



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PETRÓLEOS MEXICANOS
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA
ESPECIALIDAD

Comparación de la frecuencia de infecciones en pacientes con Artritis Reumatoide tratados con terapia biológica o con FARME sintético en el Hospital Central Sur de PEMEX.

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A:

DRA. LAURA ADRIANA TRIPP AGUILAR

TUTOR DE TESIS:

DR. CÉSAR ALEJANDRO ARCE SALINAS

ASESOR DE TESIS:

DR. FELIPE RODRIGUEZ GARCÍA

CIUDAD DE MÉXICO 2018



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.



DRA. ANA ELENA LIMÓN ROJAS

Directora



DR. JAVIER LUNA MARTÍNEZ

Subdirector

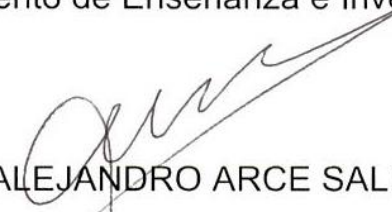
C.P. ANA VIRGINIA ESTRADA PEREZ

Subdirectora administrativa



DR. JESÚS REYNA FIGUEROA

Jefe de Departamento de Enseñanza e Investigación



DR. CÉSAR ALEJANDRO ARCE SALINAS

Jefe del Servicio y Profesor Titular del Curso

Tutor de Tesis



DR. FELIPE RODRÍGUEZ GARCÍA

Asesor de Tesis

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	2
Artritis reumatoide e infecciones.....	3
FARME e infecciones.....	4
Terapias biológicas e infecciones.....	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
JUSTIFICACIÓN.....	10
OBJETIVO.....	10
HIPÓTESIS.....	11
Hipótesis nula.....	11
Hipótesis alternativa.....	11
DISEÑO.....	11
MATERIALES Y MÉTODO.....	11
Población de estudio	11
Tamaño de la muestra.....	12
Criterios de inclusión.....	12
Criterios de exclusión.....	12
Criterios de eliminación	13
PROCEDIMIENTOS.....	13
DEFINICIÓN OPERATIVA DE VARIABLES.	14
ANÁLISIS.....	17
RESULTADOS.....	17
DISCUSIÓN.....	23
CONCLUSIONES.....	26
ANEXOS.....	28
REFERENCIAS.....	31

INTRODUCCIÓN

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica y autoinmune caracterizada por inflamación crónica de las articulaciones, la cual causa destrucción articular, deformidad y limitación funcional. (1,2). Constituye un problema de salud pública a nivel mundial, debido a su alta prevalencia, impacto económico y limitación funcional. (3) Según un estudio mexicano realizado en 2011, la prevalencia de AR es de 1.6%, con una media de edad de inicio de 42 años (4). Su impacto económico secundario a la discapacidad laboral y productiva se estimó en 2008, en un costo total anual por paciente de \$1,724.2 dólares americanos, con un gasto del bolsillo por paciente de \$610 dólares americanos, y al ser comparada con gota o espondilitis anquilosante, fue la enfermedad que implicó el mayor gasto. (5)

El diagnóstico y tratamiento oportuno lleva a la disminución de la discapacidad y mejoría en la calidad de vida. (6) La meta del tratamiento en AR debe estar dirigido a controlar la actividad clínica, disminuir el daño articular, prevenir la limitación funcional y mejorar la calidad de vida de los pacientes. (7) En los últimos años, se ha modificado la estrategia terapéutica, enfocándose a dos aspectos principales: el inicio precoz de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), y fijar objetivos terapéuticos concretos, como la disminución de la actividad medida en escalas, hasta alcanzar la remisión. (8) Los fármacos modificadores de la enfermedad pueden ser FARME sintéticos (metotrexato (MTX), leflunomida (LFM), sulfasalazina (SSZ), cloroquina (CLQ) e hidroxiclороquina (HCQ) y las terapias biológicas. El término biológico se empleará en este documento, para referirse a los anticuerpos monoclonales. Estos agentes

revolucionaron el tratamiento de la AR ya que actúan sobre blancos específicos de la cascada inflamatoria, inhibiéndolos. Como consecuencia de esto, inducen un estado de inmunosupresión. Actualmente existen los anticuerpos inhibidores del TNF-alfa (anti-TNF- α): infliximab, adalimumab, etanercept, golimumab y certolizumab pegol; rituximab, un anticuerpo anti CD20+, abatacept, inhibidor la co-estimulación de células T, tocilizumab inhibidor de receptor de IL-6 y, finalmente, tofacitinib, un inhibidor de la cinasa Janus (JAK), este último sintético, no biológico, aunque con un blanco terapéutico específico. (9,10)

Artritis Reumatoide e infecciones

La morbilidad y mortalidad en pacientes con AR es mayor si la comparamos con el resto de la población sana, siendo una de las principales causas las infecciones. (11,12) Desde hace tiempo, se sabe que los pacientes con AR tienen una mayor predisposición a infecciones, (13) aunque los mecanismos por los cuales aumenta tal predisposición en los pacientes no se conocen con exactitud, algunas de las propuestas son una capacidad disminuida para crear nuevos linfocitos T, un menor repertorio de linfocitos T CD4+ de memoria (comparado con personas sanas), incluso desde la diferenciación inicial de los linfocitos; además de una disminución en la población de éstos con el tiempo. (14) También se han identificado una disminución en la función y número de células NK. (15,16)

En un estudio publicado por Doran en 2002, se comparó el riesgo de infección de una cohorte de pacientes con diagnóstico reciente de AR y una cohorte de personas sanas con una media de seguimiento de 12.7 años; concluyeron que los pacientes con AR tenían un riesgo acumulado de 1.7 (IC95% 1.42-2.03) para

infecciones, 1.83 (IC95% 1.52-2.21) para infecciones que requirieron hospitalizaciones y 1.45 (IC95% 1.29-1.9) para cualquier infección, comparado con los controles, incluso después de ajustar factores como diabetes, leucopenia, uso de glucocorticoides. (17) Se considera como infección grave a aquella que requiere antibióticos vía intravenosa, hospitalización o que es causa de muerte. (11,18)

FARME e infecciones

Los FARME sintéticos puede representar un efecto aditivo al riesgo de infecciones en los pacientes con AR, aunque únicamente pocos estudios han dilucidado este papel. (19) El MTX es el FARME convencional más empleado; el riesgo de infección que se ha reportado en estudios retrospectivos con el uso de este medicamento va del 0 a 16%, particularmente para infecciones urinarias y pulmonares. (11,20) Un estudio realizado por Wolfe, cuyo objetivo era determinar la tasa de hospitalización y factores predictores de neumonía en pacientes con AR tratados con prednisona, FARME o terapia biológica, no demostró un aumento en el riesgo de neumonía; por el contrario, el estudio de Bernatsky mostró un riesgo relativo para desarrollo de neumonía de 1.2. En este último estudio, que fue de casos y controles con 23,733 pacientes, realizado previo a la introducción de terapia biológica, se encontró que el FARME con mayor riesgo para presentar infecciones severas fue ciclofosfamida (RR: 3.26, IC95%: 2.28–4.67) y la azatioprina, con un riesgo moderado. (RR: 1.52, IC95%: 1.18–1.97). (18,21) La LFM no mostró aumento del riesgo de infecciones en ensayos clínicos controlados contra placebo o MTX, (22) aunque en estudios posteriores se confirmó que es un factor de riesgo independiente de hospitalización por neumonía, (HR = 1.2; IC95% 1.0-1.5) e

infecciones graves, aunque aún con menor riesgo comparado con MTX y esteroide. (21,23) En cuanto a la SSZ, se ha asociado a un ligero aumento en la incidencia de artritis infecciosa (RR ajustado 1.74; IC95% 1.04–2.91, $p = 0.03$); (24) mientras que los antimaláricos, CLQ e HCQ no se han asociado con aumento del riesgo de infecciones. (11)

Terapias Biológicas e infecciones

Con el aumento en el uso de las terapias biológicas, crece la pregunta si estos medicamentos aumentan en número de infecciones en los pacientes. Uno de los problemas principales para establecer la causalidad entre las terapias biológicas y las infecciones es el hecho de que la misma enfermedad, particularmente en sus formas más agresivas, requiere de estos medicamentos, lo que puede predisponer por si sola a infecciones en los pacientes con AR. (25) Aunque se ha observado una mayor proporción de infecciones asociada a terapia biológica, este puede ser parcialmente explicado por el aumento en la gravedad de la enfermedad o del uso de esteroides. (10)

Los anti-TNF α son un grupo de anticuerpos o proteínas de fusión que inhiben la citocina pro inflamatoria liberada por macrófagos activados, linfocitos T, y otras células del sistema inmune. (26) Activa directamente a los macrófagos para la formación de granulomas y la fagocitosis de múltiples microorganismos, entre ellos a las micobacterias. El TNF inhibe en control del crecimiento intracelular de las micobacterias dentro de los macrófagos, mantiene la integridad de los granulomas y previene su necrosis. (27,28) Los riesgos de reactivación de tuberculosis parecen ser muy similares entre los medicamentos con este mecanismo de acción, ya sean

anticuerpos quiméricos como infliximab, proteínas de fusión como etanercept, anticuerpos humanos como adalimumab y golimumab o fragmentos de anticuerpos pegilados, como el certolizumab. (9, 10,13)

El primer ensayo clínico de infliximab, no mostró ninguna diferencia en la proporción de pacientes que desarrollaron una infección grave comparada con los pacientes que recibieron placebo, con un seguimiento a 30 semanas. (29) Posteriormente, en 2006, Bongartz realizó un metanálisis de 9 ensayos clínicos donde se incluyeron ensayos con infliximab y adalimumab, usados por un mínimo de 12 semanas para el tratamiento de la AR; los datos obtenidos fueron una mayor frecuencia de neoplasias e infecciones graves. El resultado que se obtuvo para el riesgo de infecciones graves fue el doble, comparado con los pacientes con placebo, razón de momios 2.0 (IC95%, 1.3-3.1), con un número necesario a dañar de 59 (IC95% 39-125). (30) Estos resultados concuerdan con el registro alemán RABBIT, que en un análisis de 2005 de una cohorte con seguimiento a dos años para evaluar infecciones en pacientes tratados con etanercept o infliximab, mostró un RR de 2.31 (IC95% 1.4-3.9) y 3.01 (1.8-5.1), para ambas drogas, respectivamente. (31) Después una meta-regresión, (en el Registro BSRBR) no encontraron aumento en el riesgo de infecciones graves en pacientes tratados con anti-TNF α comparado con FARME sintético, con un IRR de 1.03 (IC95% 0.68-1.57). (32) En 2011, Thompson et al, en un metaanálisis que incluyó 6 ensayos clínicos, y que buscaba evaluar el riesgo de infección y malignidad en pacientes con anti-TNF α sin uso previo de FARME sintético o MTX, reportó una razón de momios para infecciones graves de 1.28 (IC95% 0.82-2.00). (33) En el registro ARTIS, una cohorte sueca, donde se analizaron 444,496 pacientes, el riesgo de infección asociado a anti-TNF α fue de

1.43 (IC95% 1.18-1.73) durante el primer año de tratamiento, 1.15 (IC95% 0.88-1.51) al segundo año de tratamiento, y 0.82 (IC95% 0.62-1.08) después de dos años de tratamiento, concluyendo un aumento leve a moderado en el riesgo de hospitalizaciones por infección, siendo mayor en el primer año de tratamiento, el cual disminuye con el tiempo. (34) Estas diferencias entre los estudios, se deben a las diferencias entre las cohortes, y a las múltiples variables de confusión.

En cuanto a la diferencia en el riesgo de infección entre los diferentes anti-TNF α , de igual manera la evidencia es contradictoria, ya que en algunos registros no existe diferencia en el riesgo de infección entre infliximab, adalimumab o etanercept; (32,34) sin embargo, en estudios posteriores, como el registro GISEA, se encontró un aumento en el riesgo de infección con infliximab, comparado con etanercept o adalimumab. (35–37)

Otro de los anticuerpos monoclonales es tocilizumab, un anticuerpo humanizado, que bloquea el receptor de IL-6. Este receptor se expresa en hepatocitos, neutrófilos, monocito/macrófagos. La IL-6 tiene un papel central en la modulación transcripcional de los reactantes de fase aguda hepáticos, además de estar involucrada en la diferenciación y crecimiento de linfocitos T, B, neuronas, osteoblastos y células endoteliales. (9,38) En cuanto al riesgo de infecciones, un metaanálisis publicado en 2010, donde se analizaron seis ensayos clínicos, no encontró diferencia en la probabilidad de infecciones graves a dosis de 4 mg/Kg comparada con el grupo control, con una razón de momios de 0.83 (IC95% 0.28-2.5), aunque en dosis de 8/mg/Kg, en combinación con MTX, alcanzó diferencia significativa con una razón de momios de 1.3 (IC95% 1.07-1.58). (39)

En cuanto a rituximab, empleado para tratamiento de AR desde 2006 a dosis de 300 a 500 mg/m² por dosis, (40) en 2012 van Vollenhoven realizó una reevaluación de su seguridad en AR, en 3,194 pacientes que habían recibido hasta 17 cursos a lo largo de 9.5 años; comparado contra placebo+MTX, la incidencia de infecciones graves fue de 3.9 por 100 pacientes/año, comparado con 3.26 por 100 pacientes/año para el FARME sintético, lo cual demostró una adecuada seguridad para el tratamiento de AR. (41) Esto concuerda con un metaanálisis realizado previamente donde tampoco mostró un aumento significativo en el riesgo de infección. (42)

Finalmente, la revisión sistemática y metaanálisis más reciente, donde se realizó una regresión bayesiana de 106 ensayos clínicos, incluyó pacientes con AR que recibieron biológicos, comparada con FARME sintético, reportó un aumento en el riesgo de infecciones graves con dosis estándar de biológicos, una razón de momios de 1.31 (IC95% 1.09-1.58), con altas dosis, de 1.9 (1.5-2.39), no así con bajas dosis (0.93, IC9% 0.65-1.33). (40, 43,44) Sin embargo, se deben considerar las amplias diferencias de los ensayos clínicos incluidos en este metaanálisis, y los riesgos relativos de cada biológico.

En el estudio de Doran, de una cohorte prospectiva de 609 pacientes, con una media de seguimiento de 12.7 años, concluyeron que factores como la edad, manifestaciones extra-articulares y la presencia de comorbilidades (enfermedad pulmonar intersticial, alcoholismo y diabetes) fueron los factores predictores más fuertemente relacionados con infección ($p < 0.004$) y el uso de FARME no se asoció con un aumento en el riesgo de infección, en el análisis multivariado. (45)

Como se ha mencionado, para los anti-TNF α , hay registros de ensayos clínicos controlados y estudios observacionales que muestran un riesgo absoluto mayor de infecciones, principalmente en los primeros 6 a 12 meses del inicio de la terapia, aunque esto no se ha identificado en todos los estudios. Sin embargo, en el seguimiento fuera de los ensayos clínicos, parece mostrar riesgos diferentes. En cuanto a biológicos con otros mecanismos de acción (tocilizumab, rituximab) no hay ensayos clínicos con seguimiento a largo plazo y la evidencia aún es escasa. (13) El registro CORRONA, en 2009, cuyo objetivo era evaluar la incidencia de infecciones en pacientes tratados con MTX y/o anti-TNF α , encontró un RR de 1.30 (IC95% 1.12-1.5) para MTX y 1.52 (IC95% 1.3-1.78) para anti-TNF α , es decir, un aumento en el riesgo de infecciones. (46) El registro BSRBR comparó el riesgo de infección entre anti-TNF α y FARME reportando una incidencia de infección de 42/1,000 pacientes/año y 32/1,000 pacientes/año, con un HR de 1.2 (IC95% 1.1-1.5), comparado con los FARME sintéticos. (47) La heterogeneidad de los estudios, y de las variables confusoras repercuten en la variabilidad tan amplia de los riesgos encontrados de infección y en la incidencia de infecciones graves.

En este estudio, a diferencia de los mencionados, se trata de pacientes de la vida real, con la selección usual de reumatólogos clínicos y tanto la observación y el seguimiento fue posible gracias al sistema de expediente electrónico con el que cuenta la institución. El único antecedente a este respecto en nuestra población es el registro BIOBADAMEX, un registro ambispectivo de 2,047 pacientes con diversas enfermedades reumáticas en tratamiento con agentes biológicos en el que se reportó cualquier tipo de evento adverso. (48) El estudio presenta algunos sesgos y

problemas de diseño, además de incluir otras enfermedades reumáticas y no incluir agentes biológicos nuevos como tocilizumab o certolizumab pegol.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es incidencia de infecciones graves y no graves al comparar pacientes del HCSAE de PEMEX, que reciben terapia biológica, comparado con usuarios que reciben FARME sintético y que padezcan AR?

JUSTIFICACIÓN

Aunque actualmente hay información de varios metaanálisis y de ensayos clínicos controlados que evalúan la eficacia de la terapia biológica, aunque estos son de corta duración, con criterios estrictos de inclusión que excluyen pacientes con comorbilidades que, por tanto, tienen un menor riesgo de infecciones graves. Este estudio permitirá obtener datos con un mayor tiempo de evolución de la enfermedad y de pacientes no seleccionados, lo que aumenta la probabilidad de observar infecciones y mejorar el panorama de seguridad de la terapia biológica y los FARME sintéticos. Adicionalmente, podremos evaluar medicamentos en los que no se ha valorado el riesgo como tocilizumab, certolizumab pegol o rituximab.

OBJETIVO

Conocer la incidencia de infecciones graves y no graves en pacientes con AR que se encuentren en tratamiento con etanercept, rituximab, infliximab, tocilizumab, adalimumab y certolizumab pegol o FARME sintéticos, en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad.

HIPÓTESIS

Hipótesis nula

El riesgo de infecciones graves es 10% mayor en pacientes con AR durante el tratamiento con terapia biológica durante el primer año de uso y disminuye a 5% en los años subsecuentes.

Hipótesis alternativa

El riesgo de infecciones graves no es mayor en pacientes con AR tratados con terapia biológica en ningún momento desde el inicio del tratamiento con estos fármacos.

DISEÑO

Con relación a la intervención de los investigadores: OBSERVACIONAL.

Con relación a la cronología de las mediciones: LONGITUDINAL.

Con relación a la dirección temporal: RETROSPECTIVO

Por la inclusión de dos grupos de comparación: ANALÍTICO, COMPARATIVO

MATERIALES Y MÉTODO

Población de estudio:

Pacientes derechohabientes de petróleos mexicanos tratados en la consulta externa de Reumatología del Hospital Central Sur de Alta Especialidad, que tenga diagnóstico de AR de acuerdo con los criterios de la ARA (ACR) de 1987 o los criterios ACR/EULAR de 2010 .

Tamaño de la muestra:

El tamaño de muestra será a conveniencia, pues sólo se podrán incluir los pacientes que cumplan los criterios de selección señalados abajo, de una población de aproximadamente 500 sujetos. Sin embargo, considerando un alfa de 0.05, una beta de 0.8 y una diferencia entre las proporciones de 10% de la incidencia de infecciones graves entre un grupo y otro se calcula mediante la siguiente fórmula

$$n = \frac{\left[Z_{\alpha} * \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta} * \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)}$$

requerir de 200 sujetos, 100 con terapia biológica y 100 con FARME sintético, considerando un 10% de pérdidas se aumenta a 220.

Los pacientes serán seleccionados de forma secuencial conforme a los siguientes criterios:

Criterios de Inclusión

- Pacientes mayores de 18 años
- Diagnóstico de AR realizado por un Reumatólogo conforme a los criterios de la ARA (ACR) 1997 o de ACR/EULAR 2010.
- Que tenga un seguimiento de más de 3 años a partir de la primera dosis de FARME sintético o de un agente biológico.

Criterios de exclusión

- Pacientes con terapia biológica con otro diagnóstico que no fuera AR.
- Pacientes con síndromes de sobreposición.
- Aquellos con diabetes mellitus descontrolada crónicamente, más de una determinación de HbA1c de 9%.

- Que padezcan cáncer o reciban tratamiento quimioterápico o inmunosupresor.
- Con alguna enfermedad infecciosa activa al inicio del tratamiento: VIH, hepatitis B o C, enfermedades granulomatosas.
- Pacientes que hayan recibido menos de tres dosis de biológico.
- Con enfermedades que condicionen inmunosupresión.
- Que tengan alguna secuela anatómica que los predisponga a infecciones crónicas, quistes renales, bronquiectasias, etc.

Criterios de eliminación

- Información incompleta en el expediente electrónico.
- Con inicio de la enfermedad antes de los 16 años.

PROCEDIMIENTOS

Inicialmente se localizaron los registros de los expedientes de pacientes con AR de acuerdo con la codificación M05, M06 y M13 a cada uno de esos expedientes se revisó que hubiera corroboración del diagnóstico de AR, posteriormente se verificó que cumpliera los criterios de inclusión y no tuviera algunos de exclusión.

Una vez tenidos los registros de los pacientes con AR y agentes biológicos recibidos por un año o más, se buscó entre los pacientes con AR que no hubieran recibido biológico a un paciente de la misma edad ± 5 años, del mismo género y del mismo tiempo de evolución ± 3 años, y se parearon uno a uno.

En cada uno de los expedientes seleccionados se revisó en tramos de cada 6 meses la presencia de infecciones documentadas por el médico y anotadas,

detectadas en cualquier consulta o en visita a Urgencias, así como cada hospitalización, en caso de que haya ocurrido y las causas, se registró si en ésta se presentó alguna infección o si esa fue la causa de hospitalización. Se registraron fallecimientos y sus causas. Se consideraron infecciones graves las que requirieron de antibiótico intravenoso o fueron causa de hospitalización

Definición Operativa de variables.

Descripción de cada variable para todos los diseños (corresponde a la definición y características de ese parámetro para su evaluación)

- **Variables independientes**

Variable	Descripción	Tipo de variable/Escala
Ficha de identificación	Registro otorgado al paciente por los sistemas de salud de Pemex	Variable discreta, cuantitativa
Edad	Años cumplidos por el paciente	Variable discreta, cuantitativa Intervalo en años cumplidos
Género	Grupo al que pertenecen los seres humanos de cada sexo	Variable nominal, cualitativa Hombre (0) Mujer (1)
Peso	Medida de esta propiedad de los cuerpos	Variable cuantitativa, discreta Intervalo en kilogramos
Talla	Altura de un individuo	Variable cuantitativa, discreta Intervalo en centímetros
Índice de masa corporal	Peso/ talla, elevado al cuadrado	Variable cuantitativa, continua Intervalo en kilogramo/ metro cuadrado
Comorbilidades específicas	Se incluyen las enfermedades documentadas en el expediente electrónico que impactan en el estado inmunológico del paciente consideradas para este trabajo: Diabetes Mellitus, Cáncer (cualquier estadio), Enfermedad Renal crónica	Variable cualitativa nominal No (0) Si (1)

	(estadio de KDIGO III, IV, V), Hepatopatía crónica (Child Pugh B o C), Sjögren	
Factor Reumatoide	Autoanticuerpo tipo IgM producido contra la porción Fc de la Ig G	Variable cualitativa nominal Negativo (0) Positivo (1)
Anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado (anti-CCP)	Anticuerpos contra péptidos citrulinados cíclico (49)	Variable cualitativa nominal Negativo (0) Positivo (1)
Tiempo de evolución de la enfermedad	Tiempo en meses desde la primera consulta recibida por Artritis Reumatoide hasta marzo de 2017, o la pérdida del seguimiento	Variable cuantitativa, discreta Intervalo en meses
Afección sistémica	Pacientes con manifestaciones extra articulares, descritas en el sistema electrónico de acuerdo a los criterios de Malmö (50)	Variable cualitativa nominal No (0) Si (1)
Tiempo de inicio de terapia biológica	Tiempo de meses desde la primera consulta recibida por Artritis Reumatoide hasta la primera aplicación de tratamiento biológico	Variable cuantitativa, discreta Intervalo en meses
Tipo de biológico	Biológico usado en el tratamiento del paciente: etanercept, adalimumab, certolizumab, infliximab, rituximab, tocilizumab	Variable cualitativa nominal Etanercept (1) Adalimumab (2) Certolizumab (3) Infliximab (4) Rituximab (5) Tocilizumab (6)
Tiempo de duración de terapia biológica	Tiempo acumulado en meses, desde el inicio hasta la suspensión de terapia biológica	Variable cuantitativa, discreta Intervalo en meses
Switching de biológicos	Se determinará con sí o no, si el paciente recibió más de un tipo de biológico.	Variable cualitativa ordinal Si (1) No (0)
Tipo de FARME (sintético)	Empleo de metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, hidroxicloroquina, azatioprina, como monoterapia o en combinación, documentado por el expediente electrónico.	Variable cualitativa nominal Metotrexato (1) Leflunomida (2) Sulfasalazina (3) Hidroxicloroquina (4) Azatioprina (5)
Número de FARME (sintético)	Número de FARME empleados	Variable cuantitativa, discreta Intervalo 1-2
Tiempo de inicio de FARME (sintético)	Tiempo de meses desde la primera consulta recibida por Artritis Reumatoide hasta la primera administración de FARME	Variable cuantitativa, discreta Intervalo en meses
Uso de esteroide	Empleo de esteroide por cualquier vía de administración	Variable cualitativa ordinal Si (1) No (0)
Dosis de esteroide	Dosis equivalente a prednisona en miligramos	Variable cuantitativa, continua Dosis en miligramos

- **Variables Dependientes**

Variable	Descripción	Tipo de variable/Escala
Infección grave	Se define infección grave como aquella infección que requiere antibiótico vía intravenosa u hospitalización (11,18)	Variable cualitativa ordinal Si (1) No (0)
Sitio de infección	Ubicación anatómica de la infección	Variable cualitativa nominal - Respiratorio - Urinario - Piel y tejidos blandos - Artritis séptica - Otro
Infección no grave	Se define infección grave como aquella infección que no requiere antibiótico vía intravenosa u hospitalización	Variable cualitativa ordinal Si (1) No (0)
Desenlace	Resolución, infección crónica, muerte	Variable cualitativa ordinal Resolución (0) Infección crónica (1) Muerte(2)

- **Otras variables de interés**

Hospitalización por infección	Número de hospitalizaciones registradas en el sistema secundario a enfermedad infecciosa	Variable cuantitativa discretas
Días de estancia hospitalaria	Días de estancia hospitalaria	Variable cuantitativa discretas
Hospitalización en UTI	Número de hospitalizaciones en UTI registradas en el sistema secundario a enfermedad infecciosa	Variable cuantitativa discretas
Días de estancia hospitalaria en UTI	Días de estancia hospitalaria en UTI	Variable cuantitativa discretas
Agente aislado	Es el agente etiológico aislado mediante cultivo, y/o PCR	Variable cualitativa (dependerá del agente aislado)

ANÁLISIS

Inicialmente se realizará estadística descriptiva para conocer la distribución y los valores totales de las variables, se evaluarán a las que tengan distribución normal y anormal, Posteriormente, se cuantificaron el número de infecciones graves y de infecciones totales en el seguimiento de ambos grupos, el grupo con agentes biológicos y el grupo con FARME, así como por periodo de exposición, es decir, si las infecciones ocurrieron en el primero, segundo y así para cada periodo de un año. Se compararon el número de infecciones entre ambos grupos con prueba de Wilcoxon y la proporción de pacientes con infecciones graves y no graves entre los grupos con prueba chi.

Posteriormente, para el grupo total se analizarán las variables de interés que pudieran contribuir con la presencia de infecciones: edad, IMC, género, tiempo de evolución de la enfermedad, FARME o combinación de FARME, agente biológico, comorbilidades, seropositividad, uso de esteroides, dosis, presencia de complicaciones extraarticulares, niveles de glucosa, tasa calculada de filtrado glomerular. Estas variables serán analizadas con chi cuadrada o prueba exacta de Fisher y con prueba U de Mann-Whitney.

RESULTADOS

Originalmente se evaluaron 617 casos de sujetos con AR, de los cuales se excluyeron 25 debido a que presentaban síndromes de sobreposición, a otros 320 debido a que tuvieron menos de un año de seguimiento con el mismo esquema de tratamiento, ya fuera un agente biológico o un FARME sintético, a 42 se excluyeron por haber recibido menos de 3 dosis del mismo agente biológico o cambiar en

menos de 4 semanas más de una vez FARME sintético y a 51 por tener información incompleta o tener más de 6 meses entre cada visita lo que no permite evaluar la incidencia de infecciones en esos periodos de tiempo. Finalmente, se incluyeron a 100 paciente en cada grupo, un total de 200.

Características descriptivas de la muestra

Dentro de las características de la población (Tabla 1) se encontraron 18 hombres (9%) y 182 mujeres (91%). Las características demográficas de los pacientes fueron homogéneas en ambos grupos con un promedio de edad de 63.5 ± 12.03 , índice de masa corporal 27.09 ± 4.70 , sin diferencia significativa en las comorbilidades, principalmente en Diabetes Mellitus, 21 y 22 respectivamente.

Tabla 1. Características basales de la población

Variable	Total de pacientes (n=200)	AR con FARME sintético (n=100)	AR con FARME BIOLÓGICO (n=100)	P
Edad (años) (x±DE)	63.5 ± 12.03	64.43 ± 13.63	62.64 ± 10.14	NS
Género: Masculino/ Femenino (n)	18/184	6/95	12/89	NS
IMC (kg/m2) (x±DE)	27.09±4.70	26.95±4.8	27.23±0.29	NS
Comorbilidades				NS
- DM2 (n)	43	21	22	NS
- ERC	1	1	0	NS
- Hepatopatía	1	0	1	NS
- CA	5	1	4	NS
- Sjögren	10	6	4	NS

AR: Artritis Reumatoide, FARME: Fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad, x= media, DE: desviación estándar, IMC: Índice de masa corporal, DM2: Diabetes Mellitus tipo 2, ERC: enfermedad renal crónica (únicamente estadio IV, V), CA : cáncer

Las características iniciales de la enfermedad (Tabla 2) en ambos grupos fueron similares en tiempo de evolución con una mediana de 156 meses en ambos

grupos, porcentaje de pacientes con factor reumatoide positivo (80% y 76.25%), y afección sistémica de AR (ocular 2 pacientes en total y pulmonar con 3 pacientes en total). Hubo diferencia significativa en cuanto a los índices de actividad de AR, DAS- 28 VSG y CDAI, mostrando mayor actividad en el grupo de FARME biológico comparado con el grupo de FARME sintético (5.14 ± 1.37 y 3.99 ± 1.26 , $p=0.001$, respectivamente).

Tabla 2. Características de la enfermedad

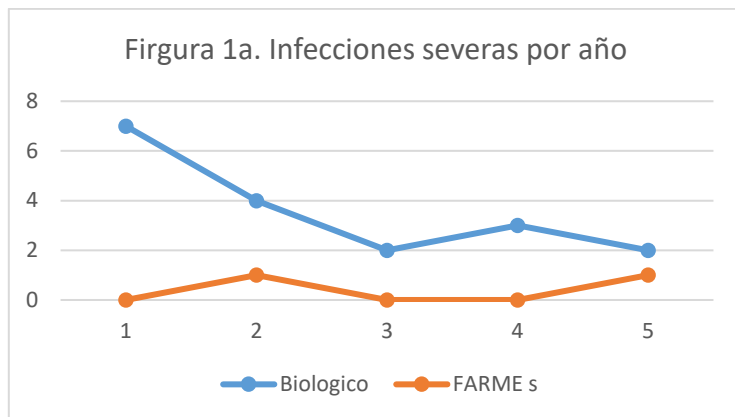
Variable	AR con FARME sintético (n=100)	AR con FARME BIOLÓGICO (n=100)	P
Tiempo de evolución (meses) (mediana)	156	156	NS
Factor reumatoide N	95	80	NS
Positivo (n/%)	76/ 80%	61/76.25%	
Negativo (n/%)	19/20%	19/23.75%	
DAS 28- VSG inicial ($x \pm DE$)	3.99 ± 1.26	5.14 ± 1.37	0.001
CDAI inicial (mediana)	13	23	0.001
Involucro sistémico inicial (N)	1	2	NS
-Pulmonar	1	1	NS
- Ocular			
No. FARME sintético al inicio ($x \pm DE$)	1.58 ± 0.606	1.25 ± 0.730	NS

AR: Artritis Reumatoide, FARME: Fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad, x =media, DE: desviación estándar.

En cuanto a las infecciones, en el seguimiento a 5 años, se presentaron 18 infecciones severas en el grupo de FARME biológico comparado, con 2 infecciones severas en el grupo de FARME sintético, con una diferencia estadísticamente significativa con las infecciones acumuladas a 5 años ($p=0.001$) (tabla 3, figura 1a).

Tabla 3. Infecciones severas por año

AÑO	1	2	3	4	5	Total
Biológico	7	4	2	3	2	18
FARME	0	1	0	0	1	2
P	0.034	0.258	0.158	0.082	0.241	0.0024



De estas, las infecciones severas por frecuencia de presentación fueron pielonefritis aguda (n=7), neumonía (n=4), bronquitis aguda (n=4), artritis séptica (n=1), GEPI (n=1) y dengue hemorrágico (n=1) en el grupo de Biológico y en el grupo de FARME sintético únicamente neumonía (n=1) y GEPI (n=1). De estas infecciones severas únicamente se obtuvo un aislamiento en urocultivo de *Pseudomonas aeruginosa* multisensible. El promedio de días de hospitalización fue de 5 ± 2.9 días en el grupo de Biológico comparada con 3.5 ± 2.1 días en el grupo de FARME sintético.

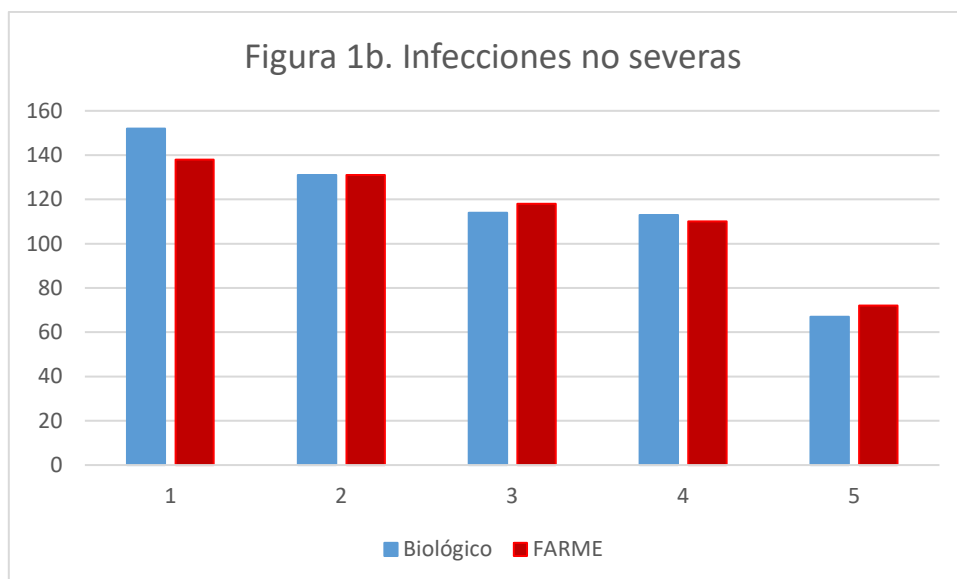
Se presentaron 577 infecciones en el seguimiento a 5 años en el grupo de FARME biológico, y 569 en el grupo de infecciones no severas. No hubo diferencia

significativa entre ambos grupos de tratamiento de forma anual o en 5 años (Tabla

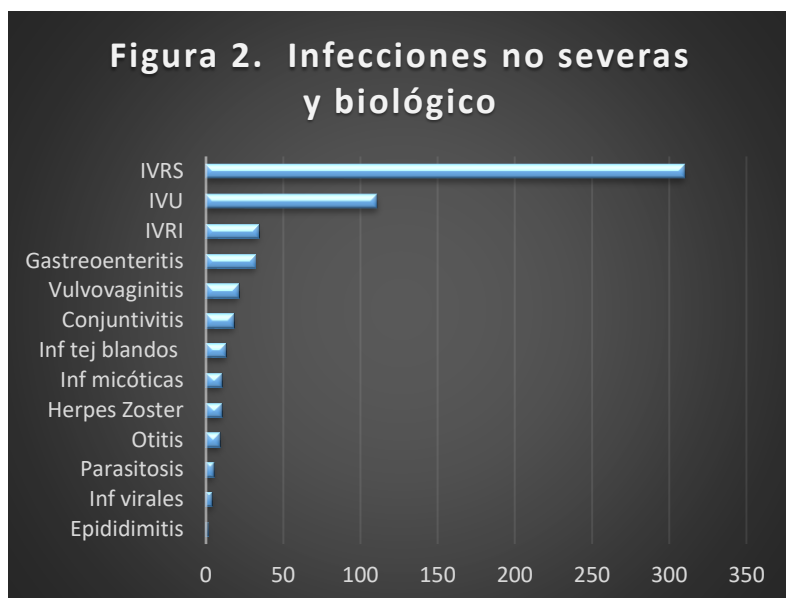
Tabla 4. Infecciones no severas

AÑO	1		2		3		4		5		TOTAL
	No. pacientes	No. infecciones	No. pacientes	No. infecciones	No. pacientes	No. infecciones	No. pacientes	No. infecciones	No. Pacientes	No. infecciones	
Biológico	89	152	89	131	81	114	95	113	98	67	577
FARMEs	90	138	89	131	77	118	81	110	48	72	569
P		0.581		1.00		0.846		0.890		0.785	0.912

4, Figura 1b)

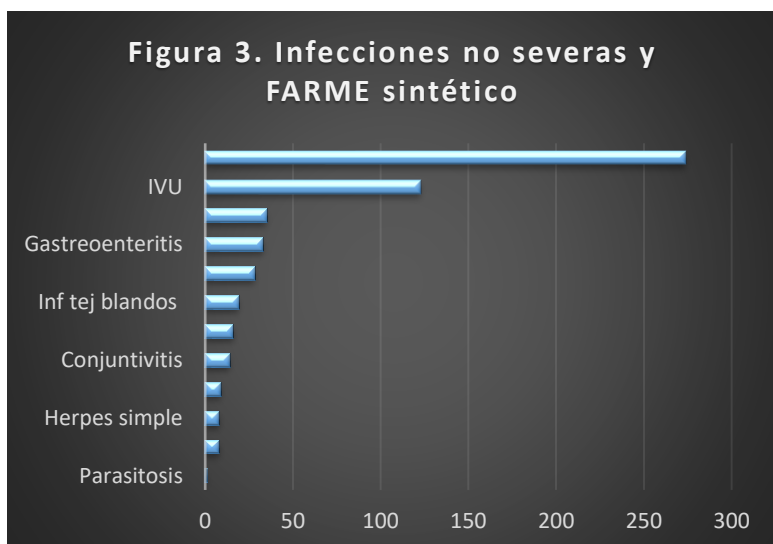


En el grupo con FARME biológico (Figura 2), las infecciones más frecuentes fueron infecciones de vías respiratorias superiores (faringoamigdalitis= 285, rinofaringitis=16, sinusitis=4, laringitis=5), infecciones de vías urinarias (cistitis=111), infecciones de vías respiratorias inferiores (Bronquitis aguda = 34), gastroenteritis (n= 32), vulvovaginitis (n=20), conjuntivitis (n=18), infecciones de tejidos blandos (abscesos=8, celulitis=2, impétigo=1, erisipela=1, úlcera infectada=1), infecciones micóticas superficiales (tinea pedis=7, candidiasis vaginal= 1, candidiasis oral=2, onicomicosis=1) Herpes zoster



VPH=1, Exantema súbito=1) y epididimitis (n=1).

En el grupo de FARME sintético (Figura 3), las infecciones de vías respiratorias superiores también fueron las más frecuentes (faringoamigdalitis= 247, rinofaringitis=15, sinusitis=7, laringitis= 5), seguida de infecciones de vías urinarias (cistitis=118, pielonefritis=5), vulvovaginitis (n=35), gastroenteritis (n= 33),



(n=10), otitis (media aguda=7, externa), parasitosis (escabiasis=1, amebiasis intestinal=2, giardiasis=1, ascariasis=1), finalmente infecciones virales (Infección por virus de hepatitis C=1, Infección por

infecciones de vías respiratorias inferiores (Bronquitis aguda = 27, neumonía=1), infecciones de tejidos blandos (abscesos=8, celulitis=7, úlcera infectada=2, paroniquia=2, dacrioadenitis=

1), infecciones micóticas superficiales (tinea pedis=10, onicomicosis=6), conjuntivitis (n=14), herpes zoster (n=9), Herpes simple (n=8) otitis (media aguda=6, externa=1, pericondritis=1), parasitosis (amebiasis intestinal=1).

Tabla 5. Infecciones no severas

Aislamientos	Cultivo	No. Muestras
<i>E. coli</i> multisensible	Urocultivo	23
<i>Candida</i> sp	Sec vaginal	6
<i>E. histolytica</i>	Ameba en fresco	3
<i>K. pneumoniae</i>	Urocultivo	3
<i>Haemophilus</i> sp.	Urocultivo	2
<i>Salmonella</i> sp.	Coprocultivo	1
<i>Candida</i> sp	Urocultivo	1
<i>E. faecium</i>	Urocultivo	1
<i>G. lamblia</i>	CPS	1
<i>A. lumbricoides</i>	CPS	1
<i>G. vaginalis</i>	Sec vaginal	1
<i>C. freundii</i>	Urocultivo	1
<i>U. urealyticum</i>	Sec vaginal	1
<i>Mycoplasma hominis</i>	Sec vaginal	1

Los aislamientos más frecuentes fueron *Escherichia coli* (23 urocultivos), *Candida* sp (6 cultivos de secreción vaginal), y *Klebsiella pneumoniae* (3 urocultivos). (Tabla 5).

DISCUSIÓN

La respuesta a la pregunta de si la terapia biológica aumenta el riesgo de infecciones severas, sigue siendo una controversia científica difícil de resolver debido a varios factores antes mencionados como establecer la causalidad de entre las terapias biológicas y las infecciones, la actividad de la propia enfermedad (25), tratando de contestar esta pregunta por medio de ensayos clínicos controlados, que pueden en muchas ocasiones, alejarse de la realidad de la práctica clínica. Los datos que se proporcionan en este estudio pueden ser utilizados para responder esta pregunta. Este informe es uno de los pocos en Latinoamérica, que además tiene un seguimiento de 5 años de tratamiento con terapia biológica, aunque la bibliografía revisada marca un aumento en el riesgo de infecciones severas en los primeros 6 meses de inicio del tratamiento con anti TNF comparado con otros FARME (51) y en rituximab hasta 36 meses (42). En este estudio se obtuvo una

media de seguimiento de 55.87 ± 7.68 en el grupo con biológico, y de 57.61 ± 8.65 , lo cual permite observar si el aumento del riesgo de infección disminuye con los años de tratamiento.

Los factores de riesgo que se han identificado para que los pacientes con AR presenten infecciones graves son: los primeros seis meses hasta un año de inicio de biológico (ya mencionado), la actividad de la enfermedad y la dosis de esteroide. Los individuos con AR tienen un riesgo dos veces mayor comparado con pacientes que no tienen AR, sin diferencias al ser ajustado por sexo, edad, cáncer, diabetes y las comorbilidades mencionadas también en este estudio (52). Las características de ambos grupos de tratamiento fueron homogéneas, aunque con un mayor porcentaje de mujeres. Se parearon los grupos por edad y sexo, las medianas de tiempo de evolución fueron iguales, y presentaban una diferencia significativa en cuanto a los índices de actividad DAS- 28 VSG (3.99 ± 1.26 , 5.14 ± 1.37 , $p = 0.001$) y

Tabla 6. Índice de actividad e infecciones severas

		No. Hospitalizaciones	
CDAI		Biológico	FARME sintético
	Bajo (<10)	9	2
	Moderado (10-22)	4	
	Alto (>22)	5	
DAS28 VSG			
	Bajo (<3.2)	2	
	Moderado (3.2-5.1)	9	1
	Alto (>5.1)	5	

CDAI (13, 23, $p = 0.001$). Esta diferencia en actividad es explicada por que el tratamiento biológico se inicia en pacientes con AR y respuesta insuficiente al tratamiento convencional con FARME sintético. En cuanto al riesgo que le confiere la actividad, se analizaron las infecciones severas en ambos grupos de acuerdo al nivel de actividad de ambos

índices (DAS 28- VSG, CDAI) (Tabla 6). Se escogió DAS 28-VSG sobre DAS 28-PCR, ya que los FARME biológico disminuyen los niveles de proteína c reactiva, y

en nuestro medio es mayor la disponibilidad de velocidad de sedimentación globular sobre la proteína C reactiva. El registro CORRONA, reportó que altos índices de actividad se asocian a un riesgo incrementado de hospitalizaciones por infección, y describen que por cada incremento en DAS28 VSG de 0.6 se asociaba a un aumento de 25% total de infecciones que requirieron hospitalizaciones (46, 53). En este estudio se analizaron los niveles de actividad en el momento en que presentaron las infecciones severas y la mayoría presentó un riesgo de actividad bajo según DAS 28 VSG y moderado con el índice CDAI, en pacientes con FARME biológico, y un paciente no contaba con índice CDAI, por lo que no es posible asociar un mayor índice de actividad con aumento en el riesgo de infecciones. En el grupo de FARME sintético, se presentaron únicamente dos infecciones, y un paciente no contaba con índice CDAI por lo que no es posible llegar a una conclusión.

Con respecto al uso de esteroide, es conocido que el riesgo de hospitalización por infecciones aumenta con el uso de dosis de prednisona mayores a 7.5 mg/ día (52, 53). En este estudio, el 48% de los pacientes usaba esteroide. Se calculó la dosis acumulada promedio de prednisona anual, la cual fue de 388.17 y 378.77 (p=NS), por lo que podemos descartar como un factor de aumento en el riesgo de infecciones a los esteroides. De las 18 infecciones severas en el grupo FARME biológico, únicamente dos pacientes recibieron dosis mayores de 7.5 mg/día, y de las dos infecciones severas en el grupo de FARME sintético ninguno recibió esteroide en dosis mayores de 7.5 mg/día.

En cuanto al tiempo de presentación de las infecciones severas con respecto al inicio de FARME sintético y biológico, se presentaron 7 infecciones severas en grupo de FARME biológico comparado con ninguna en el FARME sintético durante

el primer año de tratamiento ($p= 0.034$), lo cual coincide con el Registro de la sociedad británica de reumatología (BSRBR) el cual describe un aumento en el riesgo de infecciones severas con terapia biológica (únicamente anti- TNF) comparada con FARME sintético durante los primeros 6 meses (HR 1.8) (47), con disminución de este riesgo a lo largo del tiempo, lo cual también ocurrió en este estudio. La tasa anual de infecciones no severas por paciente fue de 1.154 en el grupo de FARME biológico, y de 1.138 en el grupo de FARME sintético, sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa.

En este estudio debido al switching de biológico, no se pudieron realizar grupos de acuerdo con el tipo de FARME biológico empleado. El 18% de pacientes

Tabla 7. Biológico e infecciones severas

Biológico	No. Infecciones severas
Etanercept	8
Infliximab	3
Rituximab	2
Tocilizumab	5

en el primero año tuvo switching de biológico, y el último año fue de 30%, por lo cual no se puede atribuir un riesgo determinado por biológico. Únicamente describo (Tabla 7) el biológico que estaban empleando al momento de presentar la

infección severa, el cual, en todos los casos se empleó por un mínimo de 6 meses.

CONCLUSIONES

En nuestro medio, el tratamiento con FARME biológico combinado con FARME sintético aumenta la frecuencia de infecciones severos, comparado únicamente con el uso de FARME sintético. El riesgo de aumento en infecciones severas de acuerdo con el tipo de acción de FARME biológico no es posible que sea determinado en estudio debido al switching de biológico. Las comorbilidades, el

uso de esteroide y la actividad de la enfermedad no son determinantes en este aumento del riesgo de infecciones severas.

ANEXOS

Anexo 1. HOJA DE CAPTURA DE DATOS

Variable	Escala	
Ficha de identificación		
Edad	Años	
Género	Hombre (0) Mujer (1)	
Peso	Kilogramos	
Talla	Centímetros	
Índice de masa corporal	Kg/m2	
Comorbilidades	Intervalo de 0 al 19	
Factor Reumatoide	Negativo (0) Positivo (1)	
Anti- CCP	Negativo (0) Positivo (1)	
Tiempo de evolución de la enfermedad	Intervalo en meses	
Afección sistémica	No (0) Si (1)	
Comorbilidades	No (0) Si (1)	
Tiempo inicio t. biológica	Intervalo en meses	
Tipo de biológico	Etanercept (1) Adalimumab (2) Certolizumab (3) Infliximab (4) Rituximab (5) Tocilizumab (6)	

Tiempo de duración de terapia biológica	Intervalo en meses	
Switching de biológicos	Si (1) No (0)	
Uso de FARME	Metotrexato (1) Leflunomida (2) Sulfasalazina(3)Hidroxicloroquina (4) Azatioprina (5)	
Número de FARME	Intervalo 1-2	
Tiempo de duración de FARME	Intervalo en meses	
Uso de esteroide	Si (1) No (0)	
Tiempo de uso de esteroide	Intervalo en días	

Infección grave	Si (1) No (0)	
Sitio de infección	Respiratorio (R) Urinario (U) Piel y tejidos blandos (TSC) Artritis séptica (AS) Otro (O)	
Infección no grave	Si (1) No (0)	

Desenlace	Resolución (0) Infección crónica (1) Muerte(2)	
Hospitalización por infección	Número	
Días de estancia hospitalaria	Número de días	
Hospitalización en UTI	Número	
Días de estancia hospitalaria en UTI	Número de días	
Agente aislado	<i>Género especie</i>	

REFERENCIAS

1. Lee D, Weinblatt M. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2001 Sep; 358:903–11.
2. Alonso-Ruiz A, Pijoan JI, Ansuategui E, Urkaregi A, Calabozo M, Quintana A. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metaanalysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2008 Dec [cited 2017 Jul 7]; 9(1). <http://bmcmusculoskeletdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2474-9-52>
3. Cardiel M, Díaz-Borjón, Vázquez del Mercado M, Gámez-Nava J, Barile L, Pacheco C, et al. Actualización de la Guía Mexicana para el Tratamiento Farmacológico de la Artritis Reumatoide del Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatol Clin*. 2014; 10(4):227–40.
4. Pelaez-Ballestas I, SANIN LH, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M, et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol Suppl*. 2011;86:3–8.
5. Mould-Quevedo J, Peláez-Ballestas I, Vázquez-Mellado J, Terán-Estrada L, Esquivel-Valerio J, Ventura-Ríos L, et al. El costo de las principales enfermedades reumáticas inflamatorias desde la perspectiva del paciente en México. *Gac Med Mex*. 2008;144(3):225–31.
6. Lard LR, Visser H, Speyer I, vander Horst-Bruinsma IE, Zwinderman AH, Breedveld FC, et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med*. 2001;111(6):446–451.
7. Molina JT, Sala RS, Valverde VR, Mola EM, de la Fuente JLM, Álvaro IG, et al. Update of the Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the management of biologic therapies in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clínica Engl Ed*. 2010;6(1):23–36.
8. Grigor C, Capell H, McMahon A, Lock P, Vallance R, Kincaid W, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. 364. 2004 Jul;263–9.
9. De Keyser F. Choice of biologic therapy for patients with rheumatoid arthritis: the infection perspective. *Curr Rheumatol Rev*. 2011;7(1):77–87.
10. Lahiri M, Dixon WG. Risk of infection with biologic antirheumatic therapies in patients with rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015 Apr;29(2):290–305.
11. Caporali R, Caprioli M, Bobbio-Pallavicini F, Montecucco C. DMARDS and infections in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2008 Dec;8(2):139–43.
12. Reilly P, Cosh J, Maddison P, Rasker J, Silman A. Mortality and survival in rheumatoid arthritis: a 25 year prospective study of 100 patients. 49. 1990;363–9.
13. Winthrop KL. Infections and Biologic Therapy in Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin N Am*. 2012 Nov;38(4):727–45.
14. Wagner UG, Koetz K, Weyand CM, Goronzy JJ. Perturbation of the T cell repertoire in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci*. 1998;95(24):14447–14452.
15. Dobloug JH, Førre O, Kvien TK, Egeland T, Degre M. Natural killer (NK) cell activity of peripheral blood, synovial fluid, and synovial tissue lymphocytes from patients with

- rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1982;41(5):490–494.
16. Mikuls TR. Co-morbidity in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003 Oct;17(5):729–52.
 17. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O’Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: A population-based study. *Arthritis Rheum*. 2002 Sep;46(9):2287–93.
 18. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2007 May 9;46(7):1157–60.
 19. Nandi P, Kingsley G, Scott D. Disease-modifying antirheumatic drugs other than methotrexate in rheumatoid arthritis and seronegative arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20:251–6.
 20. Aletaha D, Kapral T, Smolen JS. Toxicity profiles of traditional disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(5):482–486.
 21. Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: Associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum*. 2006 Feb;54(2):628–34.
 22. Cohen S, Cannon G, Schiff M, Weaver A, Fox R, Olsen N. Two-Year, Blinded, Randomized, Controlled Trial of Treatment of Active Rheumatoid Arthritis With Leflunomide Compared With Methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2001 Sep;44(9):1989–92.
 23. Jenks K, Stamp L, O’Donell J, Savage R, Chapman P. Leflunomide-associated infections in rheumatoid arthritis. 34. 2007 Nov;11:2201–3.
 24. Edwards CJ, Cooper C, Fisher D, Field M, van Staa TP, Arden NK. The importance of the disease process and disease-modifying antirheumatic drug treatment in the development of septic arthritis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007 Oct 15;57(7):1151–7.
 25. Salvana EMT, Salata RA. Infectious Complications Associated with Monoclonal Antibodies and Related Small Molecules. *Clin Microbiol Rev*. 2009 Apr 1;22(2):274–90.
 26. Winthrop KL, Furst DE. Rheumatoid arthritis and herpes zoster: risk and prevention in those treated with anti-tumour necrosis factor therapy [Internet]. BMJ Publishing Group Ltd; 2010 [cited 2017 Jul 10]. Available from: <http://ard.bmj.com/content/69/10/1735.short>
 27. Clay H, Volkman HE, Ramakrishnan L. Tumor Necrosis Factor Signaling Mediates Resistance to Mycobacteria by Inhibiting Bacterial Growth and Macrophage Death. *Immunity*. 2008 Aug;29(2):283–94.
 28. Gardam M, Keystone E, Menzies R, Manners S, Skamene E, Long R, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis*. 2003 Mar;3:148–55.
 29. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *The Lancet*. 1999;354(9194):1932–1939.

30. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *Jama*. 2006;295(19):2275–2285.
31. Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, von Hinueber U, Stoyanova-Scholz M, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum*. 2005 Nov;52(11):3403–12.
32. Dixon WG, Symmons DPM, Lunt M, Watson KD, Hyrich KL, British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium, et al. Serious infection following anti-tumor necrosis factor α therapy in patients with rheumatoid arthritis: Lessons from interpreting data from observational studies. *Arthritis Rheum*. 2007 Sep;56(9):2896–904.
33. Thompson AE, Rieder SW, Pope JE. Tumor necrosis factor therapy and the risk of serious infection and malignancy in patients with early rheumatoid arthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheum*. 2011 Jun;63(6):1479–85.
34. Askling J, For  d CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2007 Oct 1;66(10):1339–44.
35. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Botsios C, Carletto A, Cipriani P, Favalli EG, et al. Long-term anti-TNF therapy and the risk of serious infections in a cohort of patients with rheumatoid arthritis: Comparison of adalimumab, etanercept and infliximab in the GISEA registry. *Autoimmun Rev*. 2012 Dec;12(2):225–9.
36. Curtis JR, Xie F, Chen L, Baddley JW, Beukelman T, Saag KG, et al. The comparative risk of serious infections among rheumatoid arthritis patients starting or switching biological agents. *Ann Rheum Dis*. 2011 Aug 1;70(8):1401–6.
37. Furst DE. The Risk of Infections with Biologic Therapies for Rheumatoid Arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2010 Apr;39(5):327–46.
38. Rose-John S, Waetzig GH, Scheller J, Gr  tzinger J, Seegert D. The IL-6/sIL-6R complex as a novel target for therapeutic approaches. *Expert Opin Ther Targets*. 2007 May;11(5):613–24.
39. Campbell L, Chen C, Bhagat SS, Parker RA, Ostor AJK. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology*. 2011 Mar 1;50(3):552–62.
40. Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. In: *The Cochrane Collaboration, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2009 [cited 2017 Jul 7]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007848.pub2>*
41. Van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, Keystone EC, Fleischmann RM, Furst DE, et al. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann Rheum Dis*. 2012;annrheumdis-2012.

42. Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2008 Jul 29;68(1):25–32.
43. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, Cullis T, Tucker M, Christensen R, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2015 Jul;386(9990):258–65.
44. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell LJ, MacDonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. In: *The Cochrane Collaboration, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2011 [cited 2017 Jul 13]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008794.pub2>
45. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002 Sep;46(9):2294–300.
46. Greenberg JD, Reed G, Kremer JM, Tindall E, Kavanaugh A, Zheng C, et al. Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Ann Rheum Dis*. 2010 Feb 1;69(2):380–6.
47. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, Fu B, Ustianowski AP, et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology*. 2011 Jan 1;50(1):124–31.
48. Ventura-Ríos L, Bañuelos-Ramírez D, Hernández-Quiroz M del C, Robles-San Román M, Irazoque-Palazuelos F, Goycochea-Robles MV. Terapia biológica: sobrevida y seguridad en padecimientos reumáticos. Resultados del Registro Nacional Biobadamex 1.0. *Reumatol Clínica*. 2012 Jul;8(4):189–94.
49. Casillas-Iglesias FI, Bonilla-Lara D, Murillo-Vázquez JD, Corona-Sánchez EG, Contreras-Moreno MG, Saucedo-Ulloa M, et al. Anticuerpos antipeptido citrulinado cíclico (anti-CCP) en artritis reumatoide. *El Resid*. 2015;10(1):12–17.
50. Prete M, Racanelli V, Digiglio L, Vacca A, Dammacco F, Perosa F. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: An update. *Autoimmun Rev*. 2011 Dec;11(2):123–31.
51. Singh J. Infections with biologics in rheumatoid arthritis and related conditions: a scoping review of serious or hospitalized infections in observational studies. *Curr Rheumatol Rep*. 2016 Oct; 18 (10): 61.
52. Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, Suissa S, Simon TA, Testa MA, et al. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35(3):387–93.
53. Au K, Reed G, Curtis JR, Kremer JM, Greenberg JD, Strand V, et al. High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5):785–91.