

# Infecciones severas en pacientes con artritis reumatoide tratados con fármacos antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa

(Serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with tumour necrosis factor alpha antagonist therapy)

Marvin Sánchez-Benavides<sup>1</sup>, Adolfo Pacheco-Salazar<sup>1</sup> y Pablo Monge-Zeledón<sup>2</sup>

## Resumen

**Justificación y objetivos:** el uso de fármacos antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa se asocia a infecciones severas en artritis reumatoide, con una alta morbi-mortalidad en la práctica clínica. No existe casuística publicada respecto al tema en nuestro país. Se pretende aportar información relacionada con la epidemiología local de las infecciones severas e identificar factores de riesgo asociados.

**Métodos:** estudio observacional retrospectivo, que incluyó 50 pacientes tratados al menos un año en el periodo 2006-2012. Se evaluaron las características demográficas, así como las clínicas y epidemiológicas de la(s) infección(es) severa(s) desarrollada(s) y los factores de riesgo asociados.

**Resultados:** la mayor parte de los pacientes fueron mujeres en edad media. Solo se documentó una infección severa, que correspondió a una infección de piel y tejido blando que resolvió con terapia antibiótica intravenosa. Se registraron factores de riesgo, especialmente en uso de terapia inmunosupresora esteroideal y el antecedente quirúrgico reciente, con una baja prevalencia de comorbilidades.

**Conclusiones:** el perfil demográfico, así como el perfil clínico de las infecciones severas es similar a otras poblaciones, la baja incidencia de éstas en la cohorte podría relacionarse a una menor prevalencia de comorbilidades, no obstante se requiere investigaciones futuras para corroborar o descartar dicha observación.

**Descriptores:** artritis reumatoide, terapia antiTNF, infecciones severas, epidemiología, drogas antirreumáticas modificadoras de enfermedad, prevalencia.

## Abstract

**Aim and objectives:** the use of tumour necrosis factor alpha therapy antagonist leads to an increased risk of serious infections in rheumatoid arthritis, with a high morbi-mortality in clinical practice. There are no published data in our country. This study pretends to provide knowledge about the local epidemiology of serious infections and to identify associated risk factors.

**Methods:** An observational and retrospective study, included 50 patients treated at least for one year between 2006-2012. Demographic characteristics, clinical and epidemiological characteristics of serious infections and risk factors associated with serious infections were described.

**Results:** A predominant female population in middle age was detected. Just one serious infection was described, corresponding to serious skin and soft tissue infection that resolved with intravenous

**Trabajo realizado en** Servicio de Reumatología Hospital "Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia".

**Afiliación de los autores:** <sup>1</sup>Servicio de Reumatología, Hospital "Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia". <sup>2</sup>Servicio de Reumatología, Hospital México.

**Abreviaturas:** AR, artritis reumatoide; antiTNF $\alpha$ , fármaco antagonista del factor de necrosis tumoral alfa; HLA, antígeno leucocitario humano; TNF $\alpha$ , factor de necrosis tumoral alfa; MMP, metaloproteinasas de matrix; FARME, fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad; TB, tuberculosis; DM, diabetes mellitus; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

✉ marsbcr@gmail.com

antibiotics. Risk factors were described including immunosuppressive therapy with steroids and prior surgery.

**Conclusions:** Demographic profile of analyzed population and their clinic profile of serious infections are similar to others populations. Low incidence of serious infections in this cohort could be related with less comorbidities than others populations, although, this topic needs further investigations to corroborate or discard this observation.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, antiTNF therapy, serious infections, epidemiology, disease-modifying anti rheumatic drugs, prevalence.

**Fecha recibido:** 04 de octubre 2016

**Fecha aprobado:** 17 de noviembre 2016

La artritis reumatoide (AR) es la artropatía inflamatoria autoinmune más frecuente a nivel mundial, afectando aproximadamente al 1% de la población.<sup>1</sup> En América Latina la prevalencia estimada es cercana al 0,5%,<sup>2</sup> similar a la observada en España en 2001.<sup>3</sup> En Brasil para 2013 se calcula que afectó a cerca del 1% de la población.<sup>4</sup> Desafortunadamente no se cuentan con estudios epidemiológicos en nuestro país.

Desde el punto de vista fisiopatológico, con frecuencia se descubren nuevas vías implicadas en la cascada inmunológica que caracteriza la AR. El rol de algunos mediadores inflamatorios tales como anticuerpos, factores de crecimiento, factores de adhesión, citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) y metaloproteinasas de matrix (MMP) han sido definidos.

El TNF $\alpha$  desempeña un rol central en la patogenia de la AR.<sup>5,7</sup> Es producido principalmente por macrófagos sinoviales y en menor medida por linfocitos en respuesta a estímulos proinflamatorios;<sup>1,8,9</sup> es expresada como una proteína transmembrana activada por una MMP específica (enzima convertidora de TNF), tras lo cual se convierte en una proteína soluble que se oligomeriza para formar un homotrímero que constituye la forma activa. Los efectos del TNF $\alpha$  son mediados por dos receptores estructuralmente distintos: receptor 1 (TNF R-I) y el receptor 2 (TNF R-II).<sup>8,10,11</sup>

La unión del TNF $\alpha$  con el receptor activa varias vías de señalización intracelular, incluyendo la activación de factores de transcripción como el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF $\kappa$ B), quinasas de proteínas como la MAPkinasa y proteasas tales como caspasas entre otros.<sup>9</sup> En la AR el TNF $\alpha$  induce la producción de citoquinas proinflamatorias tales como interleuquina 1 (IL-1), interleuquina 6 (IL-6), quimiocinas como interleuquina 8, además aumenta la permeabilidad vascular y la expresión de moléculas de adhesión endotelial entre otros efectos.<sup>12</sup>

Dada su condición crónica, la AR requiere el uso continuo de diversos medicamentos. El arsenal terapéutico actual comprende antiinflamatorios no esteroideos, fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (FARME) tradicionales, esteroides y en los últimos años han surgido los fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad

biológicos o simplemente biológicos que incluye los antagonistas del TNF $\alpha$  (antiTNF $\alpha$ ), terapia anti-CD20 y terapia anti-IL-6 entre otros,<sup>1,13</sup> fundamentales en el tratamiento de la AR en aquellos pacientes que no responden clínicamente a la terapia con los FARME tradicionales.<sup>1,7,14</sup>

Los antiTNF $\alpha$  son fármacos que han demostrado en múltiples estudios clínicos controlados ser muy efectivos en el tratamiento de enfermedades inflamatorias tales como AR, artritis idiopática juvenil, enfermedad de Crohn y artritis psoriasica.<sup>5,8,15-19</sup> En la AR han demostrado que retrasan la progresión del daño articular,<sup>6,20,21</sup> mejoran los síntomas y signos, así como el estatus funcional y calidad de vida.<sup>6,22</sup>

Los efectos terapéuticos de los antiTNF $\alpha$  en la AR se agrupan principalmente en dos grandes mecanismos: regula a la baja la producción local y sistémica de citoquinas inflamatorias; y disminuye la activación y la migración de linfocitos a nivel articular.<sup>23,24</sup> Esto implica la disminución en los niveles de IL-1, IL-6, MMP y en la expresión de moléculas de adhesión endotelial.<sup>25,26</sup> Estudios previos han demostrado una disminución en la población de macrófagos sinoviales por inducción de apoptosis mediado por los antiTNF $\alpha$ .<sup>8</sup>

En Costa Rica el uso de los fármacos antiTNF $\alpha$  inició desde el 2005. Actualmente la seguridad social de nuestro país cuenta con tres antiTNF $\alpha$ : Etanercept, Adalimumab e Infliximab para el manejo de diversas patologías en especialidades tales como Reumatología, Dermatología y Gastroenterología entre otros. En Reumatología los antiTNF $\alpha$  se utilizan para enfermedades que incluyen AR, Espondiloartropatías y Enfermedad de Still del adulto entre otras.

A partir de su uso clínico se hizo notorio que la inhibición del TNF $\alpha$  se asocia a un aumento en la incidencia de procesos infecciosos severos.<sup>4,8,27,28</sup> En 2001 la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) emitió una advertencia en relación a procesos infecciosos vinculados con los antiTNF $\alpha$ .<sup>18</sup> Estudios posteriores evidenciaron un riesgo incrementado para infecciones severas por microorganismos intracelulares principalmente en vía respiratoria superior, pulmón y piel; debido a patógenos como tuberculosis (TB) y otras micobacterias, virus, hongos endémicos y algunas bacterias,<sup>5,18,19,27,29-32</sup> debido a que el TNF $\alpha$  desempeña un papel

mayor en la defensa contra microorganismos, (especialmente intracelulares) previniendo la diseminación, al activar la formación de granulomas.<sup>8,13,16,30,32,33</sup> Algunos de los mecanismos descritos se relacionan con activación y diferenciación de los macrófagos, así como el estímulo a la formación de los fagosomas.<sup>34</sup>

Estudios desde hace varios años han demostrado una mayor incidencia de procesos infecciosos severos requiriendo hospitalización en pacientes con AR versus pacientes sin AR, causando importante morbi-mortalidad.<sup>5,7,15,27,35,36</sup> Estos se definen como aquellos que requieren hospitalización para su manejo o para terapia antibiótica, que son potencialmente mortales y además aquellos que causaron la muerte.<sup>27,37,38</sup> En general se considera que los procesos infecciosos severos están relacionados a alteraciones inmunológicas propias de la enfermedad, en especial la inmunidad celular por disminución en el número y la función de los linfocitos T supresores y los linfocitos asesinos naturales (linfocitos NK),<sup>36</sup> a los fármacos utilizados para su control o a una combinación de ambas.<sup>5,13,27,30,34,37</sup>

Algunos factores asociados con un riesgo incrementado de procesos infecciosos severos con la terapia antiTNF $\alpha$  en pacientes con AR son: dosis de esteroides, primeros seis meses de instaurado el tratamiento antiTNF, cirugía previa reciente, linfopenia y comorbilidades tales como Diabetes Mellitus (DM) y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).<sup>4,16,18,27,29,38</sup>

Costa Rica carece de estudios clínicos acerca de pacientes tratados con fármacos antiTNF $\alpha$ , incluyendo el desarrollo de complicaciones infecciosas y no infecciosas por su prescripción. El propósito del estudio fue caracterizar la demografía de la población usuaria de terapia antiTNF $\alpha$  del Hospital “Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia”, así como determinar el comportamiento clínico de los procesos infecciosos asociados a los antiTNF $\alpha$ , con el fin de aportar información relevante sobre dicha población y los procesos infecciosos asociados a estos en nuestro país.

---

## Métodos

---

El presente estudio observacional y retrospectivo se realizó en el Hospital “Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia” de la Caja Costarricense de Seguro Social, en Costa Rica. Previa autorización del comité local de bioética (CLOBI-37-09-2014), se analizó la base de datos de pacientes usuarios de terapia antiTNF $\alpha$  del comité local de farmacoterapia del Hospital “Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia” y se cotejó con el listado que en forma semestral se envía del servicio de Reumatología a dicho comité. Del listado se identificó la población de pacientes con AR tratados con fármacos antiTNF $\alpha$ , y se incluyeron los tratados por al menos un año, durante el periodo comprendido entre 2006 y 2012; se excluyeron pacientes con diagnóstico diferente a AR, así como aquellos con AR tratados con antiTNF $\alpha$  en forma intermitente, ya sea por embarazo, falla terapéutica o por un periodo menor a un año. A la población se le describieron sus características demográficas, así como las clínicas y epidemiológicas de las

infecciones severas desarrolladas tras el inicio del antiTNF $\alpha$  y los factores de riesgo asociados con la(s) infección(es) severa(s).

Los datos clínicos y microbiológicos de los procesos infecciosos severos y no severos se identificaron en los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, pero únicamente se analizaron los relacionados a procesos infecciosos severos. Se definió como infección severa en la cohorte, como aquella caracterizada por requerir hospitalización para su manejo o prescripción de terapia antimicrobiana, potencialmente mortales o que causan la muerte.

Con base en dicha información se revisaron los expedientes clínicos y se estudiaron las siguientes variables: género; edad actual en años; edad al momento del diagnóstico de la AR en años; edad al momento del inicio del antiTNF $\alpha$  en años; número de fármacos antiTNF $\alpha$  utilizados; terapéutica antiTNF $\alpha$  actual, uso de FARME o inmunosupresores al inicio de la terapia antiTNF $\alpha$ ; positividad del factor reumatoide; intervalo entre el inicio de la terapia antiTNF $\alpha$  y el desarrollo de la infección severa en meses; localización de la infección severa; microorganismo(s) aislado(s); terapéutica(s) antimicrobiana(s) utilizada(s); dosis del antimicrobiano(s) utilizado(s); duración de la terapéutica antimicrobiana prescrita en días; comorbilidades asociadas al inicio de la terapia antiTNF $\alpha$  incluyendo: DM, linfopenia menor a 1500/mm<sup>3</sup>, cirugía reciente en los últimos 12 meses y EPOC; pacientes con dosis de esteroides orales menores a 10mg/día al inicio de la terapia antiTNF $\alpha$ ; pacientes con dosis de esteroides orales mayores a 10mg/día al inicio de la terapia antiTNF $\alpha$ ; presencia de TB latente. Los datos requeridos se recopilaron de los expedientes clínicos de los pacientes mediante una “Hoja de recolección de datos” confeccionada para tal fin y aprobada por el Comité Local de Bioética

Para el análisis e interpretación de los datos obtenidos se utilizaron medidas tales como promedio, mediana, frecuencia entre otras. Se utilizó el programa SPSS para Windows 14.0 como herramienta de análisis estadístico.

---

## Resultados

---

Hasta junio de 2014 habían recibido terapia antiTNF $\alpha$  por al menos un año un total de 117 personas, de estos, solo 51 pacientes correspondían a diagnóstico de AR. Se encontró 50 expedientes que cumplieron con los criterios de inclusión, 45 correspondían a mujeres y 5 a hombres. La edad promedio de la cohorte a 2014 fue 52.9 años (DE:  $\pm 10.9$ ); la mínima correspondió a 35 años y la máxima a 78. La edad promedio al diagnóstico de AR en la población fue 38.6 años (DE:  $\pm 10.9$ ) y al inicio de la terapia antiTNF $\alpha$ , 47.9 años (DE:  $\pm 10.6$ ).

En cuanto a la terapéutica a la fecha del análisis un 78% de los pacientes utilizaron etanercept y 22% adalimumab. El uso de FARME o inmunosupresores al inicio de la terapia antiTNF $\alpha$  fue en promedio de 1.44, siendo el metotrexate el más prescrito. Otros parámetros relacionados con el tratamiento se describen en el Cuadro 1.

**Cuadro 1. Características del tratamiento en pacientes con AR en terapia biológica en el HCG de 2006 a 2012.**

Característica	Valor
Tratamiento antiTNF $\alpha$ : número (%)	
Un antiTNF $\alpha$ recibido	(92%)
Dos antiTNF $\alpha$ recibidos	4 (8%)
Tratamiento AntiTNF $\alpha$ actual: número (%)	
Etanercept	39 (78%)
Adalimumab	11 (22%)
Pacientes con FARME y/o inmunosupresores al inicio del anti TNF $\alpha$ : número (%)	
Uno FARME y/o inmunosupresor	30 (60%)
Dos FARME y/o inmunosupresor	18 (36%)
Tres FARME y/o inmunosupresor	2 (4%)
Cuatro FARME y/o inmunosupresor	0 (0%)
Tipo FARME y/o inmunosupresor prescrito al inicio del antiTNF $\alpha$ : número (%)	
Metotrexato	36 (72%)
Leflunomida	16 (32%)
Hidroxicloroquina	12 (24%)
Ciclosporina A	3 (6%)
Sales de Oro	2 (4%)
Sulfasalazina	1 (2%)
Azatioprina	1 (2%)

La determinación del factor reumatoide se encontró en 49 expedientes clínicos, de los cuales 37 son seropositivos (75%); el restante porcentaje fue seronegativo.

En la población analizada se documentó una infección severa, que correspondió a una infección de piel y tejido blando a nivel de muslo derecho. El episodio se produjo 8 meses después del inicio del antiTNF $\alpha$ ; no se logró aislamiento microbiano en los diversos cultivos realizados incluyendo hemocultivo y cultivo de secreción. Se obtuvo una adecuada respuesta clínica tras tratamiento antibiótico intravenoso con Oxacilina a dosis de 2 gramos cada 6 horas y Clindamicina a dosis de 600mg cada 8 horas por un periodo de 7 días, alcanzando egreso hospitalario de la paciente.

En la población analizada se encontraron factores de riesgo para el desarrollo de infecciones severas: 2 pacientes portadores de DM, 4 pacientes con antecedente de cirugía reciente y una paciente con linfopenia al inicio de la terapia antiTNF $\alpha$ .

En cuanto a la prescripción de esteroides al inicio de la terapia antiTNF $\alpha$ , 8 pacientes no los tenían prescritos. De los 42 pacientes con esteroides, 24 tenían dosis menores a 10mg/día y 15 con dosis orales iguales o mayores a 10mg/día. En 3 casos se utilizaron esteroides parenterales (se utilizó metilprednisolona a dosis de 250mg cada día) para control clínico de la enfermedad, por un periodo de 3 días. La dosis promedio de esteroide oral en la cohorte fue 6.92mg/día.

Los estudios por TB latente fueron positivos en 5 pacientes de la población analizada. En todos los casos recibieron

quimioprofilaxis por parte del servicio de Infectología del Hospital "Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia" previa al inicio de la terapia antiTNF $\alpha$ .

## Discusión

El perfil demográfico de la cohorte analizada es similar a otros estudios internacionales, con una población predominantemente femenina en edad media. Algunos ejemplos clásicos lo constituyen los estudios CORRONA (Consortium of Rheumatology Researches of North America), ReACT (Research in Active Rheumatoid Arthritis trial) y TEMPO (Trial of etanercept and methotrexate with radiographic Patient Outcomes).<sup>39-42</sup>

El periodo entre el inicio de la AR y la prescripción de la terapia antiTNF $\alpha$  en la población analizada es similar a otras cohortes, con un promedio cercano a los 10 años.<sup>39-42</sup> En nuestro país, los antiTNF $\alpha$  se prescriben desde 2005, de forma que los pacientes inicialmente tratados con dicha terapéutica, corresponden a aquellos con una enfermedad de larga data sin respuesta clínica inicial a FARME previo a ese año. La prescripción de terapia antiTNF $\alpha$  se limita a pacientes con enfermedad activa persistente basado en los puntajes DAS28 (Disease Activity Index de 28 articulaciones), CDAI (Clinical Disease Activity Index) o SDAI (Simple Disease Activity Index), que no responden a diferentes esquemas de FARME, recomendados en guías terapéuticas institucionales nacionales e internacionales<sup>43</sup>, por lo que a la fecha los antiTNF $\alpha$  no representan una opción en pacientes con AR temprana en nuestro sistema de seguridad social.

Similar a otros registros de biológicos como el francés RATIO (Research Axed on Tolerance of bIOtherapies), la mayoría de los pacientes solo han recibido un antiTNF $\alpha$ , en 4 casos fue necesario el cambio de la terapia inicial, ya sea por falla primaria o secundaria. Los fármacos antiTNF $\alpha$  han demostrado a través de múltiples estudios su efectividad en el control clínico de la AR refractaria a los diversos esquemas de FARME, similar a lo descrito en esta cohorte.<sup>8,16,20,21</sup> A diferencia del registro francés RATIO donde Etanercept fue el antiTNF $\alpha$  menos prescrito, en nuestro análisis corresponde a la terapia más prescrita, que obedece a razones de índole institucional.

En relación al uso de FARME o inmunosupresor, la mayoría de los pacientes utilizaban únicamente un FARME (especialmente metotrexato y en menor proporción leflunomida) al inicio de la terapia antiTNF $\alpha$ , de manera similar a otros registros como el CORRONA.<sup>39</sup> La monoterapia predominante constituye una característica llamativa, dado que es frecuente en el país la prescripción de diversas terapias de combinación, incluyendo la de Odell (metotrexato, hidroxicloroquina y sulfasalacina), o combinaciones de metotrexato con leflunomida entre otras para el manejo de pacientes con enfermedad activa persistente, previo a considerar el uso de terapia biológica. La monoterapia predominante en la cohorte, podría traducir una incapacidad de los diversos esquemas de combinación de FARME para lograr remisión clínica prolongada, o actividad clínica mínima de la

AR, o a su vez representar la intolerancia a los diversos efectos secundarios de estos. Dicha observación podría requerir futuras investigaciones, a fin de determinar posibles causas. Por otra parte, es llamativo el uso de inmunosupresores en la población analizada, no considerados como opciones terapéuticas actuales en las diversas guías internacionales de tratamiento para AR, como Sales de oro y Ciclosporina A (algunos asociados a efectos adversos como proteinuria, citopenias severas o hipertensión arterial),<sup>43</sup> debido a que estas terapias estaban incluidas en guías institucionales en años previos, antes de considerar el uso de terapia biológica.

El perfil inmunológico de los pacientes se caracteriza por la positividad del factor reumatoide en la mayoría. Actualmente la seropositividad se considera uno de los factores que confieren peor pronóstico a la AR, al igual que al compromiso extraarticular, presencia de erosiones radiológicas o franca limitación funcional y el grado de actividad clínica en base a los índices DAS, DAS28 entre otros; en cuyo caso se debe considerar una terapia temprana agresiva.<sup>43</sup>

El perfil clínico de la única infección severa documentado concuerda con los primeros reportes de procesos infecciosos severos relacionados a antiTNF $\alpha$ , el análisis del registro alemán de biológicos RABBIT (Rheumatoid Arthritis: Beobachtung der Biologika Therapie) en 2005 y del registro inglés BSRBR (British Society for Rheumatology Biologics Register) en 2006 demostraron incrementos significativos para infecciones de piel y tejidos blandos relacionados con la terapia antiTNF $\alpha$ .<sup>4,5,7</sup>

La infección severa se desarrolló a los 8 meses de haber iniciado la terapia antiTNF $\alpha$ , que difiere de lo descrito en la bibliografía. El riesgo máximo se ha descrito en los primeros 6 meses de iniciado el tratamiento.<sup>4,44</sup> En 2007 Askling y colegas demostraron que el riesgo de infección que requiere hospitalización en pacientes expuestos a fármaco antiTNF $\alpha$  disminuye en el tiempo, de 1.43 (95% intervalo de confianza: 1.18 a 1.73) en el primer año a 0.82 (95% intervalo de confianza: 0.62 a 1.08) en el tercero.<sup>18</sup>

Con base en la respuesta clínica a la terapéutica antibiótica intravenosa instaurada, es probable que la causa fuese un agente bacteriano, a pesar de no lograr aislamiento microbiano en los cultivos realizados. En 2013 un análisis del registro inglés BSRBR, de infecciones de piel y tejido blando en usuarios de antiTNF $\alpha$  demostró a los cocos gram positivos como principales agentes causales seguido de especies de pseudomona. De 130 procesos infecciosos severos de piel y tejido blando, se aislaron cocos gram positivos en 103 pacientes, de los cuales 84 correspondía a *Staphylococcus aureus*, 11 a *Streptococcus* sp y 8 casos a *Staphylococcus coagulasa* negativo.<sup>35</sup>

La presencia la inicio de la terapia antiTNF $\alpha$  de comorbilidades como DM, EPOC, así como de linfopenia y de cirugía reciente se han asociado a un riesgo incrementado de eventos infecciosos severos.<sup>4,15,16,27-29,34,38</sup> En la presente cohorte la prevalencia de comorbilidades es inusualmente baja en comparación con estudios de otras latitudes. Los efectuados en Estados Unidos, Francia e Inglaterra presentan prevalencias de DM en rangos que varían entre el 6.0% y el 18.9%, y de EPOC

entre el 8.0% y el 28.0%.<sup>16,17,29,33</sup> Esta menor prevalencia de comorbilidades no tiene una clara explicación y podría ser una causa de la baja incidencia de infecciones severas, por lo que se requieren análisis posteriores para corroborar o descartar tal observación.

El uso de esteroides ha sido identificado como un factor de riesgo importante en los usuarios de antiTNF $\alpha$ ,<sup>4,15,16</sup> el porcentaje de pacientes que recibían esteroides (84%) es similar al de estudios como el RATIO, pero mayor al reportado en el registro estadounidense SABER (Safety Assessment of Biologic thERapy) un 60.1%. No obstante existe una diferencia importante en relación a dosis altas de esteroides, mientras en el estudio RATIO hasta un 50% recibió dosis orales mayores a 10mg/día o bolos intravenosos y en el estudio SABER un 10.2%, nuestra cohorte en un 36% recibió dosis esteroidales consideradas altas orales y parenterales.<sup>17</sup>

Diversos estudios han demostrado la importancia del TNF $\alpha$  en el control de TB. En una cohorte retrospectiva de 112300 pacientes canadienses con AR la tasa global de Tb fue de 2.2 casos por 1000 personas/año (95% intervalo de confianza 2.0 a 2.4). La incidencia entre pacientes con terapia antiTNF $\alpha$  fue de 2.6 por 1000 personas/año (95% intervalo de confianza 1.9 a 3.3).<sup>30</sup> En el presente estudio se identificaron 5 pacientes con estudios positivos por TB latente previo al inicio de la terapia antiTNF $\alpha$ . La cifra es similar a otros reportes latinoamericanos, una pequeña cohorte colombiana demostró una alta prevalencia de TB latente, mayor a la descrita en cohortes de otras latitudes.<sup>45,46</sup>

De la presente investigación se concluye que el perfil demográfico de la población usuaria de la terapia antiTNF $\alpha$  es similar al descrito en estudios internacionales, al igual que el perfil clínico y epidemiológico de los procesos infecciosos severos. La baja incidencia de infecciones severas podría relacionarse con una menor prevalencia de comorbilidades en la cohorte analizada, no obstante estudios clínico-epidemiológicos nacionales prospectivos a futuro son necesarios para corroborar o descartar dicha observación.

El estudio presenta algunas limitaciones incluyendo una población pequeña a analizar, en comparación a estudios clásicos de AR que incluyen miles de pacientes.

No se tomaron en cuenta otras variables epidemiológicas en el análisis que pudiesen haber enriquecido los resultados y la discusión, incluyendo presencia de secuelas secundario a la AR, presencia de síndrome anémico o trombocitosis secundario al proceso inflamatorio crónico no controlado, elevación de reactantes de fase aguda, disminución del DAS28 posterior a la prescripción de la terapia antiTNF $\alpha$ , entre otros, por lo que se considera una debilidad importante no haber obtenido una caracterización epidemiológica más amplia.

Tampoco se caracterizó adecuadamente la falla primaria o secundaria a la terapia antiTNF $\alpha$ , que pudo haber enriquecido el análisis, al tratar de establecer posibles causas. Debido a la gran diferencia entre el número de pacientes tratados con diversas terapias antiTNF $\alpha$ , es imposible realizar comparaciones.

Un punto importante que limitó un análisis más amplio lo constituye la ausencia de mediciones en el expediente clínico como las respuestas ACR20, ACR50 y ACR70, utilizadas en forma rutinaria a nivel internacional en estudios clínicos tanto para valorar la respuesta clínica a la terapia antiTNF $\alpha$  como a terapias con FARME.

## Referencias

1. Seymour HE, Worsley A, Smith JM, Thomas SHL. Anti TNFagents for rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51:201-208
2. Delgado-Vega AM, Martin J, Granados J, Anaya JM. Epidemiología genética de la artritis reumatoide ¿Qué esperar para América Latina? *Biomédica* 2006; 26:562-84
3. Carmona L, Villaverde V, Hernández-García C, Ballina J, Gabriel R, Lafon A, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology* 2002; 41:88-95
4. Goh L, Jewell T, Laversuch T, Samantha A. A systematic review of the influence of anti-TNFon infection rates in patients with rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol* 2013; 53:501-515.
5. Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DPM. Rates of serious infections, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumour necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2368-2376
6. Haroon N, Inman R. Infectious complications of biological therapy. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21:397-403
7. Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, Hinueber U, Stoyanova-Scholz M, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2005; 52:3403-3412
8. Ellerin T, Rubin RH, Weinblatt ME. Infections and anti-tumour necrosis factor  $\alpha$  therapy. *Arthritis Rheum* 2013; 48:3013-3022
9. Zuo JX, Braun J, Sieper J. Immunological basis for the use of TNF -blocking agents in ankylosing spondylitis and immunological changes during treatment. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20:S34-S37
10. Sacca R, Cuff C, Lesslauer W, Ruddle NH. Differential activities of secreted lymphotoxin-alpha3 and membrane lymphotoxin-alpha beta2 in lymphotoxin-induced inflammation: critical role of TNF receptor 1 signaling. *J Immunol* 1998; 160:485-491
11. Bazzoni F, Beutler B: The tumor necrosis factor ligand and receptor families, *N Engl J Med* 1996; 334:1717-1725
12. Feldman M, Elliot MJ, Woody JN, Maini RN. Anti-tumor necrosis factor-a therapy of rheumatoid arthritis. *Adv Immunol* 1997; 64:283-350
13. Martin-Mola E, Balsa A. Infectious complications of biologic agents. *Rheum Dis Clin N Am* 2009; 35:183-199
14. Kavanaugh A, Cohen S, Cush JJ. The evolving use of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31:1881-1884
15. van Dartel SA, Fransen J, Kievit W, Dutmer EA, Brus HLM, Houtman NM et al. Predictors for the 5-year risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumour necrosis factor therapy: a cohort study in the Dutch rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. *Rheumatology* 2012; 52:1052-1057
16. Salmon-Ceron D, Tubach F, Lortholary O, Chosidow O, Bretagne S, Nicolas N, et al. Drug-specific of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:616-623
17. Baddley JW, Winthrop KL, Chen L, Liu L, Grijalva CG, Delzell E, et al. Non-viral opportunistic infections in new users of tumour necrosis factor inhibitor therapy: results of the Safety Assessment of Biologic Therapy (SABER) Study. *Ann Rheum Dis* 2013; 0:1-7
18. Asklung J, Fored CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius L, et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1339-1344
19. Wallis RS. Biologics and infections: lessons from tumor necrosis factor blocking agents. *Infect Dis Clin N Am* 2011; 25:895-910
20. St. Claire EW, Wagner CL, Fasanmade AA, Wang B, Schaible T, Kavanaugh A et al. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1451-1459
21. Lipsky PE, van der Heijde D, St. Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343:1594-1602
22. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 1999; 130:478-486
23. den Broeder AA, Joosten LAB, Saxne T, Heinegard D, Fenner H, Miltenburg AMM et al: Long term anti-tumour necrosis factor  $\alpha$  monotherapy in rheumatoid arthritis: effect on radiological course and prognostic value of markers of cartilage turnover and endothelial activation, *Ann Rheum Dis* 2002; 61:311-318
24. Lorenz HM, Antoni C, Valerius T, Repp R, Grunke M, Schwertner N, et al: In vivo blockade of TNF- $\alpha$  by intravenous infusion of a chimeric monoclonal TNF- $\alpha$  antibody in patients with rheumatoid arthritis: short term cellular and molecular effects, *J Immunol* 156:1646-1653, 1996
25. Charles P, Elliot MJ, Davis D, Potter A, Kalden JR, Antoni C et al. Regulation of cytokines, cytokine inhibitors, and acute-phase proteins following anti-TNF- $\alpha$  therapy in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 1999; 163:1521-1528
26. Catrina AI, Lampa J, Ernestam S, af Klint E, Bratt J, Klareskog L et al. Anti tumour necrosis factor (TNF)- $\alpha$  therapy (etanercept) down-regulates serum matrix metalloproteinase (MMP)-3 and MMP-1 in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2002; 41:484-489
27. Salliot C, Gossec L, Ruysen-Witrand A, Luc M, Duclos M, Guignard M, et al. Infections during tumour necrosis factor  $\alpha$  blocker therapy for rheumatic disease in daily practice: a systematic retrospective study of 709 patients. *Rheumatology* 2007; 46:327-334
28. Bernatsky S, Habel Y, Rahme E. Observational studies of infections in rheumatoid arthritis: a metaanalysis of tumour necrosis factor antagonist. *J Rheumatol* 2010; 37:928-931
29. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, Ustianowski AP, Helbert M, et al. Risk of septic arthritis in patients with rheumatoid arthritis and the effect of anti- TNF therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:1810-1814
30. Patkar NM, Teng GG, Curtis JR, Saag KG. Association of infections and tuberculosis with antitumour necrosis factor alpha therapy. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20:320-326
31. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295:2275-2285
32. Stenger S. Immunological control of tuberculosis: rol of tumour necrosis factor and more. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:iv24-iv28
33. Winthrop KL, Baxter R, Liu L, Varley CD, Curtis JR, Baddley JW, et al. Mycobacterial disease and antitumour necrosis factor therapy in USA. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:37-42
34. Ali T, Kaitha S, Mahmood S, Ftesi A, Stone J, Bronze MS. Clinical use of anti-TNF therapy and increased risk of infections. *Drug, Healthcare and Patient Safety* 2013; 5:79-99
35. Galloway JB, Mercer LK, Moseley A, Dixon WG, Ustianowski AP, Helbert M, et al. Risk of skin and soft tissue infections (including shingles) in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:229-234
36. Inanc N, Direskeneli H. Serious infections under treatment with TNF antagonists compared to traditional DMARDs in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2006; 27:67-71
37. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with heumatoid arthritis compared with controls. *Arthritis Rheum* 2002; 46:2287-2293

## Infecciones severas con terapia antiTNF $\alpha$ en artritis reumatoide / Sánchez-Benavides et al

38. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, Fu B, Ustianowski AP, et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: update results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risk in the elderly. *Rheumatology* 2011; 50:124-131
39. Greenberg J, Reed G, Decktor D. A comparative effectiveness study of adalimumab, etanercept and infliximab in biologically naive and switched rheumatoid arthritis patients: results from the US CORRONA registry. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1134-1142
40. Kameda H, Ueki Y, Saito K. Etanercept (ETN) with methotrexate (MTX) is better than ETN monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis despite MTX therapy: a randomized trial. *Mod Rheumatol*, 2010;20:531-538
41. Takeuchi T, Tanaka Y, Kaneko Y. Effectiveness and safety of adalimumab in Japanese patients with rheumatoid arthritis: retrospective analyses of data collected during the first year of adalimumab treatment in routine clinical practice (HARMONY study). *Mod Rheumatol* (2012) 22:327-338
42. Burmester G, Mariette X, Montecucco C. Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: the Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:732-739
43. Singh J, Furst D, Bharat A. 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research* Vol. 64, No. 5, May 2012, pp 625-639
44. Calabrese LH, Zein N, Vassilopoulos D. Safety of antitumor necrosis factor (anti-TNF) therapy in patients with chronic viral infections: hepatitis C, hepatitis B, and HIV infection. *Ann Rheum Dis* 2004;63(Suppl II):ii18-ii24
45. Gonzales-Malaver F, Guzman-Vergara CM, Bello-Gualtero JM, Varela J, Mesa-Betancourt AM, Londoño J, et al. Latent tuberculosis infection and viral hepatitis in a Colombian cohort of patients with biological therapy. *Ann Rheum Dis* 2013 71:278
46. Nacci F, Matucci-Cerinic M. Tuberculosis and other infections in the anti-tumor necrosis factor-alpha (anti-TNF- $\alpha$ ) era. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011 Jun;25:375-88