



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
CENTRO MÉDICO NACIONAL  
"20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE

ESTUDIO RETROSPECTIVO Y OBSERVACIONAL SOBRE APARICIÓN  
DE AUTOANTICUERPOS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE  
Y TRATAMIENTO BIOLÓGICO CON LOS INHIBIDORES DEL FACTOR  
DE NECROSIS TUMORAL ALFA ETANERCEPT E INFLIXIMAB

**TESIS DE POSGRADO**  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
**REUMATOLOGÍA**  
PRESENTA  
**DR. MAURICIO MONTERO LUNA**

ASESOR DE TESIS  
DRA. FEDRA IRAZOQUE PALAZUELOS



ISSSTE

MÉXICO, D.F.

2008



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.

## **AGRADECIMIENTOS:**

A mi madre, por ser mi soporte, sin tu apoyo, tu paciencia y tu amor incondicional nada de esto habría sido posible, no existen suficientes palabras para agradecértelo. Este logro es tuyo también.

A mi padre, por tu amor, tus palabras de aliento, tus principios y valores que han sido fundamentales para forjarme como hombre y profesionalista.

A mis hermanos, Anna y José Alberto, por su apoyo y su cariño, siempre juntos, en las buenas y en las malas, va por ustedes.

A María Fernanda; ¿cómo agradecerte la paciencia, la ternura, la comprensión, el amor? Espero compartir a tu lado una vida de sueños cumplidos, te amo.

A la Dra. Fedra Irazoque, con toda mi estimación y mi respeto, por su disposición, por la oportunidad y la confianza a las que espero haber correspondido satisfactoriamente.

A la Dra. Lilia Andrade, por su permanente compromiso con nuestro desarrollo académico.

Al Dr. Víctor Rosales, por su amistad y su apoyo a lo largo de esta aventura.

Al Dr. Víctor Juárez, por su participación en mi formación académica.

A Alberto, Yaneth y Ricardo, por la entrañable amistad que se formó entre nosotros y los momentos inolvidables que vivimos juntos.

A la Familia Sandoval Luna, en especial a Diego Antonio, porque sin ustedes este sueño no habría sido posible, todo mi cariño y mi gratitud.

A Ema Vargas por toda una vida de amor incondicional.

A Aurelia Vargas Sánchez y Roberto Luna Vargas, donde quiera que estén, este es mi tributo para ustedes, con todo mi amor.

Número de Registro 311.2008.

DR. MAURICIO DI SILVIO LÓPEZ  
SUBDIRECTOR DE EDUCACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN DEL C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE"

DRA. FEDRA IRAZOQUE PALAZUELOS  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA Y ASESORA DE TESIS

DR. MAURICIO MONTERO LUNA  
RESIDENTE DE SEGUNDO AÑO DE LA SUBESPECIALIDAD DE REUMATOLOGÍA

## ÍNDICE

## PÁGINA

INTRODUCCIÓN.....	I
PREFACIO.....	II
PRÓLOGO.....	III
RESUMEN.....	IV
PROBLEMA.....	VI
MARCO TEÓRICO.....	1
OBJETIVOS.....	7
JUSTIFICACIÓN.....	8
DISEÑO EXPERIMENTAL.....	9
MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
RESULTADOS.....	12
CONCLUSIÓN.....	22
DISCUSIÓN Y RECOMENDACIONES.....	23
ANEXOS.....	25
BIBLIOGRAFÍA.....	27

## INTRODUCCIÓN

La primera descripción médica de un caso de artritis reumatoide, data de los inicios del siglo XIX, sin embargo, múltiples reportes dan cuenta de la existencia de poliartritis crónica desde tiempos ancestrales.

Con base en la observación de obras de arte medieval, se sugiere la presencia de artritis reumatoide en la Europa del siglo XVI; por otro lado, se han encontrado erosiones óseas características de la enfermedad en esqueletos mesoamericanos de la época precolombina. Con base en lo anteriormente comentado, se evidencia que se trata de una enfermedad "antigua", a pesar de que el término artritis reumatoide se aceptó oficialmente en la nomenclatura británica en 1922 y en estados Unidos de Norteamérica en 1941.

Los criterios de clasificación fueron publicados por primera vez en 1958 y revisados en 1987.

## **PREFACIO**

El factor de necrosis tumoral alfa tiene múltiples efectos proinflamatorios y juega un papel fundamental en la patogénesis de la artritis reumatoide. Su inhibición con anticuerpos monoclonales o con el receptor soluble p75, lleva a una mejoría rápida y significativa de la actividad de la enfermedad. El efecto clínico se observa en semanas posteriores al inicio del tratamiento, con mejoría del 20% en el índice de actividad del Colegio Americano de Reumatología (ACR 20) en 50 al 70% de los pacientes.

Los efectos adversos serios son raros, incluyendo infecciones graves, reactivación de tuberculosis, síndromes desmielinizantes, riesgo aumentado para ciertas neoplasias, la aparición de autoanticuerpos y lupus inducido por fármacos, que es el motivo para la realización de esta tesis.

## PRÓLOGO

Se ha descrito en la literatura la aparición de autoanticuerpos en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral infliximab y etanercept, principalmente anticuerpos antinucleares, así como anticuerpos anti-DNA de doble cadena, anti-RNP, anti Sm, anti Ro y anti La, la asociación con datos clínicos y paraclínicos de lupus inducido por fármacos, se reporta con mucha menos frecuencia.



## RESUMEN

Desde los primeros estudios realizados con los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa, etanercept e infliximab, se evidenció el potencial de los mismos para inducir autoinmunidad, principalmente para el caso del infliximab, no solo con la producción de anticuerpos antiquméricos, sino con la de anticuerpos antinucleares (AAN), anti DNA de doble cadena, principalmente de clase IgM, anti-histonas, así como la aparición en algunos casos muy raros con datos clínicos de lupus inducido por fármacos (lupus-like).

Objetivo: Describir la aparición de anticuerpos antinucleares, anti-DNA de doble cadena, anti-Sm y anti-RNP en pacientes con artritis reumatoide, inducidos con tratamiento biológico con los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa etanercept e infliximab.

Material y método: Estudio observacional, retrospectivo, transversal, descriptivo, abierto, con muestreo consecutivo, en 20 pacientes, con diagnóstico de AR, en quienes fue posible la obtención de información adecuada y completa del expediente clínico, en tratamiento biológico con etanercept o infliximab por lo menos durante 24 semanas (6 meses) previas al inicio del estudio, que no hayan recibido algún otro tratamiento biológico y que no hayan recibido ambos biológicos (etanercept e infliximab) durante la evolución de su enfermedad y en quienes se contó con una determinación negativa de anticuerpos antinucleares previa al inicio del tratamiento biológico y una segunda determinación a los 6 meses de iniciado el tratamiento. La determinación de AAN se realizó mediante inmunofluorescencia indirecta y en los casos positivos, se realizó determinación de anti-DNA doble cadena, anti-Sm y anti-RNP por método de ELISA.

Resultados: El 85% de los pacientes incluidos fueron mujeres. El promedio de edad fue de 52.6 años (mínima 30, máxima 62). 12 pacientes utilizaron infliximab (60%) y 8 pacientes etanercept (40%). 12 pacientes (60%) presentaron anticuerpos antinucleares positivos. De los 12 pacientes con infliximab, 7 (58.3%) presentaron anticuerpos antinucleares positivos, mientras que de los 8 pacientes con etanercept, en 5 (62.5%) fueron positivos dichos anticuerpos. Sólo un paciente con infliximab presentó anticuerpos anti-DNA doble cadena positivos, y ninguno anticuerpos anti-Sm o anti-RNP. En ninguno de los casos con anticuerpos positivos ocurrió sintomatología compatible con lupus.

Conclusión: En nuestra población la aparición de AAN positivos asociada al uso de anti-TNF es semejante a lo reportado en la literatura. En este estudio se observó lo ya descrito respecto a que infliximab, y no etanercept induce anticuerpos anti-DNA doble cadena.

## **PROBLEMA**

El uso de biológicos inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide, puede inducir autoinmunidad, con la producción de anticuerpos antinucleares, anti DNA de doble cadena, principalmente del tipo IgM, anti-histonas, anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro, anti-La, entre otros, así como la aparición, en casos muy raros, de lupus inducido por fármacos (lupus-like).

## MARCO TEÓRICO

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica, multisistémica de causa desconocida. A pesar de que la enfermedad puede mostrar una gran variedad de manifestaciones multisistémicas, la presentación característica de la artritis reumatoide es la presencia de sinovitis inflamatoria persistente, usualmente involucrando articulaciones periféricas, principalmente pequeñas articulaciones en manos y pies, en una distribución simétrica. El potencial de la inflamación sinovial para causar daño y destrucción del cartílago articular y erosiones óseas es el punto cardinal de esta enfermedad. A pesar de su potencial destructivo, el curso de la artritis reumatoide puede ser muy variable, algunos pacientes pueden experimentar únicamente una enfermedad oligoarticular leve de corta duración con mínimo daño articular, pero desgraciadamente en la mayoría de los casos se presentará como una poliartritis crónica, progresiva con un marcado deterioro funcional, un profundo impacto en la calidad de vida y consecuencias económicas muy importantes para el paciente y los servicios de salud.

La artritis reumatoide tiene una distribución universal. La prevalencia global es del 1% siendo máxima del 5-6% en algunas poblaciones indígenas americanas, y mínima, 0.3-0.6% en algunas regiones asiáticas,

La tasa global anual de incidencia de AR probable y definida más alta en comunidades holandesas donde se describen incidencias hasta de 90 casos/100,000 habitantes por año, mientras que en Finlandia y Japón se muestran tasas estimadas de 42 a 45 casos/100,000 habitantes por año.

La relación mujer: hombre es de 2.5 a 3:1.

La enfermedad se presenta con mayor frecuencia entre los 40 y 60 años, con un pico para mujeres entre los 45 y 54 años, mientras que en hombres se observa un aumento progresivo con la edad. La tercera parte de los pacientes se observa desarrollo de AR después de los 60 años.

En México, la prevalencia global se estima de 0.5 a 1% de la población, por lo que podría considerarse que existen alrededor de 1'000'000 de pacientes con artritis reumatoide.

Se encuentran mayores índices de mortalidad en pacientes con datos de actividad persistente, presencia de nódulos reumatoides, factor reumatoide a títulos altos, menor edad al inicio, varones, bajo nivel cultural e historia de tabaquismo.

La artritis reumatoide es considerada una enfermedad autoinmune por la presencia de linfocitos T autorreactivos, así como la producción de autoanticuerpos.

Su causa es desconocida, varios rasgos genéticos predisponen a la enfermedad pero ninguno está presente en todos los pacientes. No existe una asociación epidemiológica con un patógeno específico. Los anticuerpos que existen no son completamente específicos para la enfermedad o bien, no se encuentran presentes en todos los pacientes. Por consiguiente, se ha propuesto que la AR es una enfermedad de etiología multifactorial, que involucra la presencia de factores genéticos, inmunológicos y ambientales.

La AR afecta a cualquier articulación diartroidea. La sintomatología articular puede aparecer gradualmente durante varias semanas.

Es frecuente la existencia de síntomas prodrómicos antes de aparecer la enfermedad, como fatiga, hiporexia y pérdida de peso.

Los signos clínicos de la inflamación articular son inflamación y dolor local a la palpación, y en ocasiones aumento de temperatura local con eritema. Aparece dolor a la movilidad de la articulación inflamada, así con limitación de la movilidad, este signo es particularmente útil en la evaluación del hombro y la cadera.

La rigidez articular matutina es prolongada (más de 60 minutos) y su duración está en relación con la actividad de la enfermedad.

La AR afecta simultáneamente múltiples articulaciones, es típicamente de manera simétrica. En algunos pacientes la poliartritis puede ser generalizada, afectando interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, carpos, codos, hombros, cadera, rodillas, tarsos y metatarsfalángicas, además de algunas vainas tendinosas y bursas. La enfermedad frecuentemente se inicia en las articulaciones de la mano, hombros, articulaciones del pie o el carpo.

Los nódulos reumatoides, presentes en el 20% de los casos y que, en general se relacionan con la presencia de factor reumatoide positivo y artritis grave.

Las manifestaciones hematológicas, como anemia, leucocitosis y trombocitosis.

Las alteraciones pleuropulmonares como pleuritis con y sin derrame, fibrosis pulmonar intersticial difusa, enfermedad pulmonar nodular, el Síndrome de Caplan, arteritis pulmonar y enfermedad obstructiva de las vías aéreas.

La afección cardíaca en forma de pericarditis (en 30-40% de los casos de autopsia), la miocarditis (10-20%), lesiones valvulares y arteritis coronaria.

En el área oftalmológica es bien conocida la queratoconjuntivitis sicca o síndrome de Sjögren, epiescleritis, escleritis y la aparición de opacidades corneales periféricas.

La mononeuritis múltiple con frecuencia se asocia con vasculitis reumatoide con cambios sensitivos y motores como son la flacidez de la mano o del pie.

Son muy frecuentes los síndromes de atrapamiento como el síndrome del túnel del carpo por atrapamiento del nervio mediano.

Las lesiones vasculares inflamatorias pueden tener una amplia distribución en los pacientes con AR y de hecho las hay en la sinovial inflamada. Existe, sin embargo, una entidad clínica definida, la vasculitis reumatoide caracterizada por lesiones cutáneas, úlceras, polineuropatía, gangrena digital, isquemia visceral e incluso infarto intestinal.

Para clasificar a un paciente como portador de AR, se requieren la combinación de datos clínicos, y paraclínicos.

Cuatro o más de los siguientes criterios deben estar presentes para la clasificación de Artritis Reumatoide.

1. Rigidez matutina.- Durante al menos 1 hora. Presente durante al menos 6 semanas.
2. \*Artritis de 3 ó más articulaciones simultáneamente. Durante al menos 6 semanas.
3. \*Artritis de carpo, articulaciones metacarpofalángicas o interfalángicas proximales. Durante 6 ó más semanas.
4. \*Artritis simétrica.

5. Cambios radiológicos típicos.- En manos. Deben incluir erosiones o descalcificaciones inequívocas.

6. Nódulos reumatoideos.

7. Factor reumatoide sérico.- Por un método que sea positivo en menos del 5% de los controles normales.

\*Estos puntos deben ser observados por un médico.

El tratamiento de la artritis reumatoide tiene como objetivos: aliviar el dolor, reducir la inflamación, proteger las estructuras peri y articulares, mejorar y mantener la función y controlar las manifestaciones sistémicas. El enfoque del manejo de los pacientes con artritis reumatoide es multidisciplinario e individualizado, deben considerarse factores psicosociales del paciente y su entorno, así como la importancia de la terapia física y la rehabilitación.

Con respecto al tratamiento farmacológico, podemos dividir el gran arsenal de medicamentos en 5 grupos principales:

Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos y los analgésicos simples, los glucocorticoides sistémicos a dosis bajas y los glucocorticoides intraarticulares, estos 2 grupos con fines sintomáticos pero que no impactan en la historia natural de la enfermedad.

Un tercer grupo formado por los fármacos modificadores de la enfermedad (DMARD´s), que incluyen al metotrexate, leflunomida, sulfasalazina, antimaláricos, sales de oro y D-penicilamina, estos 2 últimos utilizados cada vez con menor frecuencia.

Un cuarto grupo, el de los agentes biológicos, integrado por los inhibidores del factor de necrosis tumoral (etanercept, infliximab y adalimumab), inhibidores de la interleucina-1 (anakinra), interleucina-6 (tozilizumab), supresores de células B (antiCD-20 o rituximab) e inhibidores de señales coestimuladoras de linfocitos T (abatacept).

Un quinto grupo lo forman los fármacos inmunosupresores como la ciclofosfamida o la azatioprina que tienen su utilidad principal en el manejo de las manifestaciones extrarticulares, sobre todo aquellas de menor gravedad, como la vasculitis reumatoide o la enfermedad pulmonar intersticial en etapas iniciales.

El advenimiento de productos biológicos ha venido a revolucionar el tratamiento de la AR y esto se ha extendido a otras enfermedades reumáticas como la artritis idiopática juvenil, espondiloartropatías y artritis psoriásica. Esta modalidad terapéutica se asocia con una rápida respuesta clínica que puede observarse en días y además retrasa o evita los cambios estructurales, lo cual se relaciona con su eficacia clínica y paraclínica, con el retraso o eliminación de la discapacidad con mejoría en la calidad de vida y potencialmente con el incremento de la supervivencia.

Entre los agentes más destacables para el manejo de la artritis reumatoide, se encuentran los que bloquean el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), hecho que se asienta en que esta citocina es una de las principales protagonistas en la fisiopatogenia de la enfermedad, con reconocido efecto pleiotrópico hacia diversas células (macrófagos, linfocitos T, células endoteliales y sinoviocitos, entre otras). Lo cual explica su gran diversidad de acciones biológicas, induce la expresión de quimiocinas, moléculas de adhesión a nivel endotelial, así como de otras citocinas que favorecen a su vez el reclutamiento y activación de leucocitos, promueve la síntesis de proteínas de fase aguda a nivel hepático, estimula la resorción ósea por los osteoclastos y está implicado en la disfunción de las células T reguladoras.

Etanercept es una proteína soluble de fusión consistente en 2 dímeros unidos, cada uno de esos dímeros tiene una porción de alta afinidad con el receptor p75 del TNF $\alpha$  unida al fragmento Fc de la IgG1. Esta proteína se une tanto al TNF alfa y beta, lo que impide que los mismos interactúen con sus receptores. Etanercept tiene una vida media de 4 días y se administra por vía subcutánea 50 mg a la semana, en dosis dividida o única. Esta vida media corta pudiera ser parte de las ventajas del medicamento, en particular a lo relativo a los potenciales efectos adversos de índole infeccioso.

Etanercept fue aprobado por la *Food and Drug Administration* para su uso en artritis reumatoide en Noviembre de 1998.

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el TNF-a con fracciones Fc IgG1 humanas y fracciones variables murinas, es capaz de neutralizar la forma soluble y la forma transmembrana del TNF-a, pudiendo de esta manera generar lisis mediada por complemento de células productoras de TNF-a y apoptosis de linfocitos T. La unión e inactivación del TNF-a por parte de infliximab es irreversible.



La dosis de infliximab es de 3 mg/kg de forma inicial, con dosis a las 2 y 6 semanas, posteriormente cada 6 a 8 semanas y con una dosis máxima de 10 mg/kg.

Con respecto a los efectos adversos que se han descrito para estos biológicos, llaman la atención aquellos de tipo infeccioso, con incremento del riesgo de infecciones, incluyendo infecciones oportunistas y el riesgo de reactivación de la tuberculosis, tanto a nivel pulmonar como extrapulmonar.

Otro efecto adverso de relevancia es la potencial asociación con el desarrollo de neoplasias, punto que es aún causa de controversia, en parte porque aún no se tiene suficiente experiencia en lo que a tiempo se refiere con este tipo de biológicos y por otro lado, porque otros factores independientes del biológico pueden incrementar el riesgo de neoplasias en los pacientes con artritis reumatoide, como el uso de fármacos inmunosupresores, entre otros. Los pacientes con AR tienen un riesgo aumentado de 2 hasta 7 veces para presentar linfoma, principalmente de células B.

Desde los primeros estudios realizados con estos medicamentos biológicos, se evidenció el potencial de los mismos para inducir autoinmunidad, principalmente para el caso del infliximab, no solo con la producción de anticuerpos antiquméricos, sino con la producción de anticuerpos antinucleares, anti DNA de doble cadena, principalmente de clase IgM, anti-histonas, anticuerpos anti-nucleosoma, entre otros, así como la aparición en algunos casos muy raros de datos clínicos de lupus inducido por fármacos (lupus-like).

De acuerdo con lo reportado en la literatura, el riesgo de aparición de autoanticuerpos, fundamentalmente anticuerpos antinucleares, en pacientes con artritis reumatoide se incrementa durante el tratamiento con infliximab, y con mucho menor frecuencia con el uso de etanercept, así mismo, la aparición de anticuerpos anti-DNA de doble cadena y anticuerpos antinucleosoma se ha descrito con mucha mayor frecuencia en el caso del infliximab comparado con etanercept, todos estos datos generados de estudios prospectivos con un seguimiento variable de 6 semanas hasta 5 años. Cabe resaltar que en la mayoría de los reportes de la literatura, la aparición de síntomas de lupus inducido por fármacos ha sido excepcional, siendo en su mayoría reportes de casos con un pobre nivel de evidencia.

## **OBJETIVO GENERAL**

Describir la aparición de autoanticuerpos en pacientes con artritis reumatoide y tratamiento biológico con los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa etanercept e infliximab.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Describir la presencia de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia indirecta.

Describir la presencia de anticuerpos anti DNA de doble cadena por método de ELISA.

Describir la presencia de anticuerpos anti-Smith por método de ELISA.

Describir la presencia de anticuerpos anti-RNP por método de ELISA.

## JUSTIFICACIÓN

Se ha reportado en la literatura internacional que los pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa etanercept e infliximab, desarrollan autoanticuerpos, principalmente anticuerpos antinucleares, con mucha menos frecuencia anticuerpos anti DNA de doble cadena, anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro, Anti-La, antihistonas, entre otros. Se describe que algunos de estos pacientes desarrollan datos clínicos de lupus (lupus inducido por fármacos o lupus like).

Existen pocas publicaciones de esta índole en el ámbito nacional, y hasta el momento, no se ha realizado algún estudio para describir la aparición de autoanticuerpos en este grupo de pacientes en el centro médico nacional 20 de noviembre.

Consideramos importante identificar a aquellos pacientes con artritis reumatoide que presentan inducción de autoanticuerpos con el tratamiento biológico con etanercept o infliximab para darles seguimiento a mediano y largo plazo con el fin de determinar en estudios posteriores, cuáles de ellos desarrollarán lupus inducido por fármacos (lupus-like), a pesar de que este comportamiento clínico se reporta como poco frecuente en la literatura.

## **DISEÑO**

Se trata de un estudio observacional, transversal, retrospectivo, descriptivo y abierto.

## **GRUPO DE PACIENTES**

Pacientes del centro médico nacional 20 de noviembre con diagnóstico de artritis reumatoide de acuerdo a los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología, quienes hayan recibido alguno de los biológicos etanercept o infliximab por lo menos durante 24 semanas (6 meses) previas al inicio del estudio, que no hayan recibido algún otro tratamiento biológico y que no hayan recibido ambos biológicos (etanercept e infliximab) durante la evolución de su enfermedad y en quienes se cuente con una determinación negativa de anticuerpos antinucleares previa al inicio del tratamiento biológico.

## **TAMAÑO DE MUESTRA**

Muestreo consecutivo, por tratarse de un estudio descriptivo y observacional, no se requiere un cálculo de muestra.

El tamaño de la muestra fue de 20 pacientes.

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Pacientes adultos de ambos sexos que cumplan criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología para artritis reumatoide.
- Que se encuentren en tratamiento con etanercept o infliximab por lo menos durante 24 semanas (6 meses) previas al inicio del estudio.
- Que cuenten con una determinación negativa de anticuerpos antinucleares, anti-DNA de doble cadena, anti-Sm, anti-RNP previa al inicio del tratamiento con etanercept o infliximab.
- Pacientes en quienes la información del expediente clínico sea adecuada y completa.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes con artritis reumatoide que hayan recibido ambos biológicos (etanercept e infliximab) en algún momento de la evolución de su enfermedad.
- Pacientes que hayan recibido tratamiento con algún otro agente biológico durante la evolución de su enfermedad.
- Pacientes en quienes no se cuente con una determinación negativa previa de anticuerpos antinucleares.

## **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Pacientes en quienes no sea posible obtener la información en forma adecuada y completa con base en su expediente clínico.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El procesamiento de datos se realizará de forma manual.

Estadística descriptiva.

Para variables cuantitativas se determinará la media y para variables cualitativas se determinará porcentaje.

Los datos se presentarán en cuadros y gráficos.

Las características de tipo descriptivo se presentarán en frecuencias simples.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se revisaron los expedientes de pacientes derechohabientes del servicio de reumatología del CMN 20 de Noviembre, que cumplen con los criterios de clasificación de artritis reumatoide de acuerdo al Colegio Americano de Reumatología, se seleccionaron aquellos pacientes en quienes la información del expediente clínico fue adecuada y completa, se incluyeron los pacientes que tuvieron una determinación de anticuerpos antinucleares negativa previa al inicio del tratamiento biológico con etanercept e infliximab, se excluyeron aquellos pacientes que habían recibido los dos fármacos biológicos durante la evolución de su enfermedad, así como aquellos que habían recibido algún otro fármaco biológico diferente durante la evolución de su enfermedad.

Posteriormente se revisó una segunda determinación de anticuerpos antinucleares, realizada por inmunofluorescencia indirecta en el laboratorio de inmunología del centro médico nacional 20 de noviembre y en aquellos pacientes en quienes dicha determinación haya resultado positiva, se revisó la determinación de anticuerpos anti-DNA de doble cadena, anti-Sm y anti-RNP realizada por método de ELISA en este mismo laboratorio.

Se realizó la recolección de información en la hoja de recolección de datos personalizada.

Se concentró la información del registro de cada paciente incluido en el estudio en un formato único para procesamiento de datos.

## RESULTADOS

En el presente estudio retrospectivo y observacional sobre la aparición de autoanticuerpos en pacientes con artritis reumatoide y tratamiento biológico con los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa etanercept e infliximab, estudiamos a 20 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, cuyos resultados describimos a continuación:

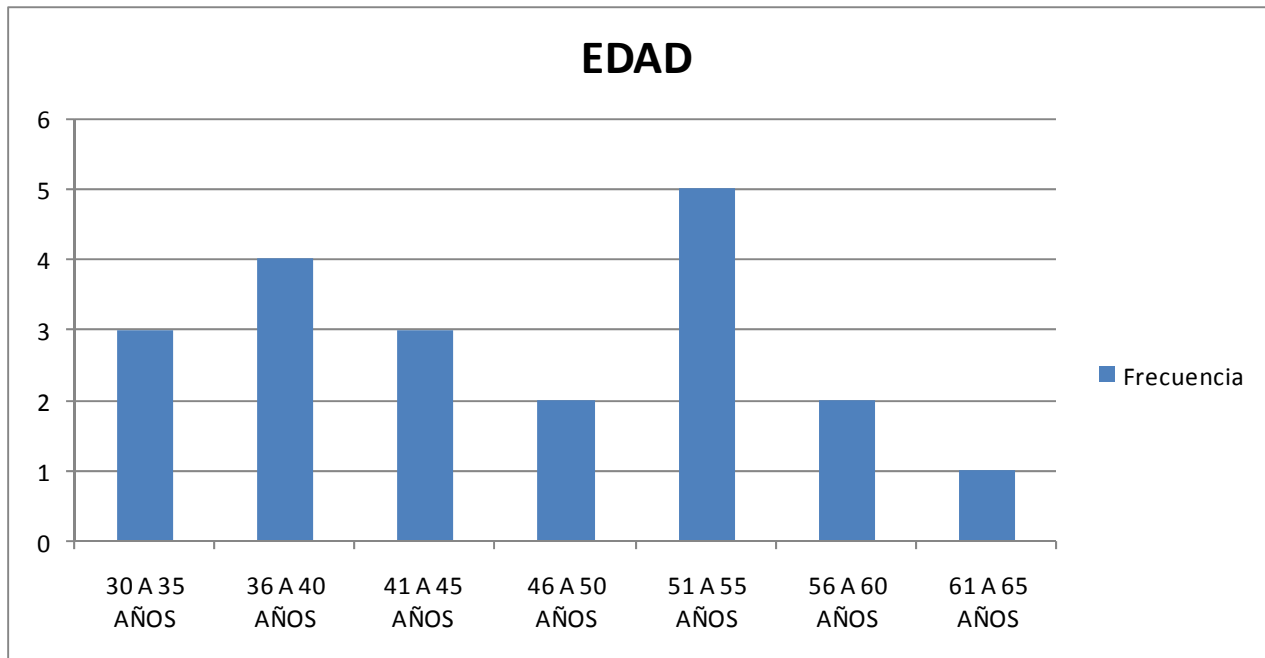
Resultados de la edad en los pacientes estudiados (cuadro y gráfica 1).

**CUADRO 1: DISTRIBUCIÓN POR EDAD**

EDAD	FRECUENCIA	DISTRIBUCIÓN %
30 A 35 AÑOS	3	15%
36 A 40 AÑOS	4	20%
41 A 45 AÑOS	3	15%
46 A 50 AÑOS	2	10%
51 A 55 AÑOS	5	25%
56 A 60 AÑOS	2	10%
61 A 65 AÑOS	1	5%
TOTAL	20	100%

Fuente: Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. México D.F.

**GRÁFICA 1: DISTRIBUCIÓN POR EDAD.**



Fuente: Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. México D.F.



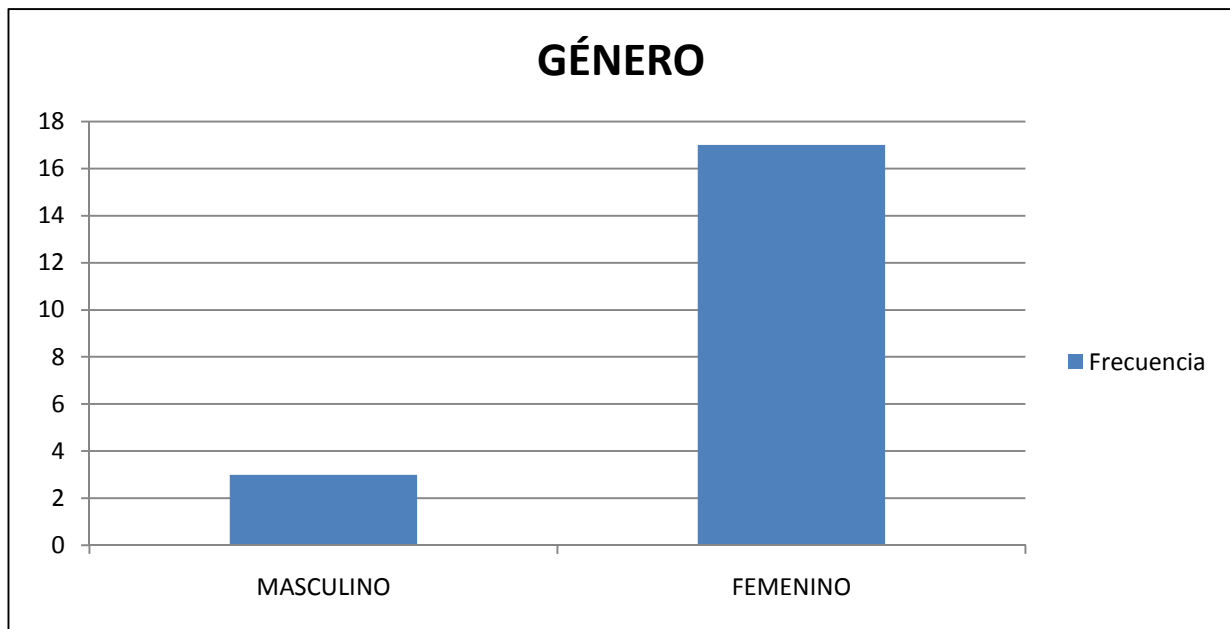
Resultados del género de los pacientes estudiados (cuadro y gráfica 2).

**CUADRO2: DISTRIBUCIÓN POR GÉNERO**

GÉNERO	FRECUENCIA	DISTRIBUCIÓN
MASCULINO	3	15%
FEMENINO	17	85%
TOTAL	20	100%

Fuente: Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. México D.F.

**GRÁFICA 2: DISTRIBUCIÓN POR GÉNERO**



Fuente: Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. México D.F.

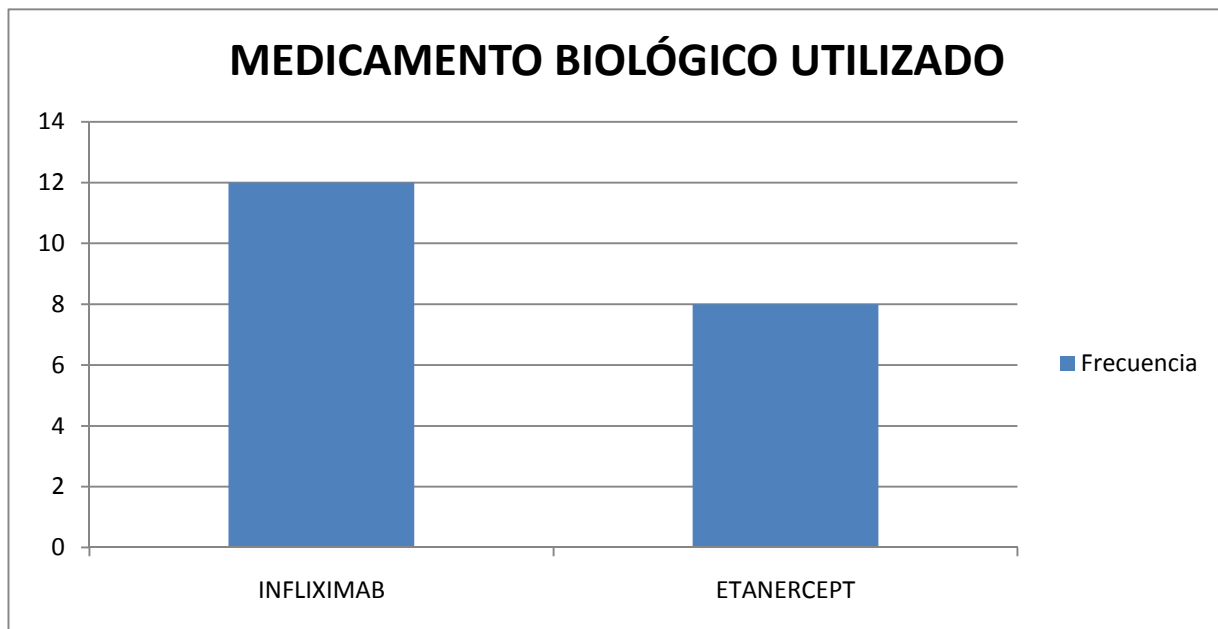
Resultados del medicamento biológico utilizado en los pacientes estudiados (cuadro y gráfica 3)

**CUADRO 3: DISTRIBUCIÓN POR MEDICAMENTO BIOLÓGICO UTILIZADO**

BIOLÓGICO UTILIZADO	FRECUENCIA	DISTRIBUCIÓN %
INFLIXIMAB	12	60%
ETANERCEPT	8	40%
TOTAL	20	100%

Fuente: Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. México D.F.

**GRÁFICA 3: DISTRIBUCIÓN POR MEDICAMENTO BIOLÓGICO UTILIZADO**



Fuente: Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. México D.F.

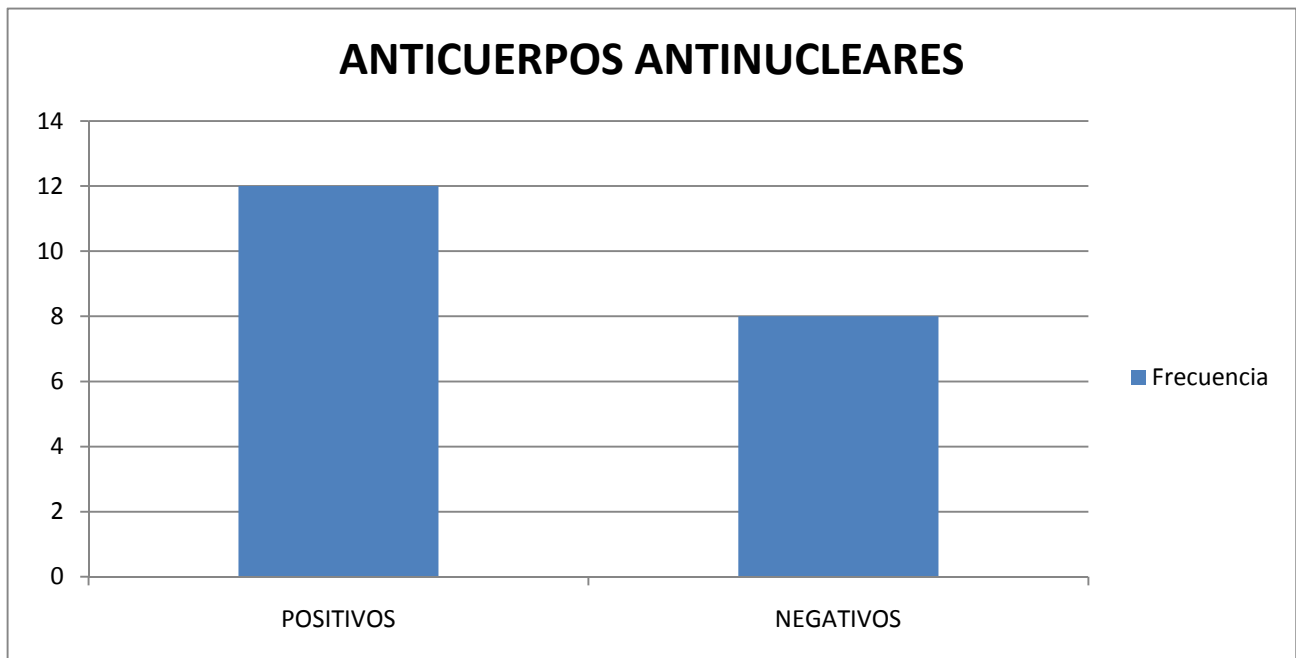
Resultados de la aparición de anticuerpos antinucleares en los pacientes estudiados (cuadro y gráfica 4).

**CUADRO 4: DISTRIBUCIÓN POR PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTINUCLEARES POSITIVOS**

ANTICUERPOS ANTINUCLEARES	FRECUENCIA	DISTRIBUCIÓN
POSITIVOS	12	60%
NEGATIVOS	8	40%
TOTAL	20	100%

Fuente: Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. México D.F.

**GRÁFICA 4: DISTRIBUCIÓN POR PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTINUCLEARES POSITIVOS**



Fuente: Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. México D.F.

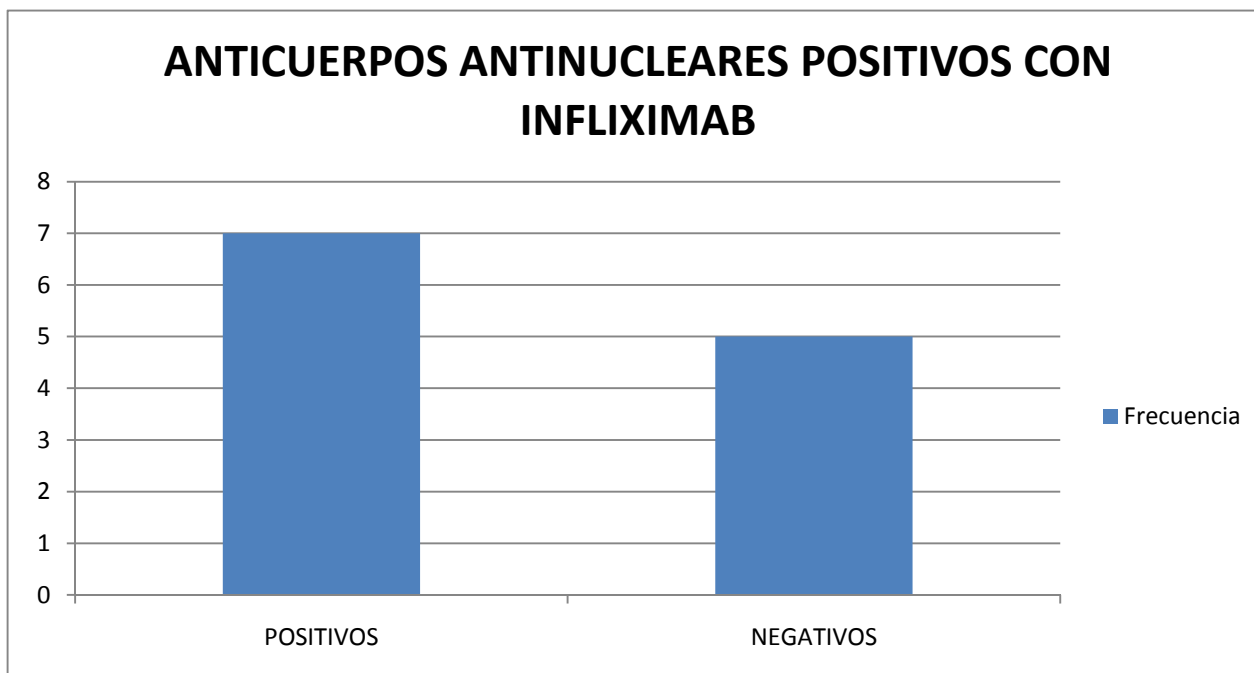
Resultados sobre la aparición de anticuerpos antinucleares en los pacientes estudiados que utilizaron infliximab (cuadro y gráfica 5).

**CUADRO 5: DISTRIBUCIÓN DE ANTICUERPOS ANTINUCLEARES POSITIVOS EN PACIENTES CON USO DE INFLIXIMAB**

ANTICUERPOS ANTINUCLEARES	FRECUENCIA	DISTRIBUCIÓN %
POSITIVOS	7	58.3%
NEGATIVOS	5	41.6%
TOTAL	12	100%

Fuente: Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. México D.F.

**GRÁFICA 5: DISTRIBUCIÓN DE ANTICUERPOS ANTINUCLEARES POSITIVOS EN PACIENTES CON USO DE INFLIXIMAB**



Fuente: Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. México D.F.

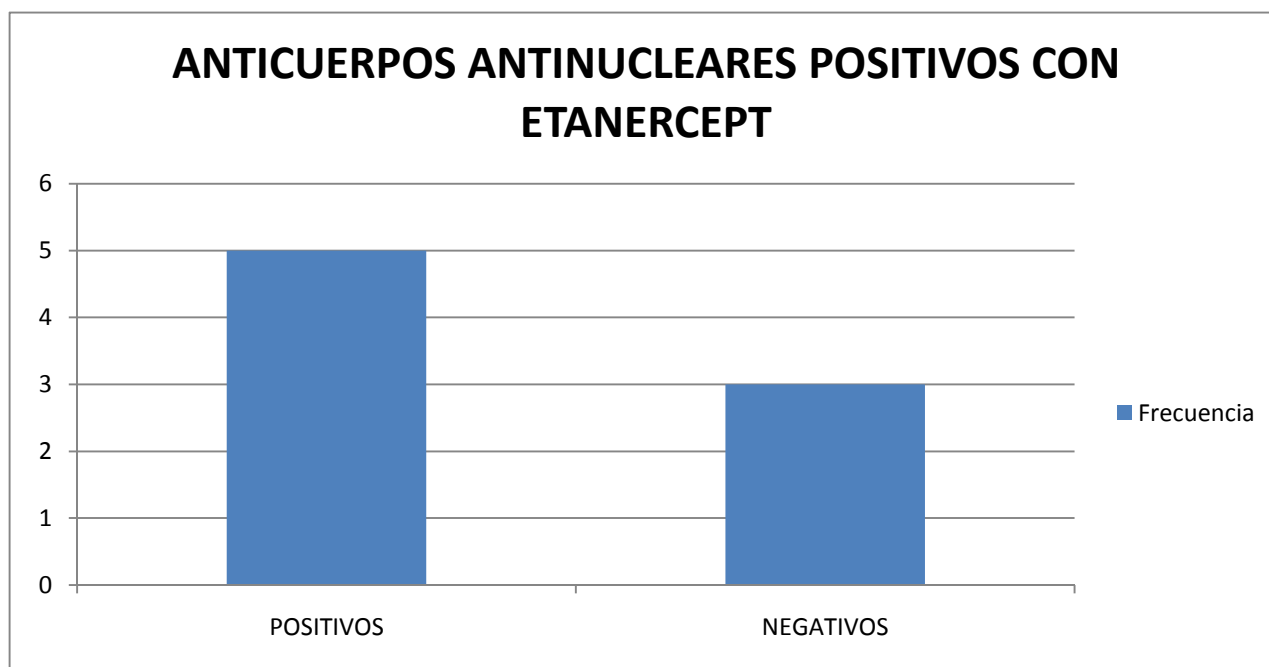
Resultados sobre la aparición de anticuerpos antinucleares en los pacientes estudiados que utilizaron etanercept (cuadro y gráfica 6).

**CUADRO 6: DISTRIBUCIÓN DE ANTICUERPOS ANTINUCLEARES POSITIVOS EN PACIENTES CON USO DE ETANERCEPT**

ANTICUERPOS ANTINUCLEARES	FRECUENCIA	DISTRIBUCIÓN %
POSITIVOS	5	62.5%
NEGADOS	3	37.5%
TOTAL	8	100%

Fuente: Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. México D.F.

**GRÁFICA 6: DISTRIBUCIÓN DE ANTICUERPOS ANTINUCLEARES POSITIVOS EN PACIENTES CON USO DE ETANERCEPT**



Fuente: Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. México D.F.

Resultados sobre la aparición de anticuerpos anti-DNA de doble cadena en los pacientes estudiados (cuadro y gráfica 7).

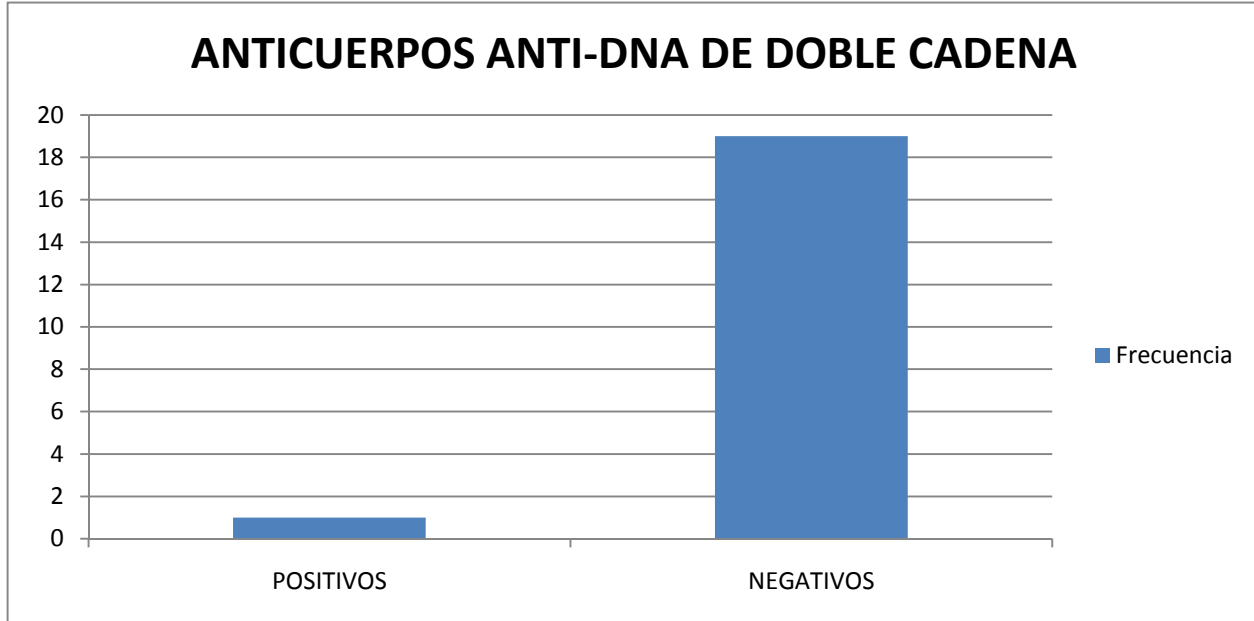
**CUADRO 7: DISTRIBUCIÓN DE ANTICUERPOS ANTI-DNA DE DOBLE CADENA EN LOS PACIENTES ESTUDIADOS**

ANTICUERPOS ANTI-DNA DOBLE CADENA	FRECUENCIA	DISTRIBUCIÓN %
POSITIVOS*	1*	5%*
NEGATIVOS	19	95%
TOTAL	20	100%

\*PERTENECE AL GRUPO DE INFLIXIMAB

Fuente: Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. México D.F.

**GRÁFICA 7: DISTRIBUCIÓN DE ANTICUERPOS ANTI-DNA DE DOBLE CADENA EN LOS PACIENTES ESTUDIADOS**



EL CASO POSITIVO PERTENECE A UN PACIENTE QUE UTILIZÓ INFLIXIMAB.

Fuente: Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. México D.F.

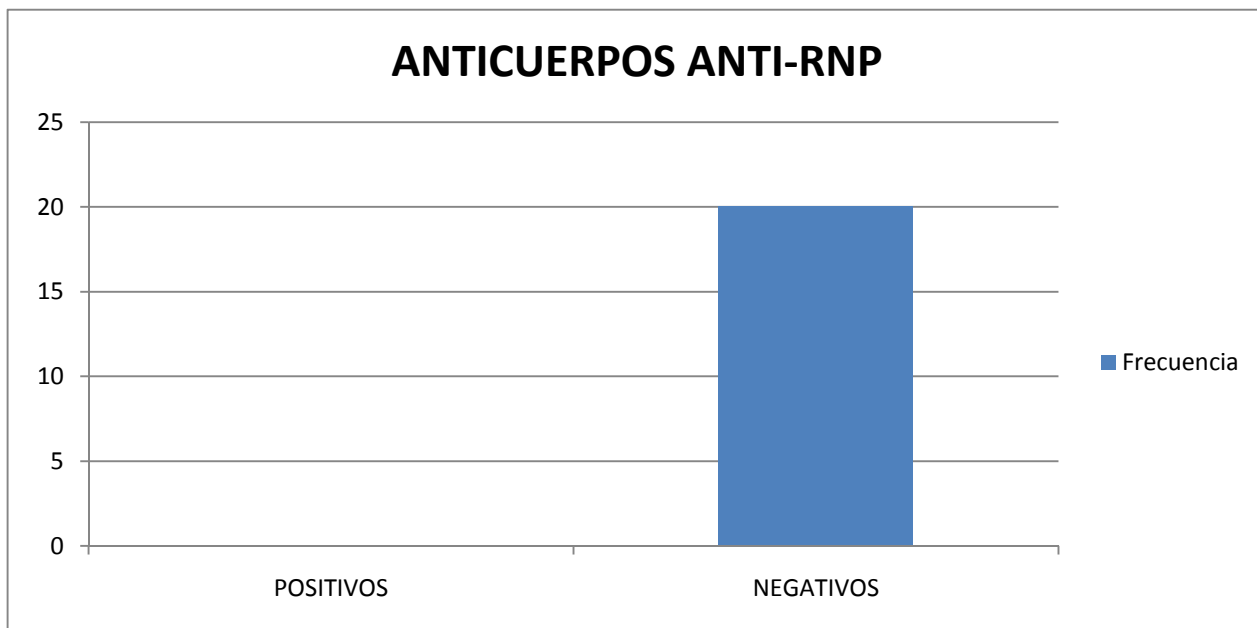
Resultados sobre la aparición de anticuerpos anti-RNP en los pacientes estudiados (cuadro y gráfica 8).

**CUADRO 8: DISTRIBUCIÓN POR APARICIÓN DE ANTICUERPOS ANTI-RNP**

ANTICUERPOS ANTI-RNP	FRECUENCIA	DISTRIBUCIÓN %
POSITIVOS	0	0%
NEGATIVOS	20	100%
TOTAL	20	100%

Fuente: Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. México D.F.

**GRÁFICA 8: DISTRIBUCIÓN POR APARICIÓN DE ANTICUERPOS ANTI-RNP**



Fuente: Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. México D.F.

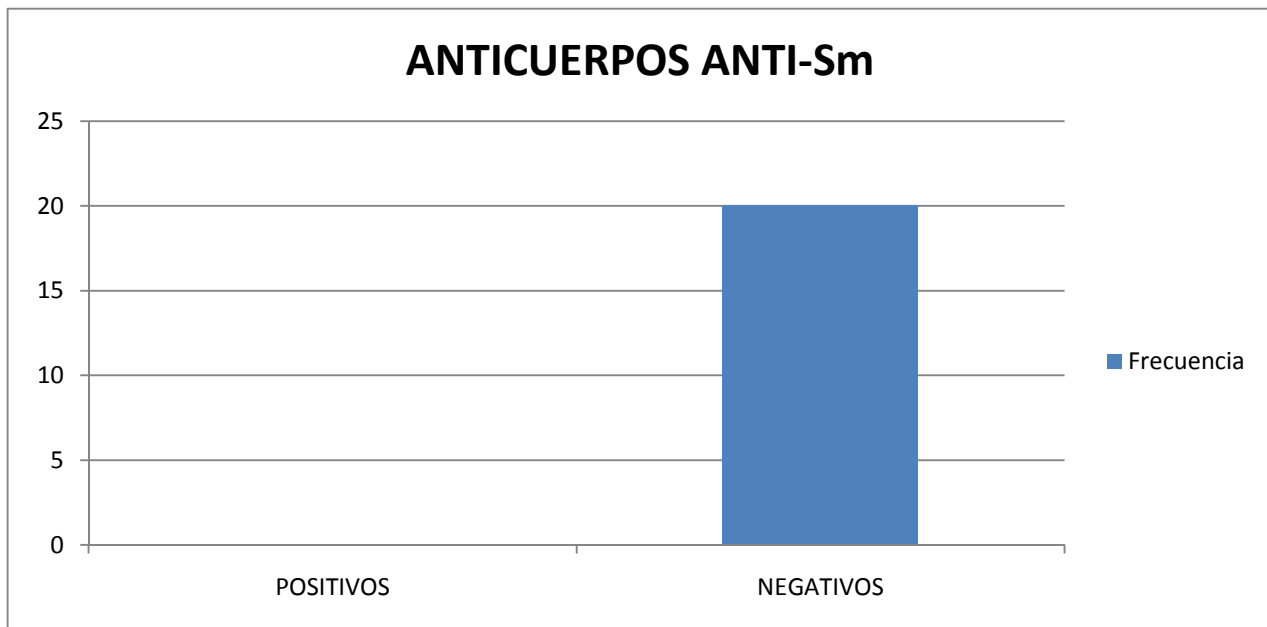
Resultados sobre la aparición de anticuerpos anti-Sm en los pacientes estudiados (cuadro y gráfica 9).

**CUADRO 9: DISTRIBUCIÓN POR APARICIÓN DE ANTICUERPOS ANTI-Sm**

ANTICUERPOS ANTI-Sm	FRECUENCIA	DISTRIBUCIÓN %
POSITIVOS	0	0%
NEGATIVOS	20	100%
TOTALES	20	100%

Fuente: Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. México D.F.

**GRÁFICA 9: DISTRIBUCIÓN POR APARICIÓN DE ANTICUERPOS ANTI-Sm**



Fuente: Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. México D.F.



## CONCLUSIONES

El 85% de los pacientes incluidos fueron mujeres.

El promedio de edad fue de 52.6 años (mínima 30, máxima 62).

12 pacientes utilizaron infliximab (60%) y 8 pacientes etanercept (40%).

12 pacientes (60%) presentaron anticuerpos antinucleares positivos.

De los 12 pacientes con infliximab, 7 (58.3%) presentaron anticuerpos antinucleares positivos, mientras que de los 8 pacientes con etanercept, en 5 (62.5%) fueron positivos dichos anticuerpos.

Sólo un paciente con infliximab presentó anticuerpos anti-DNA doble cadena positivos, y ninguno anticuerpos anti-Sm o anti-RNP.

En ninguno de los casos con anticuerpos positivos ocurrió sintomatología compatible con lupus.

En nuestra población la aparición de anticuerpos antinucleares positivos asociada al uso de anti-TNF es semejante a lo reportado en la literatura con respecto al infliximab.

Es de llamar la atención el hecho de que se encontró en este estudio una frecuencia de aparición de anticuerpos antinucleares positivos con el uso de etanercept mayor al reportado en la literatura.

En este estudio se observó lo ya descrito respecto a que infliximab, y no etanercept induce anticuerpos anti-DNA doble cadena.

## DISCUSIÓN Y RECOMENDACIONES

Desde la aparición de los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa infliximab y etanercept para el tratamiento de enfermedades como la colitis ulcerativa o la enfermedad de Crohn, y desde su aprobación e inclusión en el arsenal terapéutico para padecimientos reumatológicos como la artritis reumatoide a finales de la década de los noventa, se evidenció su capacidad para inducir autoanticuerpos.

En los estudios reportados en la literatura, se menciona una incidencia de anticuerpos antinucleares del 52% para el infliximab y del 11% para etanercept en pacientes con artritis reumatoide y uso de estos biológicos.

Con respecto al infliximab, los resultados de nuestro estudio son similares a los reportados en la literatura, mientras que nosotros encontramos un porcentaje mayor de aparición de anticuerpos antinucleares positivos en pacientes con etanercept (62.5%) con respecto a lo que se reporta en diversas series en la literatura, aunque debemos señalar que por tratarse de un estudio retrospectivo con una muestra pequeña de pacientes, no podemos dar un valor significativo desde el punto de vista estadístico a nuestros resultados.

Sin embargo, dado que la mayoría de los estudios realizados en este sentido provienen de otros países y han sido realizados en otros tipos de población, con muy pocas publicaciones de ésta índole en el ámbito nacional, consideramos que estudios como éste son un punto de partida interesante para la realización de ensayos clínicos controlados, con un mayor nivel de evidencia en la busca de diferencias en la inducción de autoinmunidad; así como en el perfil de autoanticuerpos e incluso en la aparición de signos y síntomas de lupus inducido por fármacos en pacientes mexicanos con artritis reumatoide y utilización de terapia biológica, con los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa infliximab y etanercept con respecto a lo que se reporta en la literatura mundial.

Finalmente destacaremos el hecho de que a pesar de que no se conocen los mecanismos por los cuales los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa etanercept e infliximab inducen la producción de autoanticuerpos, varios estudios prospectivos coinciden en muchos de sus resultados y han evidenciado lo siguiente:

- No se trata de un efecto de clase de los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa, demostrado por el hecho de que la inducción de anticuerpos antinucleares es más pronunciada con infliximab que con etanercept.
- Este fenómeno de autoinmunidad se presenta de manera independiente al padecimiento reumatológico de base, dado que los autoanticuerpos se forman en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante o cualquier otra enfermedad que haya motivado el uso del inhibidor del factor de necrosis tumoral.

- En estos fenómenos de autoinmunidad inducida por inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa, hay una restricción a respuesta tipo de tipo IgM de vida corta, con desaparición de estos anticuerpos al retirar el medicamento.
- No existe una asociación demostrada en estudios prospectivos entre la inducción de anticuerpos antinucleares y anti-DNA de doble cadena con la aparición de datos clínicos de lupus eritematosos sistémico. Con respecto a nuestro grupo de pacientes, a pesar de que el 60% de la muestra presentó anticuerpos antinucleares positivos y 1 paciente con infliximab presentó anticuerpos anti-DNA doble cadena positivos, en ninguno de los casos se encontró datos clínicos o de laboratorio sugestivos de lupus inducido por fármacos.



*Centro Medico Nacional*  
*"20 de Noviembre"*



CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE.

SERVICIO DE REUMATOLOGIA.

Estudio retrospectivo y observacional sobre aparición de autoanticuerpos en pacientes con artritis reumatoide y tratamiento biológico con los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa etanercept e infliximab.

**HOJA INDIVIDUALIZADA PARA REGISTRO DE DATOS. (ANEXO 1)**

1.-Edad:

2.-Sexo: H ( ) M ( )

3.-Determinación negativa de anticuerpos antinucleares previo al inicio del tratamiento biológico con etanercept o infliximab:

SI ( ) NO ( )

4.-Fármaco biológico recibido por el paciente:

ETANERCEPT ( ) INFLIXIMAB ( )

5.-Segunda determinación de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia indirecta:

POSITIVOS ( ) NEGATIVOS ( )

6.-Resultados de anticuerpos anti-DNA doble cadena por ELISA:

POSITIVOS ( ) NEGATIVOS ( )

7.-Resultados de anticuerpos anti-Sm por ELISA:

POSITIVOS ( ) NEGATIVOS ( )

8.-Resultados de anticuerpos anti-RNP por ELISA:

POSITIVOS ( ) NEGATIVOS ( )



Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

Servicio de Reumatología



**HOJA COLECTIVA DE RECOLECCION DE DATOS**

**(ANEXO 2)**

PACIENTE.	EDAD	GENERO	INFLIXIMAB	ETANERCEPT	ANA +	ANA -	ANTI-DNA +	ANTI-DNA -	ANTI-Sm +	ANTI-Sm -	ANTI-RNP +	ANTI-RNP -
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												
9												
10												
11												
12												
13												
14												
15												
16												
17												
18												
19												
20												

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Michel De Bandt, Jean Sibilia, Xavier Le Loët, Sebastian Prouzeau, Bruno Fautrel, Christian Marcelli, Eric Boucquillard, Jean Louis Siame, Xavier Mariette and the Club Rhumatismes et Inflammation. **Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumour necrosis factor alpha therapy: a French national survey** Arthritis Research & Therapy 2005; **7**:R545-R551.
  
- 2.-David S. Pisetsky. **Tumor necrosis factor alfa blockers and the induction of Anti-DNA autoantibodies.** Arthritis & Rheumatism 2000; Vol 43. No. 11 pp. 2381-2382.
  
- 3.- P. J. Charles, R. J. T. Smeenk, J. DE Jong, M. Feldmann, and R. N. Maini. **Assessment of antibodies to double-stained DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alfa.** Arthritis & Rheumatism 2000; Vol 43. No. 11 pp. 2383-2390.
  
- 4.- L De Rycke, D Baeten, E Kruithof, F Van den Bosch, EM Veys and F De Keyser. **The effect of TNF alpha blockade on the antinuclear antibody profile in patients with chronic arthritis: biological and clinical implications.** Lupus 2005; No. 14 pp. 931.937.
  
- 5.- C Eriksson, S Engstrand, K-G Sundqvist, S Rantapää-Dahlqvist. **Autoantibody formation in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF alfa.** Annals of Rheumatic Diseases 2005; No.64 pp.403-407.
  
- 6.- Leen De Rycke, Dominique Baeten, Elli Kruithof, Filip Van den Bosch, Eric M. Veys, and Filip De Keyser. **Infliximab, but Not Etanercept, Induces IgM Anti-Double-Stranded DNA Autoantibodies as Main Antinuclear Reactivity.** Arthritis & Rheumatism 2005; Vol 52. No 7. pp. 2192-2201.
  
- 7.- M De Bandt. **Lessons for lupus from tumour necrosis factor blockade.** Lupus 2006; No 15 pp. 762-767.

8.- Paola Caramaschi Æ Domenico Biasi Æ Marco Colombatti Sara Pieropan Æ Nicola Martinelli Æ Antonio Carletto Alessandro Volpe Æ Luisa Maria Pacor Lisa Maria Bambara. **Anti-TNF *alfa* therapy in rheumatoid arthritis and autoimmunity.** Rheumatology International. 2006; No. 26 pp. 209-214.

9.- De Rycke L, Kruithof E, Van Demme N, Hoffman IEA, Van den Bossche N, Van den Bosch F, Veys EM, De Keyser F. **Antinuclear antibodies following infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis or spondyloarthritis.** Arthritis & Rheumatism 2003; No. 48 pp. 1015–1023.

10.- Favalli EG, Sinigaglia L, Varenna M, Arnoldi C. **Drug induced lupus following treatment with infliximab in rheumatoid arthritis.** Lupus 2000; No. 11 pp. 753–755.

11.- Mohan AK, Edwards ET, Cote TR, Siegel JN, Braun MM. **Drug-induced systemic lupus erythematosus and TNF $\alpha$  blockers.** Lancet 2002; No. 360 pp. 646-647.

12.- Shakoor N, Michalska M, Harris CA, Block JA. **Drug induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy.** Lancet 2002 No.359 pp.579–580.

13.- Carlson E, Rothfield N. **Etanercept-induced lupus-like syndrome in a patient with rheumatoid arthritis.** Arthritis & Rheumatism 2003 No.48 pp. 1165–1166

14.-Kenneth G. SAAG, Gim Gee Teng, Nivedita M. Patkar, Jeremy Anuntiyo, Catherine Finney, Jeffrey R. Curtis, Harold E. Paulus, Amy Mudano, Maria Pisu et. al. **American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the Use of Nonbiologic and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis.** Arthritis & Rheumatism Vol. 59. No. 6. pp 762-784.

15.- Pressman Lovinger S. **Use of biologics for rheumatoid arthritis tempered by concerns over safety, cost.** JAMA 2003;No. 289 pp. 3229–30.

16.- Scott DL, Kingsley GH. **Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis.** New England Journal of Medicine 2006; No.355 pp. 704–12.

17.- Christine Savage, MD, E. William St. Clair, MD. New **Therapeutics in Rheumatoid Arthritis.** Rheumatic Disease Clinics of North America. 2006. No. 32 pp. 57-74.

18.- D E Furst, F C Breedveld, J R Kalden, J S Smolen, G R Burmester, P Emery, E C Keystone, M H Schiff, M van Riel, M E Weinblatt, M H Weisman. **Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases.** Annals of Rheumatic Diseases 2006; (Supl III) pp.III2-III15.

19.- Katrina E. Donahue, MD, MPH; Gerald Gartlehner, MD, MPH; Daniel E. Jonas, MD, MPH; Linda J. Lux, MPA; Patricia Thieda, MA; Beth L. Jonas, MD; Richard A. Hansen, PhD; Laura C. Morgan, MA; and Kathleen N. Lohr, PhD. **Systematic Review: Comparative Effectiveness and Harms of Disease-Modifying Medications for Rheumatoid Arthritis.** Annals of Internal Medicine 2008; No. 148 pp. 124-134.

20.- Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, et al. **Etanercept therapy in rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial.** Annals of Internal Medicine 1999; No. 130 pp.478–86.