

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

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”

Comparación de la respuesta clínica de Rituximab innovador vs
Rituximab biocomparable en el tratamiento de Lupus eritematoso
sistémico. Un análisis retrospectivo

TESIS
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
REUMATOLOGIA

PRESENTA
Dr. Carlos Rafael Ruiz Reyes

ASESOR
Dr. Miguel Ángel Saavedra Salinas



MÉXICO, D. F.

ABRIL DE 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dr. Jesús Arenas Osuna
Jefe de la División de Educación en Salud
UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional La Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Miguel Ángel Saavedra Salinas
Profesor Titular del Curso de Especialización en Reumatología
Servicio de Reumatología
UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional La Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Carlos Rafael Ruiz Reyes
Residente del Curso de Especialización en Reumatología
UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional La Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social

Número de registro:

R-2014-3501-43

ÍNDICE

	Pág.
Resumen	4
Summary	5
Antecedentes científicos	6
Pacientes y métodos	8
Resultados	10
Discusión	22
Conclusiones	24
Bibliografía	25
Anexos	27

RESUMEN

Título: Comparación de la respuesta clínica de Rituximab innovador vs Rituximab biocomparable en el tratamiento de Lupus eritematoso sistémico. Un análisis retrospectivo.

Objetivo: Comparar la respuesta clínica de Rituximab innovador con Rituximab biocomparable en el tratamiento de lupus eritematoso sistémico.

Pacientes y métodos: Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, en pacientes con LES refractario a tratamiento convencional que recibieron 2g de Rituximab. Clasificados en 2 grupos: los infundidos con Rituximab innovador y Rituximab biocomparable; en base al SLEDAI y respuesta por órgano se diferenciaron en respuesta y sin repuesta clínica. Se determinó la diferencia entre grupos por desviación de medias y la prueba de chi-cuadrado de Pearson de acuerdo a las variables. Un valor de $P < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados: Se incluyeron 74 pacientes: 65.3% Rituximab innovador y 33.7% Rituximab biocomparable. En datos basales hubo diferencia del porcentaje de pacientes con anti-DNA positivo 77.8% biocomparable vs 34.5% innovador; el SLEDAI basal fue similar 6.2 y 6.12 (innovador, biocomparable); La respuesta clínica por SLEDAI no fue estadísticamente significativa a 3, 6 y 12 meses entre grupos. La respuesta por órgano fue de 41.9%, 43% y 44% en el grupo de innovador comparado con el 31.6%, 38.9% y 33.3% del biocomparable a 3, 6 y 12 meses; Las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Conclusiones: La respuesta clínica de pacientes con LES refractarios a tratamiento convencional es similar en los tratados con Rituximab innovador y con Rituximab biocomparable.

Palabras clave: Lupus eritematoso sistémico, Rituximab, medicamentos biocomparables.

ABSTRACT

Title: Comparison of clinical response to innovative Rituximab Versus biocomparable Rituximab in the treatment of systemic lupus erythematosus. A retrospective analysis.

Objective: To compare the clinical response to innovative Rituximab versus Rituximab biocomparable in the treatment of systemic lupus erythematosus.

Patients and Methods: An observational, retrospective study was conducted in patients with SLE refractory to conventional treatment that received Rituximab 2g. Classified into 2 groups: those infused with innovative and biocomparable Rituximab; based on SLEDAI and organ response differed in response and without clinical response. The difference between groups was determined by deflection means and the Perarson chi-square test according to variables. A value of $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: 74 patients were included: 65.3% innovative and 33.7% biocomparable Rituximab. In baseline data was difference in the percentage of patients with positive anti-DNA 77.8 % innovative vs 34.5 % biocomparable; baseline was similar SLEDAI 6.2 and 6.12 (innovative vs biocomparable); clinical response (SLEDAI) was not statistically significant at 3, 6 and 12 months between groups. The organ response was 41.9 %, 43 % and 44 % in the group of innovative compared to 31.6 %, 38.9 % and 33.3 % of biocomparable at 3, 6 and 12 months; The differences were not statistically significant.

Conclusions: The clinical response of patients with SLE refractory to conventional treatment is similar in patients treated with innovative and biocomparable Rituximab.

Keywords: Systemic lupus erythematosus , Rituximab , biocomparables drugs.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

El Lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, multisistémica caracterizada por la producción de diversos autoanticuerpos y formación de complejos inmunes que dan como resultado daño tisular ¹. La enfermedad tiene una amplia clínica que va desde afección de piel, artritis, anemia y trombocitopenia hasta formas graves de serositis (pericarditis), nefritis, convulsiones y psicosis ².

La prevalencia de la enfermedad oscila desde aproximadamente 40 casos por cada 100,000 personas entre los europeos del Norte a más de 200 por cada 100,000 personas entre personas de raza negra ², en el grupo de hispanos el estudio EPISER obtuvo una frecuencia de 91/100,000 habitantes ³; aunque suele afectar a todos los grupos poblacionales, afecta típicamente a mujeres en edad fértil con una proporción 9:1. Se calcula una tasa de supervivencia actual a 15 años del 80%. El pronóstico de la enfermedad depende del compromiso visceral, con peor pronóstico en afección renal y de sistema nervioso central.

El tratamiento de LES depende del tipo y gravedad del órgano afectado; las principales opciones terapéuticas incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos, glucocorticoides a diversas dosis, antimaláricos y agentes inmunosupresores. El uso de glucocorticoides e inmunosupresores son la base del tratamiento con respuestas variables, pero se asocian a una mayor morbilidad y mortalidad ⁴. No existe un tratamiento definitivo para la enfermedad.

A nivel patogénico se reconoce que el LES es una enfermedad autoinmune mediada por células B. El papel de las células B, incluye interacciones con las células T, células dendríticas y la producción de citocinas, clave para la mediación de la respuesta inmune ⁵. Se ha demostrado que los pacientes con LES no eliminan las células B autorreactivas durante su desarrollo. La persistencia de células B autorreactivas, con otras alteraciones inmunológicas, predispone a estos individuos para el desarrollo de la respuesta autoinmune inflamatoria. Esta se caracteriza por el desarrollo de autoanticuerpos dirigidos contra un gran número de antígenos propios en el núcleo, el citoplasma y las membranas celulares. La formación de complejos inmunes antígeno-anticuerpo activa el complemento lo que resulta en una cascada de reacciones inflamatorias que son fundamentales para la inmunopatología del LES. Por lo anterior, la terapia dirigida contra células B es un blanco lógico en LES.

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra CD20, una molécula transmembrana clave de la vía de señalización del ciclo celular de los linfocitos B ⁶. Rituximab se encuentra aprobado por la FDA para tratar el linfoma y artritis reumatoide. Diferentes reportes de casos y estudios no controlados han mostrado la eficacia de Rituximab para

tratar pacientes con LES refractarios a tratamiento convencional ⁷⁻⁹. Sin embargo, estudios controlados como EXPLORER (Rituximab en LES sin afección renal) ¹⁰ y LUNAR (Rituximab en LES con afección renal) ¹¹, no han reproducido la eficacia de la terapia de Rituximab mas inmunosupresor de manera contundente. Ramos-Casals et al., publicaron una revisión sistemática de 188 pacientes con LES tratados con Rituximab con resultados positivos ¹². Presentaron un grupo heterogéneo de casos, con afección a diferentes órganos, incluyendo afección renal, muco-cutánea, neurológica, articular y hematológica aunque con criterios de evaluación muy variables. Los pacientes incluidos en estos informes por lo general pacientes refractarios a los tratamientos convencionales. En general, 91% de los pacientes mostró una respuesta significativa, con todos los subgrupos se lograron tasas de respuesta de 89% o mayores. Debido a la escases de estudios del uso Rituximab en LES, no se ha podido determinar de manera confiable la seguridad de la sustancia en este grupo de pacientes, en un serie de 136 pacientes en Francia, los principales efectos adversos encontrados fueron los procesos infecciosos severos en un 9% de pacientes de los cuales 5 murieron, otros eventos adversos reportados incluyen los relacionados a la infusión (urticaria, angioedema) y manifestaciones similares a la enfermedad del suero.

El mayor empleo de estos medicamentos ha ocasionado que los gastos en salud se hayan incrementado y su alto coste impide su utilización en muchos pacientes. Con el vencimiento de las patentes de medicamentos innovadores, como es el caso del rituximab, se ha iniciado el desarrollo de sustancias estructuralmente similares y con las cualidades terapéuticas de moléculas originales, que en México reciben el nombre de medicamentos biocomparables. Su presencia puede favorecer un mayor acceso para los usuarios en función del coste, pero su utilización no ha estado exenta de debate, debido a la falta de pruebas preclínicas y clínicas, ya que no han sido sometidos a los más altos estándares de calidad en términos de producción y desarrollo, en la evaluación de su eficacia y seguridad con estudios adecuados fases III y IV, seguidos de un estricto programa de farmacovigilancia ¹⁴.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal, abierto, comparativo, en todos los pacientes que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión: tener Lupus eritematoso sistémico de acuerdo a los criterios de clasificación ACR de 1997 (anexo1), mayores de 18 años, refractarios a tratamiento convencional y que hubiesen recibido 2 g de Rituximab para su manejo al menos 3 meses previos a la recolección de datos; en un periodo de estudio del 2008 al 2013, registrados en la base de datos de productos biológicos del servicio de reumatología del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del centro médico nacional la Raza. Se excluyeron a aquellos que tuvieran un síndrome de sobreposición, que no contaran con expediente o este estuviese incompleto para su análisis. Se realizó una búsqueda directa en los registros de los expedientes clínicos físicos y electrónicos, elaborandose una hoja de datos que incluía las siguientes características: demográficas, el involucro de órganos por la enfermedad, el tiempo de diagnóstico, el número de fármacos inmunosupresores previos, la indicación primaria para la infusión, tipo de Rituximab infundido (innovador o biosimilar), dosis administrada, terapia inmunosupresora y pulso de esteroide concomitante, efectos adversos presentados a la infusión, los parámetros bioquímicos basales a la infusión (cifras de hemoglobina, leucocitos, linfocitos, plaquetas, creatinina sérica, depuración de creatinina sérica y proteínas en orina de 24hrs, examen general de orina, niveles de anti-DNA por ELISA, niveles de complemento por nefelometria) y a los 3, 6 y 12 meses a la misma; se determinó la actividad de la enfermedad con el índice SLEDAI (anexo2) de forma basal y a los 3,6 y 12 meses a la infusión del medicamento, de acuerdo a los parámetros bioquímicos encontrados y hallazgos clínicos en valoraciones médicas.

Se clasificaron a los pacientes como respondedores con respuesta completa: índice SLEDAI igual a 0 tras el inicio del tratamiento con Rituximab posterior a los 3, 6 o 12 meses de administración de este, o si el paciente tenía alguna manifestación clínica órgano específica, además debía obtenerse: 1) mejoría del 80% en LES neurológico a criterio médico, 2) igual o mayor al 80% en neutropenia autoinmune (cifras de neutrófilos mayor de 1,500, 3) Normalización de las cifras de hemoglobina (>11 g/dL) sin necesidad de transfusiones ni signos analíticos de hemólisis (hiperbilirrubinemia indirecta y/o deshidrogenasa lactica mayor de 500 mg dL y/o prueba de Coombs directa positiva), 4) niveles de plaquetas igual o mayores de 50,000/ dl o incremento mayor al 50% de la cifra total basal 5) desaparición de

síntomas respiratorios de LES pulmonar (disnea, dolor tipo pleurítico) o mejoría de las pruebas de imagen a nivel pulmonar, 6) mejoría de la proteinuria basal con una reducción absoluta mayor de 0.5 g/24 h, sin empeoramiento de la función renal (mantener una creatinina de 1 mg/dL o menor o una depuración de creatinina en 24 h mayor de 70 ml/min) o mejoría de la función (disminución de creatinina sérica mayor al 50% del basal); respondedores con respuesta parcial: reducción del índice SLEDAI mas de 3 puntos tras el inicio del Rituximab, posterior a los 3, 6 o 12 meses de administración de este, sin empeoramiento ni nueva aparición en ninguno de sus items. Si el paciente tenía alguna manifestación clínica órgano específica debería tener además: 1) mejoría igual o mayor del 20% en LES neurológico a criterio médico, 2) igual o mayor al 20% en neutropenia/trombocitopenia autoinmune, 3) incremento de las cifras de hemoglobina igual o mayor 2 g/dL sin necesidad de transfusiones y mejoría de los signos analíticos de hemólisis (hiperbilirrubinemia indirecta y/o deshidrogenasa láctica mayor de 500 mg/dL y/o prueba de Coombs directa positiva), 4) niveles de plaquetas igual o mayores de 30,000/ dl o incremento mayor al 25% de la cifra total basal, 5) mejoría de los síntomas respiratorios de LES pulmonar junto con la mejoría de las pruebas de imagen, 6) mejoría del 50% en la proteinuria basal (con una reducción absoluta mayor 0.5 g/24 h) sin empeoramiento de la función renal (dentro del 10%); y pacientes sin respuesta.

Se utilizó estadística descriptiva para la presentación de los datos. Se clasificó a los sujetos de estudio en dos grupos para su análisis estadístico: los infundidos con Rituximab innovador y los infundidos con Rituximab biocomparable. Las variables numéricas con distribución normal se expresaron como promedio \pm desviación estándar y como mediana. Las nominales se expresan como porcentaje. Se determino la diferencia entre los dos grupos por desviación de medias de columnas en las variables numéricas y la prueba de chi-cuadrado de Pearson para las nominales. En todos los casos, un valor de $P < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. Se utilizó el paquete estadístico Statistical Package for Social Science versión 20.0 para Windows (IBM SPSS Statistics 20.0 para Windows, Armonk, NY) para el análisis de los datos.

RESULTADOS

En total 75 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, pero se excluyó a uno por datos incompletos para su análisis en el expediente clínico; de los 74 incluidos, 49 (65.3%) habían recibido Rituximab innovador y 25 (33.7%) Rituximab biocomparable. De los datos demográficos (tabla1) se destacan: la edad promedio general fue de 32.6 años, 32.45 ± 11.54 años para el grupo de innovador y 32.92 ± 10.04 años para el grupo del biocomparable; el 79.7% (59) eran mujeres y el 20.3% (15) hombres, con una mayor proporción de hombres en el grupo del innovador 28% (14) que en el grupo de biocomparable 4%(1). El tiempo de evolución de la enfermedad fue en promedio de 5.42 años y 4.12 para los grupos de innovador y biocomparable respectivamente. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las características demográficas basales. En los datos bioquímicos basales (tabla 1) se encontró solo diferencia estadística en el porcentaje de pacientes con anti DNA positivo en el grupo de biocomparable (77.80%) comparado con el innovador (34.5%). La manifestación clínica de la enfermedad mas prevalente fue la muco-cutánea, 73.5% y 92% en los grupos de innovador y biocomparable respectivamente, seguida de renal, articular y hematológica; 4 pacientes tenían manifestaciones en serosas solo presente en el grupo del Rituximab innovador y un paciente presentó manifestaciones pulmonares solo en el grupo del biocomparable. La calificación basal del índice de actividad (SLEDAI) fue similar en ambos grupos 6.2 y 6.12 (innovador y biocomparable); el tratamiento previo en ambos pacientes fue similar, con una media de inmunosupresores de 1.88 y 2 inmunosupresores, siendo el ácido micofenólico el mas frecuente asociado en ambos grupos 30 (62% del innovador) y 11 (44% del biocomparable), seguido de la azatioprina (20.4% vs 20%) en el grupo de innovador y la cloroquina (36% vs 14.28%) en el grupo del biocomparable (graficas 2 y 4) y una dosis de esteroide basal (equivalente a prednisona) de 20.26 mg y 18.3 mg en grupo del innovador y biocomparable respectivamente.

La principal indicación para la administración de Rituximab en ambos grupos fue la actividad persistente (81 y 96% en innovador y biocomparable respectivamente) a nivel renal, seguida por la articular, hematológica, muco-cutánea y sistema nervioso central (gráfica 1), igualmente se infundieron 5 (10.2%) y 1 (4%) pacientes por recaída de la enfermedad; solo un bajo porcentaje de los pacientes 3 (6.1%) y 1 (4%) recibieron terapia de pulso de esteroide concomitante a la dosis de Rituximab. Los efectos adversos relacionados al Rituximab al momento de la infusión fueron mas prevalentes en el grupo de Rituximab

biocomparable 6 (24%) que en el grupo de Rituximab innovador 6 (12.2%), siendo la taquicardia, palpitations y escozor laríngeo las manifestaciones reportadas, solo en un par de pacientes del grupo de Rituximab biocomparable se tuvo de suspender la segunda infusión por los efectos adversos presentados. En la tabla 2 se muestran todos los datos relacionados a la infusión de Rituximab, no encontrándose diferencias estadísticas en ninguno de los dos grupos de estudio.

La respuesta clínica encontrada en ambos grupos y medida por la disminución en el índice de actividad de la enfermedad (SLEDAI) no fue estadísticamente significativa entre los dos grupos (tabla 3); en el grupo de Rituximab innovador la media de SLEDAI a 3 meses fue de 4.72, 1.48 menor respecto a la basal (6.2), siendo esta diferencia en el grupo del biocomparable de 1.59 (de 6.12, basal a 4.53 a los 3 meses); a los 6 meses la diferencia con respecto al índice de actividad basal fue una mejoría de 2.86 y 1.73 del innovador y biocomparable respectivamente; a los 12 meses fue de 2.48 en el innovador y 2.29 en el biocomparable. Los resultados obtenidos se muestran graficados (gráfica 4).

De acuerdo a respuesta clínica, basados en los criterios pre-establecidos por órgano afectado, se agruparon (para su análisis estadístico) en pacientes con respuesta (parcial o completa) y sin respuesta al tratamiento (gráfica 5). A los 3 meses 41.9% de los pacientes infundidos con Rituximab innovador eran respondedores al tratamiento comparado con el 31.6% de los pacientes infundidos con Rituximab biocomparable; a los 6 meses el 43%.9 y 38.9% de respondedores en los grupos de innovador y biocomparable respectivamente; a los 12 meses el porcentaje de respondedores era del 44.4% del grupo de innovador comparado con el 33.3% del biocomparable. Las diferencias encontradas en las respuestas no fueron estadísticamente significativas entre los grupos (tabla 4).

De manera particular, la afección renal fue la indicación primaria mas común para inicio de tratamiento con Rituximab (tabla 5) con un total de 30 pacientes del grupo de Rituximab innovador y 10 del biocomparable, los porcentajes de respondedores fueron de 53,8, 33.3 y 36.36% a los 3, 6 y 12 meses en el grupo de Rituximab innovador y de 22.2, 25 y 0% en el grupo del biocomparable (gráfica 6). En las gráficas 7, 8 y 9 se muestra el comportamiento de los principales parámetros bioquímicos (depuración de creatinina y proteína en orina de 24 h, sedimento urinario activo) posterior a la infusión de Rituximab tanto innovador como biocomparable. Las respuestas clínicas encontradas en las manifestaciones hematológicas, articular, cutánea y sistema nervioso periférico se muestran en las gráficas 10, 11 y 12 respectivamente; el análisis descriptivo de forma individual en estas ultimas afecciones, se

encuentra limitado debido al tamaño de las muestras en ambos grupos, por lo que se exponen solo los porcentajes de respuesta clínica observados. El único paciente con indicación de uso de Rituximab con afección pulmonar (neumonitis, disnea persistente) se encuentra en el grupo de Rituximab innovador, en el cual no se encontró respuesta a los 3 y 6 meses de vigilancia. De igual manera no se encontró respuesta en los pacientes con afección en sistema nervioso periférico tanto en el grupo de innovador (1 paciente) como en el grupo del medicamento biocomparable (1 paciente).

TABLA 1. CARACTERISTICAS CLINICAS Y DEMOGRAFICAS BASALES DE LA POBLACION DE ESTUDIO

		Rituximab innovador	Rituximab biocomparable	p
N. 74		49	25	
Edad (años)		32.45	32.92	*
Sexo N. (%)	Mujer	72	96	*
	Hombre	28	4	*
Años de diagnóstico		5.42	4.12	*
tipo de afección N. (%)	Mucocutanea	36 (73.50)	23 (92.0)	0.061
	Articular	23 (46.93)	16 (64)	0.68
	Hematológico	20 (40.80)	9 (36)	0.688
	Renal	36 (73.50)	13 (52)	0.094
	Serosas	4 (8.2)	0 (0)	0.161
	Pulmonar	1 (2)	0 (0)	
	Neuropsiquiatrico	5 (10.20%)	2 (8.0)	0.982
	saaf asociado	8 (16.3)	2 (8.00)	*
SLEDAI basal		6.2	6.12	*
anti DNA positivo (%)		10 (34.5)	14 (77.80)	0.004
Consumo de complemento (%)		18 (42.90)	11 (47.80)	0.148
Inmunosupresor previo (N.)		1.88 ± .53	2 ± .76	*
Dosis equivalente prednisona (mg)		20.26 ± 13.5	18.3 ± 15.7	*
Datos bioquimicos basales	Hemoglobina (gr/dl)	13.49 ± 2.03	12.64 ± 1.69	*
	Leucocitos (u/dl)	5602 ± 2330	5784 ± 2749	*
	Plaquetas (u/dl)	222,183 ± 101,605	255,760 ± 101,482	*
	Creatinina sérica (mg/dl)	0.99 ± 0.52	0.89 ± 0.53	*
	Depuración de creatinina	68 ± 28	65.08 ± 24.41	*
	Proteinuria de 24hrs (gr)	4.15	2.88	*
	Anti DNA	261.58	626.72	
	c3	83.97	77.94	
	c4	14.17	11	

El estadístico significativo de chi cuadrado es de 0.05

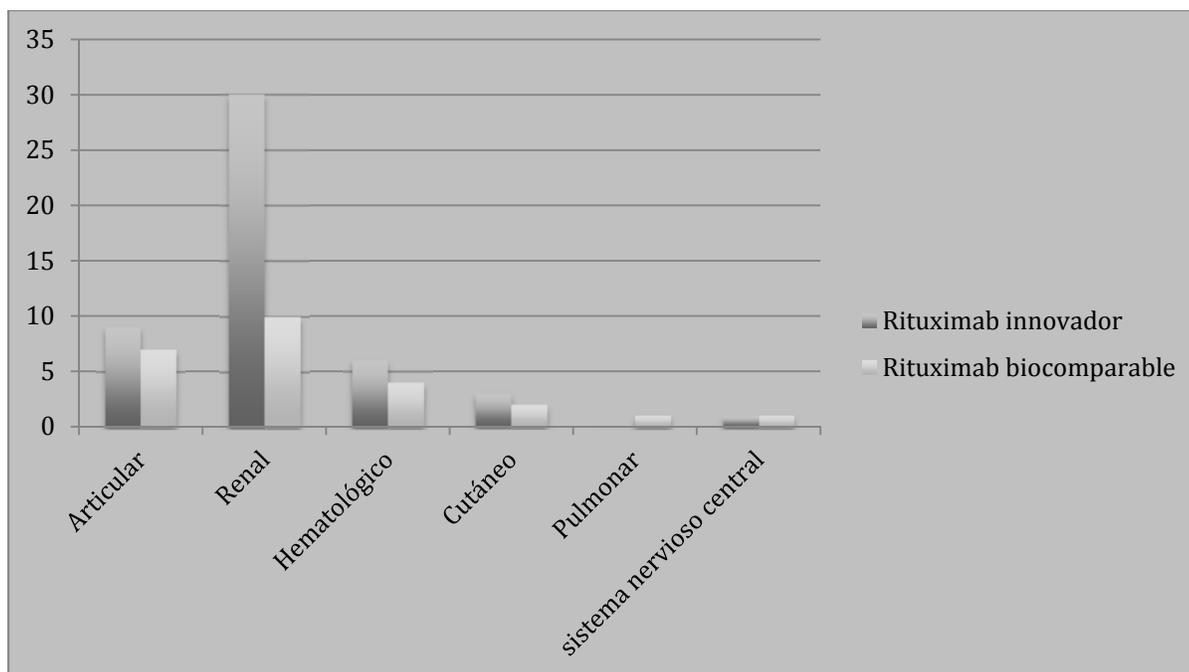
* sin diferencias significativas en pruebas bilaterales que asumen varianzas iguales con un nivel de significación .05

TABLA 2. INDICACIÓN DE INFUSIÓN DE RITUXIMAB, TERAPIA CONCOMITANTE Y EFECTOS ADVERSOS				
		Rituximab innovador	Rituximab biocomparable	p
INDICACION PRIMARIA N. (%)	Articular	9 (18.36)	7(28)	
	Renal	30 (61.22)	10 (40)	
	Hematológico	6 (12.24)	4 (16)	
	Cutáneo	3 (6.12)	2 (8)	
	Pulmonar	0 (0)	1 (4)	
	sistema nervioso perif.	1 (2.04)	1 (4)	
Actividad persistente		40 (81)	24 (96%)	0.87
Recaída		5 (10.2)	1 (4)	0.885
Reinfusión		17 (34.7)	6 (24)	0.884
Inmunosupresor concomitante		1.33 +-0.55	1.52 +-0.71	*
pulso de esteroide concomitante		3 (6.10)	1 (4)	0.146
El estadístico significativo de chi cuadrado es de 0.05				
* sin diferencias significativas en pruebas bilaterales que asumen varianzas iguales con un nivel de significación .05				

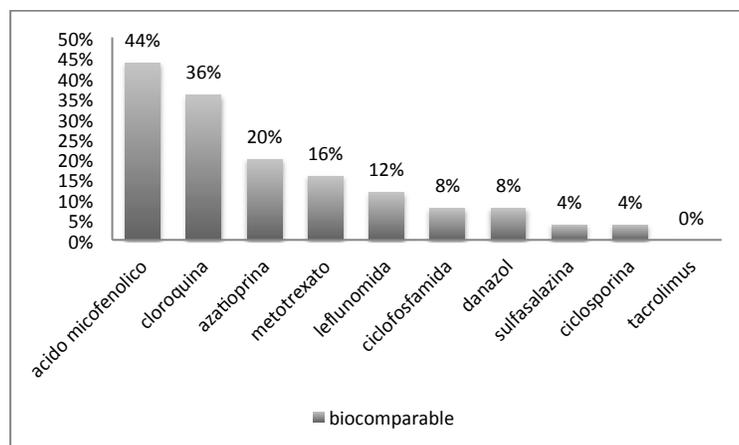
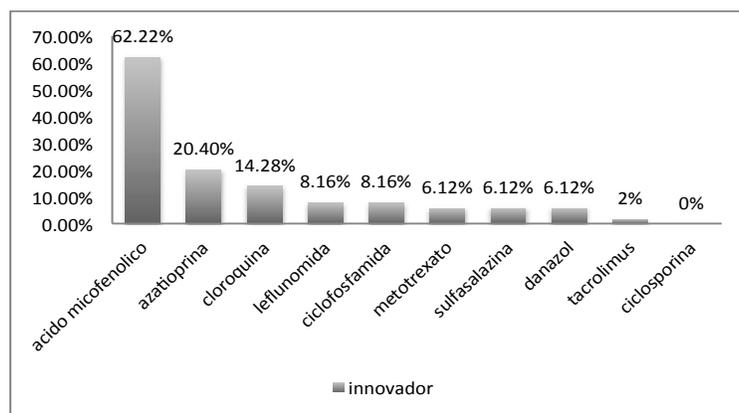
TABLA 3. MEDIA DE SLEDAI BASAL, A LOS 3, 6 Y 12 MESES DE LA INFUSIÓN		
	Rituximab innovador	Rituximab biocomparable
SLEDAI basal	6.2	6.12
SLEDAI 3 meses *	4.72	4.53
SLEDAI 6 meses *	3.34	4.39
SLEDAI 12 meses *	3.72	3.83
* sin diferencias significativas en pruebas bilaterales que asumen varianzas iguales con un nivel de significación .05		

TABLA 4. RESPUESTA CLINICA A LOS 3, 6 Y 12 MESES				
		Rituximab innovador	Rituximab biocomparable	Chi cuadrado
3 MESES N.(%)	Respuesta*	18 (41.9)	6 (31.6)	0.587
	Sin respuesta	25 (58.1)	13 (68.4)	
6 MESES N.(%)	Respuesta*	18 (43.9))	7 (38.9)	0.129
	Sin respuesta	23 (56.1)	11 (61.1)	
12 MESES N(%)	Respuesta*	16 (44.4)	2 (33.3)	0.259
	Sin respuesta	20 (55.6)	4 (66.7)	
* Engloba respuestas completa y parcial				
El estadístico significativo de chi cuadrado es de 0.05				

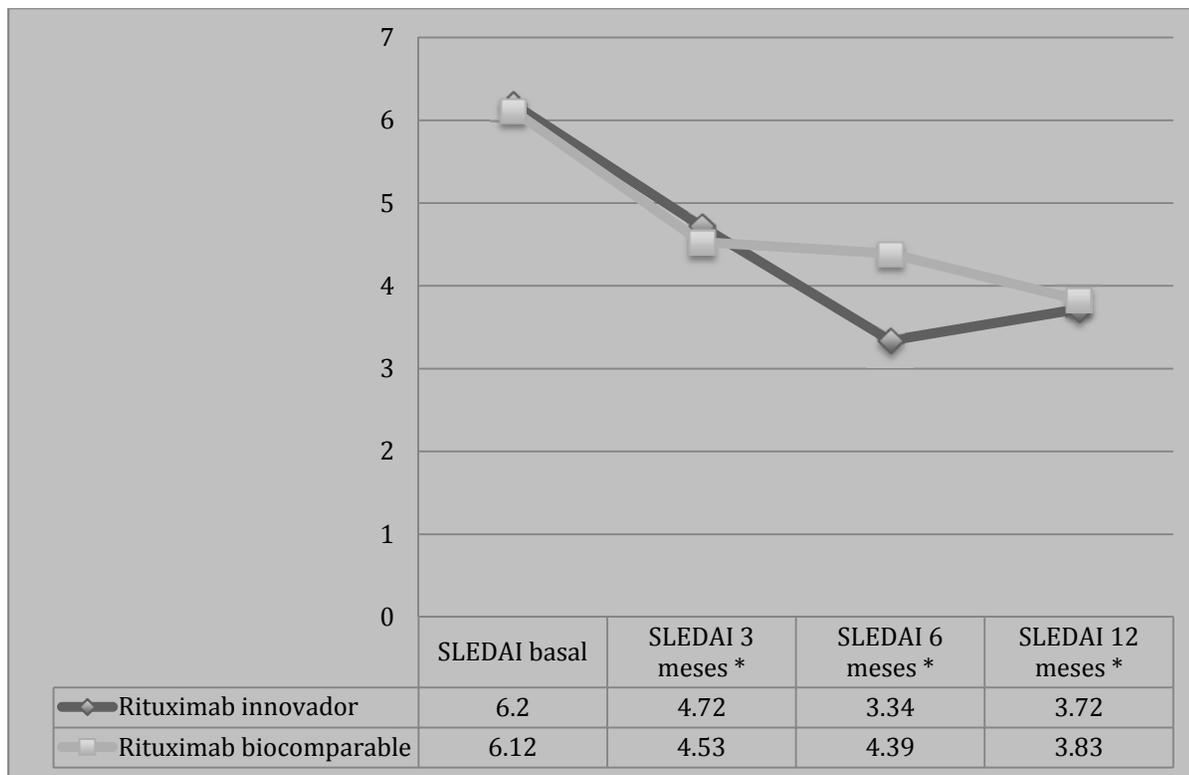
tabla 5. Respuesta clínica en afección renal (%)		
	Rituximab innovador	Rituximab biocomparable
3 meses	53.8	22.2
6 meses	33.3	25
12 meses	36.36	0



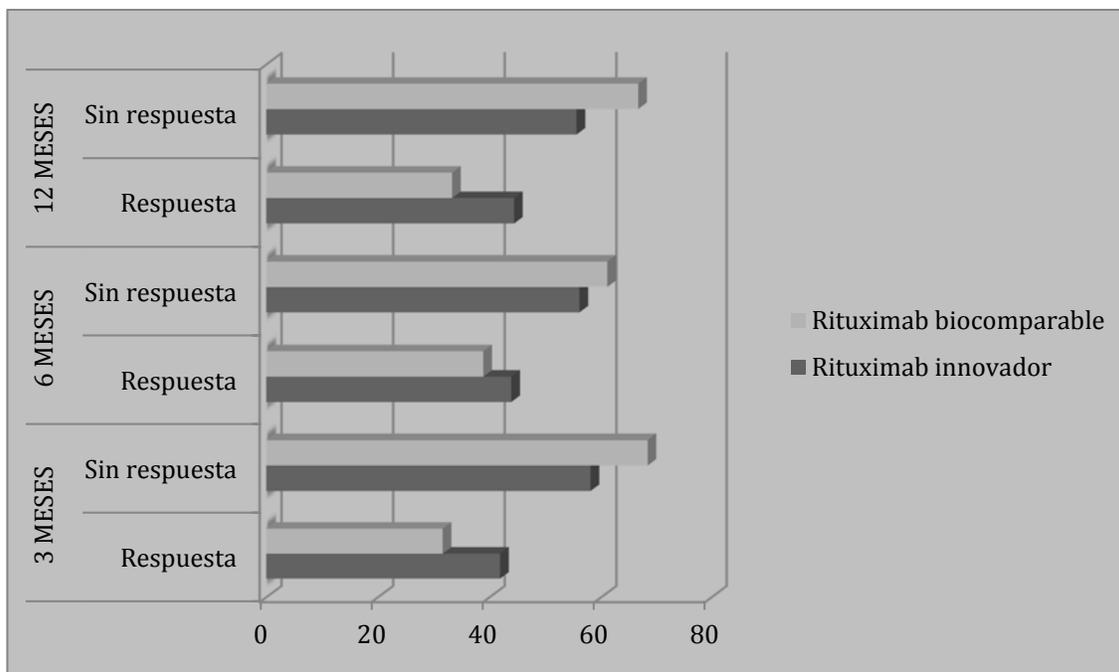
Gráfica 1. Indicación de Rituximab por órgano afectado



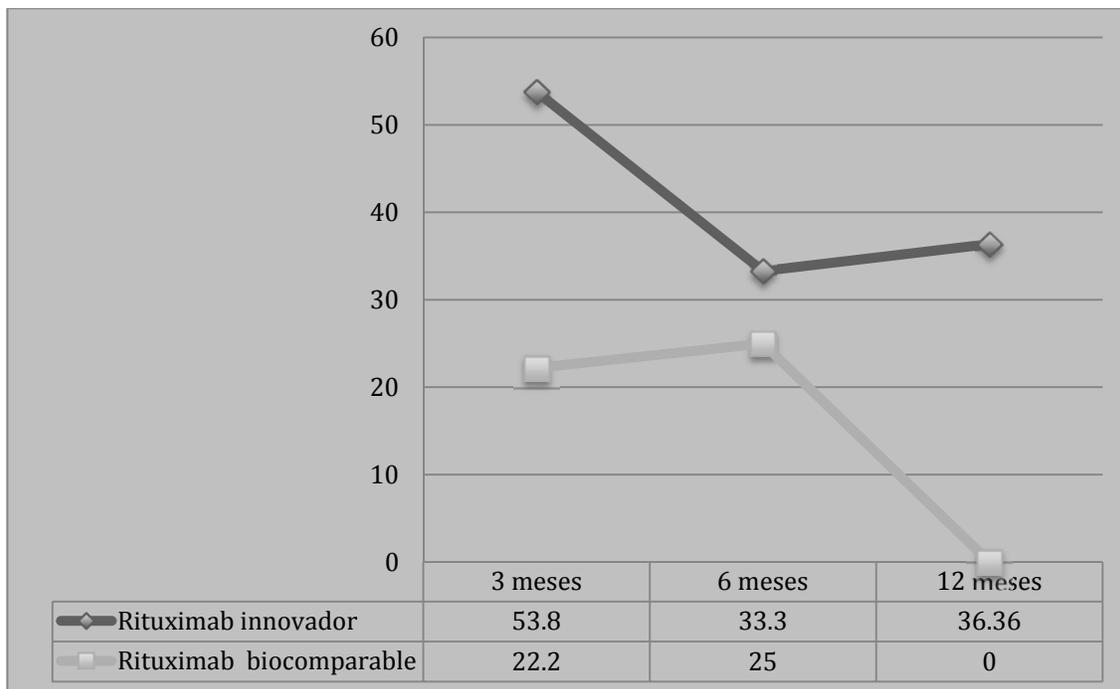
Gráficas 2 y 3. Terapia inmunosupresora concomitante (%) a la terapia con Rituximab.



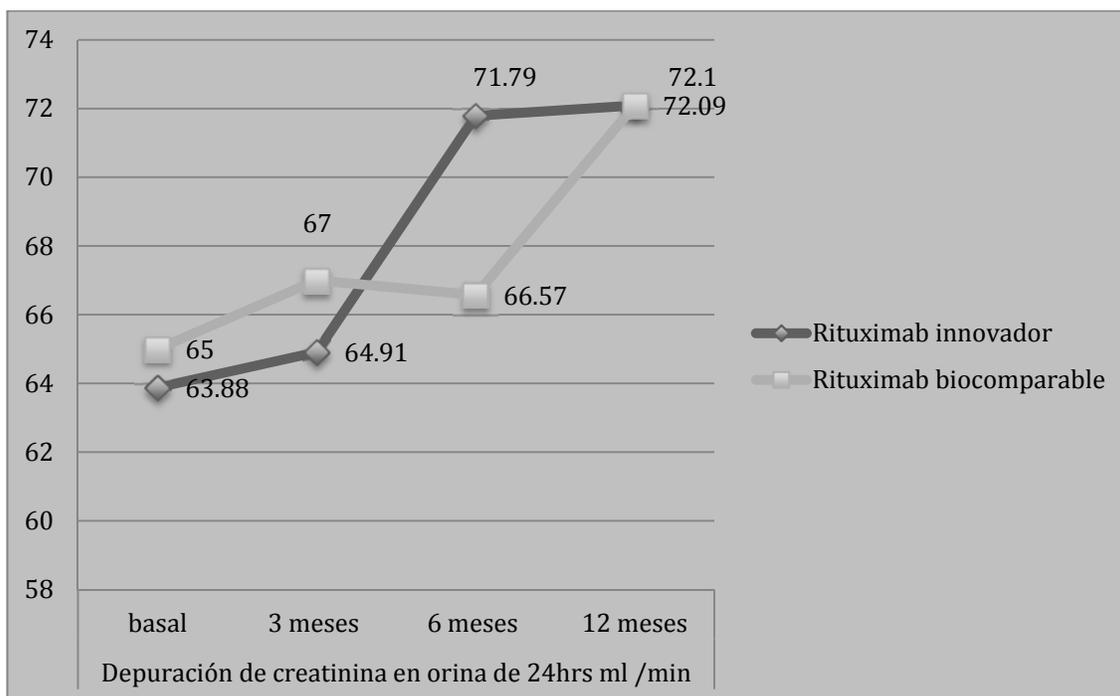
Gráfica 4. Comportamiento de índice de actividad de la enfermedad (SLEDAI) posterior a la infusión de Rituximab



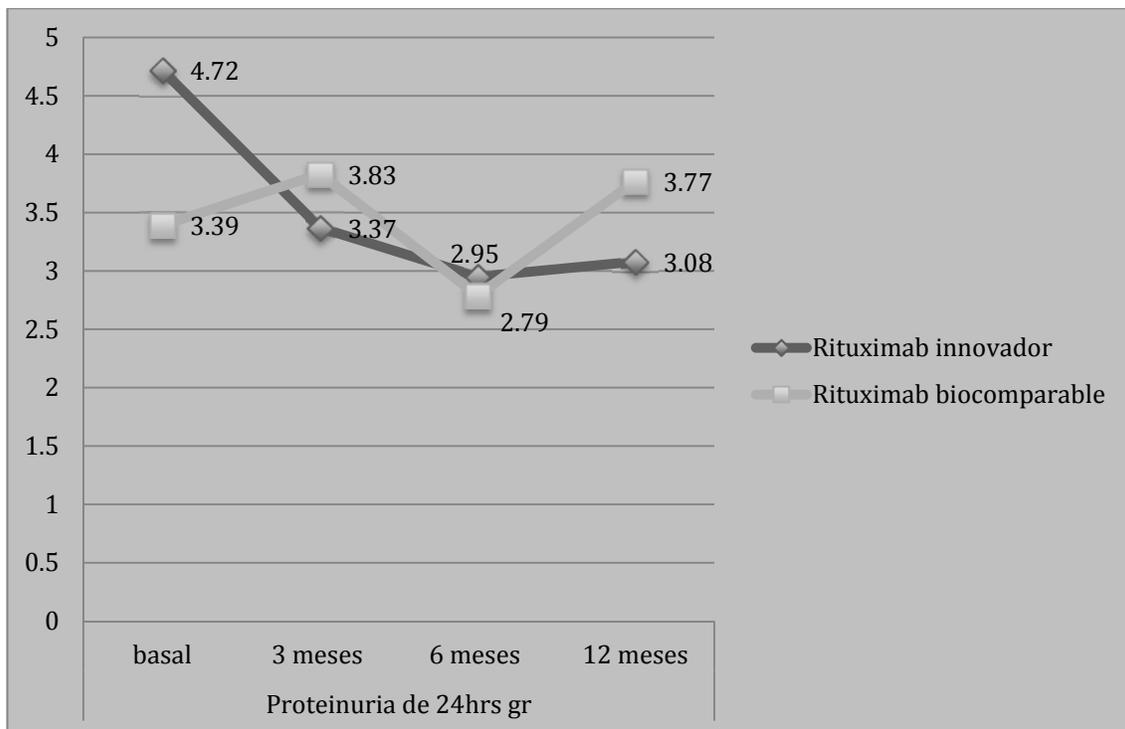
Gráfica 5. Porcentaje de respuesta global al tratamiento en ambos grupos a los 3, 6 y 12 meses



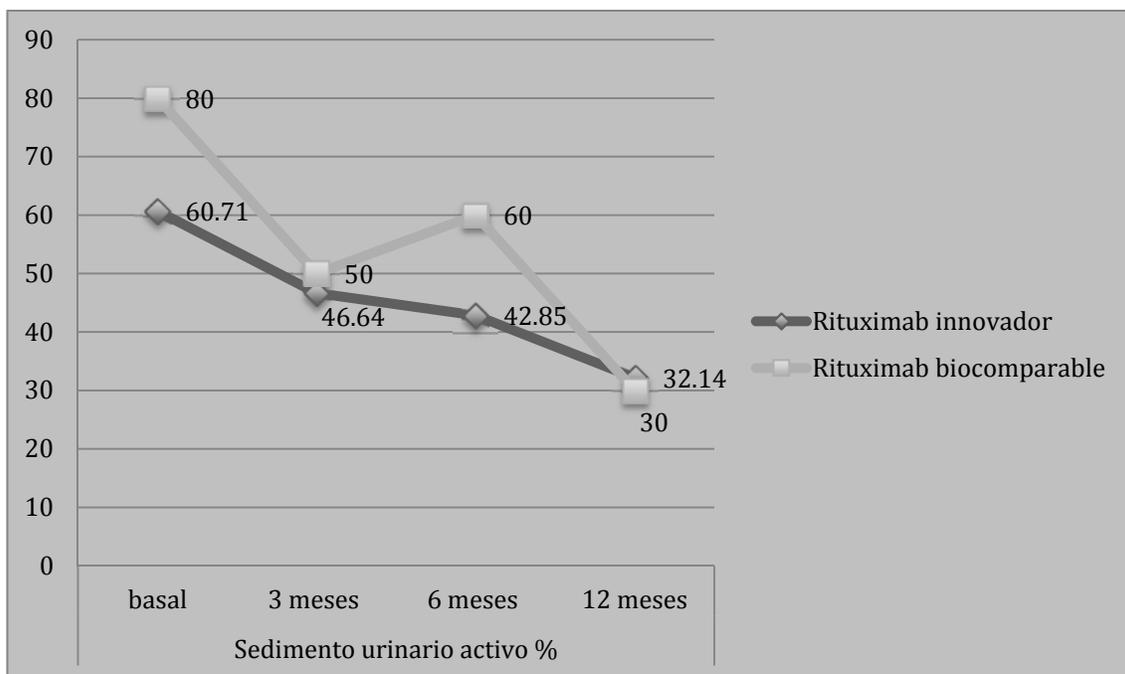
Gráfica 6. Respuesta afección renal (%)



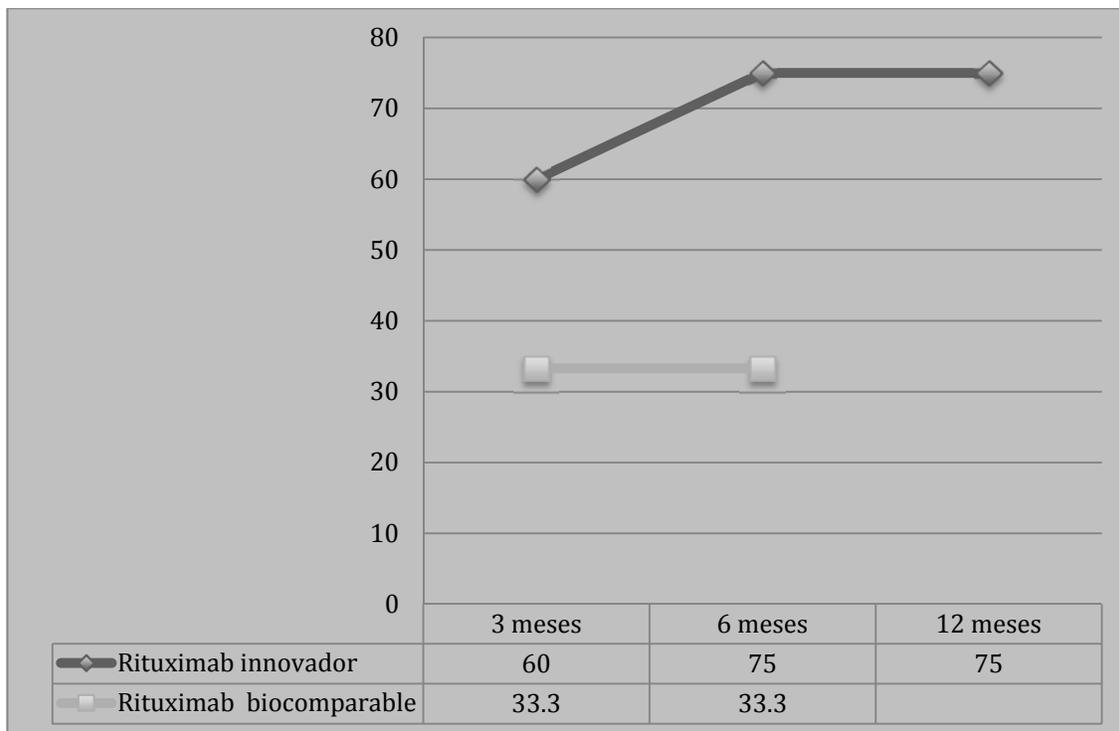
Gráfica 7. Comportamiento bioquímico en afección renal.



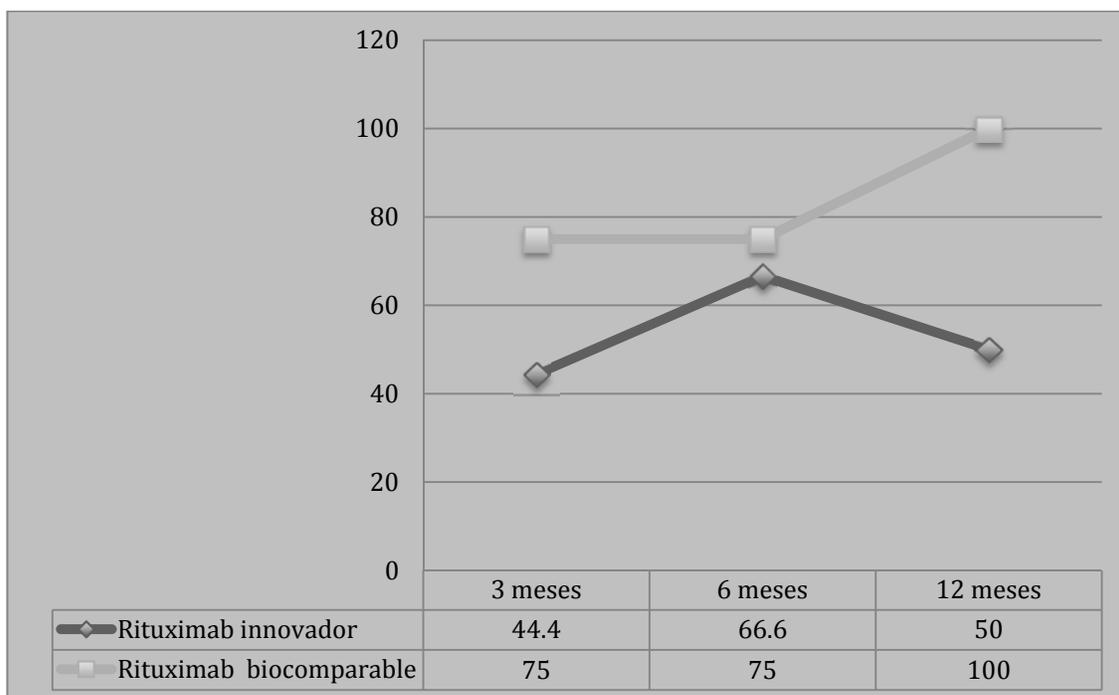
Gráfica 8. Comportamiento bioquímico en afección renal.



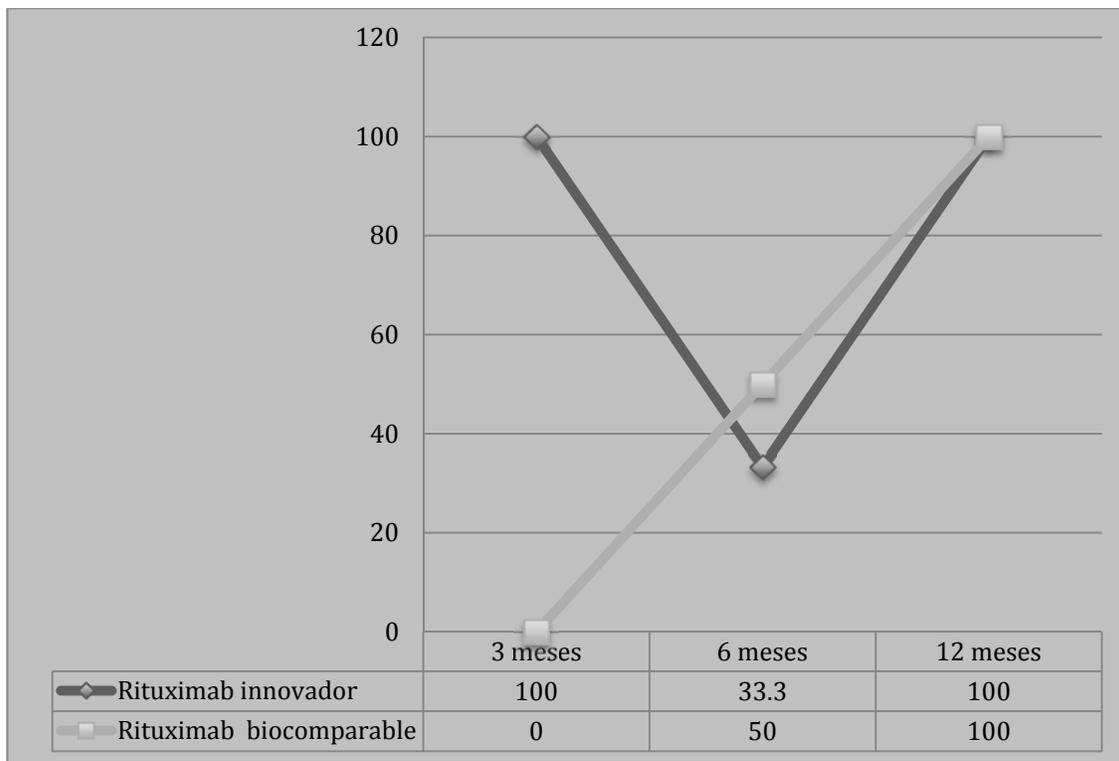
Gráfica 9. Comportamiento bioquímico en afección renal.



Gráfica 10. Respuesta afección hematológica (%).



Gráfica 11. Respuesta afección articular (%).



Gráfica 12. Respuesta afección Mucocutanea (%).

DISCUSIÓN

Conocer la efectividad de un medicamento (biológico o no) permite al clínico tomar decisiones terapéuticas basados en evidencia científica, evitando riesgos innecesarios para los pacientes y optimizando recursos.

La terapia biológica se ha convertido en la principal alternativa de tratamiento en aquellos pacientes con enfermedades reumáticas refractarias a tratamientos convencionales, siendo en el medio institucional la terapia anti CD 20 (Rituximab) prácticamente la única opción de este tipo de biofármacos en el manejo para LES refractario.

En el presente estudio realizado en nuestro servicio, encontramos una tasa global de respuesta al tratamiento con Rituximab en LES refractario del 39% (innovador y biocomparable), dato que contrasta con la respuesta obtenida en diferentes estudios de evaluación de efectividad clínica del Rituximab en LES. En 2010 se reportó una serie de 52 pacientes hispanos con LES refractario, que presentaron algún tipo de respuesta clínica (Parcial o completa) de 76.8% en nefritis lúpica a 6 meses ¹⁶. Igualmente en un metanálisis de la eficacia y seguridad del Rituximab en el 2012, se reportó respuesta clínica del 65.9%, habrá que destacar que en dicho estudio un porcentaje alto de pacientes (68.5%), recibieron una dosis alta de esteroide como inducción de remisión de la enfermedad ¹³, a diferencia del 5% de pacientes que recibieron terapia de pulso de esteroide de forma concomitante al Rituximab en nuestro estudio.

Las características basales no demostraron diferencias estadísticas significativas tanto en los datos demográficos, como en el índice de actividad de la enfermedad, la terapia inmunosupresora previa y la dosis de esteroide entre los dos grupo de estudio (innovador y biocomparable). Había diferencia estadísticamente significativa en los niveles de anti-DNA (mayor en el grupo del biocomparable), variable a tomar en cuenta debido a la relación directa entre los niveles del anticuerpo y la actividad de la enfermedad.

El comportamiento del índice de actividad de la enfermedad (SLEDAI) posterior a la administración del medicamento fue a la mejoría en ambos grupos, con una mayor diferencia en el grupo del innovador vs biocomparable a los 6 meses con respecto al SLEDAI basal (2.86 y 1.73 respectivamente); esta mejoría global en el SLEDAI es encontrada en la mayoría de reportes de eficacia del Rituximab ^{10, 11, 18}.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de respuesta del Rituximab innovador de 41.9 y 43.9% comparada con el biocomparable 31.6% y 38.9% a los 3 y 6 meses.

Se encontró una diferencia significativa en la respuesta alcanzada por el innovador en la afección renal a los 3 meses, 53.8%, comparado con solo el 22.3% de grupo del biocomparable, sin embargo dicha diferencia no se mantiene a los 6 y 12 meses, de cualquier forma las tasas de respuesta en forma individual o combinada son inferiores a las previamente reportadas de hasta mayores de 65% ¹⁷.

El comportamiento de las variables bioquímicas en la nefritis lúpica posterior a la administración de Rituximab (en ambos grupos) fueron hacia la mejoría sostenida principalmente en el grupo de innovador (niveles de depuración de creatinina, proteínas en orina de 24hrs y sedimento urinario). A nivel articular las tasas de repuesta fueron mejores en el grupo del biocomparable, sin embargo estos datos se ven alterados por la cantidad de pacientes que se consideraron para el análisis a los 6 y 12 meses en dicho grupo, cuatro y un paciente respectivamente. A nivel hematológico y muco-cutáneo la muestra estudiada limita el análisis descriptivo, con pobre evidencia científica. En afección pulmonar y sistema nervioso no se encontró respuesta clínica al tratamiento de acuerdo a los criterios predichos en ninguno de los dos grupos.

Los efectos secundarios durante la infusión se presentaron con mayor incidencia en el grupo del Rituximab biocomparable (24%) comparado con el 12% presentado en el grupo del innovador, siendo en un porcentaje similar a estudios reportados (entre el 9 y 18 %) ^{7,13}, cabe destacar que los efectos adversos no relacionados con la infusión, infecciosos principalmente, no fueron reportados (en expedientes clínicos) en ningún paciente incluido en el estudio, probablemente por la planeación general del estudio (retrospectivo, longitudinal) que no permitió la detección de dichos efectos adversos.

Los resultados presentados muestran una efectividad clínica tanto de Rituximab innovador y biocomparable similar entre si, pero con tasas inferiores a las presentadas en la literatura médica universal con Rituximab innovador, sin embargo por las características del estudio (retrospectivo, no controlado) no se puede determinar si la diferencia está en función de las variables no controladas (inmunosupresores y dosis de esteroide concomitante, tipo de afección orgánica) mas que por el efecto farmacológico de las sustancias activas.

CONCLUSIONES

- La respuesta clínica en los pacientes con lupus eritematoso sistémico refractarios a tratamiento convencional y manejados con Rituximab innovador, son similares en los pacientes tratados con Rituximab biocomparable.
- La respuesta clínica en la nefritis lúpica parece ser discretamente mejor en la terapia con Rituximab innovador vs Rituximab biocomparable.
- Los efectos adversos durante la infusión del medicamento son mas comunes a la administración de Rituximab biocomparable que en el grupo de Rituximab innovador.
- El diseño del estudio no permite determinar si la eficacia clínica mostrada por ambos biofármacos (innovador y biocomparable) esta directamente relacionada a la administración del medicamento o a las variables no controladas.
- Se requieren estudios prospectivos, controlados para comparar con mayor evidencia científica la efectividad del Rituximab innovador vs biocomparable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Atisha-Fregoso Y, Jakez-Ocampo J, Llorente L. **Systemic lupus erythematosus in Hispanics**. *Autoimmunity* 2011;44:555-61.
2. Rahman A, Isenberg DA. **Systemic lupus erythematosus**. *N Engl J Med* 2008;358:929-39.
3. Marengo J, Fernández-Nebro A. **Experiencia con rituximab en el tratamiento de pacientes con lupus. La base de datos LESIMAB**. *Reumatol Clin* 2010;6(S2):28-33.
4. Cagri Yildirim-Toruner, Betty Diamond, J. **Current and novel therapeutics in the treatment of systemic lupus erythematosus**. *Allergy Clin Immunol* 2011;127:303-12.
5. Lund FE. **Cytokine-producing B lymphocytes-key regulators of immunity**. *Curr Opin Immunol* 2008;20:332-8.
6. Pescovitz MD. **Rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody: history and mechanism of action**. *Am J Transplant* 2006;6:859-66.
7. Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, Hachulla E, et al. **Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French AutoImmunity and Rituximab registry**. *Arthritis Rheum* 2010;62:2458-2466.
8. Harvey PR, Gordon C. **B-cell targeted therapies in systemic lupus erythematosus: successes and challenges**. *Bio Drugs*; 2013 DOI 10.1007/s40259-013-0015-8.
9. Gayed M, Gordon C. **Novel treatments for systemic lupus erythematosus**. *Curr Opin Investig Drugs*; 2010;11:1256-64.
10. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, et al. **Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial**. *Arthritis Rheum* 2010;62:222-33.

11. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. **Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study.** Arthritis Rheum 2012;64:1215-26.
12. Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ, et al. **Rituximab in systemic lupus erythematosus: A systematic review of off-label use in 188 cases.** Lupus 2009;18:767-76.
13. Lan L, Han F, Chen JH. **Efficacy and safety of rituximab therapy for systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis.** J Zhejiang Univ Sci B 2012;13:731-44.
14. Dörner T, Strand V, Castañeda-Hernández G, et al. **The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases.** Ann Rheum Dis 2013;72:322-8.
15. Hochberg MC. **Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus.** Arthritis Rheum 1997;40:1725.
16. M García-Carrasco, C Mendoza-Pinto, M Sandoval-Cruz, et al. **Anti-CD20 therapy in patients with refractory systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 52 Hispanic patients.** Lupus 2010; 19: 213-219.
17. So-Young Bang, Chang Keun Lee, Young Mo Kang, et al. **Multicenter Retrospective Analysis of the Effectiveness and Safety of Rituximab in Korean Patients with Refractory Systemic Lupus Erythematosus.** Autoimmune Diseases 2012; ID 565039.
18. L Andrade-Ortega, F Irazoque-Palazuelos, R López-Villanua, et al. **Eficacia de rituximab comparado con ciclofosfamida en pacientes con manifestaciones graves de lupus eritematoso generalizado. Estudio aleatorizado y multicéntrico.** Reumatol Clin. 2010;6(5):250–255.

Anexo 1: CRITERIOS PARA LA CLASIFICACIÓN DEL LES ACR 1997

CRITERIOS PARA LA CLASIFICACIÓN DEL LES
Eritema Malar Eritema fijo, plano o elevado sobre las eminencias malares, con tendencia a respetar los pliegues nasogenianos
Eritema Discoide Placas eritematosas levantadas con descamación queratósica adherente y taponamiento fácil. En las lesiones más antiguas puede haber cicatrización atrófica
Fotosensibilidad Erupción cutánea como consecuencia de una reacción inesperada a la luz solar
Úlceras Orales Ulceración Oral o nasofaríngea, por lo general indolora
Artritis Artritis no erosiva que afecta 2 o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor (hipersensibilidad), inflamación o derrame
Serositis Pleuritis: antecedente de dolor pleurítico o frote pleural; evidencia de derrame pleural Pericarditis: comprobada por electrocardiograma, frote o evidencia de derrame pericárdico
Alteración Renal Proteinuria Persistente de más de 0.5g/día o >3+ si no se realiza cuantificación Cilindros celulares: de eritrocitos, de hemoglobina, granulosos, tubulares o mixtos
Alteración Neurológica Convulsiones en ausencia de medicamentos capaces de producirlas o alteraciones metabólicas conocidas, como uremia, cetoacidosis diabética o desequilibrio hidroelectrolítico. Psicosis en ausencia de medicamentos capaces de producirla o alteraciones metabólicas conocidas, conocidas, como uremia, cetoacidosis diabética o desequilibrio

hidroelectrolítico.

Alteración Hematológica

Anemia Hemolítica

Leucopenia <4 000/mm³ (total) en dos o más ocasiones

Linfopenia <1 500/mm³ en dos o más ocasiones

Trombocitopenia <100 000/mm³ en ausencia de medicamentos capaces de producirla

Alteración Inmunitaria

Anticuerpos contra ADN nativo en títulos anormales

Anti-SM (musculo liso)

Resultado positivo de anticuerpos antifosfolípidos basado sobre un nivel sérico anormal de Anticuerpos Anticardiolipinas IgG o IgM, Resultado positivo de anticoagulante lúpico utilizando un método estándar o Prueba VDRL falsa positiva por lo menos por 6 meses y confirmada por pruebas de inmovilización del Treponema Pallidum o absorción de anticuerpos fluorescentes.

Anticuerpos Antinucleares

Títulos anormales de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia en algún momento, en ausencia de medicamentos que se puedan asociar con síndrome de lupus inducido por fármacos.

ANEXO 2: SLEDAI

INDICE DE ACTIVIDAD DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO. SLEDAI
(Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, Bombardier et al, 1992)

Fecha: ___/___/___

NOMBRE: _____

Puntuación	SLEDAI	Descriptor	Definición
8		Convulsiones	De comienzo reciente. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos.
8		Psicosis	Habilidad alterada para la función diaria debido a alteración grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, asociaciones ilógicas, contenido mental escaso, pensamiento ilógico, raro, desorganizado y comportamiento catatónico. Excluir I. renal y fármacos
8		Sdme orgánico-cerebral	Función mental alterada con falta de orientación, memoria, u otras funciones intelectuales, de comienzo rápido y manifestaciones clínicas fluctuantes. Incluye disminución del nivel de conciencia con capacidad reducida para focalizar, e inhabilidad para mantener la atención en el medio, más, al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o mareo matutino, o actividad psicomotora aumentada o disminuida. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos..
8		Alteraciones visuales	Retinopatía lúpica. Incluye cuerpos citoideas, hemorragias retinianas, exudados serosos y hemorragias en la coroides, o neuritis óptica. Excluir HTA, infección o fármacos.
8		Alt. Pares craneales	De reciente comienzo, motor o sensitivo.
8		Cefalea lúpica	Grave, persistente; puede ser migrañosa pero no responde a analgésicos narcóticos.
8		AVC	De reciente comienzo. Excluir arteriosclerosis.
8		Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos sensibles, infartos periangueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía que confirme la vasculitis.
4		Miositis	Debilidad proximal/dolor asociado a elevación de las CPK/aldolasa o EMG sugestivo o miositis comprobada por biopsia.
4		Artritis	Más de dos articulaciones dolorosas y con signos inflamatorios.
4		Cilindros urinarios	Cilindros hemáticos o granulosos.
4		Hematuria	>5 hematíes/c. Excluir litiasis, infección u otras causas.
4		Proteinuria	> 5 g/24 h. De reciente comienzo o aumento de la proteinuria ya conocida en más de 0.5 g/24 h.
4		Piuria	> 5 leucocitos/c. Excluir infección.
2		Exantema nuevo	Comienzo reciente o recurrente. Exantema inflamatorio.
2		Alopecia	De comienzo reciente o recurrente. Pérdida difusa o en placas.
2		Ulceras bucales	De comienzo reciente o recurrente. Ulceras bucales o nasales.
2		Pleuritis	Dolor pleurítico con roce o derrame, o engrosamiento pleural.
2		Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: roce, derrame, cambios electrocardiográficos o confirmación ecocardiográfica.
2		Complemento	Descenso de CH50, C3, C4 por debajo del límite inferior del laboratorio.
2		Anti DNA	> 25%. Técnica de Farr o por encima del valor habitual del laboratorio.
1		Fiebre	> 38°C. Excluir infección.
1		Trombopenia	< 100.000 plaquetas/mm3.
1		Leucopenia	< 3.000 células/mm3. Excluir fármacos.
PUNTUACION TOTAL		<i>Nota: puntúa en la escala SLEDAI si el descriptor está presente en el día de la visita o 10 días antes.</i>	