

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD
UMAE ESPECIALIDADES “DR ANTONIO FRAGA MOURET”
DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGIA**

T E S I S

**Efectos adversos de la terapia biológica en pacientes con
enfermedades reumáticas autoinmunes**

PARA OBTENER GRADO DE:

ESPECIALISTA EN

REUMATOLOGIA

PRESENTA:

DRA. Karol Múgica de la Lanza Gracida

ASESOR

Dr. Miguel Ángel Saavedra Salinas

México, D.F. 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

.....
DR. JESUS ARENAS OSUNA
JEFE DE LA DIVISION DE
EDUCACIÓN EN SALUD

.....
DR . MIGUEL ANGEL SAAVEDRA SALINAS
TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO
DE REUMATOLOGIA

.....
DRA. KAROL MUGICA DE LA LANZA GRACIDA
RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE
REUMATOLOGIA

REGISTRO DE PROTOCOLO No.

2009-3501-6

INDICE

Resumen	4
Summary	5
Introducción	6
Material y métodos	10
Resultados	11
Discusión	14
Conclusiones	16
Bibliografía	17
Anexos	22

RESUMEN

Título: Efectos adversos de la terapia biológica en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes.

Objetivo: Describir los efectos adversos que se presentan en los pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes bajo terapia biológica.

Material y métodos: Estudio realizado en el Centro Médico Nacional La Raza, Unidad Médica de Alta especialidad Dr. Antonio Fraga Mouret en el servicio de reumatología, evaluando efectos adversos en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes que han recibido terapia biológica.

Estudio de cohorte retrospectiva, retrospectivo, transversal, descriptivo, observacional.

Resultados: Se analizaron 116 pacientes que se encuentran en terapia biológica. El 82.1% (n= 95) del género femenino y el 17.9% (n=21) del género masculino, la edad media es de 43.5 ± 12 años, con una duración media de la evolución de la enfermedad de 11.9 años, la terapia con productos biológicos se inició a 33.87 ± 16.7 meses, se presentó el primer efecto adverso a los 9.28 ± 8.1 meses y fueron los procesos infecciosos los más frecuentemente reportados, seguidos por la reacción en el sitio de la infusión, efectos dermatológicos y síndromes autoinmunes, el 34.4% de los pacientes presentó comorbilidades como hipertensión, enfermedad ácido péptica, dislipidemia y osteoporosis.

Conclusiones. Las complicaciones de la terapia biológica se presentan frecuentemente por lo que se requiere monitoreo constante de estos pacientes, así como de las comorbilidades que presentan los pacientes antes de iniciar la terapia ya que probablemente incrementen el riesgo de dichos efectos adversos.

PALABRAS CLAVE: Artritis reumatoide, Lupus eritematoso sistémico, Espondilitis anquilosante, terapia biológica, efectos adversos.

SUMMARY

Summary

Title: Adverse effects of biological therapy in patients with rheumatic diseases.

Objective: To describe the observed adverse effects in patients with rheumatic diseases receiving biological therapy.

Material and methods: This study was carried out in La Raza's National Medical Center department of rheumatology to evaluate adverse effects in patients with rheumatic diseases who have received biological therapy.

This is a retrospective cohort, transversal, descriptive and observational study.

Results: 116 patients receiving biological therapy were analyzed. 82.1% (n= 95) were female and 17.9% (n=21) were male, median age was 43.5 ±12 years, the median duration of disease evolution of 11.9 years, biologic therapy was started at a median of 33.87±16.7 months, the first adverse effect was detected at 9.28 ±8.1 months and infectious events were the most prevalent followed by site of injection reactions, dermatologic effects and autoimmune syndromes. 34.4% of patients had concurrent diseases like hypertension, acid peptic disorders, alterations of lipid profile and osteoporosis.

Conclusions. Complications in patients who receive biological therapy are frequent and because of this a constant monitoring their evolution is needed. We must also observe the evolution of concurrent diseases though they may increase the risk of adverse effects found in the course of biological therapy.

KEY WORDS: Rheumatoid arthritis, Systemic Lupus Erythematosus, Ankylosing spondylitis, biological therapy, adverse effects.

INTRODUCCIÓN

La terapia biológica incluye aquellos recursos terapéuticos que son producidos por organismos vivos, como citocinas, anticuerpos obtenidos de fuentes humanas, anticuerpos producidos a gran escala mediante técnicas de ingeniería genética, proteínas de fusión, fragmentos peptídicos y hormonas, recursos que al ser administrados al paciente producen in vivo sus efectos biológicos (1).

De acuerdo a sus blancos terapéuticos los fármacos más empleados en reumatología son los antagonistas del factor de necrosis tumoral α (TNF- α) dentro de los que se encuentra el Etanercept, Infliximab y Adalimumab y aquellos que bloquean de CD20 como el Rituximab (2).

Se ha reportado una variedad de efectos adversos asociados al uso de la terapia biológica en diversas enfermedades autoinmunes. Para ello se han establecido registros nacionales en varios países para identificar los efectos adversos relevantes que pudieran aparecer durante el tratamiento de enfermedades reumáticas con estos fármacos para estimar su frecuencia de aparición, identificar efectos adversos inesperados y conocer la supervivencia del fármaco como medida de efectividad (3).

Los más frecuentemente reportados son:

Síndromes Autoinmunes. La producción de autoanticuerpos es el hallazgo más frecuente, sin expresión de manifestaciones clínicas, pero se ha descrito el síndrome de lupus “like” y el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (4).

Cardiovasculares. El tratamiento con la terapia anti-TNF- α en pacientes con insuficiencia cardíaca severa se asocia a mayor morbi-mortalidad o a falta de eficacia. Los riesgos de falla cardíaca, infarto agudo del miocardio y eventos vasculares cerebrales, asociados a este tratamiento en pacientes con AR es inconsistente, sin embargo, algunos estudios reportan un efecto benéfico cardiovascular (5).

Defectos congénitos. No hay resultados que apoyen la asociación del uso de anti TNF- α a malformaciones congénitas, sin embargo por su mecanismo de acción se encuentran contemplados dentro de los posibles efectos adversos (6).

Hematológicos. Se han reportado casos raros de pancitopenia y anemia aplásica. Si estos ocurren se debe suspender el anti TNF- α y debe evaluarse al paciente para encontrar cualquier otra causa subyacente (7).

Infecciones. El TNF juega un papel central en la respuesta inmunitaria, particularmente a microorganismos intracelulares, ya que es una citocina proinflamatoria producida en forma primaria por monocitos/macrófagos en respuesta a varios estímulos como bacterias gramnegativas y grampositivas, lipopolisacáridos y virus (8).

Entre las infecciones asociadas a la terapia biológica se encuentra la tuberculosis (TB), que es la infección granulomatosa asociada con mayor frecuencia al uso de fármacos anti-TNF. Hasta diciembre de 2004, se habían reportado cerca de 500 casos de TB asociados a infliximab, 242 con etanercept, sobre todo en localizaciones atípicas (9). Las tasas reportadas han sido de 41 casos por 100.000 pacientes/año comparada con 6,2 casos por 100.000 pacientes/año con AR en Estados Unidos, con un 65-70% de enfermedad extrapulmonar, similar a lo observado en pacientes con VIH en etapas avanzadas (10). No existe evidencia de un incremento en la tasa de TB con el uso de rituximab (11).

En cuanto a infecciones por hongos se han descrito casos relacionados con *Aspergillus* sp., candidiasis, (12), así mismo se observó un mayor riesgo para desarrollar coccidioidomicosis sintomática en pacientes que recibían infliximab en un área endémica de Estados Unidos (riesgo relativo 5,23; intervalo de confianza del 95%)(13). También se han descrito infecciones por *Histoplasma* sp. y nocardiosis, asociados a infliximab, etanercept y adalimumab (14).

Dentro de las infecciones bacterianas se ha reportado *B. mellitensis*, *Listeria monocytogenes* (15). Hasta 2002 se habían reportado 28 pacientes con infliximab y 4 con etanercept, equivalente a 61 por millón de pacientes con AR, lo que excede las tasas reportadas de listeriosis en Estados Unidos para población normal de 3 por millón, o de 13 por millón en mayores de 60 años (16). Se han reportado toxoplasmosis sistémica y neumonía por *Pneumocystis carinii* con altas tasas de mortalidad (17). Infecciones menos frecuentes han sido artritis sépticas por *Diplococcus pneumoniae*, *Actinobacillus ureae*, *Staphylococcus aureus* (18). Se ha reportado colecistitis aguda por *S. aureus* y absceso del psoas por *M. avium-intracellulare* en AR, y colitis hemorrágica por *Escherichia coli* (19). El rituximab ha sido asociado a infecciones bacterianas, inclusive a infecciones serias por microorganismo no intracelulares; no debe usarse en presencia de infecciones oportunistas (20).

Con la administración de Infliximab se han identificado casos de hepatitis fulminante asociada a infección activa por VHB (21), colestasis intrahepática y hepatitis con formación de autoanticuerpos (22). También se ha descrito hepatitis B aguda en pacientes con positividad de antígeno de superficie (HbsAg) que recibieron rituximab, por lo que habría que considerarlo como contraindicación formal de terapia biológica (23). La afección por Citomegalovirus se ha observado con desarrollo de colitis, neumonitis y coinfección por herpes zoster (24); así como leucoencefalopatía por papovavirus (virus JC) asociados al uso de rituximab (25).

Reacciones postinfusionales. En general, son de leves a moderadas pero pueden requerir de la suspensión del fármaco. Son más frecuentemente reportadas con la inyección subcutánea de anti-TNF- α . También se han relacionado que los anticuerpos antiquméricos humanos contra infliximab con una mayor incidencia de reacciones a la infusión. Con la administración de rituximab, los efectos secundarios más comunes son

las reacciones de infusión que ocurren hasta en un 35% en la primera infusión, siendo menos frecuente con infusiones subsecuentes (26).

Neoplasias. El riesgo de linfoma en especial no Hodgkin, es de dos a cinco veces más frecuente en pacientes con AR en comparación a la población general, un riesgo similar se ve en pacientes con AR que han recibido terapia anti TNF- α . Un estudio poblacional encontró que la incidencia de cáncer de piel aumenta con el uso de anti TNF- α (R:1.4-2.0). También se ha reportado cáncer de pulmón en pacientes fumadores o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, AR y tratamiento con infliximab, aunque se ignora el papel del bloqueo anti-TNF en desarrollo de esta neoplasia (27).

Enfermedades neurológicas. Se han reportado enfermedades desmielinizantes centrales y periféricas; en algunos casos hay mejoría después de retirar el medicamento e iniciar esteroides. Por lo que no deben usarse si hay historia de enfermedad desmielinizante o neuritis óptica. Hay tres casos reportados de leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes que reciben rituximab con indicaciones diferentes a las aprobadas por la FDA (28).

Pulmonar. Enfermedades intersticiales pulmonares severas y en ocasiones fatales se han reportado en pacientes con anti TNF- α . Además algunos casos raros de enfermedades granulomatosas tipo sarcoidosis (28).

Enfermedades de la piel. Se han informado algunos casos de lesiones psoriásicas de reciente inicio o exacerbación de psoriasis. Además las revisiones en cuanto a seguridad han reportado esporádicamente casos de eritema multiforme, síndrome de Steven-Johnson y necroepidermolisis tóxica (28).

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: cohorte retrospectiva, transversal, descriptivo, observacional.

Este es un estudio que se realizó en el Centro Médico Nacional La Raza, Unidad Médica de Alta especialidad Dr. Antonio Fraga Mouret donde se revisaron expedientes de los pacientes que han recibido terapia biológica en el servicio de Reumatología.

Se registraron datos en la hoja destinada para ello, la cual incluyó diversas variables como son edad, género, diagnóstico, tiempo de evolución de la enfermedad, terapia biológica, terapia concomitante, antecedente de probable exposición a *M. tuberculosis*, así como efectos adversos que se hayan presentado durante el tratamiento con biológicos desde las formas leves como reacción en sitios de inyección hasta complicaciones graves atribuibles a los diversos fármacos estudiados.

Posteriormente se analizaron los datos obtenidos en busca de la frecuencia de los efectos adversos, así como de factores que pudieran asociarse a estos.

Análisis estadístico: Estadística Descriptiva.

RESULTADOS

Hasta el 31 de Enero de 2009 se incluyeron 116 pacientes que recibieron al menos una dosis de terapia biológica. El 82.1% (n= 95) son del género femenino y el 17.9% (n=21) son del género masculino. El promedio de edad fue de 43.5 ± 12 años, con escolaridad formal de 10.4 ± 4 años. Los pacientes empezaron el tratamiento con el primer agente biológico después de una evolución media de 11.9 ± 9 años de la enfermedad.

La indicación de los pacientes que recibieron terapia biológica fue artritis reumatoide en el 72.6% (n=85), lupus eritematoso sistémico en el 13% (n=16), espondilitis anquilosante en el 11.3% (n=13), otros en el 1.8% (n=2).

Los fármacos biológicos que recibieron los pacientes hasta el momento del análisis del estudio fueron infliximab en el 25% (n=29), etanercept en el 32.8% (n=38), adalimumab en el 25.9% (n=30), rituximab en el 16.4% (n=19).

Se registraron suspensiones del tratamiento en un 12.8% (n=15), en la mayoría de las ocasiones como resultado de un efecto adverso en el 7.6% (n=9), otros por falta de abastecimiento en el 2.6% (n=3) y por embarazo en el 2.6% (n=3), estas últimas pacientes reanudaron el tratamiento posterior al nacimiento del producto.

Se documentaron un total de 105 efectos adversos en 70 (59.8%) pacientes; en 26 de ellos se registraron 2 efectos; en 6 pacientes 3 y en 4 pacientes 4 ó mas efectos adversos.

Los efectos adversos se presentaron un promedio de 9.28 ± 8.1 meses después de la primera dosis; el segundo efecto adverso se documento después de 11.58 ± 7.2 meses y el tercero a los 18.8 ± 9 meses después de iniciada la terapia biológica.

El tipo de efecto adverso mas frecuente fue la infección en el 57.2% de los casos (n=60), seguido por las reacciones infusionales en el 23.8% (n=25), los trastornos cutáneos en el 8.5% (n=9) y autoinmunes en el 3.9% (n=4).

Descripción de los efectos adversos.

Síndromes autoinmunes. Se documentaron en 4 pacientes (3.9%) de los cuales 2 de ellos presentaron un síndrome similar al lupus y los otros 2 desarrollaron anticuerpos antinucleares a títulos de 1:160 y 1:320 respectivamente.

Cardiovasculares. Se presentó taquicardia en 2 pacientes (1.9%) y 1 presentó insuficiencia cardiaca (0.86%).

Defectos congénitos. Se embarazaron 3 pacientes (2.8%) mientras recibían la terapia biológica (etanercept y rituximab) y no se reportaron defectos congénitos en los productos.

Hepáticos. Dos pacientes mostraron elevación de las transaminasas, la cual se presentó de forma transitoria y no requirió de la suspensión del fármaco.

Reacción post-infusional. Se presentó en 25 pacientes que corresponde al 21.4%, en 2 pacientes se suspendió la terapia por esta causa y se presentó más frecuentemente en la 4ª y 5ª aplicaciones del medicamento.

Dermatológicos. El efecto reportado fue rash en el 8.5% de los pacientes, el cual fue transitorio y no ameritó suspensión del fármaco.

Descripción de las infecciones. Se registraron 60 eventos infecciosos, de los cuales en el 76.3% no se documentó el germen, el 9.4% fueron por virus, 9.4% hongos, 1.8% tuberculosis, los Cocos gram positivos se reportaron en 3.1%. Se reportó una muerte asociada a infección por *Cryptococcus neoformans* a nivel de sistema nervioso central.

Se encontró que el combe fue positivo en 2.6% de los pacientes y 39.7% negativo y en 57.8% de los pacientes no se determinó. La vacunación con BCG solo se registro como positiva en 11 pacientes (9.4%), negativo en 6 (5.1%), indeterminado en 99 (84.6%), la prueba de tuberculina fue negativo en 64 pacientes (54.7%), positiva en 16 pacientes (13.7%) y no se realizó en 36 pacientes (30.8%). En las radiografías de tórax se

encontraron 3.4% (n=4) hallazgos no relacionados a tuberculosis, 51.3% (n=60) de las radiografías se encontraron sin hallazgos y no se realizó en el 44.4% (n=52).

Comorbilidades. Cuarenta pacientes presentaron comorbilidades con la siguiente frecuencia hipertensión en el 13.9% (n=16), dislipidemia en el 4.3%(n=5), enfermedad acido péptica en el 6.8% (n=8), hipotiroidismo en el 1.7% (n=2), tabaquismo en el 3.4% (n=4) y osteoporosis en el 4.3% (n=5).

DISCUSION

Los efectos adversos de la terapia biológica en padecimientos reumáticos autoinmunes son conocidos, pero la frecuencia de estos varía de acuerdo al tipo de estudio y población en que se realicen. Los estudios “de la vida real” reportados hasta el momento tienden a presentar un subregistro de los eventos adversos, por lo que los registros nacionales de esta terapia nos sirven para determinar la frecuencia y gravedad de las complicaciones asociadas a la terapia biológica (29, 30).

En relación con el porcentaje sobre el total de pacientes que presentan al menos un efecto adverso existen discrepancias ya que en algunos estudios es de aproximadamente del 10 al 20% (31,32) y en el nuestro se reportan alrededor del 58%.

Se han reportado con mayor frecuencia las infecciones, mismo que coincide con lo reportado en la literatura mundial, la tuberculosis fue menor que la reportada en otros países y el resto de infecciones coincide con lo ya descrito (33); es probable que la gravedad de las infecciones sea mayor a las que se presentan en pacientes sin terapia biológica, sin embargo, no se pudo demostrar en este estudio.

El resto de los efectos adversos que se presentaron son similares a los descritos previamente en el registro español BIOBADASER, en donde se encontró una frecuencia de eventos cardiovasculares en un 3.59% contra un 2.8% en nuestro estudio; las reacciones post infusionales se reportaron en 23.8% y 19.9% respectivamente, así como los cutáneos que reporta el grupo español en 10.9% y nosotros en 8.5%; en ninguno de los 2 estudios se reportaron defectos congénitos asociados al uso de terapia biológica.

En la mayoría de los artículos publicados el porcentaje de efectos adversos graves es muy bajo, excepto en un reporte de Kugathasan et al, que los reportó en el 14% de los casos (34). A pesar de que los efectos adversos no son considerados graves en la mayoría de las ocasiones, suelen ser la principal causa de interrupción del tratamiento,

este dato nos sugiere pensar que aunque no son considerados graves, son lo suficientemente relevantes para interrumpir el tratamiento. En algunos casos se puede reiniciar el tratamiento biológico sin reaparición del evento adverso.

Con respecto a los factores que pueden predecir la aparición de efectos adversos, describimos que el 34.4% de los pacientes presentó alguna comorbilidad como hipertensión, dislipidemia, hipotiroidismo, tabaquismo y osteoporosis; sin embargo, no existen hasta la fecha estudios que describan esta asociación y por el tipo de estudio no es el ideal para establecer una relación causal o bien considerarlos como factores de riesgo para el desarrollo de eventos adversos secundarios a la terapia biológica, y el diseño de nuestro estudio no permitió responder esta pregunta.

CONCLUSIONES

Con el presente estudio de efectos adversos de la terapia biológica en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes, podemos decir que las complicaciones de la terapia biológica son frecuentes en la práctica diaria, pero afortunadamente en pocos casos son causa de interrupción definitiva del tratamiento.

Aunque nuestro seguimiento en algunos casos es de hasta 6 años, se requiere un mayor tiempo de seguimiento prospectivo que nos permita establecer la seguridad a largo plazo de esta terapia e identificar factores asociados con el desarrollo de eventos adversos.

En general la terapia biológica se considera como un tratamiento seguro que se puede emplear para el control de pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ramos Niembro. Terapia biológica. En: Ramos N, Lom H, eds. *Reumatología: diagnóstico y tratamiento*, 1a Edición. México DF: Manual moderno; 2008: 523-536
2. Heeley E, Riley J, Layton D, et al. Prescription event monitoring and reporting of adverse drug reactions. *Lancet* 2001;358:1872-1873
3. Looney R, Anolik J, Campbell D, et al. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erithematosus: A phase I/II dose- escalation trial of Rituximab. *Arthritis Rheum* 2004;50:2580-2589
4. Setoguchi S, Schneeweiss S, Avorn J, Katz JN, Weinblatt ME, Levin R, et al. Tumor necrosis factor-alpha antagonist use and heart failure in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Am Heart J* 2008;156:336–341
5. Descalzo M, Comité Científico BIOBADASER y Grupo de Estudio BIOBADASER. Registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas (BIOBADASER): informe de la situación, 26 de enero de 2006. *Reumatol Clin* 2007;3:4-20
6. Carter JD, Ladhani A, Ricca L, Valeriano J, Vasey F. A safety assessment of TNF antagonists during pregnancy: a review of the FDA database. *Arthritis Rheum* 2007;56:s41
7. Keystone EC. Safety of biologic therapies—an update. *J Rheumatol Suppl* 2005;74:8–12
8. Flynn JL, Goldstein MM, Chan J, Triebold KJ, Pfeffer K, Lowenstein CJ, et al. Tumor necrosis factor-alpha is required in the protective immune response against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Immunity* 1995;2:561-572

9. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Rodríguez-Valverde V, et al. An active surveillance of rheumatoid arthritis patients treated with tumor necrosis factor inhibitors indicates significant tuberculosis risk increase. *Arthritis Rheum* 2003;48:2122-2127
10. Wolfe F, Michaud K, Anderson J, et al. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum* 2004;50:372-379
11. D. Furst, E Keystone, B Kirkham, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2008. *Ann Rheum Dis* 2008;67:3-19
12. Warris A, Bjorneklett A, Gaustad P. Invasive pulmonary aspergillosis associated with infliximab therapy. *N Eng J Med* 2001;344:1099-1100
13. Bergstrom L, Yocum DE, Ampel NM, et al. Increased risk of coccidioidomycosis in patients treated with tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum* 2004;50:1959-1966
14. [Tsiodras S](#), [Samonis G](#), [Boumpas DT](#), et al. Fungal infections complicating tumor necrosis factor alpha blockade therapy. [Mayo Clin Proc.](#) 2008 Feb;83:181-194
15. Rothe J, Lesslauer W, Lotscher H, et al. Mice lacking the tumour necrosis factor receptor 1 are resistant to TNF-mediated toxicity but highly susceptible to infection by *Listeria monocytogenes*. *Nature*. 1993;364:798-802
16. Aparicio AG, Muñoz-Fernández S, Bonilla G, et al. Report of an additional case of anti-tumor necrosis factor therapy and *Listeria monocytogenes* infection: comment on the letter by Gluck, et al. *Arthritis Rheum*. 2003;48:1764-1765

17. Tai TL, O'Rourke KP, McWeeney M, et al. Pneumocystis carinii pneumonia following a second infusion of infliximab. *Rheumatology*. 2002; 41:951-952
18. Killingley B, Carpenter V, Flanagan K, Pasvol G. Pneumococcal meningitis and etanercept—chance or association? *J Infect Dis*. 2005;51:E49-51
19. Kirchgatterer A, Weber T, Hinterreiter M, et al. Hemorrhagic colitis due to Escherichia coli O103:H2 associated with infliximab therapy in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2002;41:355-356
20. Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra therapies for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* e-pub:18 January 2008. doi:10.1136/ard.2007.083188
21. Menghini VV, Arora AS. Infliximab-associated reversible cholestatic liver disease. *Mayo Clin Proc*. 2001;76:84-86
22. Saleem G, Li SC, MacPherson BR, Cooper SM. Hepatitis with interface inflammation and IgG, IgM, and IgA anti-double stranded DNA antibodies following infliximab therapy [letter]. *Arthritis Rheum*. 2002; 44:1966-1967
23. Dervite I, Hober D, Morel P. Acute hepatitis B in a patient with antibodies to hepatitis B surface antigen who was receiving rituximab. *N Engl J Med*. 2001;344:68-69
24. Goldberg SL, Pecora AL, Alter RS, et al. Unusual viral infections (progressive multifocal leukoencephalopathy and cytomegalovirus disease) after high-dose chemotherapy with autologous blood stem cell rescue and peritransplantation rituximab. *Blood*. 2002;99:1486-1488

25. Matteucci P, Magni M, Di Nicola M, et al. Leukoencephalopathy and papovavirus infection after treatment with chemotherapy and anti-CD20 monoclonal antibody. *Blood*. 2002;100:1104-1105
26. Lequerre T, Vittecoq O, Klemmer N, Goeb V, Pouplin S, Menard JF, et al. Management of infusion reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis or spondyloarthritis: experience from an immunotherapy unit of rheumatology *J Rheumatol* 2006;33:1307–1314
27. Geborek P, Bladstrom A, Turesson C, Gulfe A, Petersson IF, Saxne T, et al. Tumor necrosis factor blockers do not increase overall tumor risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas *Ann Rheum Dis* 2005;64:699–703
28. Solomon D. The Comparative Safety and Effectiveness of TNF- α Antagonists. *J Manag Care Pharm*. 2007;13:S7-S18
29. Ellerin T, Rubin R, Weinblatt M. Infections and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum*. 2003;48:3013-22
30. Breshnihan B, Cunnane G. Infection complications associated with the use of biologic agents. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29: 185-202
31. Kapetanovic MC, Larsson L, Truedsson L, et al. Predictors of infusion reactions during infliximab treatment in patients with arthritis. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R131
32. Comité Científico BIOBADASER: Registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas. *Rev Esp Reumatol* 2002;29:292-299
33. Weisman MH. What are the risks of biologic therapy in rheumatoid arthritis? An update on safety. *J Rheum*.2002;suppl 65:33-8

34. Descalzo M, Comité Científico BIOBADASER: Acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas. Informe de la situación, 26 de enero de 2006. Reum Clin 2007;3:4-20

ANEXOS

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes.

Concepto	
Edad, años	43.5
Género (F/M)	95 / 21
Tiempo de evolución, años	11.9
Artritis reumatoide, %	72.6
Lupus eritematoso sistémico, %	13
Espondilitis anquilosante,%	11.3
Otras,%	1.8

Tabla 2. Descripción de los efectos adversos de la terapia biológica en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes

Efectos adversos	N=	Total de efectos adversos (%)
Síndromes autoinmunes	4	3.9
Reacción post-infusional	25	23.8
Cardiovasculares	3	2.8
Neoplasias	0	0
Defectos congénitos	0	0
Trastornos neurológicos	0	0
Hematológicos	0	0
Pulmonares	0	0
Hepáticos	2	1.9
Dermatológicos	9	8.5
Infecciosos	60	57.2
Otros	2	1.9
Total	105	100

Figura 1. Frecuencia de efectos adversos con la terapia biológica

