



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

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

**CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"**

**PERSISTENCIA DE FARME BIOLÓGICOS EN PRIMERA, SEGUNDA Y TERCERA LÍNEA EN  
PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE  
NOVIEMBRE"**

**TESIS DE POSGRADO**

**PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD DE REUMATOLOGÍA**

**PRESENTA:**

**ALBERTO ENRIQUE ITURBIDE ESCAMILLA**

**ASESOR DE TESIS:**

**DRA. LILIA ANDRADE ORTEGA**

**NÚMERO DE REGISTRO 280.2021**



**OCTUBRE DE 2021**



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.

**PERSISTENCIA DE FARME BIOLÓGICOS EN PRIMERA, SEGUNDA Y TERCERA LÍNEA EN  
PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE  
NOVIEMBRE"**

NÚMERO DE REGISTRO: 280.2021

---

**DR. FÉLIX MARTÍNEZ ALCALÁ**

SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 NOVIEMBRE" ISSSTE

---

**DR. PAUL MONDRAGON CONTRERAS**

JEFE DE INVESTIGACIÓN  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 NOVIEMBRE" ISSSTE

---

**DRA. FEDRA IRAZOQUE PALAZUELOS**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA  
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE

---

**DRA. LILIA ANDRADE ORTEGA**

MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA Y ASESORA DE TESIS  
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE

---

**DRA. ALBERTO ENRIQUE ITURBIDE ESCAMILLA**

MÉDICO RESIDENTE DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA Y AUTOR DE LA TESIS



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

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

**CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"**

**PERSISTENCIA DE FARME BIOLÓGICOS EN PRIMERA, SEGUNDA Y TERCERA LÍNEA EN  
PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE  
NOVIEMBRE "**

**NÚMERO DE REGISTRO: 280.2021**

**TESIS DE POSGRADO**

**PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD DE REUMATOLOGÍA**

**PRESENTA:**

**ALBERTO ENRIQUE ITURBIDE ESCAMILLA**

**ASESORA DE TESIS:**

**DRA. LILIA ANDRADE ORTEGA**

**CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE DE 2021**

## **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 está 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 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 o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

<b>RESUMEN</b> .....	6
<b>ABREVIATURAS</b> .....	8
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	10
<b>ANTECEDENTES</b> .....	11
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	15
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	16
<b>HIPÓTESIS</b> .....	18
<b>OBJETIVO GENERAL</b> .....	19
<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	19
<b>METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION</b> .....	20
<b>TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS EMPLEADOS</b> .....	24
<b>PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b> .....	25
<b>ASPECTOS ÉTICOS</b> .....	26
<b>RECURSOS</b> .....	27
<b>RESULTADOS</b> .....	28
<b>CONCLUSIÓN</b> .....	53
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	54
<b>AUTORIZACIONES</b> .....	63

## RESUMEN

**Antecedentes:** La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria inmunomediada sistémica que se caracteriza por inflamación y destrucción articular progresiva. El objetivo de tratamiento consiste en lograr y mantener la remisión o actividad baja y para ello se recomienda el tratamiento con FARME convencionales, biológicos o inhibidores de JAK.

La eficacia y seguridad de los FARME son aspectos que deben evaluarse en todos los pacientes con artritis reumatoide durante su seguimiento. La medición de la persistencia es un indicador indirecto y fiable sobre estos parámetros.

**Métodos:** Se realizó un estudio observacional, longitudinal y retrospectivo en una cohorte de adultos mexicanos con artritis reumatoide y respuesta incompleta a FARME convencional.

Se analizó la persistencia (determinada por la supervivencia y tasa de retención a 36 meses) de los FARME biológicos administrados en primera, segunda y tercera línea de tratamiento. Además, se analizó la asociación entre la persistencia y las características de los pacientes incluidos, así como las causas de no-persistencia.

**Resultados:** Se incluyeron 121 pacientes. La edad media fue de 52 años y el 92.6% fueron mujeres. La duración media de la enfermedad fue de 8 años y se identificó artritis reumatoide seropositiva en 81%. La prevalencia de factor reumatoide positivo fue de 75% y anticuerpos anti-CCP 83.5%. La media de DAS28-4v fue de 4.08 y se identificó actividad moderada en 86% de los pacientes. El 95% de los pacientes presentaron factores del mal pronóstico y el 21.5% comorbilidades.

La supervivencia media a 36 meses de los FARME biológicos en primera línea fue de 26.5 meses, en segunda línea de 20.8 meses y en tercera línea de 16.9 meses. La supervivencia media a 36 meses fue mayor con rituximab en primera y segunda línea, y anti-TNF en tercera línea. La tasa de retención a 36 meses de los FARME biológicos en primera línea fue de 55.3%, en segunda línea de 35.1% y en tercera línea de 35.7%. La tasa de retención fue mayor para tocilizumab en primera y segunda línea, y anti-TNF en tercera línea.

Los factores asociados con la persistencia a 36 meses de los FARME biológicos en primera línea fueron factor reumatoide positivo [OR de 3.03 (1.06-8.65 95% IC),  $p= 0.02$ ] y factor reumatoide o anticuerpos anti-CCP en títulos altos [OR 2.82 (1.04-7.59 95% IC),  $p= 0.03$ ]; en segunda línea anticuerpos anti-CCP positivos [OR de 0.06 (0.005-0.82 95% IC) y  $p= 0.03$ ], anticuerpos anti-CCP en títulos altos [OR de 0.06 (0.005-0.82 95% IC) y  $p= 0.03$ ] y anticuerpos anti-CCP y FR positivos [OR de 0.08 (0.008-0.79 95% IC) y  $p= 0.02$ ]; y en tercera línea no hubo asociación.

Las principal causa de discontinuación de los FARME biológicos en primera línea fueron eventos adversos (47.1%), en segunda línea falla (37.5%) y en tercera línea eventos adversos (22.2%). El principal evento adverso reportado en los FARME biológicos en primera línea y segunda línea fueron infecciones (6.6% y 2.4% respectivamente), y en tercera línea hematológicos (neutropenia severa en 0.8%).

**Conclusiones:** La persistencia de los FARME biológicos en pacientes mexicanos con artritis reumatoide fue más alta en comparación con la reportada en otros países, fue mayor con rituximab y tocilizumab, y se asoció con el factor reumatoide y anticuerpos anti-CCP. Por otra parte, las causas de discontinuación y la frecuencia de eventos adversos fueron similares a las reportadas en otros estudios.



## ABREVIATURAS

AR. Artritis Reumatoide.

FARME. Fármaco antirreumático modificador de la enfermedad.

T2T. “Treat to target” [tratamiento por objetivos].

TICORA. “Tight Control for Rheumatoid Arthritis” [control estricto de artritis reumatoide].

BeSt. “Behandel-Strategieën” [estrategias de tratamiento].

PGA. “Patient Global Assessment” [Valoración global de la enfermedad por el paciente”].

VSG. Velocidad de sedimentación globular.

PCR. Proteína C reactiva.

ACR. “American College of Rheumatology” [Colegio Americano de Reumatología].

CDAI. “Clinical Disease Activity Index” [índice clínico de actividad de la enfermedad].

DAS. “Disease Activity Score” [puntuación de actividad de la enfermedad].

DAS28. “Disease Activity Score 28 joints” [puntuación de actividad de la enfermedad de 28 articulaciones].

RAPID3. “Routine Assessment of Patient Index Data 3” [evaluación de rutina de los datos de índice de pacientes 3].

SDAI. “Simplified Disease Activity Index” [índice simplificado de actividad de la enfermedad].

ACR20. “American College of Rheumatology 20% improvement criteria” [criterios de mejoría del 20% del Colegio Americano de Reumatología].

EULAR. "European League Against Rheumatism" [Liga Europea contra el Reumatismo].

FARMEsc. Fármaco antirreumático modificador de la enfermedad sintético convencional.

FARMEbo. Fármaco antirreumático modificador de la enfermedad biológico.

JAK. "Janus kinases" [Janus cinasas].

FR. Factor reumatoide.

ACPA. "Anti-citrullinated protein antibodies" [anticuerpos anti-proteína citrulinada].

CMR. Colegio Mexicano de Reumatología.

SPOR. "International Society for Pharmacoconomics and Outcomes Research" [Sociedad Internacional de Farmacoeconómica e Investigación de Resultados]

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

SIAH: Sistema Integral de Administración Hospitalaria.

Ig-CTLA4. "Immunoglobulin - Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4". [proteína de fusión Ig-CTLA4]

TNF. Tumor necrosis factor (factor de necrosis tumoral).

CD20. Cluster of differentiation 20 (grupo de diferenciación 20)

IL6. Interleucina 6

## INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es el trastorno articular inflamatorio más frecuente y en México se considera como una de las principales enfermedades reumáticas (1). Es una enfermedad sistémica crónica que afecta principalmente a las articulaciones y que se caracteriza por cambios inflamatorios en las membranas sinoviales y estructuras articulares. Se desconoce su etiología, pero se han implicado múltiples mecanismos de autoinmunidad en su patogénesis (2–4).

La historia natural de la AR se caracteriza por la destrucción articular progresiva que conlleva a la discapacidad severa y produce un efecto negativo sobre la calidad de vida de los individuos afectados (5,6). Por ello, el diagnóstico y tratamiento tempranos de la enfermedad son aspectos fundamentales (7,8). Afortunadamente se han realizado grandes avances en el área de la reumatología (9), por ejemplo, el desarrollo de métodos de diagnóstico, la creación de estrategias de tratamiento y la aprobación de múltiples fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) que han permitido mejorar la evolución clínica y el pronóstico de estos pacientes (10,11).

## ANTECEDENTES

La estrategia del “tratamiento por objetivos” (T2T) ha sido uno de los avances más importantes en los últimos años. El estudio Tight Control for Rheumatoid Arthritis (TICORA) fue el primero que demostró su eficacia (12). Los resultados del estudio Behandel-Strategieën (BeSt) confirmaron el beneficio del tratamiento intensivo en pacientes con artritis reumatoide (13).

En el año 2010 se publicó la definición actual del objetivo de tratamiento y las primeras recomendaciones internacionales para estandarizar la estrategia del T2T (14). Las guías de práctica clínica actuales mantienen la recomendación de que el objetivo de tratamiento en los pacientes con artritis reumatoide sea lograr la remisión o actividad baja de la enfermedad a través de su seguimiento regular y el ajuste del tratamiento en un periodo de 6 meses (15–20).

Uno de los principios fundamentales en la estrategia del T2T es la medición sistemática de la actividad de la enfermedad (21). Existen características clínicas y analíticas que pueden reflejar el grado de actividad en un paciente (valoración global de la enfermedad por el paciente (PGA) y el médico, capacidad funcional, número de articulaciones dolorosas e inflamadas, velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR), a partir de las cuales se han creado índices compuestos que han sido validados y aceptados a nivel mundial (13,22–25). El Colegio Americano de Reumatología (ACR) recomiendan 11 instrumentos para su uso en el ámbito clínico: Clinical Disease Activity Index (CDAI), Disease Activity Score (DAS), Disease Activity Score 28 joints (DAS28), Routine Assessment of Patient Index Data 3 (RAPID3) y Simplified Disease Activity Index (SDAI), entre otros (26).

La definición de remisión y actividad baja, moderada o alta de la enfermedad fue propuesta inicialmente en función del valor de DAS y DAS28 (27) y posteriormente fue modificada para incluir otros índices como CDAI, RAPID3 y SDAI (28).

Existen criterios para medir la respuesta terapéutica en los pacientes con AR, los cuales son utilizados principalmente en estudios clínicos. Los criterios ACR20 consideran una mejoría del 20% en el recuento de articulaciones dolorosas e

inflamadas y en 3 de las siguientes variables: valoración global de la enfermedad por el paciente y el médico, valoración del dolor, función física y reactantes de fase aguda (29). Por otra parte, los criterios de mejoría EULAR son definidos considerándose el grado de actividad de la enfermedad y la disminución del valor de DAS28 en 3 categorías: buena (actividad baja y disminución de DAS28  $>1.2$ ), moderada (actividad baja y disminución de DAS28  $>0.6$  pero  $\leq 1.2$ , actividad moderada y disminución de DAS28  $>0.6$  o actividad alta y disminución de DAS28  $>1.2$ ) y sin respuesta (actividad baja-moderada y disminución de DAS28  $\leq 0.6$  o actividad alta y cambio de DAS28  $\leq 1.2$ ) (30). Sin embargo, actualmente se están estudiando nuevos métodos para la evaluación de la respuesta terapéutica en AR (31,32).

El objetivo terapéutico recomendando actualmente como parte de la estrategia T2T consiste en lograr la mejoría a los 3 meses y la remisión o actividad baja de la enfermedad a los 6 meses de tratamiento (15).

Existe un gran número de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) que han demostrado su eficacia en diferentes ensayos clínicos (33–35). Se clasifican en los siguientes grupos: sintéticos convencionales (FARMEsc), biológicos (FARMEbo) e inhibidores de JAK (9). Sin embargo, el desarrollo de nuevos FARME y estrategias de tratamiento representa un tema de investigación continua (36–39).

En México disponemos de los siguientes FARME aprobados para el tratamiento de la AR: sulfasalazina, metotrexato, leflunomida, hidroxicloroquina, etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab, abatacept, tocilizumab, rituximab, tofacitinib y baricitinib (16).

Las recomendaciones para el tratamiento de la artritis reumatoide elaboradas por la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) han sido actualizadas y publicadas en el año 2020. Se considera la administración de metotrexato como primera línea y en aquellos pacientes con intolerancia o contraindicación para su uso la administración de leflunomida o sulfasalazina (fase I). En caso de no lograrse el objetivo terapéutico, se recomienda el inicio de FARME biológico (40) o inhibidor de JAK en presencia de factores de mal pronóstico (FR o ACPA positivos en títulos

altos, actividad alta, niveles altos de reactantes de fase aguda, recuento articular alto, enfermedad erosiva temprana o falla a 2 o más FARMEsc) (41), o bien, el tratamiento FARMEsc combinado en ausencia de estos factores (Fase II). En aquellos pacientes que no alcanzan el objetivo con la terapia de segunda línea, se recomienda el cambio a otro FARME biológico o inhibidor de JAK de acuerdo con el tratamiento previo (15,17).

La administración de glucocorticoide a dosis bajas ( $\leq 10$  mg de prednisona o equivalente por día) se considera una “terapia puente” al inicio del tratamiento con FARME o durante su modificación, recomendándose su uso durante el menor tiempo posible y su disminución gradual hasta alcanzar dosis efectiva mínima o suspenderse (42,43).

El Colegio Mexicano de Reumatología (CMR) ha publicado la actualización de las guías del tratamiento farmacológico de la AR, las cuales coinciden con recomendaciones internacionales y se han elaborado considerando las características del sistema de salud de nuestro país (16).

La individualización de la terapia biológica en pacientes con AR es un aspecto muy importante (44,45). Durante el proceso de selección de un FARME biológico es fundamental considerar las características clínicas de cada paciente, la eficacia y seguridad de las opciones de tratamiento disponibles (46,47) y las preferencias de los pacientes (48).

Recientemente se ha aceptado la relevancia de la adherencia y persistencia de los FARME biológicos en pacientes con AR debido a su fuerte asociación con los resultados clínicos (49–51).

La International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) Medication Compliance and Persistence Work Group define persistencia de medicamentos como “la duración del tiempo desde el inicio hasta la interrupción del tratamiento” (52), la cual puede ser expresada por la supervivencia o tasa de retención (53).

La persistencia de los FARME biológicos está en relación con su eficacia y seguridad, por lo que se considera un indicador fiable de estos aspectos en el

tratamiento de la AR. Además, la no-persistencia se ha asociado a mayor morbi-mortalidad y aumento de los costos sanitarios (53).

La información sobre la persistencia de FARME biológicos en artritis reumatoide es limitada. En un estudio observacional publicado recientemente que incluyó a 132 pacientes con artritis reumatoide se reportó la supervivencia promedio de los FARME biológicos en primera línea de 30.9 meses y la tasa de retención a 5 años de 35.8% (53). En el subanálisis por tipo de FARME biológico se encontró que tocilizumab y etanercept presentaron la mayor supervivencia como primera línea de tratamiento (58.3 y 44 meses) y fue menor cuando se utilizaron en segunda línea (22.1 y 11 meses). Por otra parte, Jones et al. reportaron una mayor tasa de retención a 12 meses con tocilizumab (76%) y abatacept (63%) (54).

Las principales causas de interrupción del FARME biológico que han sido reportadas son eventos adversos (8.3%), falla secundaria o remisión (7.5%) y falla primaria (6%). Otras causas menos frecuentes incluyen procedimientos quirúrgicos o aparición de otras enfermedades que contraindiquen su uso (53,54).

Existen varios factores que han sido asociados con la persistencia de FARME biológicos en pacientes con AR. Fautrel et al. publicaron los resultados de un estudio que incluyó 8052 pacientes que iniciaron terapia biológica anti-TNF y que demostró una asociación significativa entre la interrupción de los FARME biológicos y el sexo femenino (HR 1.6,  $p=0.01$ ) o el número de comorbilidades (HR 1.1,  $p=0.01$ ) (49). Por otra parte, Jacob et al. realizaron un estudio que incluyó 3358 pacientes con AR que recibieron FARME biológico en primera línea de tratamiento y reportaron una asociación significativa entre la edad y la interrupción de la terapia biológica a 5 años de seguimiento (35% en adultos de 30 años o menos vs 52% en aquellos mayores a 70 años, HR 1.29 y  $p= 0.002$ ) (55).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La persistencia terapéutica es un indicador fiable de la eficacia y seguridad de los FARME biológicos en pacientes con AR. Además, se ha identificado como un factor asociado a mayor morbi-mortalidad y aumento en los costos sanitarios.

Por otra parte, la identificación de las causas de interrupción de los FARME biológicos en pacientes con AR es un aspecto fundamental durante su seguimiento.

Sin embargo, actualmente no existen estudios publicados en México sobre la persistencia de los FARME biológicos en pacientes con artritis reumatoide y falla a FARME convencional, y por ende, las recomendaciones terapéuticas están basadas en los resultados obtenidos en otros países.



## JUSTIFICACIÓN

El Centro Médico Nacional “20 de noviembre” es un hospital de alta especialidad que brinda atención médica a la población derechohabiente del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) en todo el país y se considera como unidad de referencia para pacientes con enfermedades complejas.

Actualmente el servicio de reumatología de este centro médico nacional brinda atención integral a un gran número de pacientes con artritis reumatoide que se encuentran en terapia biológica con alguno de los 4 tipos de FARME biológicos disponibles en la institución: abatacept (proteína de fusión CTLA4-Ig), anti-TNF (anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral), rituximab (anticuerpos contra el CD20) o tocilizumab (anticuerpo contra el receptor de interleucina 6).

Durante el proceso de selección de un tipo de FARME biológico se realiza un análisis minucioso de cada paciente considerando sus características y la comparación entre los diferentes FARME biológicos disponibles para la administración del mejor tratamiento individualizado a cada paciente.

La importancia sobre la persistencia terapéutica a FARME biológicos en pacientes con artritis reumatoide ha sido descrita recientemente a nivel mundial y por lo tanto no existe un registro sobre este aspecto importante en el servicio de reumatología de este centro médico.

Por lo tanto, se espera que la realización de un estudio sobre la persistencia de FARME biológicos en pacientes con artritis reumatoide que reciben tratamiento en este centro médico nacional produzca un efecto favorable sobre la calidad en la atención otorgada, ya que los resultados obtenidos permitirán determinar la persistencia terapéutica de los FARME biológicos disponibles en nuestra institución y con esto mejorar la efectividad terapéutica, así como producir un efecto favorable sobre la morbi-mortalidad y los costos sanitarios.

Este estudio resulta factible debido a su naturaleza. Para su realización no se realizarán intervenciones directas sobre los pacientes estudiados ya que la información analizada será obtenida del sistema electrónico del expediente clínico

institucional (SIAH). Además, no se requerirá la utilización de recursos materiales o humanos que requieran de recursos económicos por parte de la institución.

La investigación es interesante y novedosa debido a que es un área de investigación reciente y por ende no se han publicado estudios sobre la persistencia de FARME biológicos en nuestro país.

Además, es un estudio ético debido a que no se realizarán intervenciones que pongan en riesgo la integridad de los pacientes y en todo momento se mantendrá la confidencialidad de los datos obtenido del SIAH por los investigadores.

Finalmente, la relevancia de este estudio radica en que sus resultados permitirán conocer la persistencia de FARME biológicos en pacientes con artritis reumatoide en este centro médico nacional y con ello se espera iniciar una línea de investigación que permita obtener efectos favorables sobre los resultados clínicos en estos pacientes, lo cual permitirá generar directrices que permitan mejorar la efectividad terapéutica, morbi-mortalidad y costos sanitarios.

## **HIPÓTESIS**

**HIPOTESIS NULA:** La persistencia terapéutica y causas de interrupción de los FARME biológicos en primera, segunda y tercera línea en pacientes con artritis reumatoide en el Centro Médico Nacional “20 de noviembre” es similar a la reportada a nivel mundial.

**HIPOTESIS ALTERNA:** La persistencia terapéutica y causas de interrupción de los FARME biológicos en primera, segunda y tercera línea en pacientes con artritis reumatoide en el Centro Médico Nacional “20 de noviembre” es diferente a la reportada a nivel mundial.

## **OBJETIVO GENERAL**

Describir la persistencia terapéutica de FARME biológicos en primera, segunda y tercera línea en pacientes con artritis reumatoide en el Centro Médico Nacional “20 de noviembre”.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Describir la tasa de retención a 3 años y supervivencia de los FARME biológicos en primera línea en pacientes con artritis reumatoide en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.

Describir la supervivencia de los FARME biológicos en segunda y tercera línea en pacientes con artritis reumatoide en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.

Describir los motivos de interrupción de los FARME biológicos en primera, segunda y tercera línea en pacientes con artritis reumatoide en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.

Identificar los factores asociados a la persistencia de FARME biológicos de primera, segunda y tercera línea en pacientes con artritis reumatoide en el Centro Médico Nacional “20 de noviembre”.

# METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION

## **Diseño y tipo de estudio**

Estudio descriptivo, longitudinal, retrospectivo, retrolectivo y unicéntrico.

## **Población de estudio**

Pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide y tratamiento con FARME biológico de primera línea.

## **Universo de trabajo**

Pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide que FARME biológico que iniciaron FARM biológico en primera línea por el servicio de reumatología del Centro Médico Nacional “20 de noviembre” en el periodo comprendido del 1 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2017.

## **Tiempo de ejecución.**

3 meses a partir de su aprobación.

## **Criterios de inclusión**

- Diagnóstico de artritis reumatoide.
- Criterios de clasificación ACR/EULAR 2010.
- Edad igual o mayor a 18 años.
- Actividad de la enfermedad moderada o alta por DAS28-4v.
- Inicio de FARME biológico de primera línea en el periodo comprendido del 1 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2017.

## **Criterios de exclusión**

- Síndrome de sobreposición.

## **Criterios de eliminación**

- Expediente clínico electrónico incompleto.

## Metodología para el tamaño de la muestra

Se consideró a todos los pacientes que se encontraban en seguimiento por el servicio de reumatología del Centro Médico Nacional “20 de noviembre”.

Se tomó en consideración un universo de 150 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide que iniciaron FARME biológico en primera línea en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” durante el periodo comprendido del 1 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2017, un nivel de confianza de 95% y un margen de error de 5%. Se determinó una muestra de 109 pacientes para la realización del estudio.

## Descripción operacional de las variables

Variable	Tipo	Definición	Valores o escala de medición
Edad	Independiente Cuantitativa Discreta	Tiempo que ha vivido una persona	Número de años
Sexo	Independiente Categoría Nominal Dicotómica	Condición orgánica masculina o femenina	Hombre = 0 Mujer = 1
Comorbilidades	Independiente Categoría Nominal Politómica	Existencia simultánea de otras enfermedades.	Infarto de miocardio = 1 Insuficiencia cardiaca congestiva = 2 Enfermedad vascular periférica = 3 Enfermedad cerebrovascular = 4 Demencia = 5 Hemiplejía = 6 Úlcera péptica = 7 Hepatopatía leve = 8 Diabetes mellitus sin

			afectación orgánica = 9 Diabetes mellitus con afectación orgánica = 10 Insuficiencia renal crónica = 11 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica = 12
Índice de comorbilidad de Charlson	Independiente Cuantitativa Discreta	Puntaje obtenido de la suma de comorbilidades de 19 condiciones médicas con niveles de severidad crecientes	Valor numérico entero
Duración de artritis reumatoide	Independiente Cuantitativa Discreta	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de artritis reumatoide.	Número de años
DAS28-4v	Independiente Cuantitativa Continua	Actividad de la enfermedad determinada a partir de la fórmula específica de DAS28, considerando el recuento de articulaciones dolorosas e inflamadas, evaluación global del paciente y VSG.	Valor numérico decimal
Factores de mal pronóstico	Independiente Categorica Nominal Politómica	Características clínicas, analíticas o radiológicas que se relacionan con actividad persistente y peor evolución.	Factor reumatoide o ACPA en títulos altos = 1 Enfermedad erosiva = 2 Falla a 2 o más FARME convencionales = 3 Actividad alta = 4

			Manifestaciones extraarticulares = 5
FARME sintético convencional o glucocorticoide	Independiente Categorica Nominal Politómica	Nombre genérico del FARME convencional o glucocorticoide administrado en combinación con el FARME biológico	Sulfasalazina = 1 Metotrexato = 2 Leflunomida = 3 Hidroxicloroquina = 4 Prednisona = 5 Deflazacort = 6
Tipo de FARME biológico	Independiente Categorica Nominal Politómica	Clasificación de los FARME biológicos en base a su mecanismo de acción principal.	Ig-CTLA4 = 0 Anti-TNF = 1 Anti-CD20 = 2 Anti-IL6 = 3
Supervivencia del FARME biológico	Dependiente Cuantitativa Discreta	Tiempo de administración del FARME biológico desde su inicio y hasta su interrupción en el periodo de estudio de 3 años.	Número de meses
Retención del FARME biológico a 3 años	Dependiente Cuantitativa Continua	Administración continua del FARME biológico prescrito durante 3 años.	Frecuencia y porcentaje
Causa de interrupción del FARME biológico	Dependiente Categorica Nominal Politómica	Evento que condicionó la finalización del FARME biológico prescrito	Falla primaria = 1 Falla secundaria = 2 Evento adverso = 3 Remisión = 4 Otros = 5



## **TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS EMPLEADOS**

El estudio se realizó a través del análisis de los expedientes clínicos electrónicos de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide que iniciaron FARME biológico en el servicio de reumatología del Centro Médico Nacional “20 de noviembre”.

La información de los pacientes se obtuvo mediante la revisión de los expedientes clínicos electrónicos almacenados en el SIAH de este centro médico nacional. Además, no se realizó ningún auxiliar de diagnóstico ni intervención terapéutica.

Los datos sobre las características clínicas y analíticas de los pacientes, el tipo de FARME biológico prescrito y su persistencia fueron obtenidos directamente de las notas médicas contenidas en el expediente clínico electrónico de la población estudiada.

## **PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

La recolección de datos se realizó mediante una base de datos electrónica elaborada en el programa Microsoft Excel versión 2019.

El análisis estadístico se realizó mediante el software IBM SPSS Statistics versión 25.0.

Se determinó la media aritmética y la desviación estándar para las variables cuantitativas. Por otra parte, se determinó la frecuencia y el porcentaje para las variables cualitativas.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

Durante la realización de esta investigación no se realizó ninguna intervención que haya puesto en riesgo la salud de los pacientes estudiados.

El protocolo de estudio fue enviado al comité de bioética e investigación del Centro Médico Nacional “20 de noviembre” para su revisión y aprobación, posterior a lo que se realizó su registro ante el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado y la Universidad Nacional Autónoma de México.

Previo al inicio del estudio se solicitó la autorización correspondiente a las autoridades del Centro Médico Nacional “20 de noviembre” para el análisis de los expedientes electrónicos almacenados en el Sistema Integral de Administración Hospitalaria (SIAH).

Durante el desarrollo de la investigación se mantuvo estrictamente y en todo momento la confidencialidad de los datos obtenidos de los expedientes clínicos electrónicos.

## **RECURSOS**

### **Recursos humanos**

El investigador principal se encargó de realizar los ajustes al instrumento de recolección de datos y los ajustes metodológicos. Una vez el protocolo fue aprobado, se encargó de coordinar la correcta recolección de la información, su procesamiento y presentación de datos.

El investigador asociado 1 se encargó de la elaboración supervisada del protocolo de investigación, aplicación del instrumento de recolección de datos a los pacientes con artritis reumatoide incluidos en el estudio, el ingreso de los datos al sistema informático y su procesamiento en conjunto con el investigador principal.

### **Recursos materiales**

Equipo de cómputo para la elaboración del protocolo, recolección de datos, análisis estadístico y redacción de resultados y conclusiones.

Programa de software SPSS versión 21.

Impresora y hojas de papel.

### **Recursos financieros**

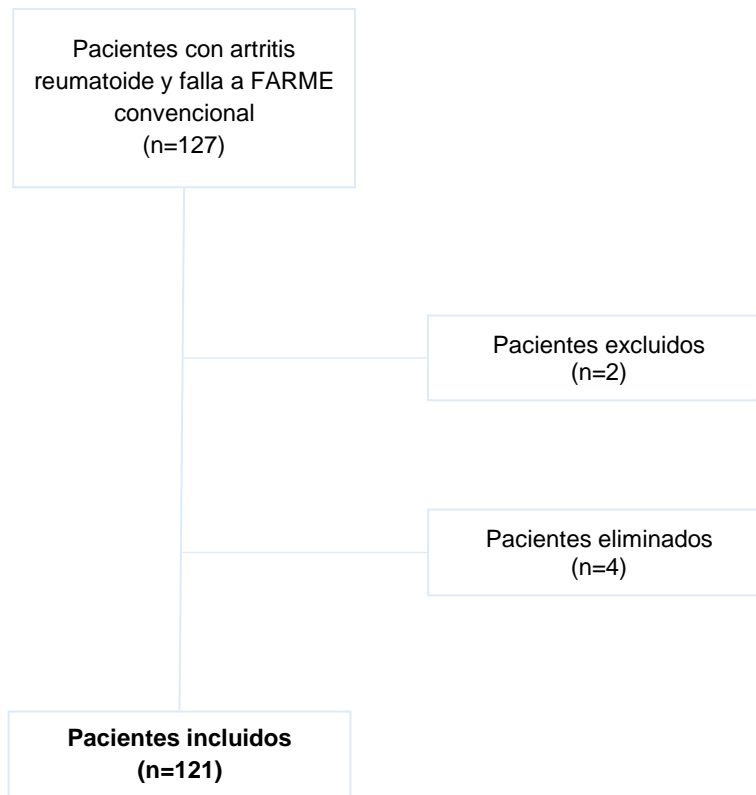
No se requirió de recursos financieros externos ya que se realizó la consulta del expediente electrónico SIAH del CMN "20 de Noviembre".

## RESULTADOS

### Proceso de selección

Se consideraron 127 pacientes de los cuales 2 fueron excluidos, 4 eliminados y 121 incluidos en el análisis final (Diagrama 1).

**Diagrama 1. Proceso de selección de los pacientes considerados para el estudio**



### Características demográficas

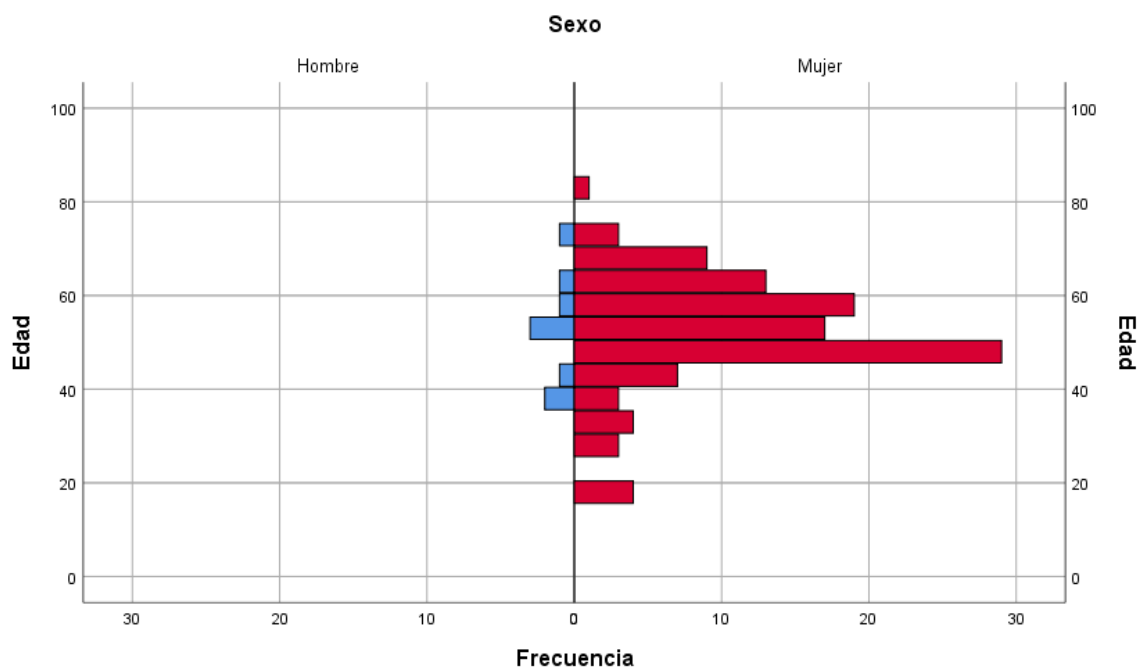
Todos los pacientes incluidos fueron de raza hispana (mexicanos) y el 92.6% fueron mujeres (tabla 1).

**Tabla 1. Características de los pacientes al inicio del estudio (n=121)**

Género femenino, n (%)	112 (92.6)
Edad (años), media $\pm$ DE	52 $\pm$ 11.8
Adultos mayores (edad $\geq$ 65 años), n (%)	17 (14)
Duración de la enfermedad (años), media $\pm$ DE	8 $\pm$ 8.2
AR temprana (<6 meses), n (%)	11 (9.1)
AR de inicio en el adulto mayor, n (%)	4 (3.3)
Artritis reumatoide seropositiva, n (%)	99 (81)
Factor reumatoide positivo, n (%)	91 (75)
Factor reumatoide (UI/mL), media $\pm$ DE	115 $\pm$ 367.7
Anticuerpos anti-CCP positivos, n (%)	96 (83.5)
Anticuerpos anti-CCP (RLU/mL), media $\pm$ DE	303 $\pm$ 416.6
DAS28-4v, media $\pm$ DE	4.08 $\pm$ 0.9
VSG (mm/hr), media $\pm$ DE	34.9 $\pm$ 19.9
PCR (mg/L), media $\pm$ DE	14.1 $\pm$ 17.8
Factores de mal pronóstico, n (%)	115 (95)
Actividad alta, n (%)	17 (14)
Falla a dos o más FARMEsc, n (%)	81 (66.9)
FR o ACPA en títulos altos (>3 LSN), n (%)	88 (71.9)
Manifestaciones extra-articulares, n (%)	(28.9)
AR erosiva, n (%)	23 (19)
Comorbilidades, n (%)	26 (21.5)
Diabetes mellitus no complicada, n (%)	13 (10.7)
Úlcera gastroduodenal, n (%)	6 (5)
Infarto de miocardio, n (%)	4 (3.3)
Enfermedad renal crónica, n (%)	4 (3.3)
Enfermedad vascular cerebral, n (%)	2 (1.7)
Enfermedad hepática leve, n (%)	1 (0.8)
Índice de Charlson, media $\pm$ DE	1.2 $\pm$ 1.2

La media de edad fue de  $52 \pm 11.8$  años y la moda de 49 años. El 14% de los pacientes fueron adultos mayores (gráfica 1).

**Gráfica 1. Distribución de los pacientes por sexo y edad**



### Características de la artritis reumatoide

La duración promedio de la enfermedad fue de  $8 \pm 8.2$  años. Se identificó artritis reumatoide temprana (<6 meses) en 9.1% y artritis reumatoide de inicio en el adulto mayor en 3.3% (tabla 1).

La prevalencia de artritis reumatoide seropositiva fue de 81%. Se identificó factor reumatoide positivo en 75%, anticuerpos anti-CCP en 83.5% y ambos en 34.7% (tabla 1). El valor promedio de factor reumatoide fue  $367.7 \pm 611.6$  UI/ml y de anticuerpos anti-CCP  $303.9 \pm 416.6$  RLU/ml. Se identificó factor reumatoide o anticuerpos anti-CCP en títulos altos (>3 veces el límite superior de normalidad) en 71.9%.

Se identificó actividad moderada en 86% y alta en 14% (tabla 1). El valor promedio de DAS28-4v inicial fue de  $4.08 \pm 0.9$  y el valor promedio de PCR y VSG fueron de  $14.1 \pm 17.8$  mg/l y  $34.9 \pm 19.9$  mm/hr, respectivamente.

El 66.9% de los pacientes reportaron falla a dos o más FARMEsc (tabla 1).

Los factores de mal pronóstico fueron identificados en 95% de los pacientes y los más frecuentes fueron: factor reumatoide o anticuerpos anti-CCP en títulos altos y falla a 2 o más FARMEsc. Otros factores menos frecuentes fueron: presencia de manifestaciones extraarticulares (28.9%), enfermedad erosiva (19%) y actividad alta (tabla 1).

### **Comorbilidades**

El 21.4% de los pacientes presentaron alguna comorbilidad (tabla 1) y la más frecuente fue diabetes mellitus en el 10.7%. Otras comorbilidades identificadas con menor frecuencia fueron enfermedad ácido-péptica (5%), infarto de miocardio (3.3%), enfermedad renal crónica (3.3%), enfermedad cerebrovascular (1.7%) e insuficiencia hepática crónica (0.8%). El índice de Charlson promedio fue de  $1.2 \pm 1.2$ .

### **Persistencia de los FARME biológicos en primera línea de tratamiento**

Los FARME biológicos utilizados en primera línea de tratamiento fueron: rituximab 50 (41.3%), anti-TNF 45 (36.3%), tocilizumab 22 (18.2%) y abatacept 4 (4.1%). Los biológicos anti-TNF incluyeron adalimumab 21 (17.3%), etanercept 17 (14%), infliximab 5 (4.1%) y golimumab 2 (1.7%) (Tabla 2).

Se administró FARME biológico en monoterapia solo en 10% de los pacientes, mientras que el 90% recibió simultáneamente alguno de los siguientes FARMEsc: metotrexato 92 (76%), leflunomida 26 (21.4%), sulfasalazina 11 (9%) o hidroxicloroquina 10 (8.2%) (tabla 3).



**Tabla 2. FARME biológicos en primera línea de tratamiento (n=121)**

	n (%)
Rituximab	50 (41.3)
Anti-TNF	45 (37.1)
Adalimumab	21 (17.3)
Etanercept	17 (14)
Infliximab	5 (4.1)
Golimumab	2 (1.7)
Tocilizumab, n (%)	22 (18.2)
Abatacept, n (%)	4 (3.3)

El 52.1% de los pacientes recibieron tratamiento con los siguientes glucocorticoides orales: prednisona 57 (47.1%) y deflazacort 6 (5%) (tabla 3).

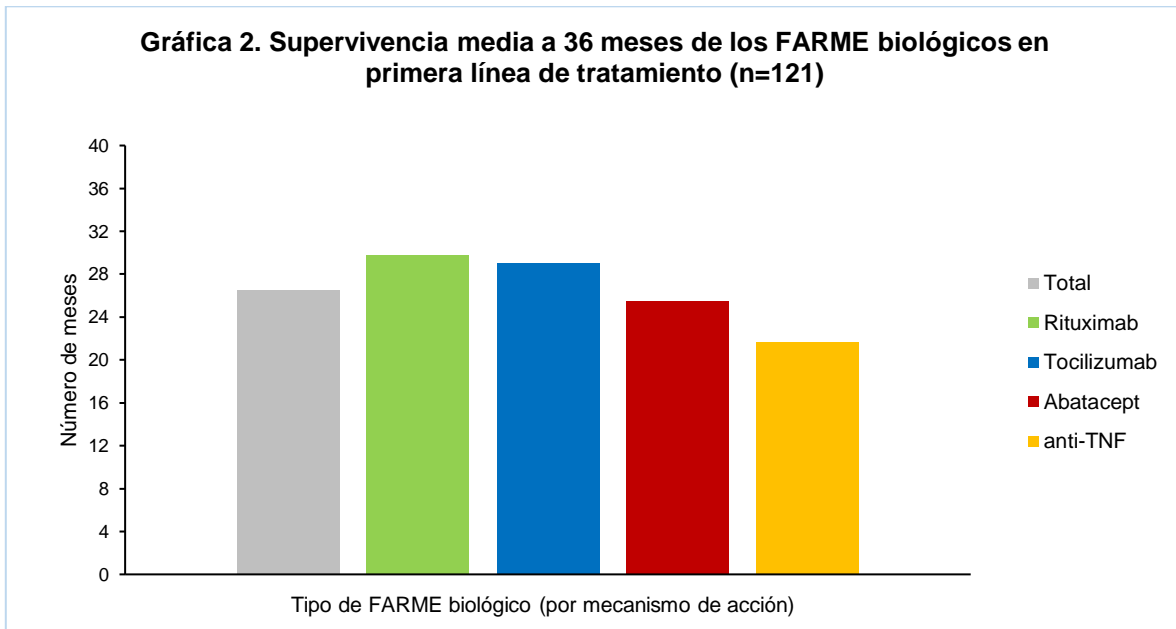
**Tabla 3. FARMEsc y glucocorticoides administrados al inicio de los FARME biológicos en primera línea de tratamiento (n = 121)**

	n (%)
FARMEsc	109 (90)
Metotrexato	92 (76)
Leflunomida	26 (21.5)
Sulfasalazina	11 (9.1)
Hidroxicloroquina	10 (8.3)
Glucocorticoide	63 (52.1)
Prednisona	57 (47.1)
Deflazacort	6 (5)

### *Supervivencia a 36 meses*

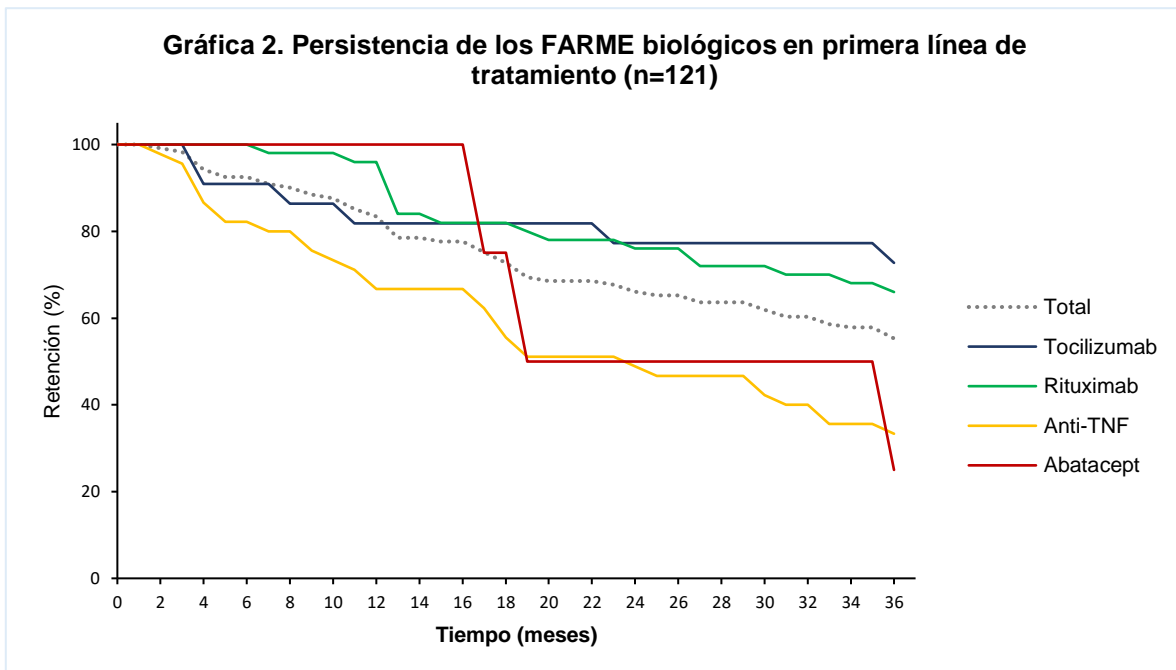
La supervivencia media a 36 meses de los FARME biológicos en primera línea de tratamiento fue de  $26.5 \pm 12$  meses y por tipo de FARME biológico fue: rituximab

29.8 ±9.7 meses, tocilizumab 29 ±12.3 meses, abatacept 25.5 ±9.9 meses y anti-TNF 21.7± 12.9 meses (Gráfica 2).



*Tasa de retención a 12, 24 y 36 meses*

La tasa de retención de los FARME biológicos en primera línea fue de 83.4% a 12 meses, 66.1% a 24 meses y 55.3% a 36 meses (Gráfica 2).



La tasa de retención a 36 meses por tipo de FARME biológico en primera línea de tratamiento fue: tocilizumab 72.7%, rituximab 66%, anti-TNF 33.3% y abatacept 25% (tabla 3).

**Tabla 3. Tasa de retención a 12, 24 y 36 meses de los FARME biológicos en primera línea de tratamiento (n=121)**

	Tiempo (meses)					
	6	12	18	24	30	36
Total (%)	92.5	83.4	72.7	66.1	61.9	55.3
Tocilizumab (%)	90.9	81.8	81.8	77.3	77.3	72.7
Rituximab (%)	100	96	82	76	72	66
Anti-TNF (%)	82.2	66.7	55.6	48.9	42.2	33.3
Abatacept (%)	100	100	75	50	50	25

Al analizar la asociación entre las características iniciales de los pacientes incluidos y la persistencia a 36 meses de los FARME biológicos en primera línea de tratamiento se identificó una mayor probabilidad de persistencia a 36 en pacientes con factor reumatoide positivo [OR de 3.03 (1.06-8.65 95% IC), p= 0.02] y factor reumatoide o anticuerpos anti-CCP en títulos altos [OR 2.82 (1.04-7.59 95% IC), p 0.03].

Otros factores como el género, edad, duración de la enfermedad, factores de mal pronóstico y comorbilidades no tuvieron una asociación significativa (tabla 4).

**Tabla 4. Asociación entre las características de los pacientes al inicio del estudio y la persistencia a 36 meses de los FARME biológicos en primera línea de tratamiento (n=121)**

	OR (95% IC)	p=
Género femenino	1.49 (0.38-5.86)	0.40
Edad menor de 65 años	1.36 (0.48-3.81)	0.36
Artritis reumatoide temprana	0.54 (0.14-2.04)	0.28
Artritis reumatoide de inicio en el adulto mayor	2.66 (0.26-26.33)	0.36
Artritis reumatoide seropositiva	2.17 (0.73-6.43)	0.12
<b>Factor reumatoide positivo</b>	<b>3.03 (1.06-8.65)</b>	<b>0.02</b>
Anticuerpos anti-CCP positivos	2.47 (0.74-8.16)	0.11
Factor reumatoide en títulos altos	1.87 (0.86-4.10)	0.08
Anticuerpos anti-CCP en títulos altos	1.72 (0.55-5.33)	0.25
<b>Factor reumatoide o anti-CCP en títulos altos</b>	<b>2.82 (1.04-7.59)</b>	<b>0.03</b>
Factor reumatoide y anti-CCP en títulos altos	2.82 (1.04-7.59)	0.05
Presencia de factores de mal pronóstico	2.42 (.42-13.75)	0.27
Actividad alta	0.84 (0.27-2.57)	0.49
Antecedente de falla a 2 o más FARMEsc	0.50 (0.22-1.09)	0.05
Enfermedad erosiva	0.92 (0.37-2.30)	0.52
Manifestaciones extra-articulares	0.63 (0.28-1.40)	0.17
Presencia de comorbilidades	1.00 (0.42-2.40)	0.58
Índice de Charlson de 0	1.40 (0.66-2.97)	0.24

Al analizar la asociación entre el uso de glucocorticoides y FARMEsc se encontró una menor probabilidad de persistencia a 36 meses en los pacientes que

recibieron hidroxicloroquina [OR 0.19 (0.39-0.93 IC 95%),  $p = 0.02$ ], mientras que la administración de glucocorticoides, metotrexato, leflunomida o sulfasalazina no presentaron una asociación significativa.

**Tabla 5. Asociación entre el uso de glucocorticoides, FARMEsc y la persistencia a 36 meses de los FARME biológicos en primera línea de tratamiento (n=121)**

Uso de glucocorticoide	1.52 (.07-3.12)	0.16
Uso de FARMEsc	0.96 (0.27-3.34)	0.60
Metotrexato	1.33 (0.57-3.07)	0.32
Leflunomida	0.82 (0.34-1.97)	0.41
Sulfasalazina	1.037 (0.29-3.60)	0.60
<b>Hidroxicloroquina</b>	<b>0.19 (0.39-0.93)</b>	<b>0.02</b>

Por otra parte, al realizar el estudio comparativo entre la vía de administración de los FARMEbo en primera línea y su persistencia a 36 meses se encontró una mayor probabilidad para la vía intravenosa [OR 3.37 (1.33-8.54 IC 95%),  $p=0.07$ ].

Al realizar la comparación entre los diferentes mecanismos de acción, se encontró una mayor probabilidad para los FARMEbo no-anti-TNF [OR 3.84 (1.76-8.39 IC 95%),  $p=0.01$ ], tocilizumab [OR 5.22 (1.73-16.41),  $P= 0.003$ ] y rituximab [OR 3.88 (1.65-9.10 IC 95%),  $p= 0.01$ ], mientras que entre los diversos FARMEbo no-anti-TNF no se encontró una diferencia significativa.

**Tabla 6. Asociación la vía de administración, tipo de FARME biológico y la persistencia a 36 meses en primera línea de tratamiento (n=121)**

Intravenoso vs subcutáneo	<b>3.37 (1.33-8.54)</b>	<b>0.07</b>
<b>FARMEbo no-anti-TNF vs anti-TNF</b>	<b>3.84 (1.76-8.39)</b>	<b>0.01</b>
<b>Tocilizumab vs anti-TNF</b>	<b>5.22 (1.73-16.41)</b>	<b>0.003</b>
<b>Rituximab vs anti-TNF</b>	<b>3.88 (1.65-9.10)</b>	<b>0.01</b>
Abatacept vs anti-TNF	0.66 (0.06-6.96)	0.60
Tocilizumab vs Rituximab	1.34 (0.45-4.15)	0.39
Tocilizumab vs Abatacept	8 (0.69-92.70)	0.10
Rituximab vs Abatacept	5.82 (0.56-60.31)	0.13

### *No persistencia a 36 meses*

La no-persistencia a 36 meses de los FARME biológicos en primera línea se identificó en 57 pacientes (47.1%), de los cuales 20 (35%) los descontinuaron y 37 (64.9%) cambiaron de FARME biológico.

Las principales causas de discontinuación de los FARME biológicos en primera línea de tratamiento fueron: eventos adversos 19 (33.3%), falla 12 (21%) y remisión 6 (10.5%). Otras causas menos frecuentes fueron: desabasto, abandono, cáncer, enfermedad hepática severa, cirugía, embarazo e inicio de inmunosupresor intravenoso con ciclofosfamida (tabla 7).

Los principales eventos adversos reportados con los FARME biológicos en primera línea fueron: infección 8 (6.6%), reacción relacionada con la infusión 5 (4.4%) y reacción en el sitio de inyección 2 (1.6%).

**Tabla 7. Causas de discontinuación a 36 meses de los FARME biológicos en primera línea de tratamiento (n=121)**

	Total n (%)	Anti-IL6 n (%)	Anti-CD20 n (%)	Anti-TNF n (%)	CTLA4-Ig n (%)
Evento adverso	19 (33.3)	2 (3.5)	5 (8.7)	11 (19.2)	1 (1.7)
Falla	12 (21)	-	3 (5.2)	9 (15.8)	-
Primaria	2 (3.5)	-	-	2 (3.5)	-
Secundaria	10 (17.5)	-	3 (5.2)	7 (12.3)	-
Remisión	6 (10.5)	-	3 (5.3)	3 (5.3)	-
Otras	19 (33.3)	4 (7)	7 (12.3)	6 (10.5)	2 (3.5)

## Persistencia de los FARME biológicos en segunda línea de tratamiento

De los 121 pacientes incluidos en el estudio, 37 (30.5%) recibieron los siguientes FARME biológicos en segunda línea de tratamiento: anti-TNF 13 (35.1%) tocilizumab 9 (24.3%), abatacept 9 (24.3%) y rituximab 6 (16.2%). Se administraron los siguientes anti-TNF: adalimumab, etanercept, certolizumab, infliximab y golimumab (Tabla 6). Entre los pacientes que recibieron FARME biológicos en segunda línea de tratamiento, 2 (5.4%) reiniciaron el FARMEbo previo, 8 (21.6%) recibieron un segundo anti-TNF y 27 pacientes (72%) cambiaron de tipo de FARME biológico (mecanismo de acción).

**Tabla 8. FARME biológicos en segunda línea de tratamiento (n=37)**

	n (%)
Anti-TNF	13 (35.1)
Adalimumab	4 (10.8)
Etanercept	4 (10.8)
Certolizumab	3 (8.1)
Infliximab	1 (2.7)
Golimumab	1 (2.7)
Tocilizumab	9 (24.3)
Abatacept	9 (24.3)
Rituximab	6 (16.2)

Se administró FARME biológico en monoterapia solo en 10.8% de los pacientes, mientras que el 89.2% recibió simultáneamente alguno de los siguientes FARMEsc: metotrexato 28 (75.6%), leflunomida 7 (18.9%), sulfasalazina 3 (8.1%) o hidroxicloroquina 4 (10.8%) (tabla 9).

El 43.2% de los pacientes recibieron tratamiento con glucocorticoides, y se reportó únicamente prednisona en 16 (43.2%) (tabla 9).

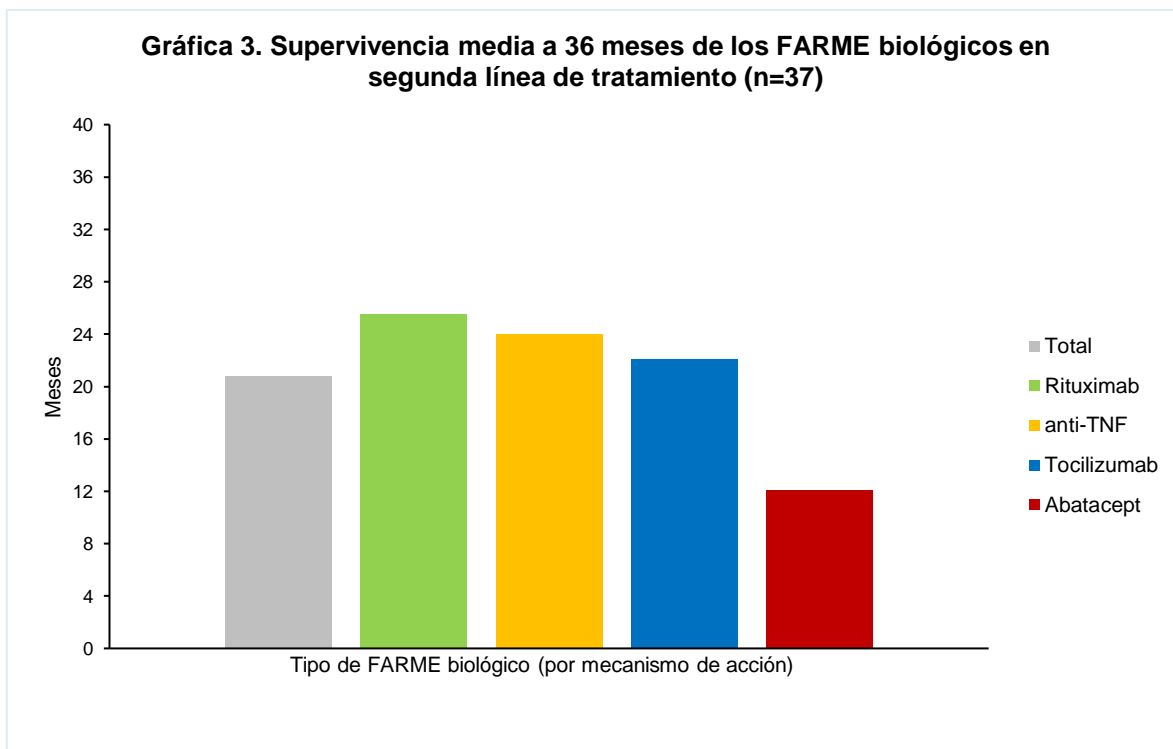


**Tabla 9. FARMEsc y glucocorticoides administrados al inicio de los FARME biológicos en segunda línea de tratamiento (n = 37)**

	n (%)
FARMEsc	33 (89.2)
Metotrexato	28 (75.6)
Leflunomida	7 (18.9)
Sulfasalazina	3 (8.1)
Hidroxicloroquina	4 (10.8)
Glucocorticoide	16 (43.2)
Prednisona	16 (43.2)

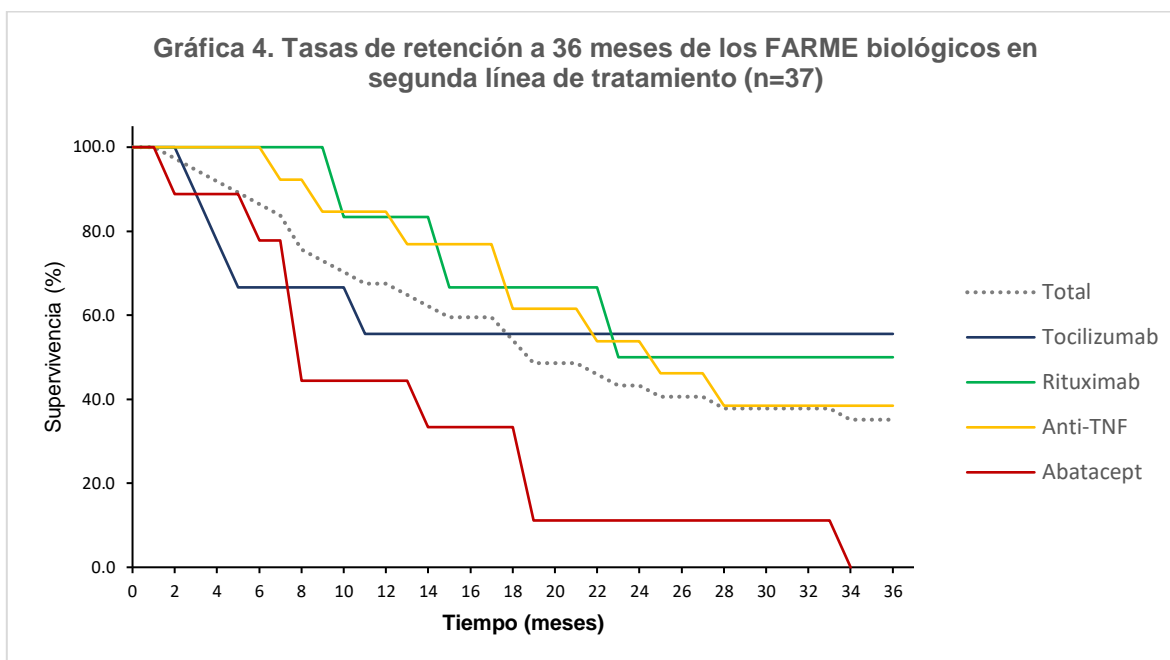
### Supervivencia a 36 meses

La supervivencia media a 36 meses de los FARME biológicos en segunda línea de tratamiento fue  $20.8 \pm 13.1$  meses y por tipo de FARME biológico: rituximab  $25.5 \pm 12.2$  meses, anti-TNF  $24 \pm 11.4$  meses, tocilizumab  $22.1 \pm 16.6$  meses y abatacept  $12.1 \pm 9.7$  meses (Gráfica 3).



### Tasa de retención a 12, 24 y 36 meses

La tasa de retención de los FARME biológicos en segunda línea de tratamiento a 12 meses fue 67.6%, a 24 meses 43.2% y a 36 meses 35.1% (Gráfica 4).



La tasa de retención a 36 meses por tipo de FARME biológico en segunda línea de tratamiento fue: tocilizumab 55.6%, rituximab 50%, anti-TNF 38.5% y abatacept 0% (tabla 9).

**Tabla 10. Tasas de retención a 36 meses de los FARME biológicos en segunda línea (n=37)**

	Meses					
	6	12	18	24	30	36
Total (%)	86.5	67.6	54.1	43.2	38.7	35.1
Tocilizumab (%)	66.7	55.6	55.6	55.6	55.6	55.6
Rituximab (%)	100	83.3	66.7	50	50	50
Anti-TNF (%)	100	84.6	61.5	53.8	38.5	38.5
Abatacept (%)	77.8	44.4	33.3	11.1	11.1	0

Al analizar la asociación entre las características al inicio del estudio y la persistencia a 36 meses de los FARME biológicos en segunda línea de tratamiento se identificó una menor probabilidad de persistencia a 36 meses en los pacientes con anticuerpos anti-CCP positivos OR de 0.06 (0.005-0.82 95% IC) y  $p= 0.03$ , anticuerpos anti-CCP en títulos altos OR de 0.06 (0.005-0.82 95% IC) y  $p= 0.03$ , anticuerpos anti-CCP y FR positivos OR de 0.08 (0.008-0.79 95% IC) y  $p= 0.02$ . Otros factores como la edad, duración de la enfermedad, factor reumatoide, factores de mal pronóstico y comorbilidades no tuvieron una asociación significativa (tabla 10).

**Tabla 11. Asociación entre las características de los pacientes al inicio del estudio y la persistencia a 36 meses de los FARME biológicos en segunda línea de tratamiento (n=37)**

	OR (95% IC)	p=
Edad menor de 65 años	0.91 (0.07-11.18)	0.72
Artritis reumatoide temprana	0.50 (0.06-4.04)	0.44
Artritis reumatoide seropositiva	0.37 (0.03-3.77)	0.37
Factor reumatoide positivo	1.02 (0.20-5.20)	0.64
<b>Anticuerpos anti-CCP positivos</b>	<b>0.06 (0.005-0.82)</b>	<b>0.03</b>
Factor reumatoide en títulos altos	0.75 (0.18-3.03)	0.48
<b>Anticuerpos anti-CCP en títulos altos</b>	<b>0.06 (0.005-0.82)</b>	<b>0.03</b>
Factor reumatoide o anti-CCP en títulos altos	0.14 (0.01-1.33)	0.06
<b>Factor reumatoide y anti-CCP en títulos altos</b>	<b>0.08 (0.008-0.79)</b>	<b>0.02</b>
Presencia de factores de mal pronóstico	0.58 (0.05-6.25)	0.55
Actividad alta	0.47 (0.08-2.79)	0.34
Antecedente de falla a 2 o más FARMEsc	0.88 (0.20-3.79)	0.58
Enfermedad erosiva	0.45 (0.09-2.21)	0.27

Manifestaciones extra-articulares	1.66 (0.35-7.80)	0.39
Presencia de comorbilidades	0.87 (0.17-4.44)	0.59
Índice de Charlson de 0	0.96 (0.23-3.58)	0.61

Al analizar la asociación entre el uso de glucocorticoides y FARMEsc, no identificó una asociación significativa (tabla 12).

**Tabla 12. Asociación entre el uso de glucocorticoides, FARMEsc y la persistencia a 36 meses de los FARME biológicos en segunda línea de tratamiento (n=121)**

Uso de glucocorticoide	2.25 (0.54-9.34)	0.21
Uso de FARMEsc	0.58 (0.5-6.25)	0.55
Metotrexato	0.90 (0.18-4.40)	0.61
Leflunomida	1.44 (0.23-8.75)	0.52
Sulfasalazina	1.09 (0.08-13.30)	0.72
Hidroxicloroquina	0.14 (0.01-1.56)	0.11

Por otra parte, al realizar el estudio comparativo entre la vía de administración de los FARMEbo en segunda línea y su persistencia a 36 meses no se identificó una asociación significativa, así como al realizar la comparación entre los diferentes mecanismos de acción.

#### *No persistencia a 36 meses*

La no-persistencia de los FARME biológicos en segunda línea se identificó en 24 pacientes (64.8%) de los cuales 10 (41.6%) lo descontinuaron y 14 (58.3%) recibieron FARME biológicos en tercera línea. De los pacientes que recibieron FARME biológicos en tercera línea, 2 (14.2%) reiniciaron el biológico previo (en segunda línea) y 12 (85.7%) cambiaron el mecanismo de acción.

**Tabla 13. Asociación la vía de administración, tipo de FARME biológico y la persistencia a 36 meses en segunda línea de tratamiento (n=121)**

Intravenoso vs subcutáneo	0.62 (0.14-2.60)	0.38
FARMEbo no-anti-TNF vs anti-TNF	0.58 (0.14-2.32)	0.33
Tocilizumab vs anti-TNF	0.43 (0.05-3.76)	0.40
Rituximab vs anti-TNF	0.72 (0.13-3.93)	0.51
Abatacept vs anti-TNF	0.43 (0.02-8.03)	0.54
Tocilizumab vs Rituximab	0.60 (0.05-6.79)	0.57
Tocilizumab vs Abatacept	1.00 (0.03-29.80)	0.80
Rituximab vs Abatacept	1.66 (0.07-37.72)	0.66

La causas más frecuentes de interrupción fueron falla 9 (37.5%) y eventos adversos 6 (25%). Otras causas menos frecuentes fueron desabasto, abandono, cáncer y embarazo (tabla 9).

**Tabla 14. Causas de interrupción a 36 meses de los FARME biológicos en segunda línea de tratamiento (n=24)**

	Total n (%)	Abatacept n (%)	Anti-TNF n (%)	Rituximab n (%)	Tocilizumab n (%)
Falla	9 (37.5)	1 (4.1)	6 (4.1)	1 (4.1)	1 (4.1)
Falla primaria	1 (4.1)	1 (4.1)	-	-	-
Falla secundaria	8 (33.3)	-	6 (4.1)	1 (4.1)	1 (4.1)
Evento adverso	6 (25)	2 (8.2)	1 (4.1)	1 (4.1)	2 (8.2)
Otras causas	9 (37.5)	5 (20.8)	2 (8.2)	1 (4.1)	1 (4.1)

Los principales eventos adversos reportados fueron: infección 3 (2.4%), leucopenia 2 (1.6%) e hipertransaminasemia 1 (0.8%).

## Persistencia de los FARME biológicos en tercera línea de tratamiento

De los 121 pacientes incluidos en el estudio, 14 (11.5%) recibieron los siguientes FARME biológicos en tercera línea de tratamiento: tocilizumab 7, abatacept 4, rituximab 2 y adalimumab 1. Entre los pacientes que recibieron FARME biológicos en tercera línea, 2 (14.2%) reiniciaron el FARMEbo previo y 12 (85.7%) cambiaron de mecanismo de acción.

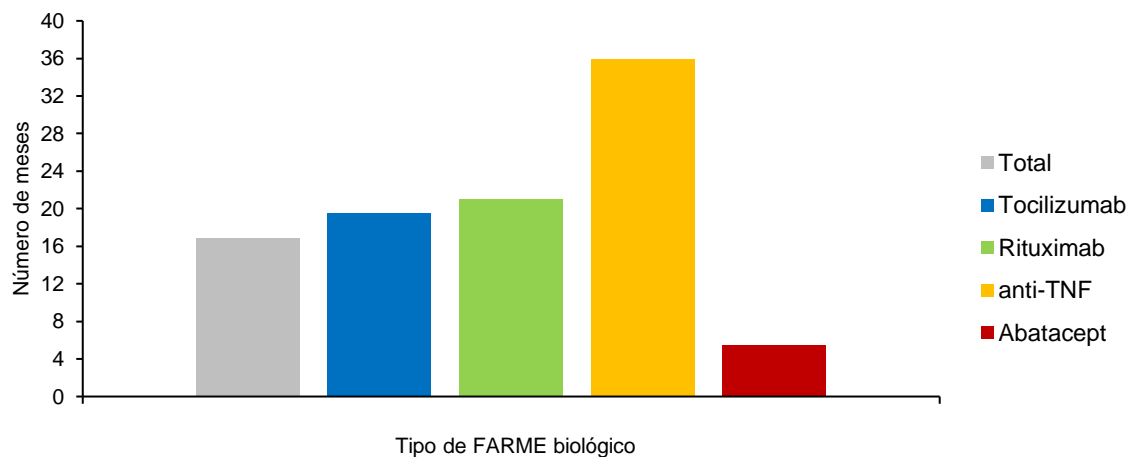
**Tabla 15. FARME biológicos en tercera línea de tratamiento (n=14)**

	n (%)
Tocilizumab	7 (50)
Abatacept	4 (28.6)
Rituximab	2 (14.3)
Anti-TNF (adalimumab)	1 (7.1)

### Supervivencia media a 36 meses

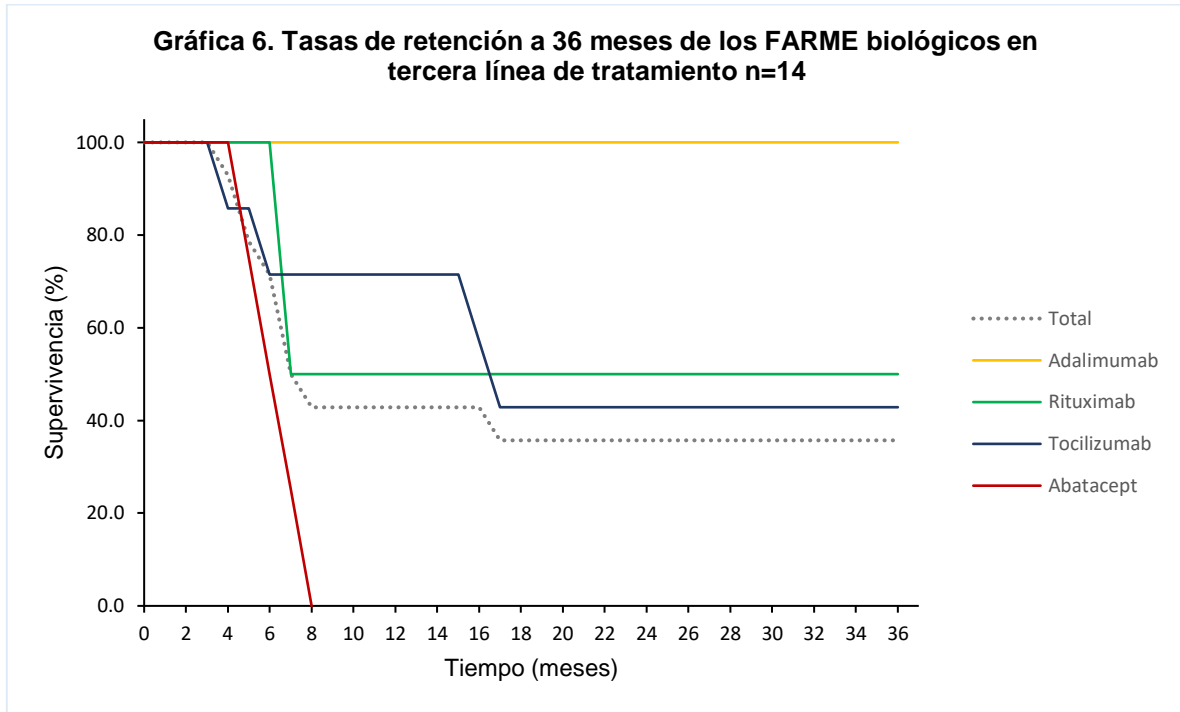
La supervivencia media a 36 meses de los FARME biológicos en tercera línea de tratamiento fue  $16.9 \pm 15$  meses y por tipo de FARME biológico: adalimumab 36 meses, rituximab  $21 \pm 21.2$  meses, tocilizumab  $19.5 \pm 15.9$  meses y abatacept  $5.5 \pm 1.2$  meses (Gráfica 5).

**Gráfica 5. Supervivencia media de los FARME biológicos en tercera línea de tratamiento n=14**



### Tasas de retención a 12, 24 y 36 meses

Las tasa de retención de los FARME biológicos en primera línea de tratamiento fue a 12 meses 42.9%, a 24 meses 35.7% y a 36 meses 35.7% (Gráfica 6).



Las tasas de retención 36 meses por tipo de FARME biológico en tercera línea de tratamiento fueron: adalimumab 100%, rituximab 50%, tocilizumab 42.9% y abatacept 0%.

**Tabla 16. Tasas de retención a 36 meses de los FARME biológicos en tercera línea de tratamiento (n=14)**

	Meses de tratamiento					
	6	12	18	24	30	36
Total (%)	71.4	42.9	35.7	35.7	35.7	35.7
Adalimumab (%)	100	100	100	100	100	100
Rituximab (%)	100	50	50	50	50	50
Tocilizumab (%)	71.4	71.4	42.9	42.9	42.9	42.9
Abatacept (%)	50	0	0	0	0	0

Al analizar la asociación entre las características clínicas y analíticas al inicio del estudio y la tasa de retención a 36 meses de los FARME biológicos en tercera línea de tratamiento no se identificó una asociación significativa (tabla 14).

**Tabla 17. Asociación entre las características de los pacientes al inicio del estudio y la persistencia a 36 meses de los FARME biológicos en segunda línea de tratamiento (n=37)**

	OR (95% IC)	p=
Artritis reumatoide seropositiva		
Factor reumatoide en títulos altos	1.50 (0.15-14.42)	0.58
Factor reumatoide o anti-CCP en títulos altos	2.50 (0.25-24.71)	0.41
Presencia de factores de mal pronóstico		
Antecedente de falla a 2 o más FARMEsc	3.00 (0.31-28.84)	0.34
Enfermedad erosiva	0.50(0.02-10.25)	0.60
Manifestaciones extra-articulares	1.14 (0.07-16.94)	0.72
Presencia de comorbilidades	1.14 (0.06-16.94)	0.72
Índice de Charlson de 0	0.33 (0.03-3.20)	0.34

### *Causas de interrupción*

Los FARME biológicos en tercera línea de tratamiento fueron interrumpidos a los 36 meses por 9 pacientes (64.2%).

Las causas de interrupción fueron: eventos adversos, desabasto, cirugía y cáncer (tabla 12).



**Tabla 18. Causas de interrupción de los FARME biológicos en tercera línea de tratamiento (n=9)**

	Total	Abatacept	Tocilizumab	Rituximab
Evento adverso, n (%)	2 (22.2)		2 (22.2)	
Otras causas, n (%)	7 (77.7)	3 (33.3)	3 (33.3)	1 (11.1)

Los eventos adversos reportados fueron: leucopenia 1 (0.8%) y gastrointestinales 1 (0.8%).

## DISCUSIÓN

La persistencia de los FARMEbo en pacientes con AR es un indicador de su eficacia y seguridad. Se ha identificado su asociación con la respuesta clínica y su valoración ha sido propuesta como parte del seguimiento de estos pacientes.

Se han publicado diversos estudios sobre la persistencia de los FARMEbo en pacientes con AR. Sin embargo, no existen estudios realizados en pacientes mexicanos con AR.

En este estudio se reporta la persistencia (determinada por la supervivencia media y la tasa de retención) de los FARMEbo anti-TNF (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab), abatacept, rituximab y tocilizumab administrados en primera, segunda y tercera línea de tratamiento en pacientes mexicanos con AR y respuesta incompleta a FARMEsc.

El 92.6% de los pacientes fueron mujeres y la edad media fue de 52 años. La duración media de la enfermedad fue de 8 años, la frecuencia de AR seropositiva en 81%, la media de DAS28-4v fue de 4.08 y la frecuencia de comorbilidades fue de 10.7%. Al comparar estos resultados con los reportados en el registro BIOBADAMEX 1.0 (56) fueron similares. Esto sugiere que las características demográficas, clínicas y serológicas los pacientes incluidos en el estudio son parecidas a las reportadas en otros centros del país.

El FARME biológico administrado con mayor frecuencia en primera línea fue rituximab (41.3%), en segunda línea anti-TNF (35.1%) y en tercera línea tocilizumab (50%). Se observó que la administración de FARME biológicos no anti-TNF fue alta y estos fue diferente a lo reportado en otros estudios que identificaron una mayor utilización de FARME biológicos anti-TNF (57, 58). Esto puede reflejar las diferencias en la disponibilidad de los FARME biológicos entre los diferentes sistemas de salud, la preferencia del reumatólogo y/o el paciente al inicio del tratamiento con FARME biológicos y los cambios que han sufrido las recomendaciones para el tratamiento de artritis reumatoide a través del tiempo.

La frecuencia de tratamiento con FARME biológicos en monoterapia fue muy baja (10% en primera línea, 10.8% en segunda línea y 7.1% en tercera línea) y la administración glucocorticoides como terapia puente fue muy alta (52.1% en primera

línea, 43.2% en segunda línea y 35.7% en tercera línea). Estos resultados son similares a los reportados por otros grupos. Es posible que la mayor duración y severidad de la enfermedad, así como una alta frecuencia de factores de mal pronóstico que presentaban los pacientes incluidos en el estudio condicionaran la preferencia del tratamiento combinado con glucocorticoides, FARME convencionales y biológicos con la finalidad de obtener una mejor respuesta clínica.

Las tasas de retención de los FARME biológicos en primera línea a los 12, 24 y 36 meses fueron de 83.4%, 66.1 % y 55.3%, respectivamente. Esto indica que la persistencia de los FARME biológicos en primera línea fue alta. Al comparar estos resultados con los obtenidos en Japón fueron similares (59, 60), mientras que en comparación con los reportados en Estados Unidos (61), Irlanda (62) y Corea del Sur (63, 64) fueron mayores. Esto puede deberse a la administración más frecuente de FARME biológicos anti-CD20 y anti-IL-6 identificados en este estudio, lo cual pudo condicionar un mejor apego terapéutico por su vía de administración, intervalo de dosificación y mejor perfil de seguridad en comparación con los FARME biológicos anti-TNF.

Por otra parte, las tasas de retención de los FARME biológicos en segunda línea a los 12, 24 y 36 meses fueron de 67.6%, 43.2 % y 35.1%, mientras que para los FARME biológicos en tercera línea fueron de 42.9%, 37.5% y 35.7%, respectivamente. Se observó que la persistencia de los FARME biológicos en segunda y tercera línea fue alta, y al comparar estos resultados con los identificados en Alemania (58) fueron mayores. Los pacientes incluidos en el estudio pertenecieron a un hospital de alta especialidad y su tratamiento fue individualizado y acorde a las recomendaciones más recientes para el tratamiento de AR, por lo que la decisión del tratamiento con FARME biológicos considerando las características individuales de los pacientes y con base en la mejor evidencia disponible condujo a una mejor eficacia y seguridad, y por lo tanto, una mayor persistencia.

Se observó que la persistencia (supervivencia media y tasa de retención) de los FARME biológicos en primera línea fue mayor en comparación con la segunda y tercera línea de tratamiento. Esto es similar a lo reportado en otros estudios (53, 72)

y sugiere que el número de FARME biológicos administrados para lograr el objetivo terapéutico es proporcional a la severidad de la enfermedad, y debido a que la mayoría de los pacientes al inicio del estudio presentaban características clínicas y analíticas desfavorables esto puede explicar la disminución de la persistencia de los FARME biológicos en segunda y tercera línea de tratamiento.

Al analizar la asociación entre las características de los pacientes al inicio del estudio y la retención a 36 meses se identificó que los pacientes con factor reumatoide positivo y factor reumatoide o anticuerpos anti-CCP en títulos altos presentaron una mayor probabilidad de persistencia con un OR de 3.03 [(IC 95% 1.06-8.65),  $p = 0.02$ ] y OR de 2.82 [(IC 95% 1.04-7.59),  $p = 0.03$ ], respectivamente. Sin embargo, el número de pacientes con factor reumatoide positivo fue mayor en comparación a aquellos con factor reumatoide negativo. Al comparar estos resultados con los reportados en otros estudios fueron similares (65, 66). Estos hallazgos pueden deberse a que la mayoría de los pacientes recibieron tratamiento con rituximab y este FARME biológico es considerado muy eficaz en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide seropositiva.

Además, se encontró que los pacientes con anticuerpos anti-CCP y factor reumatoide o anticuerpos anti-CCP en títulos altos tuvieron una menor probabilidad de persistencia de los FARME biológicos en segunda línea de tratamiento, evidenciado por un OR de 0.06 [(IC 95% 0.005-0.82),  $p = 0.03$ ] y OR de 0.08 [(IC 95% 0.008-0.79),  $p = 0.02$ ], respectivamente. Esto puede ser consecuencia de que los pacientes con títulos altos de factor reumatoide y anti-CCP tienden a presentar una enfermedad más severa y de peor pronóstico, y por pueden presentar una mayor probabilidad de falla a los FARME biológicos en segunda línea. Además, los FARME biológicos anti-TNF presentaron una mayor frecuencia en segunda línea de tratamiento y en estudios previos se ha observado una menor respuesta en pacientes con enfermedad seropositiva, lo cual también pudiera explicar los resultados obtenidos.

Al analizar la asociación entre el tipo de FARME biológicos y su retención a 36 meses se identificó una mayor probabilidad de persistencia con los FARME biológicos no anti-TNF en primera línea de tratamiento [OR 3.84 (IC 95% 1.76-8.39)

$p = 0.07]$  y al comparar estos hallazgos con los reportados en otros estudios fue diferente (54, 57, 58, 67, 73, 74, 75, 77). Una explicación a esto puede ser que en este estudio se administraron con mayor frecuencia rituximab y tocilizumab, los cuales son administrados por vía intravenosa, tienen intervalos de dosificación mayores y un mejor perfil de seguridad, lo cual pudo haber favorecido al grupo de FARME biológicos no-anti TNF.

Las principal causa de no-persistencia (descontinuación) a 36 meses de los FARME biológicos en primera línea fueron eventos adversos (33.3%) y en segunda línea por falla (37.5%).

Esta investigación presenta algunas limitaciones. Se trató de un estudio unicéntrico, por lo que los resultados obtenidos podrían ser diferentes en otras instituciones de salud públicas y privadas donde la disponibilidad de los recursos es diferente. Por otra parte, al tratarse de un estudio observacional y retrospectivo, algunos factores relacionados con los reumatólogos tratantes y los pacientes que pudieron haber influido en la elección de los FARME biológicos en las diferentes líneas de tratamiento no fueron determinados, y por lo tanto su efecto sobre la persistencia no fue determinado. Además, la distribución de los diferentes FARME biológicos en primera, segunda y tercera línea de tratamiento no fue aleatorizada y a doble ciego, por lo que pudieron producir diferencias significativas entre los grupos analizados y por ende esto pudo influir en los resultados obtenidos.

La principal fortaleza de esta investigación es que se trata del primer estudio de cohorte sobre la persistencia de los FARME biológicos aprobados en México para el tratamiento de artritis reumatoide y respuesta incompleta a FARME convencionales. Además, se realizó una comparación indirecta entre los diferentes tipos de FARME biológicos administrados en primera, segunda y tercera línea. Los resultados obtenidos son muy importantes porque pueden permitir la generación de recomendaciones para el tratamiento de la artritis reumatoide en pacientes mexicanos.

## **CONCLUSIÓN**

La persistencia de los FARME biológicos en pacientes mexicanos con artritis reumatoide en primera, segunda y tercera línea de tratamiento es alta.

La persistencia de los FARME biológicos es mayor en primera línea y disminuye en la segunda y tercera línea de tratamiento.

La persistencia de los FARME biológicos en primera y segunda línea es superior con rituximab y tocilizumab, mientras que en tercera línea es mayor con anti-TNF (adalimumab).

La persistencia de los FARME biológicos se relaciona con la seropositividad. En primera línea se asocia con el factor reumatoide positivo y en segunda línea con los anticuerpos anti-CCP positivos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M, et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol*. 2011;38(SUPPL. 86):3–6.
2. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2018;320(13):1360–72.
3. Zamanpoor M. The genetic pathogenesis, diagnosis and therapeutic insight of rheumatoid arthritis. *Clin Genet*. 2019;95(5):547–57.
4. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* [Internet]. 2016;388(10055):2023–38. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8)
5. Sparks JA. Rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2019;170(1):ITC1–15.
6. Deane KD, Holers VM. The Natural History of Rheumatoid Arthritis. *Clin Ther* [Internet]. 2019;41(7):1256–69. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.04.028>
7. Littlejohn EA, Monrad SU. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Prim Care - Clin Off Pract* [Internet]. 2018;45(2):237–55. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pop.2018.02.010>
8. Combe B, Landewe R, Daien CI, Hua C, Aletaha D, Álvaro-Gracia JM, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):948–59.
9. Burmester GR, Bijlsma JWJ, Cutolo M, McInnes IB. Managing rheumatic and musculoskeletal diseases - past, present and future. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Jul;13(7):443–8.

10. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2018;4:1–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2018.1>
11. Jones G, Nash P, Hall S. Advances in rheumatoid arthritis. *Med J Aust* [Internet]. 2017;206(5):221–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.5694/mja16.01287>
12. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): A single-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9430):263–9.
13. Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, Van Zeben D, Kerstens PJSM, Hazes JMW, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the best study): A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(11):3381–90.
14. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: Recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):631–7.
15. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):S685–99.
16. Cardiel MH, Carrillo S, Pérez M, Andrade L, Pacheco Tena C, Silveira LH, et al. Update of the Mexican College of Rheumatology Guidelines for the Pharmacological Treatment of Rheumatoid Arthritis, 2018. *Reumatol Clin*. 2019;(xx).
17. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(1):1–25.



18. Ho CTK, Mok CC, Cheung TT, Kwok KY, Yip RML. Management of rheumatoid arthritis: 2019 updated consensus recommendations from the Hong Kong Society of Rheumatology. *Clin Rheumatol*. 2019;38(12):3331–50.
19. Mian A, Ibrahim F, Scott DL. A systematic review of guidelines for managing rheumatoid arthritis. *BMC Rheumatol*. 2019;3(1):1–13.
20. Sociedad Española de Reumatología. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide. 2018;1–237. Available from: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2018/09/Guía-de-Práctica-Clinica-para-el-Manejo-de-Pacientes-con-Artritis-Reumatoide.pdf>
21. van Vollenhoven R. Treat-to-target in rheumatoid arthritis — are we there yet? *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2019;15(3):180–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-019-0170-5>
22. van der Heijde DM, van 't Hof M, van Riel PL, van de Putte LB. Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists. *J Rheumatol*. 1993 Mar;20(3):579–81.
23. Prevoo MLL, Van't Hof MA, Kuper HH, Van Leeuwen MA, Van De Putte LBA, Van Riel PLCM. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38(1):44–8.
24. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Feb;42(2):244–57.
25. Wolfe F, Michaud K, Pincus T. A composite disease activity scale for clinical practice, observational studies, and clinical trials: the patient activity scale (PAS/PAS-II). *J Rheumatol*. 2005 Dec;32(12):2410–5.
26. England BR, Tiong BK, Bergman MJ, Curtis JR, Kazi S, Mikuls TR, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology Recommended Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures. *Arthritis Care Res*. 2019;71(12):1540–55.

27. Fransen J, van Riel PLCM. The Disease Activity Score and the EULAR Response Criteria. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009;35(4):745–57.
28. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, Robbins ML, Neogi T, Michaud K, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American college of rheumatology recommendations for use in clinical practice. *Arthritis Care Res*. 2012;64(5):640–7.
29. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995 Jun;38(6):727–35.
30. van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Cr. *Arthritis Rheum*. 1996 Jan;39(1):34–40.
31. Aletaha D, Smolen JS. Remission in rheumatoid arthritis: missing objectives by using inadequate DAS28 targets. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2019;15(11):633–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-019-0279-6>
32. Scott IC, Machin A, Mallen CD, Hider SL. The extra-articular impacts of rheumatoid arthritis: Moving towards holistic care. *BMC Rheumatol*. 2018;2(1):1–15.
33. Ma K, Li L, Liu C, Zhou L, Zhou X. Efficacy and safety of various anti-rheumatic treatments for patients with rheumatoid arthritis: A network meta-analysis. *Arch Med Sci*. 2019;15(1):33–54.
34. Bullock J, Rizvi SAA, Saleh AM, Ahmed SS, Do DP, Ansari RA, et al. Rheumatoid arthritis: A brief overview of the treatment. *Med Princ Pract*. 2019;27(6):501–7.
35. Graudal N, Jürgens G. Similar effects of disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids, and biologic agents on radiographic progression in rheumatoid arthritis: Meta-analysis of 70 randomized placebo-controlled or drug-

controlled studies, including 112 comparisons. *Arthritis Rheum.* 2010;62(10):2852–63.

36. Silvagni E, Giollo A, Sakellariou G, Ughi N, D'Amico ME, Scirè CA, et al. One year in review 2020: novelties in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(2):181–94.

37. Senolt L. Emerging therapies in rheumatoid arthritis: Focus on monoclonal antibodies [version 1; peer review: 2 approved]. *F1000Research.* 2019;8:1–12.

38. Cavalli G, Favalli EG. Biologic discontinuation strategies and outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2019;15(12):1313–22. Available from: <https://doi.org/10.1080/1744666X.2020.1686976>

39. Mahajan TD, Mikuls TR. Recent advances in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(3):231–7.

40. Law ST, Taylor PC. Role of biological agents in treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacol Res* [Internet]. 2019;150:104497. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104497>

41. Conigliaro P, Triggianese P, De Martino E, Fonti GL, Chimenti MS, Sunzini F, et al. Challenges in the treatment of Rheumatoid Arthritis. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2019;18(7):706–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.05.007>

42. Luís M, Freitas J, Costa F, Buttgerit F, Boers M, JAP DS, et al. An updated review of glucocorticoid-related adverse events in patients with rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2019;18(7):581–90. Available from: <https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1615052>

43. Verschueren P, Westhovens R. The use of glucocorticoids in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(8):1316–7.

44. Lequerré T, Rottenberg P, Derambure C, Cosette P, Vittecoq O. Predictors of treatment response in rheumatoid arthritis. *Jt Bone Spine* [Internet]. 2019;86(2):151–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.03.018>

45. Huizinga TWJ. Personalized medicine in rheumatoid arthritis: Is the glass half full or half empty? *J Intern Med.* 2015;277(2):178–87.
46. Sepriano A, Kerschbaumer A, Smolen JS, Van Der Heijde D, Dougados M, Van Vollenhoven R, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: A systematic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):S760–70.
47. Wijbrandts CA, Tak PP. Prediction of Response to Targeted Treatment in Rheumatoid Arthritis. *Mayo Clin Proc [Internet].* 2017;92(7):1129–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.05.009>
48. Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, Kerstens PJSM, Grillet BAM, De Jager MH, et al. Patient preferences for treatment: Report from a randomised comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis (BeSt trial). *Ann Rheum Dis.* 2007;66(9):1227–32.
49. Fautrel B, Belhassen M, Hudry C, Woronoff-Lemsi MC, Levy-Bachelot L, Van Ganse E, et al. Predictive factors of tumour necrosis inhibitor treatment persistence for rheumatoid arthritis: An observational study in 8052 patients. *Jt Bone Spine.* 2020;87(3):267–9.
50. Acurcio FA, Machado MAA, Moura CS, Ferre F, Guerra AA, Andrade EIG, et al. Medication Persistence of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Anti-Tumor Necrosis Factor Agents in a Cohort of Patients With Rheumatoid Arthritis in Brazil. *Arthritis Care Res.* 2016;68(10):1489–96.
51. Machado MA de Á, Moura CS de, Ferré F, Bernatsky S, Rahme E, Acurcio F de A. Treatment persistence in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Rev Saude Publica.* 2016;50:50.
52. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: Terminology and definitions. *Value Heal [Internet].* 2008;11(1):44–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x>

53. González-Fernández MÁ, Villamañán E, Jiménez-Nácher I, Moreno F, Herrero A, Balsa A. Persistencia de medicamentos biológicos durante ocho años en pacientes con artritis reumatoide y espondiloartritis. *Farm Hosp.* 2019;43(1):24–30.
54. Jones G, Hall S, Bird P, Littlejohn G, Tymms K, Youssef P, et al. A retrospective review of the persistence on bDMARDs prescribed for the treatment of rheumatoid arthritis in the Australian population. *Int J Rheum Dis.* 2018;21(8):1581–90.
55. Jacob L, Chevalier T, Kostev K. Persistence with biological drugs in patients treated in rheumatology practices in Germany. *Rheumatol Int* [Internet]. 2019;39(3):525–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-018-4194-y>.
56. Ventura-ríos L, Ba D, Hernández-quiros C. Resultados del Registro Nacional Biobadamex 1 . 0. 2014;8(4):189–94.
57. Movahedi M, Hepworth E, Mirza R, Cesta A, Larche M, Bombardier C. Discontinuation of biologic therapy due to lack/loss of response and adverse events is similar between TNFi and non-TNFi class: Results from a real-world rheumatoid arthritis cohort. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(5):915–22.
58. Wilke T, Mueller S, Lee SC, Majer I, Heisen M. Drug survival of second biological DMARD therapy in patients with rheumatoid arthritis: A retrospective non-interventional cohort analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18(1):1–10.
59. Mahlich J, Sruamsiri R. Persistence with biologic agents for the treatment of rheumatoid arthritis in Japan. *Patient Prefer Adherence.* 2016;10:1509–19.
60. Sruamsiri R, Kameda H, Mahlich J. Persistence with Biological Disease-modifying Antirheumatic Drugs and Its Associated Resource Utilization and Costs. *Drugs - Real World Outcomes* [Internet]. 2018;5(3):169–79. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40801-018-0139-8>.
61. Gu T, Mutebi A, Stolshek BS, Tan H. Cost of biologic treatment persistence or switching in rheumatoid arthritis. *Am J Manag Care.* 2018;24(July):SP338–435.
62. Murray K, Turk M, Alammari Y, Young F, Gallagher P, Saber T, et al. Long-term remission and biologic persistence rates: 12-year real-world data. *Arthritis Res Ther.* 2021;23(1):1–10.

63. Park JA, Lee MY, Nam JH, Shin JY, Wood R, Holbrook T, et al. Real-world treatment persistence of non-tumor necrosis factor inhibitors versus tumor necrosis factor inhibitors among patients with rheumatoid arthritis in South Korea. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2020;36(2):343–51. Available from: <https://doi.org/10.1080/03007995.2019.1688271>.
64. Jung SM, Lee S-W, Song JJ, Park S-H, Park Y-B. Drug Survival of Biologic Therapy in Elderly Patients With Rheumatoid Arthritis Compared With Nonelderly Patients. *JCR J Clin Rheumatol*. 2020;Publish Ah(00):1–8.
65. Cañamares Orbis I, Merino Meléndez L, Llorente Cubas I, Benedí González J, García-Vicuña R, Morell Baladrón A, et al. Factors associated with long-term persistence of rituximab in rheumatoid arthritis In clinical practice: RITAR Study. *Med Clin (Barc)*. 2020;155(1):1–8.
66. Han X, Lobo F, Broder M, Chang E, Gibbs SN, Ridley DJ, et al. Persistence with Early-Line Abatacept versus Tumor Necrosis Factor-Inhibitors for Rheumatoid Arthritis Complicated by Poor Prognostic Factors. *J Heal Econ Outcomes Res*. 2021;8(1):71–8.
67. Gomes JL, Sepriano A, Eusébio M, Serra S, Fonseca JE, Saavedra MJ, et al. Predictors and causes of first-line biologic agent discontinuation in rheumatoid arthritis: data from Reuma.pt. *Acta Reumatol Port*. 2019;44(1):57–64.
68. Zhang J, Xie F, Delzell ES, Yun H, Lewis J, Haynes K, et al. Persistence on biologics is associated with concomitant methotrexate use among rheumatoid arthritis patient. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2013;65:S990–1. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71319785%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1002/art.38216%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=00043591&id=doi:10.1002%2Fart.38216&atitle=Persistence+on+biologics+is+associated>.
69. D’Amico ME, Silvagni E, Carrara G, Zanetti A, Govoni M, Scirè CA, et al. Role of comorbidities on therapeutic persistence of biological agents in rheumatoid arthritis: results from the RECORD-linkage On Rheumatic Disease study on administrative healthcare databases. *Scand J Rheumatol* [Internet]. 2021;00(00):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1080/03009742.2020.1855365>

70. Chastek B, Chen CI, Proudfoot C, Shinde S, Kuznik A, Wei W. Treatment Persistence and Healthcare Costs Among Patients with Rheumatoid Arthritis Changing Biologics in the USA. *Adv Ther*. 2017;34(11):2422–35.
71. Youssef P, Marcal B, Button P, Truman M, Bird P, Griffiths H, et al. Reasons for Biologic and Targeted Synthetic Disease-modifying Antirheumatic Drug Cessation and Persistence of Second-line Treatment in a Rheumatoid Arthritis Dataset. *J Rheumatol*. 2020;47(8):1174–81.
72. Choquette D, Bessette L, Alemao E, Haraoui B, Postema R, Raynauld JP, et al. Persistence rates of abatacept and TNF inhibitors used as first or second biologic DMARDs in the treatment of rheumatoid arthritis: 9 years of experience from the Rhumadata® clinical database and registry. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):1–9.
73. Lee MY, Shin JY, Park SY, Kim D, Cha HS, Lee EK. Persistence of biologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: An analysis of the South Korean National Health Insurance Database. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2018;47(4):485–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.08.007>.
74. Best JH, Vlad SC, Tominna L, Abbass I. Real-World Persistence with Tocilizumab Compared to Other Subcutaneous Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs Among Patients with Rheumatoid Arthritis Switching from Another Biologic. *Rheumatol Ther* [Internet]. 2020;7(2):345–55. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40744-020-00201-y>.
75. Oldroyd AGS, Symmons DPM, Sergeant JC, Kearsley-Fleet L, Watson K, Lunt M, et al. Long-term persistence with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2018;57(6):1089–96.
76. Norris-Grey C, Cambridge G, Moore S, Reddy V, Leandro M. Long-term persistence of rituximab in patients with rheumatoid arthritis: an evaluation of the UCL cohort from 1998 to 2020. *Rheumatology*. 2021;1–6.
77. Li K-J, Chang C-L, Hsin C-Y, Tang C-H. Switching and Discontinuation Pattern of Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Tofacitinib for Patients With Rheumatoid Arthritis in Taiwan. *Front Pharmacol*. 2021;12(July):1–10.

# AUTORIZACIONES



GOBIERNO DE  
**MÉXICO**



ISSSTE  
INSTITUTO DE SEGURIDAD  
Y SALUD SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES

**CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"**  
Dirección  
Subdirección de Enseñanza e Investigación  
Coordinación de Investigación

Oficio N°. 96.230.1.3.2/1316/2021  
Asunto: **Protocolo Aprobado**

Ciudad de México a 29 de Septiembre del 2021

**Dra. Lilia Andrade Ortega**  
**Responsable del Proyecto**  
**Servicio de Reumatología**  
**Presente.**

Se hace de su conocimiento que el protocolo de investigación titulado: **Persistencia de FARME biológicos en primera, segunda y tercera línea en pacientes en artritis reumatoide en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"**. El cual ha sido evaluado como **protocolo retrospectivo y/o sin riesgo** en sesión conjunta por los comités de Investigación, Ética en Investigación y Bioseguridad locales quienes lo han aprobado y ha quedado registrado en el Departamento de Investigación dependiente de la Dirección Médica con Folio: **280.2021**

Donde funge como responsable del trabajo de investigación de fin de curso del servicio de **Reumatología** del residente: **Dr. Alberto Enrique Iturbide Escamilla**. Por lo que a partir de esta fecha podrá iniciar la investigación y **deberá** cumplir cabalmente con lo estipulado en la Ley General de Salud en materia de Investigación en seres humanos.

Así mismo deberá entregar a esta Coordinación de forma trimestral el **"Formato de Seguimiento"** donde se consignen los avances de la investigación en cuestión. De la misma manera en el mismo formato al término de la investigación se deben de incluir los resultados y conclusiones del mismo, para poder dar por concluida la investigación.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo y lo invito a seguir en el camino de la investigación en salud.

**Atentamente**

  
**Dr. Paul Mondragón Terán**  
Coordinador de Investigación

**Vo. Bo.**

  
**Dr. Félix Octavio Martínez Alcalá**  
Subdirector de Enseñanza e Investigación

c.c.p.- Minuta Coordinación de Investigación.  
PMT/yfc

Av. Félix Cuevas No. 540, Col. Del Valle, C.P. 03229, Alcaldía Benito Juárez Ciudad de México CDMX  
Teléfono: 52005003 Extensión: 14613 [www.issste.gob.mx](http://www.issste.gob.mx)

