 01 de abril de 2024

Asunto: Carta aprobación Comité de Investigación

No. Registro COFEPRIS 17 CI 09 005 135

**DRA. SANDRA MIRIAM CARRILLO VÁZQUEZ
INVESTIGADOR RESPONSABLE
REUMATOLOGÍA
PRESENTE**

En atención a la solicitud de revisión del protocolo titulado: **"Consecuencias del tratamiento biológico original alternado con sus biosimilares en pacientes con enfermedades reumatológicas"** con número de registro interno **131.137.2023** me permito informarle que el dictamen por el Comité de Investigación fue el siguiente:

APROBADO

Así mismo, se le informa que deberá entregar informes semestrales o cuando así se requiera de los avances de dicho estudio, en formato institucional de Seguimiento de Protocolo.

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE

**DRA. NANCY HERNÁNDEZ FLORES
PRESIDENTA DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN**

C. c. p. minuta
NHf/ebm*



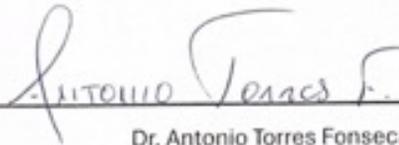
Aprobación de tesis.

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.

Hospital Regional 1° de Octubre.

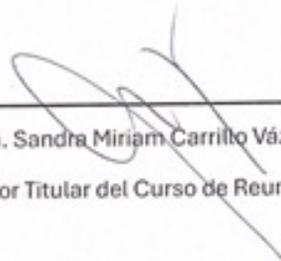
Reumatología

Título: Consecuencias del tratamiento biológico original alternado con sus biosimilares en pacientes con enfermedades reumatológicas.



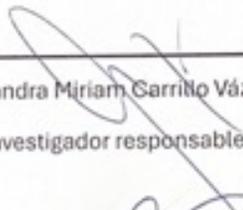
Dr. Antonio Torres Fonseca.

Encargado de la Coordinación de Enseñanza e Investigación.



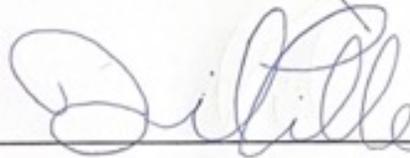
Dra. Sandra Miriam Carrillo Vázquez.

Profesor Titular del Curso de Reumatología



Dra. Sandra Miriam Carrillo Vázquez.

Investigador responsable.



Dr. Daniel Xavier Xibillé Friedmann

Asesor de tesis.

INDICE	Página
1. Abreviaturas	7
2. Resumen	8
3. Introducción	8
4. Antecedentes	9
5. Planteamiento del problema	11
6. Pregunta de Investigación	11
7. Justificación	12
8. Hipótesis	12
9. Objetivo General	12
10. Objetivos específicos	12
11. Material y métodos	13
12. Criterios de inclusión	13
13. Criterios de exclusión	13
14. Criterios de eliminación	14
15. Universo de trabajo	14
16. Resultados	14
17. Discusión	17
18. Conclusiones	19
19. Referencias bibliográficas	21
20. Figuras y tablas	23
21. Anexos	28

ABREVIATURAS

ANTI CCP: anticuerpos anti péptido ciclico citrulinado

ACR: Colegio Americano de Reumatología, por sus siglas en inglés.

AP: Artritis Psoriásica

AR: Artritis reumatoide

CUCI: Colitis Ulcerosa Crónica Inespecifica

DAS-28: por sus siglas en inglés, *Disease Activity Score-28*

EA: Espondilitis Anquilosante

EC: Enfermedad de Crohn

EULAR: Liga Europea Contra el Reumatismo, por sus siglas en inglés, *European League Against Rheumatism*

FARME: Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

HR: Hazard ratio

IC: Intervalo de confianza

LES: Lupus Eritematosos Sistémico

OR: Odds ratio

PCR: Proteína C reactiva

TNF: Factor de necrosis tumoral

VSG: Velocidad de sedimentación globular

RESUMEN

Introducción: Las enfermedades reumáticas constituyen un reconocido problema de salud a nivel mundial, ya que provocan altos índices de discapacidad, para tratar los padecimientos reumatológicos se ha desarrollado terapias biológicas con el objetivo de tener una enfermedad inactiva o bien con baja actividad, sin embargo, estos medicamentos biológicos son de alto costo. Tras la pérdida de la patente se han desarrollado biosimilares que prometen disminuir los costos para las instituciones de salud con resultados equiparables en cuanto eficacia y seguridad de los biológicos originales de referencia.

Planteamiento del Problema: En nuestro contexto hospitalario se cuenta con biológicos originales de referencia de Adalimumab, Rituximab y Etanercept así como sus biosimilares, pero no se cuenta de forma continua, por lo cual se alterna entre fármaco original y biosimilar en el mismo paciente. Por lo anterior es de gran relevancia evaluar las consecuencias de la alternancia de los biológicos originales con sus biosimilares, para conocer sus consecuencia en cuanto a la eficacia valorada por medio de escalas clinimétricas y evaluar la seguridad mediante los eventos adversos presentados.

Objetivo: Conocer las consecuencias del tratamiento biológico original alternado con sus biosimilares en cuanto a eficacia y seguridad en pacientes con enfermedades autoinmunes reumatológicas.

Metodología: Se realizó un estudio ambispectivo, longitudinal, observacional y analítico, donde se incluyeron a 93 pacientes con diagnóstico de enfermedades reumatológicas que cumplieron con criterios de clasificación ACR/EULAR del servicio de reumatología del Hospital Regional "1º de Octubre" que estaban en terapia biológica con Adalimumab, Rituximab ó Etanercept originales de referencia y sus biosimilares, durante el periodo de agosto de 2023 a junio de 2024, se realizó una medición basal, y una segunda medición a los 3, donde se evaluó las consecuencias de alternar biológicos originales de referencia con sus biosimilares en cuanto a eficacia, evaluada mediante escalas clinimétricas y la seguridad, mediante los efectos adversos que se presentaron.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades reumáticas constituyen un reconocido problema de salud a nivel mundial debido a su morbilidad, ya que provocan altos índices de discapacidad, además de su repercusión en el ámbito económico debido a los altos costos ocasionados a las instituciones de salud así como a los pacientes afectados por

dichas patologías, generando días de ausencias laborales que afectan a quienes las padecen. (1)

Las distintas enfermedades reumatológicas que afectan principalmente al sistema musculoesquelético, constituyen una causa de morbilidad no despreciable entre los adultos. En la población general la prevalencia de enfermedades reumatológicas se presenta en un 10% de las consultas médicas y se incrementa hasta más del 40 % después de los 45 años, de acuerdo a estadísticas norteamericanas. (2)

Las consecuencias que traen las enfermedades reumáticas no solo incluyen la mortalidad, sino además la morbilidad que las acompaña, dejando discapacidad, daño físico, generando un impacto económico para el paciente y los servicios de salud pública, además de los eventos adversos que provoca el uso de los medicamentos empleados, lo que a su vez puede ocasionar incapacidad parcial o total, permanente o temporal.

Las enfermedades reumáticas que afectan los músculos, tejidos blandos y articulaciones son más comunes que las enfermedades sistémicas, que se caracterizan principalmente por inflamación y mecanismos autoinmunes. Ejemplos de estas últimas incluyen la Artritis Reumatoide (AR) y otras condiciones relacionadas como el Lupus Eritematoso Sistémico (LES), la Esclerosis Sistémica (ES) y la Espondilitis Anquilosante (EA), entre otras. (3)

El consumo de medicamentos como analgésicos, inmunosupresores y otras nuevas terapias como son los medicamentos biológicos, son costosos, sin tener en cuenta las reacciones adversas de medicamentos que pueden complicar la enfermedad subyacente, por lo tanto, es un motivo importante para realizar proyectos de investigación encaminados a mejorar la salud integral del paciente, así como, disminuir los costos que este tipo de enfermedades conllevan

ANTECEDENTES

Para el tratamiento de las enfermedades reumáticas existen fármacos modificadores de la enfermedad (FARME) diseñados para modificar el curso de la enfermedad en lugar de solo aliviar los síntomas, se clasifican en convencionales y biológicos. Los FARME convencionales más utilizados son el metotrexato, leflunomida, azatioprina, entre otros, considerados tratamientos de primera línea para el manejo de estas patologías, sin embargo cuando no se alcanzan las metas terapéuticas se puede hacer uso de FARME biológico, derivados de proteínas o microorganismos vivos, demostrado ser muy eficaces en la reducción de los síntomas y el daño articular, sin embargo estas terapias conllevan un alto costo a las instituciones de salud pública, lo que hace que menos personas tengan acceso

a este tipo de terapias. Con el paso de los años, tras la pérdida de la patente y debido al aumento en el consumo de las terapias biológicas y al impacto que esto supone en el gasto hospitalario, se han desarrollado biosimilares donde se ha demostrado la eficacia y seguridad del medicamento en comparación con su original de referencia, disminuyendo los costos y teniendo desenlaces adecuados en la salud del paciente, por lo que las industrias farmacéuticas se han dedicado a producir nuevos medicamentos que puedan ser equiparables en cuanto a eficacia y seguridad. Los primeros estudios donde se comparó la eficacia y seguridad en el uso de bio originales y biosimilares fue en los estudios PLANETRA y PLANETAS, fue en estos estudios donde se definió por primera vez la equivalencia de estos fármacos. Se concluyó que la equivalencia terapéutica de la respuesta clínica según los criterios ACR 20, era si el IC del 95 % para la diferencia de tratamiento estaba dentro de $\pm 15\%$. En el estudio PLANETRA se utilizó Infliximab e Infliximab biosimilar (molécula CT-P13), en pacientes con AR activa que tenían una mala respuesta a Metotrexato, su objetivo primario fue ver el porcentaje de pacientes que alcanzaban una respuesta ACR 20 a las 30 semanas, dentro de sus resultados, observaron que un 60.9% con la molécula CT-P13 y un 58.6% con bio original, obtuvieron un ACR 20 a la semana 30. Los eventos adversos relacionados con el fármaco (35,2 % vs 35,9 %) y la detección de anticuerpos antidrogas (48,4% vs 48,2%) fue muy similar para el original referencia y la molécula CT-P13, respectivamente (4). En el estudio PLANETAS se incluyeron pacientes con diagnóstico de EA, se comparó la eficacia para alcanzar respuesta ASAS 20 y ASAS 40, así como la seguridad de Infliximab bio original versus la molécula CT-P13, encontrando una respuesta del 70.5% y 51.8% de ASAS 20 y ASAS 40 a la semana 30 respectivamente para CT-P13 y del 72.4% y 47.4% para el bio original de Infliximab, presentando efectos adversos en ambos grupos sin cambios estadísticamente significativos (5).

El primer y único estudio en donde se ha comparado el switch de un bio original a su biosimilar, versus el uso continuo del bio original, fue NOR-SWITCH, un ensayo prospectivo, doble ciego, controlado, de no inferioridad pre-especificada del 15%, y un supuesto adicional para esta estimación era que se esperaba que la enfermedad empeorara en un 30% de acuerdo a los estudios PLANETRA y PLANETAS, donde se incluyeron 482 pacientes con enfermedad de Crohn (EC), colitis ulcerosa crónica inespecífica (CUCI), EA, AR, artritis psoriásica (AP) y psoriasis crónica en placa, en las cuales el uso de infliximab está aprobado y ha mostrado efectividad, para incluir a los pacientes en dicho estudio debían tener una enfermedad estable durante los seis meses previos, fueron asignados aleatoriamente 1:1 para continuar el tratamiento con infliximab original de referencia o para realizar switch de infliximab original a la molécula infliximab CT-P13 (infliximab-dyyb). El criterio de valoración principal fue el empeoramiento de la actividad de la enfermedad hasta la semana 52. Dentro de sus resultados, se

observó un empeoramiento en la actividad de la enfermedad en 53 (26 %) pacientes, en el grupo de tratamiento con original de referencia y 61 (30 %) pacientes en el grupo de la molécula CT-P13. En total, se presentó, la misma cantidad de eventos adversos, 168 (70%) y 164 (68%), los eventos adversos graves fueron en 24 (10%) y 21 (9%), y los eventos que ameritaron la suspensión del fármaco fueron de 9 (4%) y 8 (3%) pacientes, en el grupo del original de referencia vs en el grupo de la molécula CT-P13 respectivamente, demostrando que no hubo diferencia significativa al mantener terapia continua con original de referencia vs realizar switch con su biosimilar (6). En el caso de otras terapias biológicas, también se ha investigado sobre la eficacia y seguridad del original de referencia al compararlos con sus biosimilares, tal es el caso de Adalimumab de la compañía farmacéutica Sandoz que fue comparado con Adalimumab de referencia de Abbvie, donde su criterio principal de valoración fue que los pacientes con Psoriasis en placas moderada a grave, lográran un PASI 75 a la semana 16 sin encontrar diferencias relevantes de seguridad o inmunogenicidad a pesar de haber realizado hasta cuatro switch (7). Más recientemente, en un estudio de fase III, en pacientes con AR activa moderada a grave que tenían una respuesta inadecuada a los fármacos modificadores de la enfermedad convencionales (FARMEc), Adalimumab biocomparable, demostró eficacia, seguridad e inmunogenicidad comparable a Adalimumab de referencia, por lo menos hasta la semana 48 de seguimiento (8). Cuando se han estudiado las moléculas: 501 de Amgen (Amgevita), BI 695501 de Boehringer Ingelheim (Cyltezo) y SB5 de Samsung Bioepis (Imraldi) se han observaron diferencias sutiles en los eventos adversos y las respuestas clínicas entre los productos de referencia y los biosimilares (9).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Para el tratamiento de los pacientes con enfermedades autoinmunes se han aprobado medicamentos biológicos que han demostrado su eficacia y seguridad en estas patologías, con el paso del tiempo y tras la pérdida de la patente de los medicamentos biológicos, la industria farmacéutica ha desarrollado biosimilares asegurando la misma eficacia y seguridad que el fármaco original de referencia, aprobando su uso por la FDA. En nuestro contexto hospitalario se cuenta con biológicos originales de Adalimumab, Rituximab y Etanercept, así como sus biosimilares, sin embargo, no se cuenta con ellos de forma continua, por lo cual se alterna entre fármaco original y su biosimilar en el mismo paciente.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Qué consecuencias tendrá el cambio de biológico original de referencia alternado con sus biosimilares en los pacientes con enfermedades reumatológicas?

JUSTIFICACIÓN

En las enfermedades autoinmunes reumatológicas los fármacos modificadores de la enfermedad convencionales (FARMESc) siguen siendo el pilar para el tratamiento de dichas patologías, sin embargo, tras el advenimiento de los fármacos modificadores de la enfermedad biológicos (FARMESb), estos se han convertido en opciones de terapia prometedoras en pacientes en los cuales el tratamiento con FARMESc no ha sido suficiente o bien tolerado para el control adecuado de la enfermedad. De los FARMESb ya se conoce la seguridad y eficacia por separado de los medicamentos originales y de sus biosimilares aprobados, sin embargo, se desconocen las consecuencias del cambio de medicamento original de referencia alternado con su biosimilar, por lo tanto, es de interés realizar una investigación de vida real para conocer las consecuencias que estos cambios puedan traer al paciente y así tener la oportunidad de generar nuevas estrategias en los tratamientos.

HIPÓTESIS

Hipótesis Nula:

Los pacientes que están en tratamiento con biológico original y se alterne con su biosimilar no tendrán empeoramiento en la actividad de la enfermedad mayor a 30% y no tendrán consecuencias en cuanto a la bio seguridad.

Hipótesis Alterna:

Los pacientes que están en tratamiento con biológico original y se alterne con su biosimilar tendrán empeoramiento en la actividad de la enfermedad mayor a 30% y tendrán consecuencias en cuanto a la bio seguridad.

OBJETIVO GENERAL

Conocer las consecuencias del tratamiento biológico original alternado con sus biosimilares en cuanto a eficacia y seguridad en pacientes con enfermedades autoinmunes reumatológicas.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Describir los datos demográficos de los pacientes incluidos en la investigación.

Conocer la actividad de la enfermedad de acuerdo con escalas clinimétricas.

Reportar las proporciones de los efectos adversos

Reportar los datos demográficos de los pacientes que presenten efectos adversos

Comparar los datos demográficos entre los pacientes que presenten y los que no presenten efectos adversos.

Reportar la proporción de los pacientes que presenten falla a tratamiento

Describir los datos demográficos de los pacientes que presenten falla al tratamiento

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio Ambispectivo, Longitudinal, Observacional y Analítico en pacientes con diagnóstico de enfermedades reumatológicas de acuerdo con criterios ACR/EULAR y ASAS que se encuentren en tratamiento con biológico original alternado con su biosimilar en el Hospital Regional “1º de Octubre” ISSSTE del servicio de Reumatología. Se realizó una medición basal y posteriormente se dió seguimiento a los 3 meses, durante agosto de 2023 a junio de 2024. En cada consulta se evaluó la eficacia del tratamiento biológico, definido de acuerdo con el grado de actividad de la enfermedad de acuerdo con clinimetría, mediante DAS28, CDAI, ASDAS, BASDAI, DAPSA, SLEDAI-2K, siendo los resultados de remisión, baja, mediana y alta actividad. De igual manera se evaluó la seguridad de la alternancia de los biológicos originales y sus biosimilares mediante los efectos adversos que se presentaron.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes mayores de 18 años que desea participar en el estudio con consentimiento informado firmado.

Contar con el diagnóstico de enfermedad autoinmune reumatológica.

Contar con expediente clínico completo.

Pacientes de la consulta de Reumatología del Hospital Regional “1º de Octubre”

Estar en tratamiento con Adalimumab, Etanercept, y/o Rituximab

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes que no deseen participar en el estudio

Pacientes que no cumplan con criterios de clasificación para enfermedades autoinmunes reumatológicas.

Pacientes que se identifiquen que consumen medicamentos homeópatas que pudieran contener esteroides.

Pacientes con diagnóstico de cáncer activo a los cuales no se les pueda iniciar terapia biológica.

Pacientes con que estén embarazadas en las cuales este contraindicada la terapia biológica.

Pacientes con diagnóstico de tuberculosis sin tratamiento.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

No cuenten con información completa en el expediente clínico.

No tengan consentimiento informado firmado.

Pacientes que no acudan de forma regular a seguimiento.

Pacientes que se identifiquen que consumen medicamentos homeópatas que pudieran contener esteroides.

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes con enfermedades reumatológicas que estén en tratamiento con biológico original de referencia alternado con biosimilar

RESULTADOS

Se incluyeron 93 pacientes del Servicio de Reumatología del Hospital Regional 1º de Octubre, quienes contaban con criterios de clasificación para enfermedades autoinmunes reumatológicas, los cuales estaban en tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad biológicos originales y se les alternó a sus biosimilares. Los pacientes estuvieron bajo tratamiento con Adalimumab (ADA) original de referencia (Humira), y se alternó con ADA bio similar con auto-inyector (Amgevita), los pacientes en tratamiento con Rituximab (RTX) de referencia (Mabthera) intravenoso, se alternó con RTX biosimilar (Maball/Arasamila), y los pacientes en tratamiento con Etanercept (ETN) de referencia (Embrel) con jeringa pre llenada, se alternó con ETN biosimilar (Infinitam), esto de acuerdo a la disponibilidad en farmacia. Se realizó una medición basal y posteriormente una segunda medición de seguimiento a los 3 meses, en la cual se evaluó la evolución del paciente en cuanto a eficacia y seguridad de la utilización de la terapia biosimilar, encontrando los datos que se describen a continuación.

Características demográficas.

De los 93 paciente estudiados, 87 eran mujeres (93,5%), el diagnóstico más frecuente fue Artritis Reumatoide (AR) en 73 pacientes (78,5%), seguido de 6 (6,5%) de Espondilitis Anquilosante (EA), 5 con Artritis Psoriásica (AP) (6,8%). Cincuenta y siete pacientes (61,3%) fueron tratados con Adalimumab (ADA), 26 (28%) con Rituximab (RTX) y 10 (10.8%) con Etanercept (ETN). Un 40,9% (n=38) de los pacientes estaban con uso concomitante de corticosteroides, 76.3% (n=71) en tratamiento concomitante con Fármacos Antirreumáticos Moduladores de la Enfermedad (FARME) convencionales, siendo más común el uso de Metotrexato (MTX). Al inicio del estudio, los pacientes tuvieron una PCR media de 1 mg/dl (DE 1,79), la media de VSG fue de 27,46 mm/hr (DE 12,28), la media de valoración

global de la enfermedad (PGA) por parte del paciente al inicio del estudio fue de 2,92 (DE 2,38), la media de valoración global (PGA) del médico fue de 0,75 (DE 1,45), en cuanto al número de articulaciones dolorosas al inicio del estudio, la media fue de 2,52 (DE 4.43), y la media del número de articulaciones inflamadas fue de 0,41 (DE1,25). **Ver Tabla 1.** Se realizaron pruebas de normalidad para las variables cuantitativas sin encontrar dostribución normal.

Eventos adversos

Treinta y seis pacientes (38%) presentaron eventos adversos. En total se sumaron 50 eventos adversos, de los cuales 18 (36%) fueron relacionados a problemas con la aplicación del biosimilar por falla del dispositivo auto inyector (ADA), seguido de 13 (26%) que presentaron aumento en el número de articulaciones dolorosas e inflamadas (consideradas como un evento adverso, pero reflejando falta de eficacia y reactivación de la enfermedad). Se presentaron 8 (16%) infecciones, de las cuales la más común fue infección del tracto respiratorio superior, seguido de infección de vías urinarias; 5 pacientes presentaron una reacción alérgica (10%). **Ver Tabla 2.**

Cambios de terapia

En 21 pacientes (22,5%) se cambió la terapia biológica, los principales motivos del cambio fueron; la reactivación de la enfermedad, y la presencia de algún evento adverso, incluido lo relacionado a la falla del auto-inyector en el caso de ADA, dos pacientes presentaron una reacción alérgica (9.5%) que no influyó en el cambio de terapia ($p=0.315$). **Ver Tabla 3.**

Se dividieron en dos grupos, aquellos que cambiaron de terapia biológica y en quienes no se hizo el cambio; se comparó las medias de cada una de las variables. De las variables que influyeron en el cambio de terapia biológica fueron; la valoración global (PGA) de la enfermedad por parte del paciente, la valoración global (PGA) de la enfermedad por parte del médico, el número de articulaciones dolorosas y número de articulaciones inflamadas, mostrando diferencias estadísticamente significativas. Los parámetros de laboratorio no influyeron en el cambio de terapia biológica. **Ver Tabla 4.** En los pacientes que ameritaron cambio de terapia biológica ($n=21$, 22.6%), 13 (14%), se cambió a Golimumab, 2 (2.2%) a Certolizumab, 2 (2.2%) a Baricitinib, 2 (2.2%) a Secukinumab, 1 (1.1%) a Etanercept y 1 (1.1%) a Tocilizumab. **Ver Figura 1.**

Evaluación de la actividad de la enfermedad

En los 73 pacientes con diagnóstico de AR, se evaluó la actividad de la enfermedad por medio de DAS-28 y/o CDAI en la visita 1 y en la visita 2, dividiéndose a los pacientes de acuerdo al grado de actividad de la enfermedad. En la visita 1, 24

(33,3%) pacientes estaban en remisión; en la visita 2, 27 (37,5%) se encontraron en remisión; en total 16 pacientes permanecieron en remisión, empeorando 8 (4 actividad baja y 4 actividad moderada). Treinta y seis (50%) pacientes tuvieron actividad baja en la visita 1 y en la visita 2 disminuyó a 22 (30,6%) pacientes, de los cuales 9 pacientes remitieron, 14 permanecieron en actividad baja, 9 empeoraron a actividad moderada y 4 a actividad alta. 8 (11,1%) actividad moderada durante la primera valoración y para la visita 2, 16 (22,2%) tuvieron actividad moderada, de los cuales 2 pasaron a remitieron, 3 pasaron a actividad baja, 3 permanecieron en actividad moderada, y ningún paciente empeoró. 4 (5,6%) pacientes tenían actividad alta en la visita 1, mientras que para la visita 2, 7 (9,7%) pacientes se encontraban en actividad alta, de los cuales 1 paciente tenía actividad baja y 3 permanecieron con actividad alta. En total 21/73 pacientes empeoraron lo que representa el 29,3% de empeoramiento. Treinta y seis (50%) pacientes se mantuvieron con la misma actividad de la enfermedad, mientras que 21 pacientes (20,9%) tuvieron mejoría en cuanto a la actividad de la enfermedad. **Ver Tabla 5.** De los 21 paciente que empeoraron con diagnóstico de AR, 15 (71,4%) estaban en tratamiento con ADA biosimilar, 3 (14%) con RTX biosimilar y 3 (14%) con ETN. **Ver tabla 6.**

De los 6 pacientes con diagnóstico de EA, se evaluó la actividad de la enfermedad por medio de BASDAI y/o ASDAS en la visita 1 y en la visita 2, se dividió a los pacientes de acuerdo al grado de actividad de la enfermedad. Se obtuvieron los siguientes resultados; en la visita basal, 5 (83,3%) pacientes se encontraban con enfermedad inactiva, a los 3 meses, 3 (50%) continuaban inactivos, pero 2 (33,3%) empeoraron y presentaban actividad moderada. Solamente un (16%) paciente presentó actividad alta de la enfermedad en la primera visita y para la segunda vista estaba inactiva. En total 2/6 pacientes empeoraron en cuanto a la actividad de la enfermedad, lo que representa un 33%. Tres pacientes (50%) permanecieron con enfermedad inactiva y 1 (16%) paciente tuvo mejoría en cuanto a la actividad de la enfermedad. **Ver Tabla 7.** De los 2 pacientes que empeoraron con diagnóstico de EA, uno estaba en tratamiento con ADA biosimilar, y 1 con ETN. **Ver tabla 8.**

De los 5 pacientes con diagnóstico de Artritis Psoriásica (AP), todos fueron tratados con ADA. Se evaluó la actividad de la enfermedad por medio de DAPSA en la visita 1 y en la visita 2, se dividió a los pacientes de acuerdo al grado de actividad de la enfermedad. Se obtuvieron los siguientes resultados; en la visita basal, 2 (40%) pacientes se encontraban en remisión, a los 3 meses, continuaban remitidos. En la visita 1, 3 pacientes se encontraban con baja actividad, y a los 3 meses empeoraron. En total 2/5 pacientes empeoraron en cuanto a la actividad de la enfermedad, lo que representa un 40%. **Ver tabla 9.**

Cinco pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico (LES), fueron tratados con RTX, de los cuales 2 (40%), presentaron reacción alérgica leve y no ameritó cambio de terapia biológica, ningún paciente en este grupo presentó reactivación de la enfermedad. De los 2 pacientes con diagnóstico de Esclerosis Sistémica (ES) tratados con RTX, ninguno presentó evento adverso, o reactivación de la enfermedad. Un paciente (2%) con diagnóstico de Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo (EMTC) en tratamiento con RTX, no presentó reactivación de la enfermedad ni eventos adversos. Un paciente (2%) con diagnóstico de Vasculitis Granulomatosis con Poliangiitis (GPA) en tratamiento con RTX falleció por presentar Neumonía Adquirida en la Comunidad grave.

DISCUSIÓN

Los biosimilares son fármacos modificadores de la enfermedad que fueron diseñados para ser altamente similares a un producto biológico que previamente paso por un proceso de regulación y fue aprobado para el tratamiento de ciertas enfermedades autoinmunes, denominándose producto de referencia. A diferencia de los medicamentos genéricos que son copias químicas exactas, estos como su nombre lo dice, son similares, pero no idénticos, debido a la complejidad y estabilidad de los productos biológicos, que son derivados de organismos vivos, conocidos como anticuerpos monoclonales. (10)

Se ha demostrado en estudios previos que el uso de fármacos modificadores de la enfermedad biológicos ayuda a tener un mejor control de las enfermedades reumatológicas, cuando el uso de FARMES convencional no es suficiente para llegar a las metas terapéuticas. Es de amplio conocimiento que los FARMES biológicos son de alto costo, por lo que la industria farmacéutica ha desarrollado biosimilares que prometen tener un menor impacto económico a las instituciones de salud pública, sin comprometer la eficacia en cuanto a respuesta terapéutica y la seguridad valorada mediante los eventos adversos en los pacientes.

Como se menciona en la literatura, estamos en la era de los biosimilares, sin embargo, su aprobación en algunas partes del mundo aún se encuentra en fases de regulación. En Europa la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en el año 2022 designó a los biosimilares como intercambiables con su biológico de referencia; lo que incrementó el uso de estas terapias, esto ha provocado un ahorro en los costos de más de 30 millones de euros desde el año 2011, lo que beneficia tanto a las instituciones de salud como a los pacientes, ya que más población puede tener acceso a estos tratamientos. Por otro lado, en Estados Unidos de América la Food and Drug Administration (FDA), hasta julio de 2023 designó como primer

intercambiable a Adalimumab tras demostrarse con ensayos clínicos su eficacia, seguridad e inmunogenicidad comparables a las del biológico de referencia. (11)

Existen otros estudios donde se ha demostrado la intercambiabilidad de los fármacos, tal es el caso del estudio PLANETRA, en donde se demostró que el biosimilar de Infliximab era equiparable al biológico original de referencia, alcanzando una respuesta ACR 20 a las 30 semanas en un 60.9% con biosimilar y un 58.6% con biológico original, esto en pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide activa con mala respuesta al uso de FARME convencional, también se demostró que los pacientes tenían un porcentaje similar en anticuerpos anti droga en los que recibieron biosimilar comparado con el biológico de referencia (4)

En el estudio PLANETAS se evaluó eficacia y seguridad de Infliximab biosimilar y original de referencia, encontrando una respuesta ASAS 20 del 70.5% vs 72.4% respectivamente, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los eventos adversos. (5) En el año 2017 se realizó el Estudio NOR-SWITCH donde se comparó el uso de Infliximab biosimilar vs el original de referencia, demostrando una vez más que dichos medicamentos son equiparables, sin embargo, sirvió como parámetro para establecer que la enfermedad podía empeorar hasta en un 15% con el uso de bio similar. (6) Los estudios antes mencionados, han sido ensayos clínicos aleatorizados, controlados, mientras que el presente, es un estudio de vida real en el que se demuestra que el empeoramiento de la enfermedad con el uso de bio similares ronda en alrededor de un 29.3% hasta un 40%, siendo esto mayor por encima de los descrito en la literatura.

En el estudio NOR-SWITCH se reportó un total de hasta 40% de eventos adversos presentados (6), mientras que en la población estudiada, se presentaron hasta un 38% de eventos adversos en los pacientes con uso de bio similares.

Como podemos observar en la literatura consultada en comparación con nuestro estudio, se encontraron diferencias en cuanto al uso de biosimilares ya que encontramos un porcentaje mayor de empeoramiento de la enfermedad, así como un mayor número de eventos adversos presentados. Cabe mencionar que el mayor empeoramiento de la enfermedad se observó en pacientes con diagnóstico de AP, seguido de los pacientes con EA y AR que estaban en tratamiento con biosimilar de Adalimumab. Una de las principales causas que se identificaron como falla a terapia biológica y falta de respuesta con bio similares fue el fallo al dispositivo auto inyector en el caso del bio similar de Adalimumab, lo que hace pensar que esto, llevaría a la colocación incompleta de la dosis del medicamento que a su vez causaría reactivación de la enfermedad, teniendo un aumento estadísticamente significativo en la valoración global de la enfermedad por parte del paciente, un aumento en el número de articulaciones inflamadas y dolorosas, motivos por los cuales se tuvieron

que realizar cambios en la terapia biosimilar establecida. Otras de las principales causas que destacan el cambio de terapia biológica fueron los procesos infecciosos presentados durante la administración del fármaco; las reacciones alérgicas presentadas en nuestros pacientes se clasificaron como leves y no ameritaron cambio de terapia biológica, sin embargo, estas reacciones no se habían presentado previamente con el uso de biológico de referencia.

Dentro de las limitaciones que podemos encontrar en nuestro estudio es el hecho de que no se pudo aleatorizar a los pacientes para realizar alternancia controlada de biológico original de referencia con su bio similar, ya que esto se realizó de acuerdo con la disponibilidad en farmacia del hospital. Esto es algo que ya se ha debatido anteriormente, ya que el médico que prescribe el medicamento no decide que pacientes recibirán biológico de referencia y quienes bio similar. (11)

Dentro de las fortalezas de nuestro estudio, es que se demostró que el uso de bio similares en la vida real, fuera de estudios controlados, tuvieron complicaciones que se deben tomar en consideración con el uso de las nuevas terapias biológicas y sus biosimilares.

CONCLUSIONES

En conclusión, el uso de biosimilares en el tratamiento de enfermedades reumatológicas ha mostrado ser una alternativa efectiva y económicamente viable frente a los fármacos biológicos originales. Los estudios han respaldado la eficacia y seguridad de estos medicamentos, evidenciando que pueden ofrecer respuestas terapéuticas comparables a las de sus referentes, con una reducción considerable en los costos.

Sin embargo, la implementación en la vida real ha revelado ciertas diferencias y desafíos. Aunque los datos de ensayos clínicos controlados han demostrado una intercambiabilidad razonable, nuestro estudio indica que en la práctica clínica real, los biosimilares pueden estar asociados con un mayor porcentaje de empeoramiento de la enfermedad y eventos adversos en comparación con los fármacos originales, uno de los más comunes estuvo asociado con la mecánica del dispositivo auto inyector de Adalimumab biosimilar. Aunque esto pueda parecer un problema menor, provocó que los pacientes omitieran o no se colocaran de forma completa la dosis del medicamento, lo que tuvo un impacto en la actividad de la enfermedad.

Este hallazgo sugiere la necesidad de una vigilancia continua y una evaluación más exhaustiva en la práctica clínica para garantizar la seguridad y eficacia óptimas de estas terapias. Las limitaciones del estudio, como la falta de aleatorización y la

dependencia de la disponibilidad de medicamentos en farmacia, deben ser consideradas al interpretar estos resultados. A pesar de estas limitaciones, el estudio aporta valiosa información sobre el comportamiento de los biosimilares en un entorno no controlado, destacando la importancia de monitorear los resultados a largo plazo y de ajustar las estrategias terapéuticas según las necesidades individuales de los pacientes.

En definitiva, mientras que los biosimilares ofrecen una prometedora alternativa económica, es fundamental continuar con la investigación y el seguimiento para asegurar que su uso se traduzca en beneficios clínicos consistentes y en la mejora de la calidad de vida de los pacientes con enfermedades reumatológicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1) <https://www.gob.mx/insabi/es/articulos/dia-mundial-de-la-artritis-y-las-enfermedades-reumaticas-12-deoctubre?idiom=es#:~:text=La%20tasa%20de%20incidencia%20de,sobre%20un%20individuo%20gen%C3%A9ticamente%20pr%20edispuesto.>
- 2) RESPONDIA. Iberoamerican Registry of Spondyloarthritis: México
- 3) Julio C Casasola-Vargas^a, Diana E Flores-Alvarado^b, Gabriela Huerta-Sil^c, Jesús Espinoza Villalpando^d, Ana G Bernard-Medina^e, Jacqueline Rodríguez-Amado^b, Gloria Martínez-Bonilla^e, Rubén Burgos-Vargas^f
- 4) Yoo, D. H., Hrycaj, P., Miranda, P., Ramitterre, E., Piotrowski, M., Shevchuk, S., Kovalenko, V., Prodanovic, N., Abello-Banfi, M., Gutierrez-Ureña, S., Morales-Olazabal, L., Tee, M., Jimenez, R., Zamani, O., Lee, S. J., Kim, H., Park, W., & Müller-Ladner, U. (2013). A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Annals of the rheumatic diseases*, 72(10), 1613–1620. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-203090>
- 5) Park, W., Hrycaj, P., Jeka, S., Kovalenko, V., Lysenko, G., Miranda, P., Mikazane, H., Gutierrez-Ureña, S., Lim, M., Lee, Y. A., Lee, S. J., Kim, H., Yoo, D. H., & Braun, J. (2013). A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Annals of the rheumatic diseases*, 72(10), 1605–1612. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-203091>
- 6) Jørgensen, K. K., Olsen, I. C., Goll, G. L., Lorentzen, M., Bolstad, N., Haavardsholm, E. A., Lundin, K. E. A., Mørk, C., Jahnsen, J., Kvien, T. K., & NOR-SWITCH study group (2017). Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*, 389(10086), 2304–2316. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30068-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30068-5)
- 7) Blauvelt, A., Lacour, J. P., Fowler, J. F., Jr, Weinberg, J. M., Gospodinov, D., Schuck, E., Jauch-Lembach, J., Balfour, A., & Leonardi, C. L. (2018). Phase III randomized study of the proposed adalimumab biosimilar GP2017 in psoriasis: impact of multiple switches. *The British journal of dermatology*, 179(3), 623–631. <https://doi.org/10.1111/bjd.16890>
- 8) Wiland, P., Jeka, S., Dokoupilová, E., Brandt-Jürgens, J., Miranda Limón, J. M., Cantalejo Moreira, M., Cabello, R. V., Jauch-Lembach, J., Thakur, A., Haliduola,

- H., Brueckmann, I., & Gaylis, N. B. (2020). Switching to Biosimilar SDZ-ADL in Patients with Moderate-to-Severe Active Rheumatoid Arthritis: 48-Week Efficacy, Safety and Immunogenicity Results from the Phase III, Randomized, Double-Blind ADMYRA Study. *BioDrugs: clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy*, 34(6), 809–823. <https://doi.org/10.1007/s40259-020-00447-6>
- 9) Zhao, S., Chadwick, L., Mysler, E., & Moots, R. J. (2018). Review of Biosimilar Trials and Data on Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *Current rheumatology reports*, 20(10), 57. <https://doi.org/10.1007/s11926-018-0769-6>
- 10) de Mora F. Biosimilar: what it is not. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Nov;80(5):949-56. doi: 10.1111/bcp.12656. Epub 2015 Jun 4. PMID: 25865457; PMCID: PMC4631168.
- 11) The Lancet Rheumatology. Biosimilars and the era of interchangeability. *Lancet Rheumatol*. 2023 Sep;5(9):e495. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00213-8. Epub 2023 Aug 21. PMID: 38251490.

FIGURAS Y TABLAS

Tabla 1. Características demográficas.

Variables		Total, n=93
Edad (años)		
	Media (DE) Rango intercuartil	58.2 (\pm 9.5) 14
Sexo % (n)	Mujeres	93.5 (87)
	Hombres	6.5 (6)
Diagnóstico % (n)	AR	78.5 (73)
	EA	6.5 (6)
	AP	5.4 (5)
	LES	5.4 (5)
	ES	2.2 (2)
	EMTC	1.1 (1)
	Vasculitis	1.1 (1)
Tx Biológico % (n)	Adalimumab	61.3 (57)
	Rituximab	28 (26)
	Etanercept	10.8 (10)
Tx con esteroides % (n).	Si	40.9 (38)
	No	59.1 (55)
Tx FARME % (n)	Ninguno	23.7 (22)
	Metotrexato	49.5 (46)
	Leflunomida	11.8 (11)
	Sulfasalazina	9.7 (9)
	MMF	4.3 (4)
	Azatioprina	1.1 (1)
PCR (mg/dl)		
	Media (DE) Rango intercuartil	1.0 (\pm 1.7) 0.9
VSG (mm/hr)		
	Media (DE) Rango intercuartil	27.4 (\pm 12.2) 23
PGA del paciente		
	Media (DE) Rango intercuartil	2.9 (\pm 2.3) 3
PGA del médico		
	Media (DE) Rango intercuartil	0.7 (\pm 1.4) 1

DE: Desviación estándar. MMF: Micofenolato de Mofetilo. Mín-Máx: Mínimo-Máximo. No. AD: Número articulaciones dolorosas. No.AI: Número articulaciones inflamadas. PGA: Valoración global de la enfermedad. Tx: Tratamiento.

Tabla 2. Eventos adversos

Evento Adverso	Total (n=50)	%
Falla en dispositivo auto inyector	18	36%
Aumento en No. de Articulaciones dolorosas e inflamadas	13	26%
Infecciones totales	8	16%
Infeccion de vía aérea superior	4	
Infección gastrointestinal	1	
Infección de vía urinaria	2	
Herpes Zoster	1	
Reacción alérgica	5	10%
Dolor en el sitio de aplicacion	1	2%
Cefalea con la aplicación de biológico	1	2%
Problemas administrativos	1	2%
Epiescleritis	1	2%
Crisis Convulsivas	1	2%
Muerte	1	2%

Tabla 3. Motivos del cambio de terapia biológica

Cambio de terapia biológica.		Total, n=21/93 (22,5%)	p
Tx biológico basal	Eventos adversos n (%)	13 (61,9)	0.014*
	Reactivación de la enfermedad n (%)	13 (61,9)	0.000*
Adalimumab	Falla del auto inyector n (%)	10 (47,6)	0.001*
Rituximab	Reacción alérgica n (%)	2 (9,5)	0.315

*Chi cuadrada

Tabla 4. Comparación de variables con relación al cambio de biológico

Variable	Cambio de biológico		p
	Si	No	
PCR mg/dl,media	1.53	0.531	0.128
VSG mm/hr, media	33.8	29.73	0.573
PGA-Paciente,media	6.00	1.60	0.000
PGA-Medico, media	2.60	0.13	0.001
No. AD, media	6.6	1.33	0.000
No. AI, media	3.00	0.13	0.000

*Prueba U de Mann-Whitney

Figura 1. Cambio de terapia biológica

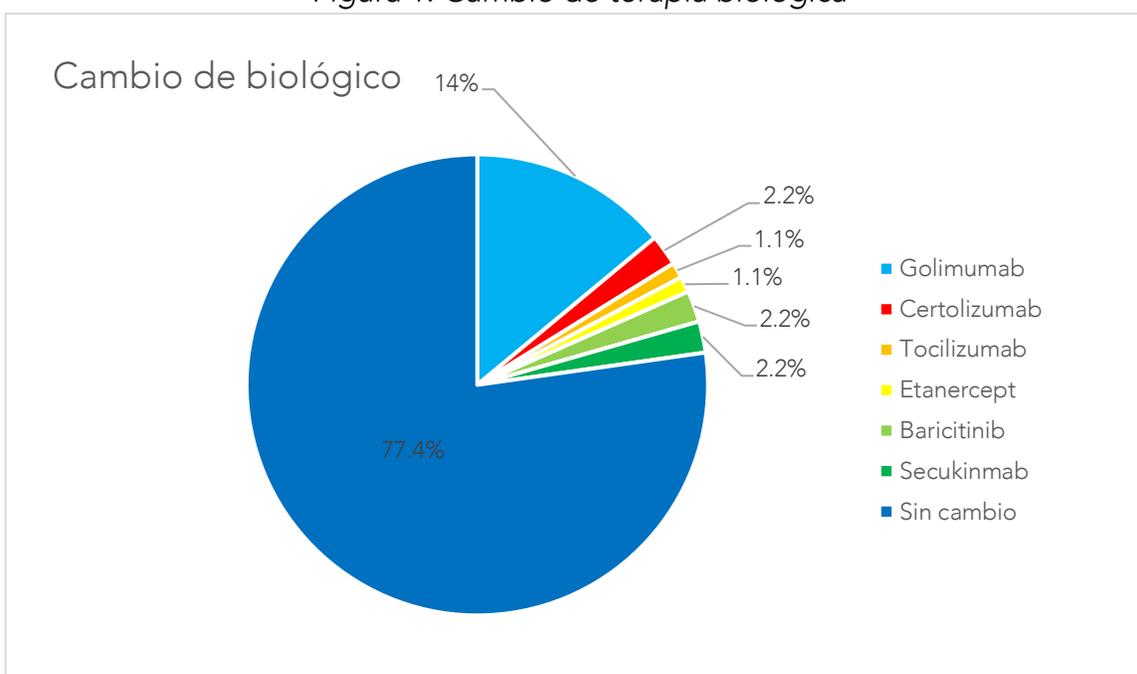


Tabla 5. Actividad de la AR entre la visita 1 y visita 2

		Actividad de AR visita 2				
Actividad de AR visita 1		Remisión	Actividad baja	Actividad moderada	Actividad alta	Total
	Remisión	16 (22,2)	4 (5,6)	4 (5,6)	0	24 (33,3)
	Actividad baja	9 (12,5)	14 (19,4)	9 (12,5)	4 (5,6)	36 (50)
	Actividad moderada	2 (2,8)	3 (4,2)	3 (4,2)	0	8 (11,1)
	Actividad alta	0	1 (1,4)	0	3 (4,2)	4 (5,6)
Total		27 (37,5)	22 (30,6)	16 (22,2)	7 (9,7)	72 (100)

Distribución de proporciones

Tabla 6. Correlacion entre la actividad de AR visita 1*Actividad de AR visita 2* Tx Biológico

	Tx Biológico		Actividad de AR-2				
			Remisión	Act. baja	Act. Mod.	Act. Alta	Total
Actividad AR-1	Adalimumab	Remisión	10	3	3	0	16
		Actividad baja	6	9	6	3	24
		Actividad moderada	2	0	1	0	3
		Actividad alta	0	1	0	2	3
		Total	18	13	10	5	46
	Rituximab	Remisión	6	0	0	0	6
		Actividad baja	2	3	2	1	8
		Actividad moderada	0	2	0	0	2
		Actividad alta	0	0	0	1	1
		Total	8	5	2	2	17
	Etanercept	Remisión	0	1	1	0	2
		Actividad baja	1	2	1	0	4
		Actividad moderada	0	1	2	0	3
		Total	1	4	4	0	9

Tabla 7. Actividad de EA en la visita 1 Vs Actividad de EA en la visita 2.

Actividad de EA visita 1	Actividad de EA visita 2			
		Inactiva	Actividad Moderada	Total
	Inactiva	3 (50%)	2 (33,3%)	5 (83,3%)
	Alta actividad	1 (16,7%)	0 (0%)	1 (16,7%)
	Total	4 (66,7%)	2 (33,3%)	6 (100%)

Tabla 8. Actividad de EA-1*Actividad de EQ 2* Tx Biológico

Actividad de EA visita 1	Tx biológico	Actividad de EA visita 2			
			Inactiva	Actividad Moderada	Total
	Adalimumab	Inactiva	3	1	4
		Alta actividad	1	0	1
	Total		4	1	5
	Etanercept	Inactiva	0	1	1
		-	-	-	-
	Total		0	1	1

Tabla 9. Actividad de AP visita 1 Vs Actividad de AP visita 2.

Actividad de AP visita 1	Actividad de AP visita 2			
		Remisión	Actividad Moderada	Total
	Remisión n (%)	2 (40%)	0 (0%)	2 (40%)
	Baja actividad n (%)	0 (0%)	3 (60%)	3 (30%)
	Total n (%)	2 (40%)	3 (60%)	5 (100%)

ANEXOS

13.1 Consentimiento informado.	
HOSPITAL REGIONAL "1º DE OCTUBRE" SERVICIO DE REUMATOLOGÍA Título de Protocolo: Consecuencias del tratamiento biológico original alternado con sus biosimilares en pacientes con enfermedades reumatológicas	Consentimiento Informado para participar en un estudio de Investigación en Salud
Investigador Principal: Dra. Sandra Miriam Carrillo Vázquez Sede donde se realizará el estudio: Servicio de Reumatología del Hospital Regional 1º de Octubre ISSSTE. Teléfono dónde localizarlo: 5554126052 Investigador Asociado: Dr. Brian García Arellano Médico residente de segundo año de Reumatología del Hospital Regional 1º de Octubre ISSSTE. Teléfono dónde localizarlo: 5528353637	
<p>A Usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como Consentimiento Informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto. Una vez que haya comprendido en qué consistirá su participación en el estudio y, si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme este formato de consentimiento, del cual se le entregará una copia firmada y fechada.</p>	
<p>JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO: El objetivo de las diferentes terapias dirigidas para las enfermedades reumatológicas es disminuir la actividad de la enfermedad. El poder intervenir en el mecanismo activación de la enfermedad, permitirá alcanzar las metas planteadas por el treat to target. El uso de terapias biológicas nos permite tener un control más adecuado de la enfermedad, por lo que se necesita observar que efectos puede tener en el desenlace de la enfermedad.</p>	
<p>OBJETIVO DEL ESTUDIO: Conocer las consecuencias de la alternancia de biológicos en cuanto a eficacia y seguridad del tratamiento con biológico original alternado con su biosimilar en pacientes con enfermedades autoinmunes reumatológicas.</p>	
<p>PROCEDIMIENTO: Todos los pacientes con diagnóstico de enfermedad reumatológica, que estén en tratamiento con biológicos originales alternados con biosimilares, podrán ingresar al protocolo de estudio para conocer las consecuencias de la alternancia de biológicos. Se llenará una hoja de registro en la cual se registrará el medicamento aplicado periódicamente de acuerdo a esquemas de tratamiento, y posteriormente al acudir a consulta los médicos serán encargados evaluarán la actividad de la enfermedad y los eventos adversos presentados, en cuyo caso de harán los ajustes de tratamiento correspondientes.</p>	
<p>MOLESTIAS ASOCIADAS AL ESTUDIO: Dolor en el sitio de aplicación de medicamento, sangrado en sitio de punción, posibles eventos adversos relacionados a aplicación de medicamentos, como infecciones asociadas a la inmunosupresión, reacción alérgica, etc.</p>	

BENEFICIOS DEL ESTUDIO: Al realizar este estudio obtendremos información sobre los efectos relacionados a la eficacia y seguridad del uso de medicamentos biológicos y sus biosimilares.

RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO: Dolor en el sitio de aplicación de medicamento, sangrado en sitio de punción, posibles eventos adversos relacionados a aplicación de medicamentos, como infecciones asociadas a la inmunosupresión, reacción alérgica, etc.

GARANTÍAS:

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación en este o en algún otro estudio.
- No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.
- Se aclararán todas las dudas que le surjan durante el estudio.
- No recibirá pago por su participación.
- La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.
- Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la carta de Consentimiento Informado anexa a este documento.

ACEPTACIÓN:

Una vez que leído esta información y han sido aclaradas sus dudas
¿Acepta de manera voluntaria participar en esta investigación?

SI_____ NO_____

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos, con excepción de mis datos personales. Convengo en participar en este estudio de investigación.

Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento informado.

SI__ NO__ Autorizo mi participación en este estudio que consiste en la recopilación de datos acerca de mi enfermedad.

Nombre y Firma del participante

Fecha.

1.- Nombre y Firma del Testigo

Domicilio_____

Parentesco_____

2.- Nombre y Firma del Testigo

Domicilio_____

Parentesco_____

Esta parte debe ser completada por el investigador (o su representante):

He explicado al Sr. (a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella. Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Nombre y Firma del investigador.

Fecha

Teléfono 55866011
Av Instituto Politécnico Nacional 1669,
Gustavo A. Madero, 07300, CDMX