



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

“FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE INFECCIONES
ASOCIADAS AL

USO DE TERAPIA BIOLÓGICA PARA EL TRATAMIENTO DE
ENFERMEDADES

REUMÁTICAS.”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. CARLOS RODRIGO ESCALANTE PENAGOS

TUTOR Y ASESOR DE TESIS:

DR. CÉSAR ALEJANDRO ARCE SALINAS

MÉXICO, DF JUNIO 2014





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. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA

DR. CÉSAR ALEJANDRO ARCE SALINAS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO Y ASESOR DE TESIS

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
JUSTIFICACIÓN.....	11
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	12
HIPÓTESIS.....	12
OBJETIVO PRINCIPAL.....	12
DISEÑO.....	13
UNIVERSO.....	13
MUESTRA.....	13
MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	15
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	16
VARIABLES.....	17
ANÁLISIS.....	21
RESULTADOS.....	22
CONCLUSIONES.....	38
DISCUSIÓN.....	39
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	40
BIBLIOGRAFÍA.....	41

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades sistémicas inflamatorias autoinmunes como artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico (LES) y espondiloartropatías (SpA) resultan de la excesiva respuesta inflamatoria inducida por la producción de interleucinas como factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-alfa), interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6) por linfocitos T activados y anticuerpos por linfocitos B en respuesta a autoantígenos. En conjunto su prevalencia estimada es del 10% de la población en México, siendo la artritis inflamatoria no especificada la más común, con reportes según la región geográfica de entre 0.2 a 4.5%, seguida por artritis reumatoide de 0.7 a 2.8%, espondilitis anquilosante de 0.04 a 0.6% y lupus eritematoso sistémico de 0.04 a 0.09%.

DIAGNÓSTICO	PREVALENCIA N= 4059
Artritis Reumatoide	1.0 (0.7-1.4)
Espondilitis Anquilosante	0.09 (0.02-0.2)
Artritis Inflamatoria	0.6 (0.4-0.9)
Lupus Eritematoso Sistémico	0.09 (0.02-0.2)

Los costos por atención médica debido a este grupo de enfermedades son elevados, ya que afectan principalmente al grupo etario con mayor capacidad productiva, generando discapacidad laboral, pensión por invalidez y años de vida potencialmente perdidos. Se estima que el costo médico directo en México asciende hasta \$70, 000 pesos al año. En el caso de los pacientes con artritis reumatoide, se ha encontrado que hasta el 15% de los ingresos familiares se destinan únicamente al tratamiento de la enfermedad.

El tratamiento integral incluye medidas no farmacológicas, entre las que se incluye terapia psicológica, ocupacional y rehabilitación física, así como fármacos modificadores de la enfermedad (FARME), de los cuales el American College of Rheumatology (ACR) y la European League Against Rheumatism (EULAR) recomiendan cloroquina (CQ), hidroxiclороquina (HCQ), leflunomida (LEF), metotrexate (MTX) o sulfasalazina (SSZ), los cuales se encuentran ampliamente disponibles en los diversos sistemas de salud de México.

Además, existen otros inmunosupresores como minociclina (MIN), azatioprina (AZT), mofetil micofenolato (MMF) o ciclosporina (CIC), y fármacos adyuvantes entre los que se utilizan analgésicos, anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) y glucocorticoides (GC).

En el caso de la artritis reumatoide aproximadamente 30% de los pacientes que reciben monoterapia con FARME llegan a la meta de tratamiento: Alcanzar remisión/baja actividad de la enfermedad medida por escalas objetivas como DAS-28, CDAI y/o SDAI; Aliviar los síntomas, mejorar calidad de vida estimada por HAQ; Disminuir el daño articular y prevenir la limitación funcional. El fármaco de primera elección es el metotrexate, fármaco con el que se estima se alcancen metas de tratamiento en al menos el 30-40% de los pacientes, sin embargo es común utilizar doble o hasta triple terapia en aquellos pacientes que no alcancen remisión de la enfermedad en los primeros seis meses.

En México, la terapia combinada con FARME sintético se utiliza frecuentemente para tratar aquellos pacientes que no alcanzan remisión con monoterapia. El grupo de trabajo de la Guía Mexicana del Colegio de Reumatología para el tratamiento farmacológico de la Artritis Reumatoide reporta que entre el 50 y el 70% de los pacientes reciben en algún momento de su evolución tratamiento FARME combinado.

A pesar de ser efectivos, uno de los inconvenientes del grupo de los fármacos modificadores de enfermedad sintéticos (sFARME) consiste en la inhibición inespecífica de la respuesta inmunológica. Con el avance en el conocimiento de la fisiopatología de estas enfermedades, se han identificado puntos clave en la respuesta inmune susceptibles de ser modificados con fines terapéuticos.

Uno de los mecanismos más estudiados se encuentra a nivel de la inhibición del TNF-alfa mediante anticuerpos dirigidos a su receptor (moléculas anti-TNF), por lo que, desde 1997 el uso de fármacos biológicos modificadores de enfermedad (bFARME) se han sumado al arsenal terapéutico y han dado pie al surgimiento de nuevos anticuerpos que se encuentran en proceso de investigación.

Infliximab, etanercept, abatacept, anakinra, adalimumab, rituximab, tocilizumab, golimumab y certolizumab están aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) en base a diversos ensayos clínicos que han demostrado utilidad para el tratamiento de enfermedades reumáticas. A pesar de su eficacia, debido al elevado costo constituyen actualmente en México fármacos de segunda o tercera línea, con disponibilidad limitada a los usuarios de los hospitales de tercer nivel del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) y a los Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos (PEMEX), por lo que la experiencia sobre su uso es limitada.

No obstante su utilidad, los ensayos clínicos, estudios postmarketing y estudios observacionales en el mundo han identificado múltiples efectos adversos asociados al uso de bFARMEs, que varían de gravedad y que son motivo de preocupación para el clínico y el paciente. Por el tiempo de aparición se clasifican en tempranos, como las reacciones

alérgicas en el sitio de aplicación y eventos presentados durante la infusión, así como efectos adversos tardíos, de los cuales destaca la disminución de líneas celulares manifestada por anemia, neutropenia y/o trombocitopenia, enfermedades desmielinizantes, falla cardíaca, leucemias, tumores sólidos, fenómenos autoinmunes inducidos e infecciones.

Debido a esta situación, la Sociedad Española de Reumatología introdujo a partir de 2003 el Registro Español para los Efectos Adversos de la Terapia Biológica en Enfermedades Reumáticas (BIOBADASER) con la intención de identificar, reportar, notificar y estimar la prevalencia de eventos adversos de este grupo de medicamentos. Dicho registro ha dado pie a múltiples estudios que han sido de gran utilidad para la comunidad médica y debido a esta situación otros países del mundo han seguido el mismo modelo dando origen al grupo británico (BRSBR), alemán (RABBIT), de países de América (BIOBADAMÉRICA), Brasil (BIOBADABRASIL) y otros.

En México, Ventura et al. en 2012 publicó la primera versión del Registro Mexicano (BIOBADAMEX) para reportar la sobrevida y seguridad del uso de terapia biológica en nuestro país. Se trata de un registro multicéntrico ambispectivo de 2047 pacientes que recibieron IFX, ADA, ETN, RTX y ABA entre 2009 y 2011. Encontró un riesgo relativo (RR) de 1.6 (IC 95% 1.4-1.9) para padecer un efecto adverso, que se incrementaba hasta 15.4 (IC 95% 3.7-63) en el caso de los eventos graves, esto sin aumentar la mortalidad asociada.

Respecto a las infecciones asociadas al uso de bFARMEs, se sabe que incrementan el RR, sin embargo los estudios de seguimiento y vigilancia post-marketing han reportado cifras variables con una prevalencia estimada del 6 al 18% y una incidencia de aproximadamente 6 por 100 pacientes año.

Un estudio observacional reportó infección grave como principal efecto adverso asociado al uso de bFARMEs, se definieron como aquéllas infecciones que requerían antibióticos intravenosos o cuidados intrahospitalarios, poniendo en peligro la vida del paciente. Por otro lado Bongartz et al. en 2006 realizó un metaanálisis de ensayos clínicos controlados que incluyó a pacientes con AR que recibían IFX o ADA y encontró un RR para infección de 2.0 (IC 95% 1.3-3.1) mientras que Bernatsky et al. en 2010 reportó un RR para infección de 1.4 (IC 95% 1.2-1.6) entre los pacientes con AR que recibían IFX, ADA o ETN.

El registro BIOBADAMEX establece un RR de 2.3 (IC 95% 1.5-2.7) para infección, significativamente mayor respecto al RR que reporta Lacaille en una cohorte de pacientes que reciben sFARMEs (RR 0.90 IC 95% 0.88-0.93) y glucocorticoides (RR 0.92 IC 95% 0.85-1.0). Dicho incremento no aumenta la mortalidad en el grupo de pacientes con bFARMEs y no es significativamente mayor a los reportes de registros realizados en países desarrollados. Se establece también que a pesar de vivir en un país endémico, el uso de bFARMEs no parece incrementar la susceptibilidad de padecer tuberculosis.

ESTUDIO	BIOLÓGICO	RR
Bongartz et al. JAMA 2006	IFX/ADA	2.0 (IC 95% 1.3-3.1)
Bernatsky et al. J Rheumatol 2010	IFX/ADA/ETN	1.4 (IC 95% 1.2-1.6)
BRSBR	IFX/ADA/ETN	1.03 (IC 95% 0.9-1.8)
BIOBADASER	IFX/ADA/ETN	1.57 (IC 95% 0.9-2.7)
BIOBADAMEX	IFX/ADA/ETN/ RTX/ABA	2.05 (IC 95% 1.5-2.7)

Además de recibir tratamiento inmunodepresor, se sabe que los pacientes afectados con enfermedades reumáticas tienen un riesgo inherente de hasta el doble de presentar

infecciones, graves o no, que requieren manejo intrahospitalario y aumentan la mortalidad respecto a la población general. Estudios previos han reportado complicaciones infecciosas entre un 14 a 45% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico. Una revisión de 30 estudios mostró que la tasa media de mortalidad debido a infección en pacientes con enfermedades reumáticas fue de 5.2% (rango 1-2-36%).

En México, un estudio realizado en un hospital de concentración determinó que la primer causa de hospitalización en pacientes con lupus eritematoso sistémico fue en el 65% de los casos, por infecciones, de las cuales 81% fueron adquiridas en la comunidad. Los resultados mostraron que acorde a la población general los sitios más comunes de infección fueron respiratorio y genitourinario siendo *E. coli*, *Staphylococcus spp.* y *Candida spp.* los agentes etiológicos aislados más frecuentes.

Esta susceptibilidad a presentar infecciones se debe a las alteraciones en el funcionamiento del sistema inmune que producen, por una parte la misma enfermedad y por otro lado, como se mencionó anteriormente a los fármacos modificadores de enfermedad sintéticos, biológicos y glucocorticoides que se utilizan para su tratamiento, cuya función consiste en atenuar la respuesta inmunológica exagerada causante del daño y que, de administrarse sin vigilancia estrecha pueden llegar a ser perjudiciales.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La aprobación de fármacos modificadores de enfermedad de tipo biológico para el tratamiento de enfermedades reumáticas ha ocasionado nuevas dianas terapéuticas así como un incremento en su prescripción y disponibilidad. Debido al riesgo de infección asociada al uso de estos medicamentos es necesario tener un registro de las características epidemiológicas y microbiológicas que nos permita establecer otros factores que intervengan en el desarrollo de infección en pacientes con este tratamiento, para identificar a la población susceptible en nuestro entorno hospitalario y posteriormente, establecer medidas que prevengan o disminuyan este riesgo.

JUSTIFICACIÓN

Los Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos cuentan dentro de su catálogo de medicamentos con diversos tipos de fármacos modificadores de enfermedad de tipo biológico indicados para el tratamiento de enfermedades reumáticas refractarias a tratamiento convencional con doble o triple esquema de sFARMEs, exacerbaciones o gravedad sin determinar factores de riesgo adicionales para el desarrollo de infecciones, por lo que al ser determinados en nuestra población se podrán implementar medidas preventivas y establecerse criterios de exclusión para su prescripción.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados al desarrollo de infecciones en pacientes con lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, espondiloartropatías, artritis indiferenciada y vasculitis que recibieron etanercept, infliximab, rituximab, tocilizumab y adalimumab en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad, el Hospital Regional Villahermosa y el Hospital Regional Minatitlán desde enero de 2001 a diciembre de 2011?

HIPÓTESIS

Si los factores de riesgo para presentar infecciones asociadas al uso de terapia biológica en pacientes con enfermedades reumáticas son diferentes, entonces el tipo de infección, la severidad, la respuesta al tratamiento y el pronóstico dependerá de dichos factores de riesgo.

OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar cuáles son los factores de riesgo asociados al uso de etanercept, infliximab, rituximab, tocilizumab y adalimumab en pacientes con lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, espondiloartropatías, artritis indiferenciada y/o vasculitis en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad, el Hospital Regional Villahermosa y el Hospital Regional Minatitlán desde enero de 2001 a diciembre de 2011.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de cohorte multicéntrico, retroelectivo, observacional y descriptivo, diseñado para conocer los factores de riesgo para infección en pacientes con enfermedades reumáticas que reciben tratamiento biológico.

UNIVERSO

Pacientes afiliados al servicio médico de Pemex tratados en la consulta externa de Medicina Interna o Reumatología del Hospital Central Sur de Alta Especialidad, Hospital Regional Villahermosa y Hospital Regional Minatitlán con enfermedad reumática (AR, LES, SpA, AI, VAS) que hayan recibido por lo menos una dosis de alguno de los medicamentos biológicos del catálogo de los Servicios Médicos de PEMEX (IFX, ETN, ADA, TCZ, RTX).

MUESTRA

Existen 779 registros de pacientes con al menos una receta generada en el Hospital Central Sur de alta Especialidad, Hospital Regional Villahermosa y Hospital Regional Minatitlán por etanercept, infliximab, rituximab, tocilizumab y/o adalimumab, dentro del período comprendido entre enero de 2001 a diciembre de 2011 de los cuales 352 se descartaron por corresponder al diagnóstico de neoplasia hematológica y se mantuvieron 447 con diagnóstico de AR, LES, SpA, AI y/o VAS de los que finalmente 186 cumplieron criterios de inclusión y se incluyeron en el análisis.

MATERIAL Y MÉTODOS

De forma retrolectiva, en base al expediente clínico electrónico de los Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos, se generó un registro de 779 pacientes con al menos una receta generada en el Hospital Central Sur, Hospital Regional Villahermosa y Hospital Regional Minatitlán por etanercept, infliximab, rituximab, tocilizumab y/o adalimumab del período comprendido de enero de 2001 a diciembre de 2011 de los que se descartó 352 pacientes por corresponder a diagnóstico de neoplasia hematológica. Los 447 pacientes restantes tenían al menos una codificación CIE10 en expediente clínico electrónico con diagnóstico de enfermedad reumática (AR, LES, SpA, AI, VAS) por lo que se revisó cuidadosamente su expediente clínico electrónico en busca de los criterios de inclusión.

Finalmente se integró una cohorte de 184 pacientes con afiliación al servicio médico de Petróleos Mexicanos en seguimiento por Medicina Interna o Reumatología con al menos una consulta con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, espondiloartropatías, artritis indiferenciada o vasculitis que recibieron al menos una dosis de uno o más de los biológicos disponibles en el catálogo médico de Pemex entre enero de 2001 y diciembre de 2011 de forma documentada por escrito en las notas médicas del expediente clínico, excluyéndose aquellos pacientes con otros diagnósticos o cuya receta médica generada no se acompañe de una nota médica que especifique su indicación y/o administración y a los pacientes que al momento del inicio del agente biológico hayan tenido evidencia de infección aguda.

Se utilizó el expediente clínico electrónico para la recolección retrolectiva de datos por 3 médicos del servicio de Medicina Interna del HCSAE capacitados previamente para el

método de búsqueda, registro y vaciamiento de datos que fueron documentados en la hoja respectiva, estableciendo un total de 52 variables a analizar en 5 apartados: Variables demográficas, de antecedentes personales, de antecedentes de la enfermedad reumática, así como de biológico recibido e infección, con el objetivo de identificar los factores de riesgo implicados en el desarrollo de infección asociada a uso de biológico, los resultados se vaciaron en un documento de Microsoft Excel 2011 para MacOSX y posteriormente fueron analizados mediante análisis univariado con prueba X^2 y t-de Student según el caso, obteniendo posteriormente un modelo de regresión logística para realizar análisis multivariado mediante el software SPSS 20.0 para MacOSX.

Para determinar el evento primario, se siguió en el tiempo cada paciente a partir del primer día que recibió bFARMEs hasta diciembre de 2011, se cuantificaron los episodios infecciosos junto con otras variables de interés, se estimaron incidencias y se determinaron los desenlaces de dichos procesos.

Para realizar las comparaciones respectivas se tomó un grupo aleatorio de pacientes con artritis reumatoide obtenido del registro de la consulta externa de Reumatología del Hospital Central Sur de Alta Especialidad en tratamiento con sFARMEs que nunca hayan recibido bFARMEs y se consideró aquellos valores $p < 0.05$ como estadísticamente significativos.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con afiliación al servicio médico de Petróleos Mexicanos en seguimiento por consulta externa de Medicina Interna o Reumatología con adscripción al

Hospital Central Sur de Alta Especialidad, Hospital Regional Villahermosa y/o Hospital Regional Minatitlán.

- Pacientes con al menos una consulta con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, espondiloartropatía, artritis indiferenciada y/o vasculitis registrado en expediente clínico electrónico.
- Pacientes que hayan sido tratados con al menos una dosis documentada en expediente clínico electrónico de uno o más de los siguientes biológicos: etanercept, infliximab, rituximab, tocilizumab y/o adalimumab durante el período comprendido entre enero de 2001 a diciembre de 2011.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes en cuyo expediente clínico electrónico se encuentre receta médica por uno de los biológicos en cuestión sin nota clínica que corrobore su indicación o administración.
- Pacientes en quienes al momento de aplicación de la terapia biológica se encuentren con infección aguda o crónica documentada en expediente clínico electrónico.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

- Variables demográficas: Nombre, ficha de identificación, edad actual, lugar de atención médica, estado civil, peso, talla, índice de masa corporal género.
- Toxicomanías: Es la evidencia documentada en expediente clínico electrónico del uso del paciente de alcohol, tabaco o drogas ilícitas.
- Comorbilidades específicas: Es el antecedente de enfermedad documentada en expediente clínico electrónico acorde al índice de Charlson.
- Diagnóstico de base: Es la enfermedad reumatológica que origina la consulta médica siendo artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, artritis psoriásica, espondiloartropatía, artritis indiferenciada o vasculitis.
- Fecha de diagnóstico de base: Es el tiempo en meses desde la primer consulta recibida por el diagnóstico de base hasta la primera aplicación de tratamiento biológico.
- Tiempo de evolución: Es el tiempo en meses desde la primer consulta médica generada por el diagnóstico de base hasta diciembre de 2011.
- Vigilancia: Es el cociente de consultas médicas totales generadas por el diagnóstico de base entre los años con diagnóstico hasta 2011.

- Uso de sFARME: Es la evidencia documentada en expediente clínico electrónico del uso de metotrexate, leflunomida, sulfasalazina, hidroxicloroquina, azatioprina y/o mofetil micofenolato y sus combinaciones, doble o triple terapia.
- Tiempo de uso de sFARME: Es el tiempo en meses de uso previo de estos medicamentos hasta la fecha de aplicación del primer biológico recibido.
- Uso de esteroide: Es el uso documentado en expediente clínico electrónico de esteroides vía oral, intramuscular, intraarticular o intravenoso 6 meses previos a la administración del primer biológico.
- Dosis total de esteroide: Es la dosis equivalente acumulada en miligramos de prednisona de todos los esteroides administrados 6 meses previos a la administración del primer biológico.
- Tiempo de uso de esteroide: Es el tiempo en días en que se indicó esteroide por vía oral, intramuscular, intraarticular o intravenoso al paciente hasta 6 meses previos a la administración del primer biológico.
- Fecha de administración: Es la fecha de la primera vez que el paciente recibió tratamiento biológico acorde a la primera nota en que se encuentre asentado.
- Tiempo diagnóstico-biológico: Es el tiempo en días transcurrido entre el diagnóstico o inicio de enfermedad reumática hasta la fecha de administración.

- Biológico recibido: Etanercept, infliximab, rituximab, anakinra, tocilizumab, adalimumab.

- Indicación: Es la causa médica por la que fue indicada la terapia biológica, ya sea refractariedad a tratamiento previo, exacerbación de enfermedad, toxicidad a tratamiento establecido o no especificado.

- PPD: Es la aplicación documentada en expediente clínico electrónico del derivado protéico purificado contra M. Tuberculosis previo a la administración del biológico.

- Resultado PPD: Es el resultado, negativo o positivo, posterior a la aplicación de PPD en base a criterios internacionales.

- Resultado radiografía: Es la ausencia de cavernas o infiltrados sospechosos de tuberculosis u otra infección activa.

- Dosis inicial: Es la dosis en miligramos de la primera aplicación documentada en expediente clínico electrónico del biológico recibido.

- Intervalo: Es el promedio del tiempo en días entre aplicaciones de biológico.

- Dosis acumulada: Es la dosis total en miligramos, desde la dosis inicial, hasta la última dosis subsecuente.

- Infección grave: Es el desarrollo de tuberculosis, neumonía, piel y tejidos blandos, pielonefritis aguda, sepsis, infecciones intraabdominales, hepatitis, sistema nervioso central y/o endocarditis aguda a partir de la aplicación de la dosis inicial.
- Tiempo biológico-infección: Es el tiempo en días transcurrido desde la dosis inicial del biológico hasta la infección grave, documentada en expediente clínico electrónico.
- Infección no grave: Es el desarrollo de infección de vías urinarias, infección respiratoria alta, gastroenteritis y/o infección de transmisión sexual a partir de la aplicación de la dosis inicial.
- Adquisición: Relacionada a cuidados de la salud o adquirida en la comunidad.
- Síntoma inicial: Es el signo o síntoma pivote que haya motivado la consulta donde se realiza el diagnóstico de infección.
- Desenlace: Resolución, infección crónica, secuela permanente o muerte.
- Tiempo diagnóstico-desenlace: Es el tiempo en días transcurrido desde el diagnóstico de infección hasta el desenlace.
- Consultas por infección: Es el número de consultas originadas por la enfermedad infecciosa.

- Hospitalización por infección: En caso de que la enfermedad infecciosa haya requerido manejo intrahospitalario.
- Días de estancia intrahospitalaria: Es el tiempo en días que ocasionó la enfermedad infecciosa.
- Días de estancia en UTI: Es el tiempo en días de estancia en la unidad de terapia intensiva que ocasionó la enfermedad infecciosa.
- Agente aislado: Es el agente etiológico aislado mediante cultivo o PCR, pudiendo ser micobacterias, hongos, bacterias gram positivas, bacterias gram negativas, bacterias con beta lactamasa de espectro extendido o virus.

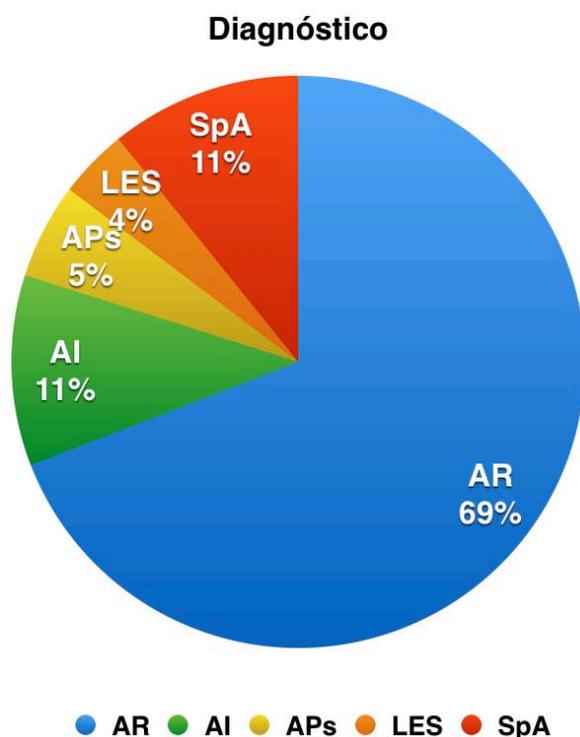
ANÁLISIS

Se utilizaron medias, desviaciones estándar y el análisis de proporciones para la estadística descriptiva mientras que para evaluar diferencias entre variables se utilizaron tablas de contingencia y análisis mediante t-de Student y X^2 con ajuste de homogeneidad. Para el análisis multivariado se construyó un modelo de regresión logística estableciendo valores $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

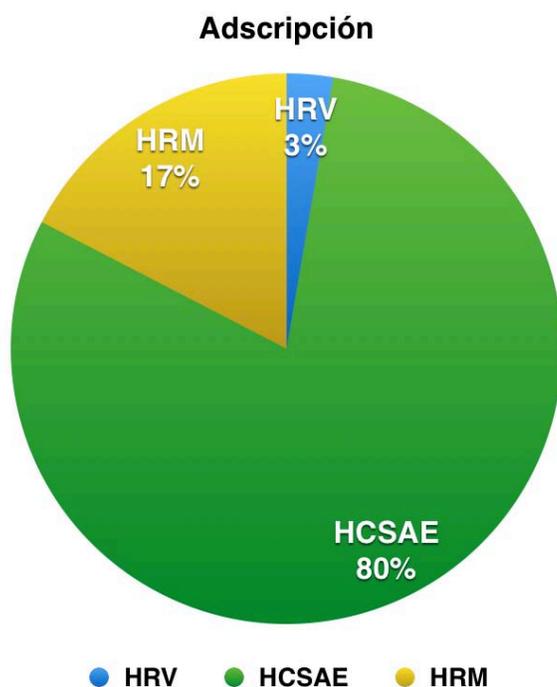
Demografía

Se identificaron 184 pacientes con diagnóstico de enfermedad reumática para el análisis de este estudio distribuidos según su diagnóstico de base. Acorde a la prevalencia en México la mayoría de los pacientes corresponden a artritis reumatoide (AR N=141) sin embargo, el segundo diagnóstico más frecuente correspondió a espondiloartropatías (SpA N=22) en cuyo grupo se incluyeron espondilitis anquilosante, indiferenciada y asociada a enfermedad inflamatoria intestinal. Por su frecuencia relativamente mayor a lo esperado, los pacientes con artritis psoriásica (APs N=11) fueron categorizados en un grupo aparte, posteriormente deberá estudiarse si esto obedece a sesgo de selección o si en nuestro medio existen diferencias respecto a lo reportado en la literatura mundial, ya sea en cuanto a prevalencia o severidad de la enfermedad que amerite uso con bFARMEs.



Se encontraron 8 pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y únicamente dos con diagnóstico de artritis indiferenciada de los cuales uno se catalogó posteriormente como queratolisis autoinmune y fue excluido de subsecuentes análisis.

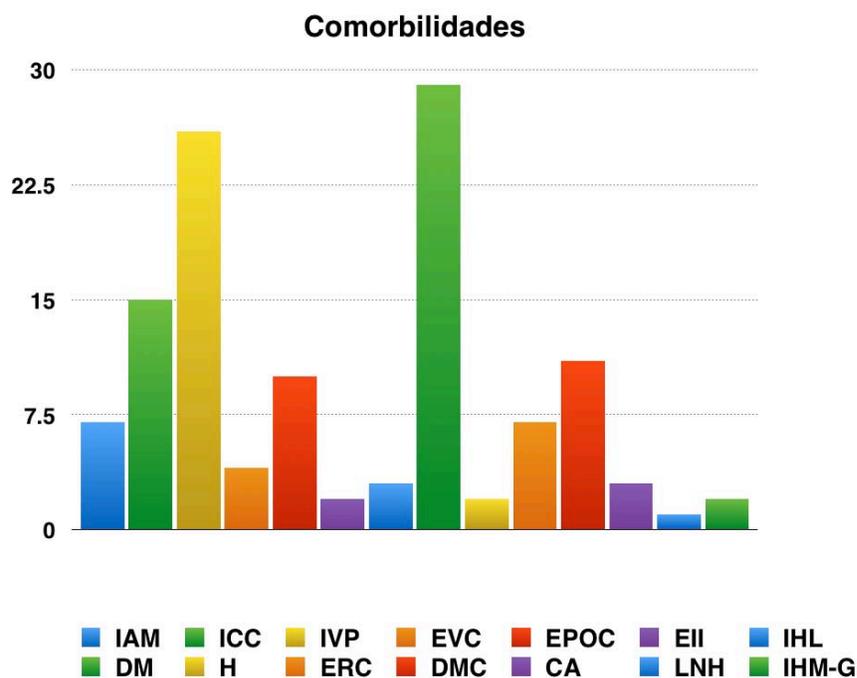
Respecto al lugar de adscripción la mayoría de los pacientes son originarios del Hospital Central Sur de Alta Especialidad (HCSAE N=147), mientras que el Hospital Regional Villahermosa (HRV) y el Hospital Regional Minatitlán (HRM) aportaron 5 y 32 pacientes respectivamente. Debido a que el catálogo de medicamentos de los Servicios Médicos de PEMEX es el mismo para todas las unidades y a que los tres hospitales cuentan con médico internista y/o reumatólogo adscrito, estas diferencias pueden deberse a distribución desigual y/o desabasto de bFARMEs. Desconocemos el impacto de esta inequidad respecto a las metas de control para los pacientes y deberá analizarse en estudios posteriores.



La distribución por género mostró una amplia predominancia del sexo femenino (N= 138) sin embargo en el caso de SpA y APs la mayoría de los pacientes son hombres. El resto de las características demográficas de los pacientes se resume en el siguiente cuadro:

	Media (DE)
Edad	57.41 (13.61)
Peso	68.67 (14.67)
Talla	1.59 (0.08)
IMC	27 (5.08)

Es importante mencionar que el 80% de los pacientes presentaron alguna comorbilidad que pudiera adicionalmente predisponer a infecciones debido al estado de inmunodepresión que producen, para valorar esto se utilizó el índice de comorbilidad de Charlson el cual se encuentra validado y posteriormente se incluyó en el análisis multivariado. La media de este índice fue de 1.25 ± 1.31 y la distribución de las enfermedades acompañantes se distribuyó de la siguiente manera:



Donde: Infarto agudo de miocardio (IAM), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), insuficiencia venosa periférica (IVP), enfermedad vascular cerebral (EVC), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad ulcerosa (EII), insuficiencia hepática leve

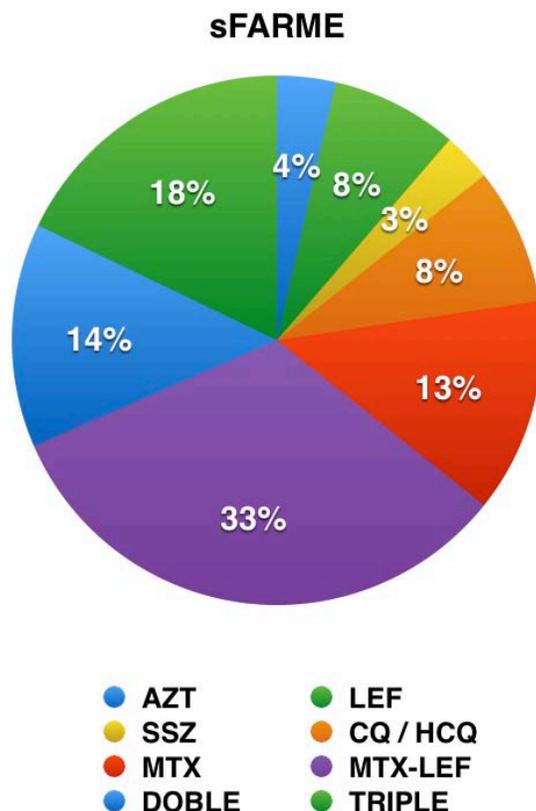
(IHL), diabetes mellitus (DM), hemiplejía (H), enfermedad renal crónica (ERC), diabetes mellitus con complicaciones (DMC), tumor sólido (CA), linfoma no Hodgkin (LNH) e insuficiencia hepática moderada/grave (IHM-G).

La media del tiempo de evolución del diagnóstico en años fue de 8.75 ± 4.9 , sin embargo se cuenta con el sesgo del expediente clínico electrónico que comenzó a registrarse a partir de 1998 por lo que, en el caso de los pacientes que recibieron diagnóstico antes de esa fecha es difícil estimar este dato con exactitud. Los pacientes recibían una media de 5.59 ± 3.67 consultas al año, esto equivale a aproximadamente una consulta cada dos meses, lo que contrasta con otros sistemas de salud del país que reportan tiempos de espera de hasta 6 meses.

Pese a que actualmente todas las guías de tratamiento recomiendan la terapia con bFARMEs, se destaca que el 8.6% de los pacientes no recibieron sFARMEs previo, a pesar de que se buscó intencionadamente en el expediente la causa de esto no fue posible determinarla por lo que se asume quedó a juicio clínico del médico que evaluaba al paciente en ese momento.

El tiempo de uso de sFARMEs antes del cambio a bFARMEs fue de 45.02 ± 45.18 meses siendo el MTX pilar del tratamiento y señalando que a diferencia de lo reportado en la literatura mundial, el uso de SSZ en estos centros hospitalarios es limitado. Acorde a lo reportado en el expediente la causa se debe a intolerancia gástrica referida por el paciente como epigastralgia, náusea y vómito posterior a la ingesta.

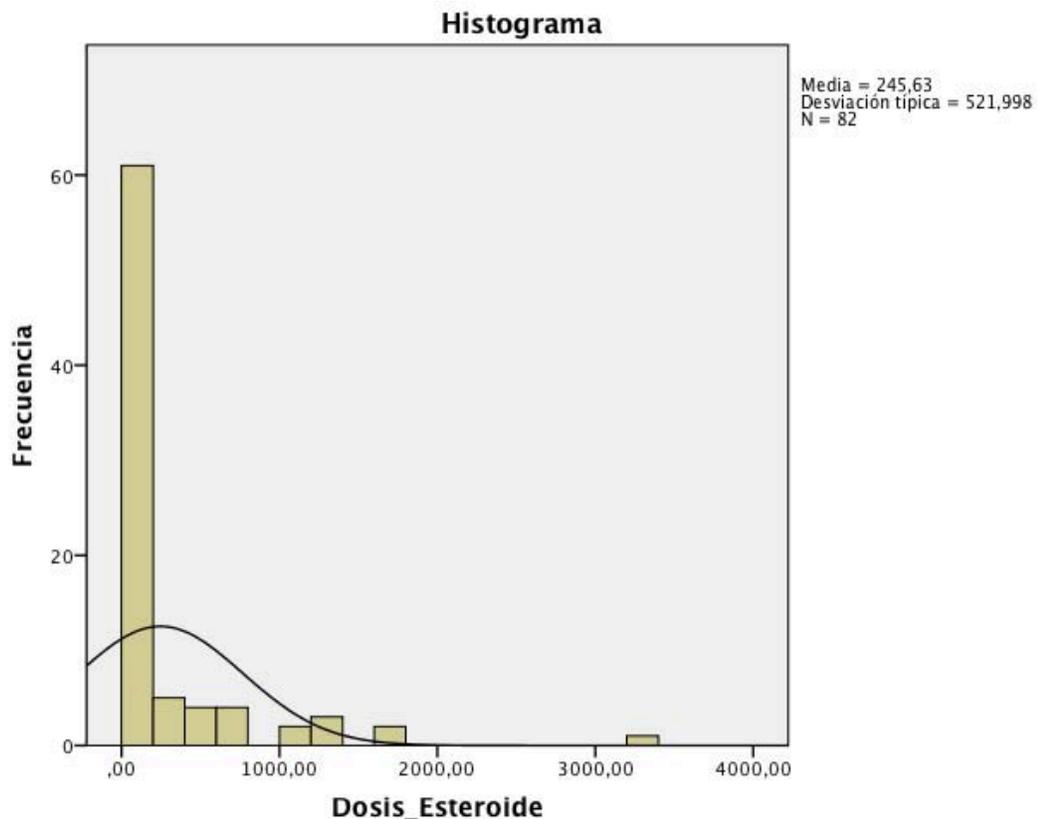
La mayoría de los pacientes (30%) se encontraban con doble terapia a base de MTX+LEF al menos seis meses previo al inicio del bFARMEs mientras que el 16% tenían un régimen de triple terapia (MTX+LEF+HCQ). El uso de sFARMEs en la población estudiada se conformó de la siguiente manera:



Respecto al uso de medicamentos adyuvantes el 100% recibió en algún momento de su evolución analgésico, siendo paracetamol y tramadol los más recetados mientras que sólo al 44.5% (N=82) se le prescribieron glucocorticoides. En este aspecto los resultados fueron muy variables ya que se consideró su uso por vía intravenosa, intramuscular u oral, de cualquier tipo y hasta seis meses antes previo al inicio de bFARMEs mientras que para su análisis se estableció la dosis total acumulada, el tiempo de uso y en base a esto se determinó la dosis/día reportándose como equivalentes en miligramos de predisona para posteriormente correlacionarse en el análisis multivariado.

Los resultados descriptivos respecto al uso de GC muestran la dosis total acumulada de 1858.42 ± 4183.55 miligramos de prednisona, el tiempo de uso de esteroide tuvo una media de 186.2 ± 446.82 días mientras que la dosis/día promedio fue de 60 miligramos, cantidad excesivamente alta si nos referimos a los lineamientos de tratamiento que recomiendan mantener dosis menores a 7.5mg al día pero puede ser explicado debido a que se promediaron aquellos pacientes que recibieron pulsos de metilprednisolona y/o aplicaciones de glucocorticoide de depósito por actividad poliarticular.

Los resultados siguen una distribución anormal asimétrica como se encuentra consignado en el siguiente histograma:

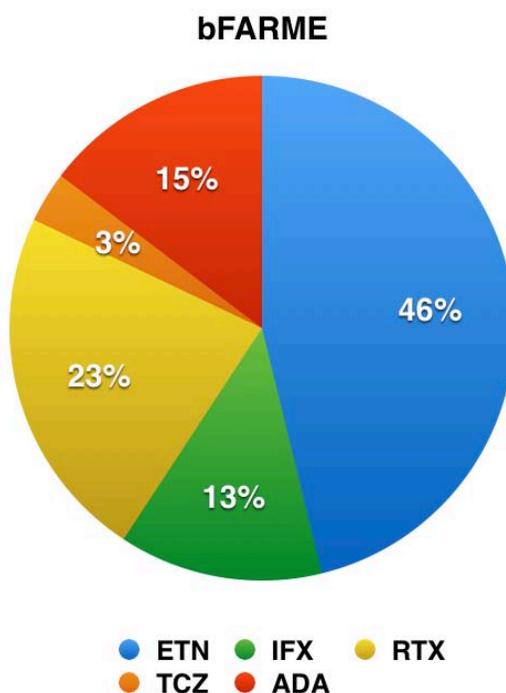


Como se mencionó anteriormente el catálogo de medicamentos bFARMEs de los Servicios Médicos de PEMEX incluye:

- Infliximab: Anticuerpo monoclonal quimérico inhibidor de TNF-alfa
- Etanercept: Anticuerpo monoclonal DNA-recombinante humano tipo IgG1 de fusión específico para bloquear TNF-alfa humano
- Rituximab: Anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20
- Tocilizumab: Anticuerpo monoclonal DNA-recombinante humano tipo IgG1 específico para bloquear el receptor de IL-6
- Adalimumab: Anticuerpo monoclonal DNA-recombinante humano tipo IgG1 específico para inhibir TNF-alfa humano.

Adicionalmente en México se encuentran disponibles en otros sistemas de salud: Abatacept, anakinra, golimumab y certolizumab pegol que en 2013 ingresó al catálogo de PEMEX por lo que no fue incluido en el análisis de este trabajo de investigación.

El uso de bFARMEs como tratamiento para enfermedades reumáticas en 10 años de experiencia en los hospitales HCSAE, HRV y HRM se distribuye como se muestra en la siguiente gráfica:



El 46% de los pacientes recibieron en algún momento ETN, seguido en frecuencia por RTX con el 23%, ADA en un 15% con una tendencia a usarse con mayor frecuencia en los últimos años a diferencia de IFX que ha caído en desuso obteniendo el 13% y finalmente TCZ en el 3% de los casos debido quizá a ser relativamente nuevo y hasta el momento de la elaboración de este estudio el último en ingresarse al catalogo de PEMEX.

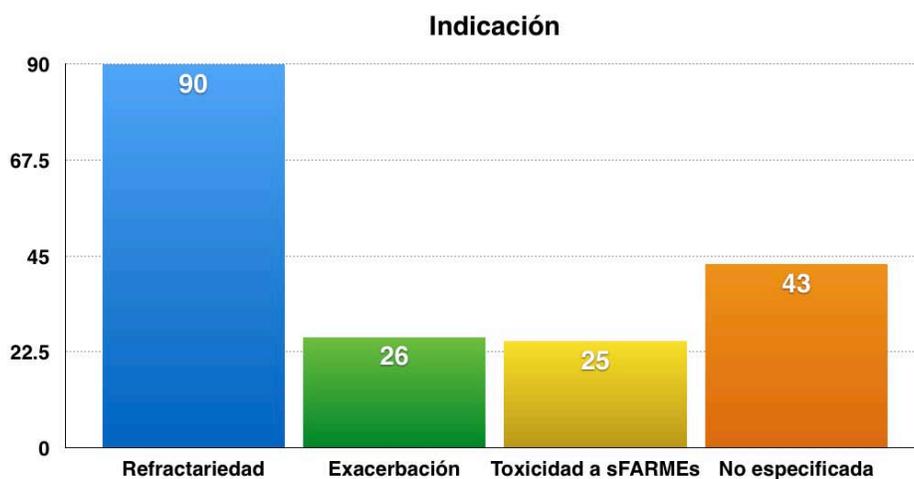
Se consignó que previo al inicio de terapia biológica al 70% de los pacientes se les realizó escrutinio para tuberculosis mediante PPD y radiografía de tórax, aquellos con positividad cumplieron profilaxis con isoniazida, sólo en uno de los pacientes la aplicación del biológico se diferió hasta el término del esquema, el resto recibió ambos tratamientos de forma simultánea.

Estado PPD / Radiografía de tórax	N= 184
Positivo	8
Negativo	119
No solicitado	57

Durante el desarrollo del estudio se identificó que a algunos pacientes se les solicitó además panel viral para hepatitis B y C sin ser una constante ni encontrar alguna estandarización para ello, debido a que dicha variable no se incluyó en la hoja original para el vaciamiento y a la complejidad para obtener este dato en el expediente clínico electrónico no se cuantificó y su negatividad se considera una simple observación por parte del investigador.

Un total de 107 pacientes recibieron sólo un bFARMEs mientras que 53 recibieron dos, 23 pacientes hasta tres y solamente en una ocasión una paciente con AR recibió cuatro. Tal como se demuestra posteriormente no parece existir correlación entre número de biológicos recibidos e infección.

El tiempo promedio transcurrido entre el diagnóstico de enfermedad reumática hasta la aplicación de bFARMEs fue de 51 ± 49 meses, finalmente se determinó la indicación para el inicio de tratamiento:



Infecciones

La media de tiempo desde el inicio del biológico hasta el primer evento infeccioso fue de 9.2 ± 5.1 meses, mayor en comparación a lo publicado en un estudio prospectivo por Curtis et al. en 2007 donde evaluaban infecciones bacterianas en pacientes con anti-TNF que fue de 6 meses.

Se presentaron un total de 823 infecciones de las cuales 771 fueron manejadas ambulatoriamente y 52 requirieron admisión intrahospitalaria por lo que se consideraron

graves. Sesenta y una de ellas fueron adquiridas en la comunidad, 5 asociadas a los cuidados de la salud y en 7 ocasiones no fue posible determinar su origen. Requirieron para su atención 1102 consultas médicas (1.3 consultas/paciente/evento) y generaron 329 días de estancia intrahospitalaria, de los que 63 transcurrieron en la unidad de cuidados intensivos.

El sitio de infección no varió respecto a la prevalencia general siendo las infecciones respiratorias altas, de vías urinarias y gastrointestinales las más comunes. En esta población se presentaron 4.2 infecciones no graves/paciente y 0.3 infecciones graves/paciente. La tasa de incidencia se conforma de la siguiente manera:

Infección	Tasa de Incidencia (paciente/año)
Totales	0.63
Graves	0.03
No Graves	0.59
Respiratoria	0.37
Urinaria	0.13
Gastrointestinal	0.07
Cervicovaginitis	0.007
Otras	0.04

Las infecciones graves identificadas fueron en 24 ocasiones de piel, tejidos blandos y asociadas a prótesis, 13 casos de neumonía, 2 de tuberculosis, 7 de hepatitis viral aguda, un absceso hepático, una pielonefritis y 4 cuadros de sepsis con hemocultivo positivo.

Acorde al juicio médico en cada evento infeccioso se obtuvieron muestras serológicas y/o cultivos para identificar al microorganismo involucrado, cabe destacar que pese a ello la tasa de éxito fue menor al 30% y se esquematiza de esta forma:

AGENTE AISLADO	CASOS
<i>E. coli</i>	16
<i>Candida</i> sp.	6
<i>S. aureus</i>	5
VVZ	5
VHB	4
VHC	3
<i>K. pneumoniae</i>	3
Estreptococos	3
<i>P. aeruginosa</i>	2
<i>M. tuberculosis</i>	2
Otros	5

Por último, se encontró que en la mayoría (N= 751) de estas infecciones los desenlaces no fueron consignados en el expediente, quizá debido a que en su mayoría se trató de infecciones leves que no ameritaron seguimiento adicional. Resolución completa se identificó en 53 eventos, hubo 8 infecciones crónicas debidas a virus de hepatitis B, virus de hepatitis C y osteomielitis. De igual forma 8 pacientes quedaron con secuelas permanentes posterior al evento infeccioso: Neuralgia postherpética, parálisis de miembros inferiores y desarticulación y/o retiro de prótesis.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Una vez descritas las características de la población estudiada, el tratamiento recibido y cuantificado los eventos infecciosos se procedió a determinar los factores de riesgo asociados, para esto se utilizó a todos los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide de este estudio (N= 141) y se compararon con un grupo aleatorio de pacientes provenientes de la consulta externa del HCSAE tratados únicamente con sFARMEs (N= 50).

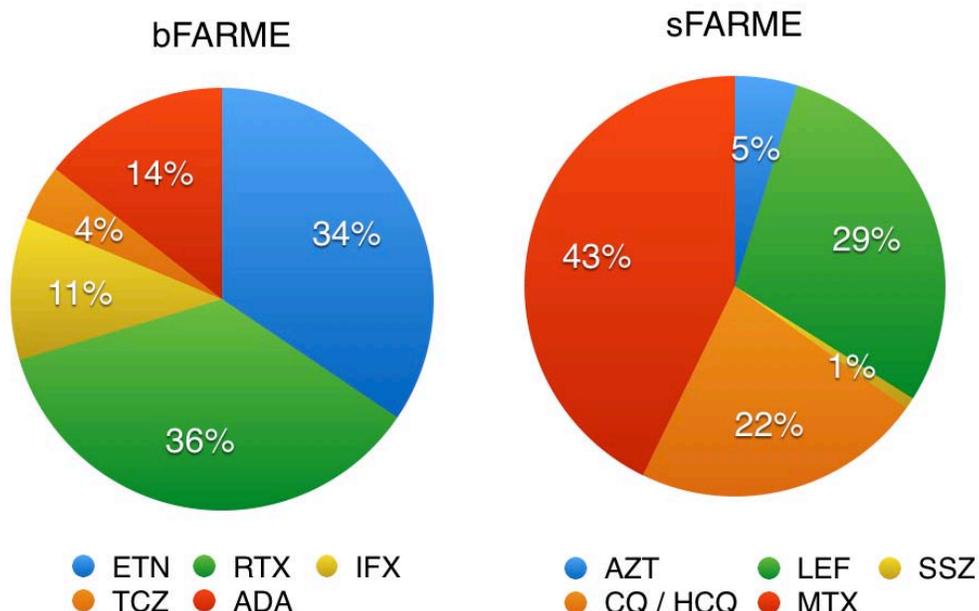
De igual forma, se realizó una hoja de vaciamiento de datos y se registraron las características epidemiológicas, antecedentes de enfermedad y tratamiento; Se identificó el momento en que el paciente recibió FARME sintético por primera vez cuantificando infecciones desde entonces y se siguieron en el mismo período de tiempo respecto al grupo de bFARMEs.

Las características basales entre ambos grupos pueden verse en el siguiente cuadro:

Variable	141 bFARME	50 sFARME	p
Mujeres	86%	96%	0.071
Edad	59.79±12.7	64.84±11.6	0.015
IMC	26.6±4.9	28.15±5.6	0.079
Índice de Charlson	3.92±3.3	2.04±0.98	<0.001
Vigilancia	6.59±6.1	4.48±2.3	0.20
Uso de Esteroide	48%	66%	0.031
Evolución Enfermedad (meses)	110.96±62.2	-	-

El grupo de bFARMEs es más joven, con más comorbilidades y mayor tiempo de evolución de la enfermedad respecto al grupo de sFARMEs, este fenómeno pudiera corresponder al uso de terapia biológica en caso de una enfermedad más agresiva, refractaria o con mayor actividad sin embargo, el único valor objetivo que pudo recabarse de forma inconsistente del expediente electrónico fue el DAS-28 por lo que más adelante si se calcula y correlaciona con marcadores inflamatorios como velocidad de sedimentación globular (VSG) y/o proteína C-reactiva (PCR) se podrá corroborar o descartar esta hipótesis.

Esta gráfica muestra la distribución de los fármacos utilizados en ambos grupos:

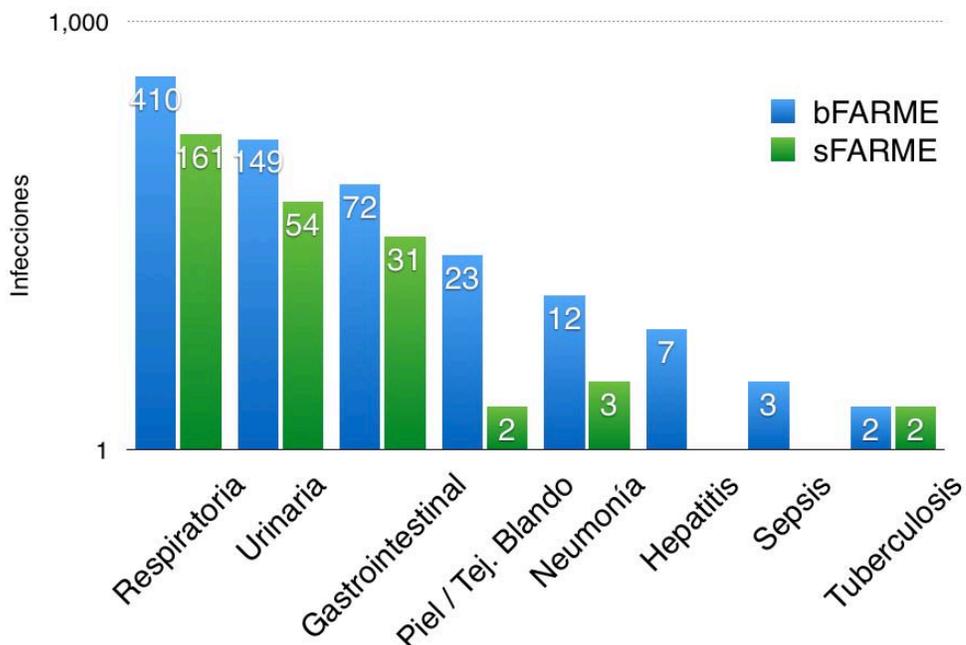


Se aprecia el incremento en la proporción del uso de RTX respecto al gráfico en el que se esquematizaba la distribución de los biológicos para todos los pacientes con enfermedades reumáticas. Esto se explica debido al incremento en el uso de RTX para el tratamiento de los pacientes con AR en detrimento de los anti-TNF, particularmente ETN.

Actualmente las guías recomiendan el uso de RTX como FARME de tercera elección, sólo después de refractariedad a sFARMEs y bFARMEs de tipo anti-TNF, salvo en el caso de LNH como comorbilidad donde se convierte en bFARME de primera elección. Sin embargo, en nuestra población ninguno de los pacientes en el grupo de bFARMEs tiene antecedente de LNH y este medicamento se utilizó como primera elección en 32 pacientes sin existir evidencia en expediente electrónico que pudiera explicar este fenómeno.

Por otro lado en esta misma gráfica se muestra nuevamente que los sFARMEs de mayor uso en nuestro medio son MTX y LEF. De igual forma el uso de SSZ en nuestra población es mínimo respecto a los reportes en otros hospitales de México.

La siguiente gráfica muestra el número de infecciones totales en ambos grupos:



En ella se puede observar que no existieron diferencias en ambos grupos respecto al orden de frecuencia del sitio de infección. Resalta el hecho de que únicamente se presentaron 5 infecciones graves en el grupo de sFARMEs de las cuales 3 correspondieron a neumonía y 2 a tuberculosis.

Tampoco se encuentra un incremento en el aislamiento de microorganismos por serología o cultivo (<30%) en ambos grupos, con reportes muy similares que debido a lo pequeño de la muestra no pudieron analizarse por separado pero se presentan en este cuadro:

	bFARME	sFARME
E. coli	16	15
Candida spp.	6	4
S. aureus	5	1
VVZ	5	2
VHB	4	0
VHC	4	0
K. pneumoniae	3	1
S. pneumoniae	3	5
P. aeruginosa	2	0
M. tuberculosis	2	2
Otros	5	1

En base a lo anterior se estimaron tasas de incidencia en ambos grupos y se establecieron diferencias realizando tablas de contingencia y análisis mediante X^2 y t-de Student. Los hallazgos se reportan en el cuadro siguiente:

	bFARME	sFARME	RR	p
Infecciones Totales	0.732 paciente/año	0.876 paciente/año	NS	0.21
Infecciones No Graves	0.484 paciente/año	0.854 paciente/año	NS	0.87
Infecciones Graves	0.036 paciente/año	0.022 paciente/año	2.8 IC 95% 1.05-7.62	0.022

Como puede observarse, no existen diferencias en el desarrollo de infección en pacientes que reciben FARME sintético o biológico respecto a infecciones totales y no graves pero sí hay un incremento en infecciones graves en el grupo de bFARMEs con un RR de 2.8 (IC 95% 1.05-7.62).

Finalmente, tomando en cuenta las variables ya presentadas se construyó un modelo de regresión logística para realizar un análisis multivariado que estime la asociación existente entre infección y cada factor de riesgo identificado:

	RR (IC 95%)	r
Edad	0.85 (1.06-5.15)	0.65
Índice de Charlson	0.43 (0.27-1.55)	0.86
Tiempo de Evolución	0.61 (0.62-5.40)	0.7
bFARME	0.56 (0.12-2.54)	0.88
Anti-TNF	1.23 (0.09-0.92)	0.93
sFARME	0.81 (1.04-4.5)	0.64
Esteroide	0.39 (0.3-1.48)	0.65

Como puede apreciarse, a pesar de que todas las variables presentadas contribuyen al riesgo de infección ($r > 0.5$), el uso de bFARMEs y entre ellos, el de moléculas anti-TNF tienen la mayor asociación mientras que el uso de sFARMEs obtiene la menor.

Debido a la ausencia de desenlaces mortales, secuelas permanentes e infecciones crónicas en el grupo de sFARMEs no pudo obtenerse significancia estadística. No obstante se generaron 333 consultas y 45 días de estancia intrahospitalaria para el cuidado de las infecciones en este grupo.

CONCLUSIONES

- En pacientes con enfermedades reumáticas (AR, SpA, APs, LES, AI, VAS) del Hospital Central Sur de Alta Especialidad, Hospital Regional Villahermosa y Hospital Regional Minatitlán que reciben tratamiento con fármacos modificadores de enfermedad de tipo biológico, la tasa de incidencia de infección es de 0.63 infecciones por cada paciente/año, 0.59 infecciones no graves por paciente/año y 0.03 infecciones graves por paciente/año acorde al período comprendido entre enero de 2001 y diciembre de 2011.
- Las infecciones más frecuentes en esta población son las de vías respiratorias altas, seguidas por las de vías urinarias y gastrointestinales.
- Los microorganismos implicados en estas infecciones no difieren de los que se presentan en la población general siendo *E. coli*, *Candida* sp. y *S. aureus* los más comunes.
- El riesgo relativo para infección asociada al uso de terapia con biológico es de 2.8 (IC 95% 1.05-7.62)
- Los factores de riesgo adicionales encontrados para infección en los pacientes que reciben este tipo de tratamiento son: Uso de anti-TNF, índice de comorbilidad de Charlson mayor a 5, tiempo de evolución de la enfermedad mayor a 5 años, edad mayor a 65 años y uso de glucocorticoide o fármaco modificador de enfermedad sintético 6 meses previos.

DISCUSIÓN

El presente trabajo es una investigación a fondo sobre las características individuales, de enfermedad y tratamiento de todos los pacientes de los Servicios Médicos de Petróleos Mexicanos con adscripción a los Hospitales Central Sur de Alta Especialidad y Regionales de Villahermosa y Minatitlán que han recibido al menos una dosis de fármacos modificadores de enfermedad biológicos y pretende establecer el panorama actual de su uso, ya que hasta este momento no se cuenta con un registro de esta actividad. Con el aporte de esta información podrá generarse una línea de investigación que origine nuevos estudios epidemiológicos, de causalidad, sobrevida, efectividad y costo-beneficio.

Mediante un cuidadoso análisis se establecen factores de riesgo adicionales al uso de esta terapia para el desarrollo de infecciones que como ya se describió, parecen ser de mayor gravedad y peor pronóstico en esta población, por tanto debe ser considerado por el clínico al momento de ser prescritos y ayudarlo en la toma de decisiones para evitar su abuso y uso indiscriminado, a su vez se debe motivar al médico que indica estos fármacos para continuar notificando información adicional al respecto, desde efectividad, resistencia, causas de cambio y reporte de efectos adversos.

Una de las principales ventajas del presente trabajo es que a diferencia del registro mexicano BIOBADAMEX aquí se incluyeron a todos los pacientes de nuestro sistema de salud que han recibido este tipo de medicamentos y no solamente a los que se consideró apropiado; Además, el amplio período de tiempo abarca prácticamente desde los inicios de este tratamiento hasta la actualidad.

Sin embargo también se han identificado algunas debilidades, la mayoría debido a que la información se recabó retroelectivamente y en muchos casos no se encuentran todos los datos necesarios por lo que debe realizarse un registro estandarizado que permite recabar información de forma prospectiva.

Otra de las desventajas consiste en que no se consideraron variables radiográficas ni de laboratorio, esta información podría aportar más datos e incrementar el número de variables en el análisis multivariado, agregando a su vez fechas y tiempos bien determinados se puede construir un modelo de sobrevida para finalmente, establecer, en base a estos datos una fórmula predictora de infección en los pacientes que reciben tratamiento biológico.

En resumen, la incidencia de infecciones graves está asociada al uso de bFARMEs y el empleo de anti-TNF incrementa sustancialmente este riesgo. Debido a esto, el uso de bFARMEs obliga al clínico a una vigilancia y seguimiento estrechos así como a continuar con el registro adecuado de los pacientes incluidos en este esquema de tratamiento, así como de sus características y efectos adversos.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El proyecto de investigación se presentó ante el comité de investigación del Hospital Central Sur para su aprobación. El proyecto se encuentra supeditado a lo establecido en la declaración de Helsinki de 1964 y a lo establecido en el reglamento en materia de investigación de la ley general de salud, utilizando información pública propiedad de Petróleos Mexicanos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2002; 46:2287-93.
2. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, 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 (Oxford)* 2011; 50:124-31.
3. Askling J, Fored CM, Brandt L et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1399-44.
4. Listing J, Strangfeld A, Kary S, et al. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum* 2007; 56:1125-33.
5. García-Doval I, Pérez-Zafrilla B, Descalzo MA, et al. Incidence and risk of hospitalisation due to shingles and chickenpox in patients with rheumatic diseases treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1751–5.
6. Peláez-Ballesteros I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Álvarez-Nemegyei, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M. Epidemiology of the Rheumatic Diseases in Mexico. A Study of 5 Regions Based on the COPCORD Methodology. Grupo de Estudio Epidemiológico de Enfermedades Músculo Articulares (GEEMA)

7. Salmon-Ceron D, Tubach F, Lortholary O, *et al.* Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis* 2011;70:616–23.
8. Strangfeld A, Listing J, Herzer P, *et al.* Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA* 2009;301: 737–44.
9. Hyrich KL, Watson KD, Isenberg DA, *et al.* The British Society for Rheumatology Biologics Register: 6 years on. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1441–3.
10. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guidance on the use of etanercept and infliximab for rheumatoid arthritis. London, UK: NICE, 2002.
11. Askling J, Dixon W. The safety of anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:138–44.
12. C Salliot, M Dougados, L Gossec. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:25-32.
13. Kroesen S, Widmer AF, Tyndall A, Hasler P. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF-alpha therapy. *Rheumatology* 2003; 42:617-21.
14. Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, von Hinueber U, Stroyanova-Scholz M, *et al.* Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2005; 52:3403-12.

15. Neven N, Vis M, Voskuyl AE, Wolbink GJ, Nurmohamed MT, Dijkmans BA, et al. Adverse events in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab in daily clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:645-6.
16. Ventura-Rios L, Bañuelos-Ramirez D, Hernández-Quiroz Mdel C, et al. Patient survival and safety with biologic therapy. Results of the Mexican National Registry Biobadamex 1.0. *Reumatol Clin*. 2012 Jul-Aug;8(4):189-94.
17. Cardiel MH, et al. Actualización de la Guía Mexicana para el Tratamiento Farmacológico de la Artritis Reumatoide del Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatol Clin*. 2013.