



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MEXICO**

**CENTRO MEDICO  
NACIONAL 20 DE  
NOVIEMBRE**



**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN**

**Nº DE REGISTRO PROTOCOLO: 181.2013**

**I.S.S.T.E.**

**“FRECUENCIA DE INFECCIONES ASOCIADAS A USO DE  
TERAPIA ANTI TNF ALFA EN PACIENTES CON ESPONDILITIS  
ANQUILOSANTE DEL CMN 20 DE NOVIEMBRE”**

**TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
MÉDICO ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA.**

**PRESENTA:**

**DR: ROBERTO ESTEBAN DELGADO ADAME**

**ASESOR DE TESIS:**

**DRA: SANDRA MUÑOZ LÓPEZ**

**MÉXICO, D.F. JUNIO 2013**



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.

AUTORIZACIONES

**"FRECUENCIA DE INFECCIONES ASOCIADAS A USO DE TERAPIA ANTI TNF ALFA  
EN PACIENTES CON ESPONDILITIS ANQUILOSANTE DEL CMN 20 DE NOVIEMBRE"**

---

DRA. AURA ARGENTINA ERAZO VALLE SOLIS  
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.

---

DRA. FEDRA CONSUELO IRAZOQUE PALAZUELOS  
JEFA DEL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA, CMN 20 DE NOVIEMBRE I.S.S.S.T.E.

---

DRA. SANDRA MUÑOZ LÓPEZ  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA, CMN 20 DE NOVIEMBRE  
I.S.S.S.T.E.  
ASESORA DE TESIS

**AUTOR:**

---

DR. ROBERTO ESTEBAN DELGADO ADAME  
MÉDICO RESIDENTE DE REUMATOLOGÍA  
TESISTA.

**TUTORES:**

---

DRA. FEDRA CONSUELO IRAZOQUE PALAZUELOS.  
JEFA DEL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA, CMN 20 DE NOVIEMBRE I.S.S.S.T.E.

---

DRA. SANDRA MUÑOZ LOPEZ  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA DEL CMN 20 DE  
NOVIEMBRE I.S.S.S.T.E.

**DEDICATORIA:**

Te lo dedico a ti amada esposa, que tan difícil fue, pero sin embargo me acompañaste hasta la meta, sacrificaste tu tiempo y tu carrera y solo tú sabes cuánto caminamos juntos y de la mano.

A mis padres, que son mi orgullo y agradezco a Dios que me los puso en mi camino.

## AGRADECIMIENTOS

A mi esposa, María de Lourdes Guerrero Reza, que con tu fuerza me contagiaste, con tu ánimo me impulsaste, con tu cariño me consolaste, tu compañía hizo más llevadero este largo camino y que juntos celebramos ahora la culminación de esta meta.

A mis padres Roberto Delgado Gómez y Rosa Eva Adame, que con su ejemplo y su apoyo siempre he tenido la mirada en alto, soy quien soy por sus palabras y por su amor, siempre los respetaré y amaré.

A la Dra. Fedra C. Irazoque Palazuelos, Dra. Lilia Andrade Ortega, Dra. Sandra Muñoz López, Dr. Víctor Manuel Rosales Don Pablo que con su dedicación y pasión nos enseñaron y guiaron en estos dos años, ustedes nos forjaron, nadie como ustedes nos ha conocido tanto.

Al Dr. Ricardo Vega, ejemplo de ánimo, siempre lo recordaré y siempre se le extrañará, aún sigue su memoria, (Q.E.P.D.).

A mis compañeros de generación: Elliu, Atzintli y Xóchitl que me aguantaron tanto y a mis R1 Hernán, Ricardo y Liliana que me dejaron apoyarlos en lo que pude.

## 1.- INDICE

1. INDICE.....	6
2. RESÚMEN.....	7
3. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS E INTRODUCCIÓN.....	9
4. JUSTIFICACIÓN.....	22
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	23
6. HIPÓTESIS.....	24
7. OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS.....	25
8. MATERIAL Y MÉTODOS.....	26
8.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	26
8.2 LUGAR DEL ESTUDIO.....	26
8.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	26
8.4 DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	27
9. TAMAÑO DE LA MUESTRA Y TÉCNICA MUESTRAL.....	31
9.1 TÉCNICA DE MUESTREO.....	31
9.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	31
10. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	32
11. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.....	33
12. RESULTADOS.....	34
13. DISCUSIÓN.....	40
14. CONCLUSIONES.....	41
15. BIBLIOGRAFÍA.....	44

**“FRECUENCIA DE INFECCIONES ASOCIADAS A USO DE TERAPIA ANTI TNF ALFA EN PACIENTES CON ESPONDILITIS ANQUILOSANTE DEL CMN 20 DE NOVIEMBRE”**

**2.- RESUMEN:**

**ANTECEDENTES:**

Las Espondiloartritis corresponden a un grupo importante dentro de la Reumatología, siendo el prototipo de ellas la Espondilitis anquilosante, trastorno inflamatorio crónico caracterizado por dolor lumbar de características inflamatorias y por sacroiliítis, evidenciada por estudios imaginológicos.

El tratamiento de la Espondilitis anquilosante ha presentado nuevas expectativas tanto para los pacientes como para los mismo reumatólogos, ya que con la introducción al armamento terapéutico de las terapias biológicas se ha observado un control adecuado de la sintomatología inflamatoria, aunque desgraciadamente no de la progresión radiográfica del padecimiento. Sin embargo, uno de los puntos importantes a considerar son los efectos adversos del tratamiento con los anti-TNF alfa, de entre ellos las infecciones severas, reportadas como aquellos procesos infecciosos que representan un peligro para la vida del paciente y que por lo tanto requiere hospitalización y tratamiento antibiótico endovenoso.

En la actualidad existen pocos estudios a nivel mundial y menos aún en nuestro medio en relación con la prevalencia de infecciones serias en pacientes usuarios de anti-TNF alfa.

**OBJETIVO:**

Evaluar la prevalencia de infecciones en pacientes con espondilitis anquilosante usuarios de anti-TNF alfa pertenecientes a la consulta externa de Reumatología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

## METODO:

Se trata de un estudio retrospectivo, longitudinal, no aleatorio, observacional, se seleccionaron a todos los pacientes con diagnóstico de espondilitis anquilosante del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre en base a criterios de Nueva York modificados (1984) en tratamiento con anti TNF alfa de la consulta externa de Reumatología. Se analizaron los expedientes físicos y el expediente electrónico en busca de antecedentes de procesos infecciosos en un período comprendido entre Enero del 2012 a Julio del 2012. Se captaron un total de 35 pacientes.

## RESULTADOS:

Se incluyeron 35 pacientes en tratamiento con adalimumab (43%), etanercept (20%) o infliximab (37%), 23 son del sexo masculinos (65.7%) y 12 del sexo femenino (34.3%), con edad media de  $46 \pm 13$  años. El tiempo de uso de terapia biológica tuvo un rango de 1 hasta 9 años, la mayor parte de los pacientes había utilizado los fármacos anti TNF entre 4 y 5 años. Se observaron infecciones del tipo respiratorio en el 65.7% de los casos, urinarias en el 40%, gastrointestinales en el 20% y de tejidos blandos en el 2.9%. No se consignaron infecciones por oportunistas ni tuberculosis. No se encontró asociación significativa entre el tipo de infección y el fármaco biológico anti TNF.

### 3.- ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS.

#### INTRODUCCIÓN:

##### EPIDEMIOLOGIA DE ESPONDILITIS ANQUILOSANTE:

La espondilitis anquilosante es el prototipo de las espondiloartropatías, caracterizada por sacroilítis y da lugar a una anquilosis total de la columna en un número importante de pacientes. Además de ocasionar artritis periférica y diferentes manifestaciones extra-articulares como inflamación del tubo digestivo y afección ocular (1).

La espondilitis anquilosante se caracteriza por un dolor inflamatorio crónico lumbar como consecuencia de entesitis-osteítis axial. Estas lesiones se pueden detectar por Resonancia Magnética.

La espondilitis anquilosante es una enfermedad debilitante con una prevalencia mundial de .9%. Su etiología y patogénesis aun no es clara y su diagnostico es difícil. Como resultado, el manejo y tratamiento es insatisfactorio. Los avances médicos y científicos acelerados abren puentes en los hitos del conocimiento que anteriormente impedían un entendimiento completo y consecuentemente un mejor manejo de la enfermedad. Las estrategias para el manejo de los pacientes con espondilitis anquilosante se facilitan por mejoras en el entendimiento y el conocimiento de la historia natural de la enfermedad, patogénesis, diagnostico, tratamiento así como el impacto económico del padecimiento.

En cuanto a la perspectiva histórica de la enfermedad, los estudios paleopatológicos de momias egipcias sugieren que la Espondilitis Anquilosante afecta a los humanos desde la antigüedad (2,3).

Pero la primera descripción de la enfermedad no apareció sino hasta 1559, cuando Realdo Colombo publico una descripción anatómica de dos esqueletos con los cambios típicos de la

enfermedad en su libro De Re Anatómica (4).

En 1693, más de 100 años después de la descripción de Colombo, Bernard Connor, médico irlandés, describe un esqueleto humano desenterrado con una marcada curvatura. Adicionalmente, el ilion, sacro, 5 vertebras lumbares y 10 torácicas aparentaban estar fusionadas a nivel de la articulación, resultando en un hueso continuo. Connor posteriormente describe las implicaciones en que la curvatura espinal tendría para el movimiento y la respiración durante la vida del paciente (5, 6, 7).

Otras descripciones de la enfermedad no aparecieron entonces hasta mediados de 1800. Diversos médicos (Lyons, Adams, Todd, Hare, Brodie, Wilson, Brodhurst, Hilton, Von Thaden, Fagge y Sturge) reportaron esta condición entre 1831 y 1879.

Sin embargo, los reportes de Wladimir von Bechterew en Rusia en el año de 1893, Adolph Strumpell en Alemania en 1897, Pierre Marie en Francia en 1898 y Connor se citan como las primeras descripciones de la enfermedad.

La descripción clásica de Bechterew da origen al término enfermedad de Bechterew, que se uso de manera frecuente en Alemania. De cualquier manera, estas descripciones anatómicas y clínicas tempranas nos muestran a la Espondilitis como una enfermedad discreta, el concepto de esta enfermedad evoluciono con la introducción de los Rayos X así como otros avances en medicina y ciencia.

Los Rayos X fueron descubiertos por el médico alemán Wilhelm Conrad Roentgen casi al mismo tiempo en que Strumpell y Marie describen a la Espondilitis Anquilosante en 1895, pero no se aplica para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad hasta inicios de 1920. Los hallazgos radiológicos como la sacroiliitis en etapas tempranas así como los sindesmofitos en las etapas avanzadas de la enfermedad fueron descritos por Krebs, Scott, Forestier y Robert alrededor de 1930.

A mediados de 1900, los reportes clínicos, epidemiológicos y radiográficos evidencian la relación entre la Espondilitis Anquilosante y otras formas de artritis como la artritis psoriásica, artritis reactiva así como las artropatías asociadas a la enfermedad inflamatoria intestinal. Como resultado, el concepto de las espondiloartropatías es introducido por Moll et al como una familia de desordenes relacionados que comparten características clínicas y genéticas distintas de la artritis reumatoide. En 1991, el Grupo Europeo de Estudio de las Espondiloartropatías modifica la clasificación original de este grupo de enfermedades agregando las formas indiferenciadas.

La espondilitis anquilosante inicia generalmente entre la segunda y la tercera década de la vida. En un estudio de 3000 pacientes alemanes, la Espondilitis Anquilosante muestra la siguiente distribución por edad de inicio de los síntomas: 4% eran menores de 15 años, 90% se encuentran entre los 15 y 40 años, el resto, 6% se encuentran en edades mayores de 40 años. En un análisis de una base de datos alemana con 8776 pacientes determino un promedio de inicio de los síntomas entre los 28.3 años. Las características clínicas de la Espondilitis Anquilosante juvenil difieren de los del adulto por la mayor afección de las articulaciones periféricas en los jóvenes. En una cohorte de pacientes divididos por la edad encontró que los pacientes con una edad más temprana de inicio de los síntomas presentan mayor afección de cadera, además de un aumento en la prevalencia de paciente que requieren reemplazo de cadera con en aquellos con un inicio juvenil (18% comparados con 8% de los adultos).

#### EPIDEMIOLOGIA DE LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE Y SU PREVALENCIA EN MEXICO:

Se estima que la prevalencia del antígeno HLA B27 en la población mexicana es de 5%, se estima que la cifra de personas con Espondilitis Anquilosante en México se encuentra entre 4,160-93,600 casos (8).

Desde los años setenta los reumatólogos de México han presentado un creciente interés por las espondiloartritis, además la producción científica mexicana se base en gran parte en los estudios que tratan sobre este tema en particular.

Desgraciadamente se tienen pocos datos fehacientes de la frecuencia, incidencia y prevalencia de este grupo de padecimientos en México, sin embargo, en el 2008 se publicó un interesante trabajo de un grupo de reumatólogos mexicanos con el objeto de dar un panorama más amplio de una zona poco estudiada.

De acuerdo con el estudio RESPONDIA, se incluyeron 172 pacientes de los cuales el 59.3% eran sexo masculino, con una edad media de 38 años (DS +- 14 años), de ellos la gran mayoría tenía espondilitis anquilosante y en segundo lugar espondiloartritis indiferenciada. La edad media de inicio fue de 28 años (DS +- 14 años), el 30% empezó antes de los 16 años.

El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue de 5 años, la forma de inicio más frecuente fue la de artritis periférica y síntomas axiales (72.7%), el 18% había tenido uveítis.

En cuanto al tratamiento, el 12% había recibido tratamiento con anti TNF alfa, el BASDAI fue de 4.5, y el BASFI fue de 4.0.

Las principales diferencias entre espondilitis anquilosante, espondiloartritis indiferenciada y artritis psoriásica fueron relacionadas con: distribución por sexo, tiempo de evolución en el momento de diagnóstico, síntomas y signos por afección del esqueleto axial, artritis en las extremidades superiores, afección coxofemoral, tarsitis e intensidad del dolor.

Finalmente se concluyó en dicho estudio que las espondiloartritis en pacientes mexicanos tienen un perfil caracterizado por la combinación de manifestaciones axiales y periféricas (9).

#### CLASIFICACION DE LAS ESPONDILOARTROPATIAS:

Las espondiloartropatías se definen como artropatías inflamatorias caracterizadas por afección de sacroilíacas y relación con el antígeno HLA-B27. Se diferencian de la artritis reumatoide por las distintas manifestaciones clínicas asociadas con éste antígeno y por la sobreposición de los distintos tipos de espondiloartropatías. Inicialmente las espondiloartropatías indiferenciadas, que incluyen a la dactilitis, oligoartritis seronegativa, poli-artritis de las extremidades inferiores, talalgia secundaria a entesitis, sacroilítis temprana sin más cambios radiográficos detectables no se tomaron

en cuenta para la clasificación de las espondiloartropatías, pero en 1991 el Grupo de Estudio Europeo de las Espondiloartropatías incorpora a los padecimientos indiferenciados.

Como se comenta al inicio, la Espondilitis Anquilosante es el prototipo de las espondiloartropatías y uno de los padecimientos reumáticos más comunes. La sacroilítis es una de las manifestaciones más tempranas de la Espondilitis Anquilosante, pero las articulaciones periféricas y las estructuras extra-articulares también se afectan. Los tejidos subcondrales se vuelven granulomatosos y se infiltran por células plasmáticas, linfocitos, mastocitos, macrófagos y condrocitos. Las articulaciones afectadas muestran erosiones irregulares y esclerosis. El tejido es reemplazado gradualmente por fibrocartílago y posteriormente se osifica. En estadios avanzados de la enfermedad, las fusiones vertebrales ascienden por la columna y da la apariencia de una caña de Bambú.

#### SEXO:

Los hombres se afectan con mayor frecuencia que las mujeres con una relación de tres veces más. Las estimaciones en cuanto a la prevalencia del sexo masculino en los pacientes con Espondilitis Anquilosante varían entre 65% a un 80% y varían con la localización geográfica (68.9% en una base de datos de Alemania, 8776 pacientes, 78.3% en una base de datos de Francia con 473 pacientes). También los patrones de afección varía con el sexo, por ejemplo la columna y la pelvis se afecta con más frecuencia en hombres que en mujeres, con algo de afección a la caja torácica, caderas, hombros y pie. En contraste las mujeres tienen afección menos severa de la columna, con más síntomas en rodillas, carpos, tobillo, cadera y pelvis. Además la enfermedad parece más severa en el hombre.

#### PREVALENCIA:

En cuanto a la prevalencia, las espondiloartropatías como grupo tienen una prevalencia reportada tan alta como de 1.9% en la población. Existen variaciones importantes en cuanto a las

prevalencias reportadas de acuerdo al área geográfica. Pero existe una alta correlación entre la prevalencia del antígeno HLA-B27 y la prevalencia de las espondiloartropatías en una determinada

población. Dentro de la población total de Berlín, Alemania, de 3.47 millones de personas, la prevalencia de la espondilitis anquilosante de acuerdo a la prevalencia del antígeno HLA-B27 que es de 9.3% se estima que es de .86%. La prevalencia de Espondilitis Anquilosante en adultos en Finlandia es de .15% y en Noruega se estima que es de 1.1% a 1.4%. La prevalencia estimada en la población esquimal de Alaska es de 2.5%. La prevalencia además parece variar entre los diferentes grupos étnicos.

#### DIAGNOSTICO:

El diagnostico de la espondilitis antes de el daño irreversible es difícil. Pueden pasar varios años desde el inicio de los síntomas y el diagnostico de la enfermedad. Una de las causas de la falta de diagnostico es la poca sospecha por parte de los médicos no reumatólogos, además de que los cambios radiográficos de la Espondilitis Anquilosante son tardíos.

#### FACTORES DE RIESGO:

Los factores de riesgo que predisponen a una persona a presentar Espondilitis Anquilosante son: a) portadores del antígeno HLA-B27, b) historia familiar positiva para la enfermedad, c) sexo masculino, d) infecciones gastrointestinales frecuentes. En un estudio comparativo se encontró que el riesgo de los familiares positivos para el antígeno HLA-B27 de pacientes con Espondilitis Anquilosante es de 16 veces en comparación con la población general portadora del mismo antígeno de presentar la enfermedad. Se ha propuesto que el déficit de factor de necrosis tumoral asociado a un aumento de la IL-10 que se ha observado en pacientes con artritis reactiva resulta en una persistencia prolongada de bacterias, llevando a la inflamación y la consiguiente aparición de la Espondilitis Anquilosante.

#### MANIFESTACIONES CLINICAS:

Los síntomas de la Espondilitis Anquilosante aparecen tardíamente en la adolescencia o tempranamente en la edad adulta. Inicialmente aparece dolor el cual es de insidioso, localizado en la profundidad del glúteo o en la región lumbar acompañado de rigidez matinal en la misma área que dura horas, mejora con la actividad y reaparece con reposo. El dolor se hace persistente y bilateral después de algunos meses. Hasta un 5% de los pacientes que acuden a la consulta por dolor lumbar tienen Espondilitis Anquilosante o alguna otra espondiloartropatías. Para algunos pacientes, el dolor óseo es una manifestación temprana aunada al dolor lumbar. Otros pacientes presentan dolor en hombros y en caderas. Artritis asimétrica se presenta principalmente en las extremidades inferiores y puede aparecer en cualquier etapa de la enfermedad. El dolor cervical y su rigidez son característicos de etapas avanzadas.

#### HALLAZGOS FISICOS:

Uno de los principales hallazgos es la pérdida de la movilidad espinal, con limitación para extensión y flexión de la columna lumbar y limitación de la expansión torácica. La limitación de la movilidad es mayor que los cambios radiográficos ya que además existe la contractura muscular, que compromete estos movimientos. Los hallazgos clínicos van desde rigidez matinal hasta la fusión completa de la columna con algún grado de afección bilateral de cadera, artritis periférica o manifestaciones extra-articulares. La lordosis lumbar desaparece, se observa atrofia de glúteos, la cifosis torácica es muy pronunciada y existe la postura del cuello flexionado hacia adelante.

#### HALLAZGOS DE LABORATORIO:

El antígeno HLA-B27 está presente en un 90% a 95% de los pacientes con espondilitis anquilosante de raza blanca de Europa central y Norte América. La proteína C reactiva y la velocidad de sedimentación globular se encuentra elevada en la enfermedad activa solamente entre un 50% a un 70%. La medición de estos parámetros es de limitada utilidad para establecer la actividad en los pacientes. Los estudios han demostrado una baja correlación entre los signos clínicos de actividad y los reactantes de fase aguda velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva. Se puede

encontrar anemia normocítica normocrómica. Se puede además encontrar con elevación de la fosfatasa alcalina.

#### HALLAZGOS RADIOGRAFICOS:

Pueden pasar varios años para que los cambios por sacroiliítis puedan ser evidentes en las radiografías. Uno de los primeros cambios radiográficos es el borramiento de los márgenes corticales, erosiones, esclerosis. Conforme las erosiones progresan el espacio articular aparenta ser más amplio, posteriormente aparece el tejido fibroso y éste posteriormente se osifica. Los cambios articulares generalmente son simétricos conforme avanza la enfermedad. Tanto la tomografía computarizada y la resonancia magnética detectan cambios de manera más temprana y con mayor consistencia. La resonancia magnética tiene una sensibilidad para detectar la sacroiliítis, comparado con un 19% de la radiografía y un 48% de la centellografía de sacroilíacas (10).

#### TRATAMIENTO DE LAS ESPONDILOARTROPATÍAS:

Con la introducción de las terapias biológicas cuyas dianas directas son los mediadores inflamatorios, el tratamiento de diversas entidades reumatológicas ha evolucionado de manera formidable, inicialmente para el tratamiento de la artritis reumatoide, hoy en día el armamento en el tratamiento de la espondilitis anquilosante cada vez se expande más y no sólo se utilizan las terapias físicas, fisioterapia, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, que son la piedra angular en el tratamiento, además de los corticoides y los FARME como sulfasalazina en el caso de las manifestaciones extra-articulares.

Actualmente existen 4 fármacos biológicos aprobados para su uso en espondilitis anquilosante, todos ellos dirigidos en contra del factor de necrosis tumoral alfa: infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, estudios con certolizumab se están llevando a cabo, finalmente existe evidencia de que el anticuerpo anti IL-17 secukinumab pudiera ser eficaz (11).

## RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE LAS ESPONDILOARTRITIS:

Las recomendaciones para el manejo de éste grupo de padecimientos existen desde 2006 como resultado de la colaboración entre ASAS y EULAR, pero actualmente con el advenimiento de las nuevas modalidades terapéuticas éstas recomendaciones se han actualizado en el 2010 (12).

En general el manejo de las espondiloartritis se divide en dos aspectos, farmacológico y no farmacológico. En la parte no farmacológica se incluye fisioterapia y grupos de ejercicios que se recomiendan durante todo el transcurso de la enfermedad. Algunas recomendaciones quirúrgicas como artroplastia de la cadera, osteotomía de la columna tienen sus claras especificaciones y tienen su lugar dentro de las especificaciones del grupo ASAS/EULAR.

El tratamiento farmacológico incluye primero el uso de los anti-inflamatorios no esteroideos, especialmente en aquellos con datos claros de actividad persistente y niveles elevados de PCR. En el caso de pacientes con BASDAI elevado posterior al uso de por lo menos 2 anti-inflamatorios no esteroideos y en el curso de 4 semanas aunado a la opinión del experto basado en la imagen por Resonancia Magnética y los resultados de PCR, el tratamiento con anti TNF alfa se recomienda. No existe evidencia de que la eficacia entre los cuatro anti-TNF alfa sea diferente entre sí, sin embargo la presencia de síntomas gastrointestinales puede cambiar la elección del compuesto ya que solamente infliximab y adalimumab son eficaces en la enfermedad inflamatoria intestinal. Las potenciales diferencias en el tratamiento de psoriasis y en la prevención de uveítis anterior son menos claras (11).

Los primeros estudios en la evaluación de los fármacos biológicos se llevaron a cabo con infliximab a dosis de 5 mg/kg/cada 6 semanas en Alemania (13), posteriormente le siguieron el resto de los anti TNF alfa que actualmente conocemos, etanercept, adalimumab y golimumab.

A pesar de que el tratamiento con éstas modalidades terapéuticas han modificado la visión de los reumatólogos en relación con ésta enfermedad, desgraciadamente estos fármacos no han logrado demostrar cambios significativos en la progresión de los cambios radiográficos, incluso aún después de 2 a 4 años de tratamiento continuo la progresión de los cambios radiográficos aunque leves, ésta continúa. Aparentemente la disminución de la inflamación en espondilitis anquilosante

identificada por resonancia magnética no previene la formación de nuevos sindesmoftos, de la misma forma no se ha demostrado que los anti TNF alfa estimulen la formación de nuevo hueso (14).

En relación con los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos, en estudios recientes se ha demostrado que pueden disminuir la progresión radiográfica, sin embargo éste beneficio es más notorio cuando presentan niveles más elevados de proteína C reactiva (PCR), niveles elevados de velocidad de sedimentación globular (VSG), así como ta-ASDAS-PCR y ta-ASDAS-VSG elevados (15).

#### SEGURIDAD DE FARMACOS BIOLOGICOS:

En el tratamiento de las enfermedades crónicas, es importante además de la eficacia de dichos tratamientos valorar la seguridad a largo plazo, para ello existe evidencia de que los anti TNF alfa la mantienen más allá de las 12-24 semanas, que es el tiempo que duran los estudios de los anti TNF alfa en la espondilitis anquilosante, alcanzando una respuesta ASAS20 alrededor del 60% de los pacientes tratados con ésta modalidades terapéuticas en comparación con el 20% asignados con placebo (16,17,18).

Más aún, se ha constatado que hasta más del 60% de los pacientes de ensayos clínicos aleatorizados doble ciego controlados con placebo mantienen una respuesta ASAS40 con infliximab a lo largo de 5 años de seguimiento abierto. La eficacia y seguridad a largo plazo de los anti TNF alfa en el tratamiento de espondilitis anquilosante queda de manifiesto por los datos del registro BIOBADASER, en donde se pone de manifiesto que el apego al tratamiento con dichas terapias biológicas se acerca al 75% a los 4 años, superior al 60% que presentan los pacientes con artritis reumatoide, confirmando la impresión clínica de que la respuesta a los anti TNF alfa es superior en la espondilitis anquilosante que en la artritis reumatoide, así mismo es más infrecuente la aparición de efectos adversos que obligue la suspensión del tratamiento (19).

Existen algunos estudios en los cuales se evalúa la frecuencia de infecciones en pacientes portadores de Espondilitis Anquilosante y uso de anti TNF alfa, para ejemplo tenemos un estudio

brasileño (20) en el cual se evalúa la prevalencia de microorganismos en la cavidad oral de pacientes con EA y uso de anti TNF alfa en comparación con un grupo sin anti TNF y EA y otro grupo control de pacientes sanos, en dicho estudio se contabilizó las unidades formadoras de colonias por mililitro extraídas de muestras de la cavidad oral, además se aisló el microorganismo en cada cultivo y se analizó la susceptibilidad antimicrobiana. Como resultado final se demostró que los pacientes con EA presentaron mayor concentración por mililitro de microorganismos en comparación con el grupo de pacientes sanos independientemente de si se encontraban en tratamiento con anti TNF o no, los microorganismos más frecuentes fueron Saphylococcus aureus y Candida albicans, se concluyó que no había relación entre el uso de terapia biológica y un mayor conteo de microorganismos en las muestras de los pacientes.

En relación con las hepatitis virales existe controversia y no hay criterios definidos en aquellos pacientes con antecedentes de infecciones por virus de hepatitis B y el uso de profilaxis antes del empleo de agentes biológicos, sin embargo en un estudio realizado por Ryu y Lee concluyeron que el empleo profiláctico de Lamivudina o Entecavir previene la reactivación de la hepatitis viral en los pacientes que van a recibir anti TNF alfa como tratamiento para la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante (21).

#### RIESGO DE TUBERCULOSIS Y USO DE ANTI TNF ALFA:

El tratamiento con anti TNF alfa ha disminuido la progresión radiográfica, los síntomas de la enfermedad y la limitación funcional en pacientes con artritis reumatoide. De la misma manera en los pacientes con espondilitis anquilosante ha demostrado ser una terapia eficaz en el control de los síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

La estimación de eventos adversos poco comunes en estudios controlados es menor de lo que probablemente sea en realidad. La mayoría de los estudios no están diseñados con el suficiente poder para valorar los eventos raros, además de tener criterios de inclusión que dejan fuera a pacientes con otras comorbilidades.

En los Estados Unidos, Gran Bretaña, Francia y Alemania la prevalencia de tuberculosis en la población en general es de 4.5, 15, 7.3 y 5.9 por cada 100,000 respectivamente. En China, Hong Kong, Corea y Filipinas las prevalencias van desde 138, 98, 114 y 520 por cada 100,000 habitantes respectivamente.

En Japón, de 5000 pacientes en tratamiento con Infliximab los reportes indican que un .3% desarrollaron TB.

En el registro RATIO de Francia se reportaron las frecuencia de infecciones oportunistas con la terapia anti TNF alfa, el biológico más involucrado con las infecciones fue Infliximab en más de la mitad de los casos, entre las infecciones oportunistas destacan infecciones por Nocardia, Listeriosis, Mycobacterias atípicas, herpes zoster simple, varicela, citomegalovirus. Se concluyó que el riesgo relativo de infecciones oportunistas era mayor con Infliximab y Adalimumab que con Etanercept.

La incidencia de TB en este registro fue de 116.7 casos por cada 100,000 habitantes y su principal asociación fue con Infliximab.

Se han reportado casos de tuberculosis en sitios extra-pulmonares como piel (22), bazo (23), espondilo-discitis, meningitis y linfadenopatía (24), además de otros sitios. Sin embargo algunos estudios comentan que el screening para tuberculosis con PPD es poco sensible por lo que se deberían realizar el escrutinio con otros métodos de investigación (24).

## OTRAS INFECCIONES:

Infecciones por microorganismos como toxoplasma (25), Pneumocystis Jirovecci (26), aspergilosis pulmonar (27), entre otros tipos de infecciones son las que se han reportado en pacientes con enfermedades reumáticas, principalmente artritis reumatoide y espondilitis anquilosante, por ello es necesario realizar el estudio cuidadoso de las condiciones y comorbilidades del paciente antes de emplear este tipo de terapias con el objetivo de disminuir las complicaciones derivadas de estas terapias. Entre otras infecciones menos raras se encuentran las infecciones del tracto respiratorio superior y aquellas infecciones de tejidos blandos (28).

## EVALUACION DE LA ACTIVIDAD

A diferencia de lo que ocurre con otras enfermedades reumáticas, en la espondilitis anquilosante la evaluación de la actividad es particularmente difícil, especialmente en las formas axiales debido a la ausencia de signos clínicos objetivos y a la baja sensibilidad de marcadores inflamatorios, por ello el grupo ASAS por sus siglas en inglés (Assessment in Ankylosing Spondylitis Working Group) han propuesto un sistema de cuantificación de las características más relevantes de la enfermedad. Actualmente para evaluar la actividad de la enfermedad se utiliza el BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), la cual es una escala que se compone de la escala visual análoga de fatiga, dolor axial, afección articular periférica, entesitis y rigidez matinal así como su duración. En cuanto a la evaluación de la respuesta al tratamiento la escala más utilizada es el BASDAI50 (disminución de al menos el 50% en relación con la basal) y ASAS20 (29).

#### **4.- JUSTIFICACION:**

Con el advenimiento de nuevas estrategias terapéuticas en el tratamiento de la espondilitis anquilosante se logrado un mejor control de los síntomas y manifestaciones clínicas, mejorando con ello la calidad de vida de los pacientes con este padecimiento, sin embargo es bien sabido que este tipo de estrategias terapéuticas conllevan a un mayor riesgo de infecciones, no nos olvidemos que la frecuencia de tuberculosis asociada a los anti TNF alfa despertó el interés actual en realizar escrutinios antes del empleo de estos tratamiento, además de la tuberculosis se han encontrado otras infecciones por oportunistas que comprometen la vida del paciente, por ello consideramos necesario el realizar este estudio retrospectivo con el fin de analizar y valorar las características de la población con la cual cuenta este Centro Médico Nacional, así como estudiar el tipo de infecciones que se presentan en esta población, todo ello con el fin de conocer el comportamiento y la frecuencia de las infecciones para establecer estrategias de prevención para disminuir la morbi-mortalidad si es que ésta se ve influenciada por eventos infecciosos, además de conocer las características de nuestra población y comparar con lo reportado en la literatura, ya que en nuestro medio existe poca información y publicación escasa sobre eventos infecciosos asociados a la terapia anti TNF alfa, más aún la información sobre éste tema es en relación con la artritis reumatoide, por lo cual creemos que es necesario realizar este estudio.

## **5.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

La terapia biológica ha representado un gran avance en el tratamiento de la espondilitis anquilosante (EA); sin embargo se ha asociado con el riesgo de desarrollo de infecciones. En México no se tiene información sobre la frecuencia de infecciones relacionadas con la terapia biológica en estos pacientes.

### **PREGUNTA DE INVESTIGACION:**

¿Cuál es la frecuencia de infecciones asociadas a uso de terapia anti TNF alfa en pacientes con espondilitis anquilosante del CMN 20 de noviembre?

## **6.- HIPÓTESIS:**

### 6.1.- HIPÓTESIS ALTERNA:

Existe mayor frecuencia de infecciones no serias asociadas a uso de terapia anti TNF alfa en pacientes con espondilitis anquilosante del CMN 20 de Noviembre.

### 6.2.- HIPÓTESIS NULA:

No existe mayor frecuencia de infecciones no serias asociadas a uso de terapia anti TNF alfa en pacientes con espondilitis anquilosante del CMN 20 de Noviembre.

## **7.- OBJETIVOS GENERALES Y ESPECIFICOS**

### GENERALES:

Determinar la frecuencia de infecciones asociadas a uso de terapia anti TNF alfa en pacientes con espondilitis anquilosante del CMN 20 de Noviembre

### ESPECÍFICOS:

1. Determinar el número de infecciones que se presento en cada paciente con espondilitis anquilosante
2. Determinar el tipo de infecciones que se presentaron en los pacientes con espondilitis anquilosante asociado a anti TNF alfa
3. Determinar el órgano diana donde se presento la infección en los pacientes con espondilitis anquilosante asociado a anti TNF alfa
4. Determinar la asociación entre infección y tipo de anti TNF alfa en pacientes con espondilitis anquilosante

## **8.- MATERIAL Y METODOS:**

### **8.1.- DISEÑO DEL ESTUDIO:**

Estudio retrospectivo, no intervencionista, analítico, en el cual se incluyeron pacientes con espondilitis anquilosante de la consulta externa de reumatología del CMN 20 de Noviembre en tratamiento con fármacos biológicos anti TNF alfa por lo menos un mes de tratamiento y por un período de 12 meses.

Se revisaron los expedientes clínicos y se buscó el antecedente de infección anotado en el expediente clínico como parte de la vigilancia que se realiza a éstos pacientes. El antecedente de infección se basa en síntomas que el paciente nos proporciona y no sobre cultivos de algún órgano en específico por lo que no se buscó el tipo de microorganismo en específico.

### **8.2.- LUGAR DEL ESTUDIO:**

Pacientes con diagnóstico de Espondilitis Anquilosante de la consulta externa de Reumatología del CMN 20 de Noviembre, México, D.F.

### **8.3.- CRITERIOS DE SELECCIÓN:**

#### CRITERIOS DE INCLUSION:

- Pacientes con diagnóstico de espondilitis anquilosante en base a los criterios modificados de Nueva York (1984) de la consulta externa del CMN 20 de Noviembre-
- Pacientes en tratamiento con anti TNF alfa.

- Mayores de 18 años.

**CRITERIOS DE EXCLUSION:**

- Pacientes con espondilitis anquilosante sin tratamiento anti TNF alfa.
- Pacientes con comorbilidades como Diabetes Mellitus, insuficiencia vascular periférica o con enfermedad renal terminal.
- Pacientes con inmunodeficiencias adquiridas.

**CRITERIOS DE ELIMINACION:**

- Pacientes a los que durante el transcurso de la enfermedad se les suspendió el tratamiento anti TNF alfa por comorbilidades como falla cardíaca, infarto al miocardio, tumores.
- Pacientes que suspendan el tratamiento anti TN alfa por cualquier causa.

**8.4.- DEFINICIÓN DE VARIABLES:**

**DEFINICIÓN DE UNIDADES DE OBSERVACION:**

La terapia biológica anti TNF alfa con la cual contamos en este Centro Médico Nacional consta de adalimumab (\*Humira nombre comercial), etanercept (\*Enbrel nombre comercial) e infliximab (\*Remicade nombre comercial).

La terapia biológica se clasifica de diferentes maneras, son fabricadas mediante ingeniería genética y tienen como dianas principales citocinas proinflamatorias como el Factor de Necrosis

Tumoral alfa como es el caso de este estudio, Interleucina 1, Células B maduras, antagonistas del receptor de interleucina 6, bloqueadores de la co-estimulación como abatacept.

La vía de administración difiere en cada uno de los tratamientos anti TNF alfa, en el caso de adalimumab y etanercept la administración es sub cutánea, mientras que la administración de infliximab es en infusión intravenosa en solución salina con 2 horas de duración.

El intervalo en cada aplicación es diferente ya que para el etanercept el intervalo de cada aplicación es de una semana, con adalimumab es cada 2 semanas y con infliximab es desde 6 hasta cada 8 semanas dependiendo de la respuesta del paciente.

La dosis para adulto de cada biológico así mismo es diferente, en el caso de etanercept su dosis es de: 50 mg semanales por vía SC, la dosis de adalimumab es de 40 mg SC cada 14 días y en el caso de infliximab la dosis es de 5 mg por kilogramo de peso con una aplicación de impregnación al día 0, a las 2 semanas, a las 6 semanas y finalmente cada 6 semanas.

Se analizarán variables adicionales como sexo, edad, VSG, PCR, tiempo de evolución de espondilitis anquilosante, tiempo de uso de terapia biológica, biológico de inicio, biológico actual, BASDAI, BASFI, el tipo de infección consignada en el expediente en un lapso de 12 meses por cada paciente. Las variables como PCR, VSG, BASDAI, BASFI, las cuales son producto de estudios de laboratorio que son parte del seguimiento de los pacientes, es decir no se tomaron de nuevo sino que se obtienen del expediente clínico.

El tiempo para la consignación de los estudios de laboratorio que parten del expediente clínico es de 6 meses después del inicio de la terapia biológica anti TNF alfa, el fin de dichas variables es solo como parte del seguimiento y respuesta a la terapia anti TNF alfa y su posible relación con algún proceso infeccioso como consecuencia de un estado inflamatorio crónico.

<b>VARIABLE</b>	<b>NATURALEZA DE LA VARIABLE</b>	<b>ESCALA DE MEDICION</b>	<b>DEFINICION CONCEPTUAL</b>
SEXO	CUALITATIVA	NOMINAL	CONDICION ORGANICA MASCULINA O FEMENINA DE LOS ANIMALES Y LAS PLANTAS
EDAD	CUANTITATIVA	DISCRETA	TIEMPO QUE HA VIVIDO EL PACIENTE HASTA LA ACTUALIDAD
VELOCIDAD DE SEDIMENTACION GLOBULAR	CUANTITATIVA	DISCRETA	PRUEBA SERICA PARA EVALUAR LA RESPUESTA

			INFLAMATORIA
PROTEINA C REACTIVA	CUANTITATIVA	DISCRETA	PROTEINA PLASMATICA CIRCULANTE QUE SE ELEVA COMO RESPUESTA A LA INFLAMACION
TIEMPO DE EVOLUCION DE ESPONDILITIS ANQUILOSANTE	CUANTITATIVA	DISCRETA	TIEMPO DE DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD
FECHA DE INICIO DE TRATAMIENTO BIOLOGICO	CUANTITATIVA	DISCRETA	TIEMPO TRANSCURRIDO ENTRE EL INICIO DE TRATAMIENTO CON FARMACOS ANTI TNF ALFA HASTA LA ACTUALIDAD
BIOLOGICO DE INICIO	CUALITATIVA		
BIOLOGICO ACTUAL	CUALITATIVA		
BASDAI	CUANTITATIVA	CONTINUA	MEDICION DE LA ACTIVIDAD INFLAMATORIA DE LA ENFERMEDAD
BASFI	CUANTITATIVA	CONTINUA	MEDICION DE LA FUNCIONALIDAD DEL PACIENTE
INFECCION RESPIRATORIA ALTA	CUALITATIVA	NOMINAL	INFECCION DEL TRACTO RESPIRATORIO SUPERIOR QUE ABARCA: OIDOS, NARIZ, SENOS PARANASALES, FARINGE
INFECCION GASTROINTESTIAL	CUALITATIVA	NOMINAL	INFECCION DEL TRACTO GASTROINTESTINAL CARACTERIZADA POR DIARREA AGUDA, FIEBRE, DOLOR ABDOMINAL DESCARTANDO CAUSAS

			AUTOINMUNES, OBSTRUCTIVAS O ALGUNA OTRA NO RELACIONADA CON INFECCION VIRAL, BACTERIANA O PARASITARIA
INFECCION DE TEJIDOS BLANDOS	CUALITATIVA	NOMINAL	INFECCION DE PIEL, TEJIDO CELULAR SUB CUTANEO, MUSCULO, FASCIAS
INFECCIONES SERIAS	CUALITATIVA	NOMINAL	INFECCION QUE REQUIERA ANTIBIOTICO PARENTERAL U HOSPITALIZACION PARA SU TRATAMIENTO
INFECCION URINARIA	CUALITATIVA	NOMINAL	INFECCION DE VIAS URINARIAS INFERIORES CARACTERIZADA POR SINTOMAS IRRITATIVOS URINARIOS O UROCULTIVOS POSITIVOS O ALTERACIONES PATOLOGICAS EN EL EXMEN GENERAL DE ORINA
USO PREVIO DE FARME NO BIOLOGICO.	ANTECEDENTES DE USO PREVIO DE METOTREXATO Y SULFASALAZINA HASTA UN MES PREVIO AL USO DE TERAPIA ANTI TNF ALFA.		

## **9.- TAMAÑO DE LA MUESTRA Y TECNICA MUESTRAL:**

En el Presente estudio se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de Espondilitis Anquilosante de la consulta externa de Reumatología del Centro Médico Nacional 20 de noviembre, del I.S.S.S.T.E., con los criterios de inclusión ya comentados con anterioridad, por lo cual el tamaño de la muestra fue un total de 35 pacientes.

### **9.1.- TECNICA DE MUESTREO:**

Como se comentó con anterioridad se seleccionaron a todos los pacientes con diagnóstico de Espondilitis Anquilosante que cumplieran con los criterios antes descritos.

### **9.2.- ANALISIS ESTADISTICO:**

Las variables continuas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar. El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS versión 17.0 para Windows, utilizando la prueba  $X^2$  y el test exacto de Fisher, cuando alguno de los valores esperados fuera menor de 5, para la comparación de proporciones y la prueba “t” de Student para la comparación de medias. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.05$ .

## **10.- CONSIDERACIONES ETICAS:**

El protocolo se apegará en todo momento a las declaraciones de Helsinki más recientes y a la buena práctica clínica.

Para realizar el presente estudio se tomarán en cuenta las consideraciones éticas que se contemplan en el reglamento de la ley general de salud en materia de investigación, secretaría de salud (1987), específicamente los siguientes apartados:

Art.13: se considerará el respeto a la dignidad humana; se protegerá su privacidad al momento de la recolección de datos.

Capítulo I Art.17, frac. I: se considera una investigación sin riesgo ya que no se realiza intervención o modificación intencionada a las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participen en el estudio.

## **11.- DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:**

De la consulta externa de Reumatología se obtuvieron al total de pacientes con diagnóstico de Espondilitis Anquilosante y que fueran mayores de 18 años, además deben de encontrarse en tratamiento con anti TNF alfa por lo menos un mes.

Se analizaron los expedientes tanto clínico como electrónico con el fin de recabar la información de las notas médicas, en las cuales se hace constatar, como parte del seguimiento de los pacientes con enfermedades reumatológicas y uso de tratamiento biológico, si existieron antecedentes de infecciones que se dividieron en 4 grupos diferentes: infecciones respiratorias altas, infecciones urinarias, infecciones gastrointestinales y finalmente infecciones de tejidos blandos.

Como parte de la selección de los pacientes se descartó y eliminó a aquellos que no presentaran buen apego al tratamiento y además se eliminó a los pacientes con comorbilidades que como parte de esas comorbilidades tuvieran mayor riesgo de infecciones.

De los pacientes seleccionados, se obtuvieron del expediente los antecedentes de infecciones, además de anotar el tipo de infección se registró si existió o no algún paciente con Tuberculosis asociada a uso de anti TNF alfa además de si se presentaron infecciones serias. Después de obtener el registro de las infecciones, se realizaron también registros y comparaciones para determinar si existió o no asociación entre el tipo de anti TNF alfa y el tipo de infección.

Así mismo se registró el uso previo de fármaco anti-reumático modificador de la enfermedad y el tipo de FARME para con ello analizar cuál fue el FARME que se utilizó con mayor frecuencia.

## 12.- RESULTADOS:

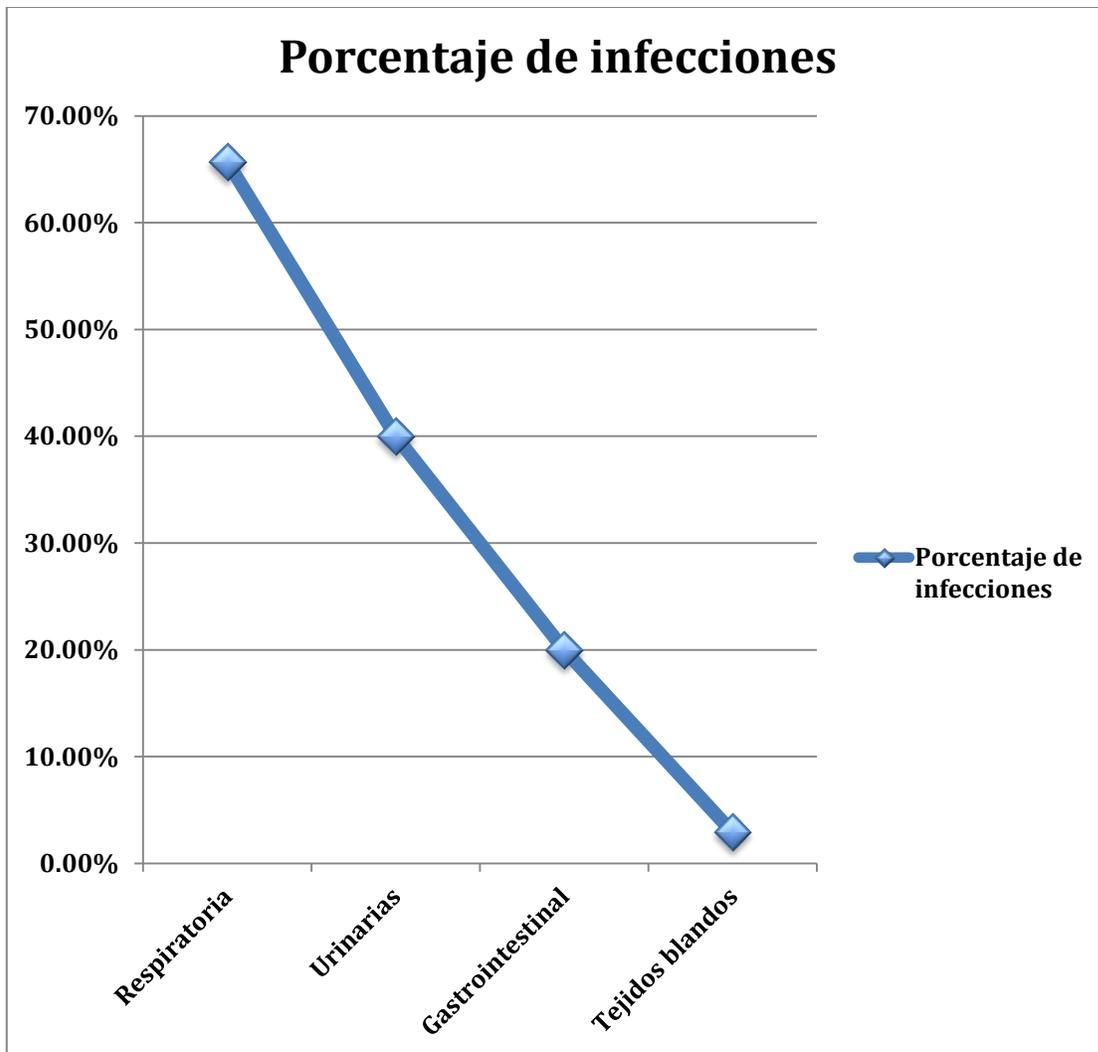
Se obtuvieron un total de 35 pacientes, de los cuales 23 son del sexo masculinos (65.7%) y 12 del sexo femenino (34.3%), con edad media de  $46 \pm 13$  años.

El tiempo de uso de terapia biológica fue de 1 a 9 años, aunque la mayoría de los pacientes habían utilizado el tratamiento anti TNF alfa por 4 o 5 años, 20% respectivamente, para un total de 40% por ambos grupos de pacientes.

En relación con las infecciones, se observó que los procesos infecciosos respiratorios son los que con mayor frecuencia se presentaron con un total de 65.7% de todos los procesos infecciosos registrados, en segundo lugar las infecciones urinarias con un 40%, seguidas de infecciones gastrointestinales en un 20% y finalmente las infecciones de tejidos blandos en un 2.9%, no se registraron infecciones serias, comprendidas aquellas en las cuales está en peligro la vida del paciente y que requirieran tratamiento endovenoso u hospitalización como parte de su tratamiento. Así mismo no se registraron infecciones por oportunistas ni por tuberculosis. No se encontró asociación entre el tipo de infección y su frecuencia con alguno de los anti TNF alfa en particular.

En relación con el uso de la terapia biológica se encontró que la mayoría de los pacientes requirieron cambios de entre los anti TNF alfa en el transcurso del tratamiento, la distribución del uso de los anti TNF alfa actual entre los 35 pacientes está de la siguiente manera: adalimumab (43%), etanercept (20%) o infliximab (37%), sin embargo esta distribución fue diferente al inicio del tratamiento, pues el 80% de los pacientes se encontraban con infliximab como terapia anti TNF alfa de inicio, seguidos de adalimumab con un 14.3% y finalmente etanercept con un 5.7%, por lo que un total de 48.6% de los pacientes requirieron cambio de la terapia anti TNF alfa en el transcurso del tratamiento mientras que el 51.4% no requirieron cambios de anti TNF y permanecen con el mismo tratamiento biológico que al inicio. En relación con el antecedente de FARME no biológico previo al uso de la terapia biológica se encontró que la mayoría de los pacientes tenía antecedentes de uso concomitante de metotrexato y sulfasalazina con un 42.85%, seguidos de aquellos que no tuvieron

antecedentes de uso de FARME no biológico previo a la terapia biológica con un 25.71%, un 17.14% utilizaron sulfasalazina como monoterapia y un 14.28% utilizaron metotrexato como monoterapia previo al uso de anti TNF alfa.



**Gráfico 1: Porcentaje de infecciones en pacientes usuarios de anti-TNF alfa y espondilitis anquilosante.**

<b>Número de Pacientes</b>	<b>35 pacientes</b>	
<b>Género</b>	<b>Masculino 23(65.7%)</b>	<b>Femenino 12 (34.3%)</b>
<b>Promedio de edad de los pacientes (años)</b>	<b>46 (23 a 72 años)</b>	
<b>Tiempo de Evolución de la EA (años)</b>	<b>15 (2 a 42 años)</b>	
<b>FARME previo</b>		
<b>Metotrexato/Sulfasalazina</b>	<b>15(42.85%)</b>	
<b>No FARME</b>	<b>9(25.71%)</b>	
<b>Sulfasalazina</b>	<b>6(17.14%)</b>	
<b>Metotrexato</b>	<b>5(14.28%)</b>	
<b>Biológico empleado al inicio y actual:</b>		
<b>Infliximab</b>	<b>80%</b>	<b>37%</b>
<b>Etanercept</b>	<b>5.7%</b>	<b>20%</b>
<b>Adalimumab</b>	<b>14.3%</b>	<b>43%</b>
<b>Tiempo de tratamiento con Biológico (media en años)</b>	<b>4.6</b>	

**Tabla 1: Características demográficas del grupo de pacientes.**

Tiempo de uso de biológico (años)	%	Número de pac.
4	20	7
5	20	7
3	14.3	5
2	11.4	4
8	11.4	4
6	8.6	3
1	5.7	2
7	5.7	2
9	2.9	1

**Tabla 2: Tiempo en años de uso de terapia anti TNF alfa en pacientes con espondilitis anquilosante.**

<b>Perdida de Eficacia</b>	<b>12(34.3%)</b>
<b>Efecto adverso</b>	<b>1(2.9%)</b>
<b>Desabasto</b>	<b>4(11.4%)</b>
<b>Total:</b>	<b>48.6%</b>

**Tabla 3: Motivos de cambios de terapia anti-TNFalfa.**

<b>Biológico</b>	<b>Inicio % (# pac.)</b>	<b>Actual % (# pac.)</b>
<b>Adalimumab</b>	<b>14.3 (5)</b>	<b>43 (15)</b>
<b>Etanercept</b>	<b>5.7 (2)</b>	<b>20 (7)</b>
<b>Infliximab</b>	<b>80 (28)</b>	<b>37 (13)</b>

**Tabla 5: Porcentaje de pacientes con el biológico de inicio y cambio al tipo de terapia biológica actual.**

### 13.- DISCUSION:

- Se determinó la frecuencia de infecciones de los pacientes con espondilitis anquilosante en tratamiento con anti TNF alfa del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.
- Las infecciones más frecuentes fueron del aparato respiratorio alto con un 65.7%, en segundo lugar las infecciones urinarias con un 40%.
- El órgano principalmente afectado fue el aparato respiratorio superior, aunque no se identificó en la totalidad de los casos si la infección era predominio en senos paranasales, en rinofaringe o en faringe.
- Casi en su totalidad fueron infecciones no graves, no se requirió la hospitalización o la administración parenteral del tratamiento antibiótico para los pacientes.
- No se encontró una asociación entre el tipo de infección o la frecuencia de la misma con algún anti TNF alfa en particular.
- No se presentaron infecciones por oportunistas o por tuberculosis.

#### 14.- CONCLUSIONES:

- En el presente estudio se confirmó que las infecciones en pacientes con espondilitis anquilosante y uso de terapia biológica anti TNF alfa tienen la misma frecuencia que la reportada en la literatura.
- Se demostró que además de la frecuencia, el tipo de infección y el órgano afectado de manera predominantemente es similar a lo reportado en la literatura, sin embargo no se estableció de manera clara cuál era el sitio específicamente afectado.
- Se demostró que las infecciones en pacientes con espondilitis anquilosante y uso de terapia biológica son menos serias que lo reportado en pacientes con artritis reumatoide y uso de terapia biológica y que va en relación a lo publicado así mismo en la literatura.
- No se presentaron infecciones por microorganismos oportunistas o por tuberculosis, creemos que esto tiene una relación importante con el tipo de estudio previo o tamizaje en los pacientes de nuestra consulta externa antes de iniciar este tipo de terapia biológica.
- No demostramos la existencia de una asociación entre el tipo de terapia anti TNF alfa y el tipo y frecuencia de infecciones en nuestros pacientes.
- Se encontró de manera notoria que un gran porcentaje de los pacientes en terapia anti TNF alfa requirieron cambios entre los diferentes tipos de anti TNF y que el principal motivo de cambio en el tratamiento anti TNF alfa fue la pérdida de eficacia del tratamiento, un hecho que en algunos estudio ya se ha comentado, sin embargo no se determinó el promedio de tiempo en el cual se presentó esta pérdida de eficacia de la terapia biológica. Además el

porcentaje de cambio entre las diferentes modalidades terapéuticas es mayor que la reportada en la literatura.

- Se determinó la frecuencia de FARME no biológico previa al uso de tratamiento anti TNF alfa y se encontró que la mayoría de los pacientes utilizaron terapia combinada entre metotrexato y sulfasalazina, pero que además un porcentaje importante en el orden del 25.71% no utilizó ningún FARME no biológico previo al uso de anti TNF alfa, esto también implica lo que se comenta en las guías del tratamiento en las cuales la primera línea de tratamiento son los anti-inflamatorios no esteroideos y que solamente en caso de actividad persistente y después de dosis adecuadas de los AINE se establezca la terapia anti TNF alfa, se ha encontrado que los pacientes mexicanos tienen más manifestaciones en las

articulaciones periféricas y por lo tanto un mayor número de éstos requieran tratamiento con metotrexato o sulfasalazina. Además independientemente del antecedente de uso de FARME previo, no se evidenció una relación directa entre la frecuencia y el tipo de infecciones y el uso previo de FARME no biológico.

- La mayoría de los pacientes no hay antecedentes de uso de esteroides como parte del tratamiento, lo cual puede incidir en la frecuencia y severidad de las infecciones, que como sabemos uno de los factores más importantes para el desarrollo de complicaciones como el de los procesos infecciosos es el antecedente de uso de esteroides sistémicos.
- Es evidente algunas de las limitantes del presente estudio, como el ser un estudio retrospectivo, en el cual los datos y antecedentes de procesos infecciosos se obtuvieron de los expedientes clínicos y electrónico, con lo cual pudiera existir un sesgo. También es importante subrayar que no se reportaron en las notas de la mayoría de los pacientes si se solicitaron o no cultivos y el resultado del mismo, lo cual puede ser por falta de seguimiento adecuado de los procesos infecciosos o del seguimiento de las indicaciones de los pacientes.

- El objetivo del presente estudio fue determinar la frecuencia de las infecciones en los pacientes con espondilitis anquilosante en tratamiento con anti TNF alfa, lo cual se logró y se encontraron resultados similares a los de otros estudios, determinamos además la importancia de continuar con el tamizaje previo al uso de terapia biológica en busca de tuberculosis, hepatitis virales crónicas, con lo que el riesgo de procesos infecciosos es menor y esto resulta en beneficio del paciente, además de disminuir costos y uso de recursos. Es importante señalar que además el uso juicioso de los esteroides además de ayudar a controlar la sintomatología del paciente nos permite disminuir el riesgo de procesos infecciosos.

## 15.- BIBLIOGRAFÍA:

- 1.- Ann Rheum Dis 2007;66:(1072–1077)
  
- 2.- Fellman J. Correct and incorrect paths in the history of ankylosing spondylitis. Schweiz Rundsch Med Prax 1991; 80:576–9.
  
- 3.- Ruffer MA. Studies of the paleopathophysiology of Egypt. Chicago University of Chicago Press; 1921.
  
- 4.- Colombo MR. De Re Anatomica Venice, 1559.
  
- 5.- Connor B. Lettre écrite à Monsieur le chevalier Guillaume de Waldegrave, premier medicin de sa Majeste Britannie. Paris, 1693:17.
  
- 6.- Connor B. Dissertationes medico-physicae. Sheldonian Theatre, Oxford, 1695:206. (NY Acad Med and Royal Soc.)
  
- 7.- Connor B. An extract from a letter to Sir Charles Walgrave, published in French at Paris: Giving an account of a extraordinary humane skeleton, whose vertebrae of the back, the ribs and several bones down to the sacrum, were firmly united into one solid bone, without jointing or cartilage. Philos Trans 1695; 19:21–7.
  
- 8.- Burgos-Vargas R, Abud-Mendoza C, Díaz-Jouanen, et. al. Fundamentos para el Tratamiento de la Spondilitis Anquilosante y su efecto en la Reumatología Mexicana. Gac. Med. (México).

9- Casasola-Vargas Julio C, Flores-Alvarado Diana E, Huerta-Sil Gabriela, Espinoza Villalpando Jesús, Bernard-Medina Ana G, Rodríguez-Amado Jacqueline, Martínez-Bonilla, Gloria, Burgos-Vargas Rubén, Registro Iberoamericano de Espondiloartritis (RESPONDIA): México. Reumatología Clínica 2008; 4: 56-62. Vol. 4.

10.- Ann Rheum Dis 2002; 61(Suppl III): iii8–iii18.

11.- Baraliakos X. Biologic Therapies for Spondyloarthritis: What is New? Curr. Rheumatol. Rep. (2012) 14:42247.

12.- Braun J. et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann. Rheum. Dis. 2011; 70(6) 896-904.

13.- Braun J. et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomized controlled multicenter trial. Lancet. 2002; 359(9313): 1187-93.

14.- Baraliakos X. et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor alpha receptor fusion protein etanercept. Arthritis Rheum. 2005; 52(4): 1216-23.

15.- Kroon F. et al. Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. Ann. Rheum. Dis. 2012; 71: 1623-1629.

16.- Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum. 2005; 52: 582-591.

17.- Calin A, Dijkmans BAC, Emery P, Hakala M, Kalden J, Leirisalo-Repo M, et al. Outcomes of a multicentre randomized clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2004;63:1594–600.

18.- Burgos-Vargas R, Abud-Mendoza C, Díaz-Jouanen, et. al. Fundamentos para el Tratamiento de la Espondilitis Anquilosante y su efecto en la Reumatología Mexicana. Gac. Med. (México).

19- Casasola-Vargas Julio C, Flores-Alvarado Diana E, Huerta-Sil Gabriela, Espinoza Villalpando Jesús, Bernard-Medina Ana G, Rodríguez-Amado Jacqueline, Martínez-Bonilla, Gloria, Burgos-Vargas Rubén, Registro Iberoamericano de Espondiloartritis (RESPONDIA): México. Reumatología Clínica 2008; 4: 56-62. Vol. 4.

20.- D. Pereira, M. Pinheiro, P. Silva, G. Teodoro, F. Brighenti, C. Koga-Ito, Influence of TNF alpha blockers on the oral prevalence of opportunistic microorganism in ankylosing spondylitis patients, Clinical and Experimental Rheumatology 2012 Sep-Oct; 30(5):679-85.

21.- Ryu HH, Lee EY, Shin K, Choi IA, Lee YJ, Yoo B, Park MC, Park YB, Bae SC, Yoo WH, Kim SI, Lee EB, Song YW, Clin Rheumatol. 2012;31(6):931-6.

22.- García González E, Guidelli GM, Bardelli M, Maggio R, Mucocutaneous leishmaniasis in a patient treated with anti-TNF alpha therapy. Rheumatology Oxford, 2012. Aug;51(8):1517-8.

23.- V.F. Azevedo, E. Paiva, T. Tosin, A. Ferreira, A.M. Ferreira, M. Fernandes, Splenic tuberculosis in a patient with ankylosing spondylitis treated with adalimumab, Reumatismo 2011, Nov 9;63(3):171-4.

24.- Christiane Aguiar Nobre, Maria Roseli Monteiro Callado, Jose Rubens Costa Lima, Kirla Wagner Poti Gomes, Germana Vasconcelos Mesquita Martiniano, Walber Pinto Vieira, Tuberculosis infection in Rheumatic patients with infliximab therapy: experience with 157 patients. Rheumatology International September 2012, Volume 32, Issue 9, pp 2769-2775.

25.- V.F. Azevedo, C.F. Pietrovski, M. de Almeida Santos Jr, Acute toxoplasmosis infection in a patient with ankylosing spondylitis treated with adalimumab: a case report. *Reumatismo* 2010, Oct-Dec;62(4):283-5.

26.- Wissmann G, Morilla R, Martin Garrido I, Friaza V, Respaldiza N, Povedano J, Praena-Fernández JM, Montes-Cano MA, Medrano FJ, Goldani LZ, de la Horra C, Varela JM, Calderon EJ, Pneumocystis jirovecii colonization in patients treated with infliximab, *Eur J Clin Invest.* 2011 Mar;41(3):343-8.

27.- Lee EJ, Song R, Park JN, Lee YA, Son JS, Hong SJ, Yang HI, Lee SH, Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis in a patient treated with tumor necrosis factor-alpha inhibitor, *Int J Rheum Dis* 2010, Aug;13(3):e16-9.

28.- Jung-Hwan Son, Sang-Wong Cha, Anti TNF-alpha therapy for ankylosing spondylitis, *Clinics in orthopedic surgery* 2010;2:28-33.

29.- Montilla Salas Juan, Muñoz Gomáriz Elisa, Collantes Eduardo, Meta-Analysis of efficacy of Anti-TNF-Alpha Therapy in Ankylosing Spondylitis Patients, *Reumatol. Clin.*, 2007;3(5):20412.