



MEDIKUNTZA
ETA ERIZAJINTZA
FAKULTATEA
FACULTAD
DE MEDICINA
Y ENFERMERÍA

50
URTE
AÑOS

Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

Infecciones graves en pacientes con terapia biológica

1. Egilea /Autor:
Alazne Ruiz Ochoa
2. Zuzendaria / Director/a:
Jaime Calvo Alen

© 2018, Alazne Ruiz Ochoa

Leioa, 2019ko apirilaren 20a / Leioa, 20 de abril de 2019

Jarri hau GRALaren lehen orri gisa. / Incluir como primera página de la memoria del TFG.

Índice

Introducción	1-3
Material y métodos	3-5
Resultados	6-12
Discusión	12-15
Bibliografía	15-17

1. INTRODUCCIÓN

Las artropatías inflamatorias son un grupo de enfermedades que afectan a gran parte de la población y dentro de éstas encontramos la artritis reumatoide (AR), la artritis psoriásica (APs), o las espondiloartropatías seronegativas (ESP) (espondilitis anquilosante, espondiloartropatía axial no radiológica, espondiloartropatía asociada a enfermedad intestinal inflamatoria, etc). Todas ellas son procesos inflamatorios inmuno-mediados, sistémicos, aunque con expresión predominantemente articular y capaces de producir una importante incapacitación funcional y en algunos casos reducir la esperanza de vida.

La relevancia de estas entidades, se pone aún más de manifiesto atendiendo a sus datos epidemiológicos y del impacto socio-económico que conllevan. En el caso de la AR, se estima que la incidencia anual de esta enfermedad es de 40 casos por cada 100.000 habitantes, apreciándose que es más frecuente en mujeres que en hombres (2-3:1) ^[1]. Además, la prevalencia de enfermedad por AR en España representa el 0'82% ^[2], diagnosticándose cada año unos 20.000 pacientes aproximadamente ^[3]. Si nos fijamos en la APs, afecta por igual a ambos sexos y presenta una incidencia anual de 6 casos por cada 100.000 habitantes ^[4] y una prevalencia de 0'58% en España ^[2]. La espondilitis anquilosante (EA) presenta una prevalencia de 0'26% en la población española ^[2], afectando en una mayor proporción a hombres que a mujeres y su incidencia es de 7 casos nuevos por cada 100.000 habitantes cada año ^[5]. A la relativamente alta frecuencia de estas enfermedades, y debido a que se tratan de enfermedades crónicas y potencialmente incapacitantes, hay que sumar el impacto que producen en cuanto al consumo de recursos sanitarios y en lo que respecta a la incapacidad laboral que producen con los costes sociales y bajas laborales que ello conlleva. Se han llevado a cabo diversos estudios para calcular el impacto de estas enfermedades y entre algunos de los datos obtenidos, se ha estimado que el coste medio anual directo por paciente con EA en España es de 20.328 euros ^[6], o que el coste global anual de la AR en España alcanza los 1.120 millones de €.

El manejo de estas patologías ha sufrido importantes cambios en las últimas décadas como han sido el reconocimiento de una intervención terapéutica precoz, la introducción del metotrexato como tratamiento de fondo en muchos de estos

pacientes en la década de los 80 y muy especialmente la llegada de las terapias biológicas a principio de este siglo, y más recientemente de las nuevas pequeñas moléculas inhibitoras de la señalización intracelular.

Las terapias biológicas, y más concretamente los agentes inhibidores del TNF que constituyen la familia de terapias biológicas más extensamente utilizada en estas enfermedades, han mostrado una evidente eficacia terapéutica con un nivel de seguridad bueno en términos generales. No obstante su utilización no está exenta de riesgos. Desde su inicio y dada la novedad terapéutica que estos agentes representaban, diversos estudios observacionales postcomercialización se llevaron a cabo para vigilar la seguridad de su utilización más allá de los datos obtenidos en los diferentes ensayos clínicos realizados para obtener la indicación terapéutica. Así, se impulsaron diversos registros de utilización de terapias biológicas, fundamentalmente en AR, en diversos países, destacando entre ellos el registro español de la Sociedad Española de Reumatología (BIOBADASER) del que se han obtenido importantes observaciones y conclusiones, como la puesta en marcha de los protocolos de profilaxis de reactivación tuberculosa. De forma global, todos estos registros han confirmado por un lado, la eficacia y seguridad a nivel global de estos fármacos, pero también, que por su propio mecanismo de acción son las infecciones uno de los efectos secundarios más frecuentes y potencialmente más serios en estos pacientes y por tanto, que más hay que vigilar y prevenir. Datos de registros como BIOBADASER (España), BSRBR (Reino Unido) o CORONA (Estados Unidos) demuestran que la frecuencia de infecciones de todo tipo se multiplica aproximadamente por dos en aquellos pacientes que están en tratamiento con fármacos anti-TNF. La gran mayoría de estos datos se refieren a la AR, ya que es la enfermedad donde primero se iniciaron estos tratamientos y donde se acumula más experiencia. Sin embargo, en gran medida la mayor parte de las conclusiones se podrían extrapolar al resto de artropatías inflamatorias. De forma específica, BSRBR recoge que en pacientes con AR en tratamiento con anti-TNF la incidencia de presentar una infección grave es de 4'2 por cada 100 pacientes al año; por el contrario, en los pacientes en tratamiento con FAME sintético 3'2 por cada 100 pacientes al año desarrollará una infección grave. También se ha visto que hay otros factores que influyen y aumentan el riesgo de contraer una infección grave al recibir

tratamiento con anti-TNF, estos factores son la administración concomitante de corticoide y determinadas comorbilidades como insuficiencia renal, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedad pulmonar intersticial (EPI) ^[7]. Por otro lado, es conocido el riesgo de reactivación tuberculosa con el uso de los anti-TNF. Este riesgo es mayor con ciertos agentes anti-TNF como el adalimumab o el infliximab con 144 y 139 casos por cada 100.000 al año, respectivamente, frente a otros como el etanercept que cuenta con 39 casos por cada 100.000 anualmente ^[7], probablemente porque las diferencias en sus diseños moleculares provocan ciertas diferencias de tipo farmacodinámico que influyen en el grado de riesgo de reactivación de la infección tuberculosa. Como antes se ha mencionado, datos en este sentido procedentes del registro BIOBADASER ^[8] ayudaron a dar esta alarma y a poner en práctica un programa de despistaje de infección tuberculosa latente previo al inicio de la terapia biológica, con lo que se consiguió reducir drásticamente este riesgo.

En vista de todo lo anterior, planteamos el siguiente estudio cuyo objetivo es valorar en pacientes con artropatía inflamatoria en tratamiento biológico con anti-TNF desde 2016, el desarrollo de infecciones graves, considerando graves las infecciones que requieren ingreso hospitalario o tratamiento intravenoso.

1. MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo para evaluar la incidencia de infecciones graves en pacientes con artropatías inflamatorias seguidos en nuestro hospital y que estuvieran en tratamiento con agentes biológico inhibidores del TNF.

2.1. Población de estudio

Se incluyeron pacientes diagnosticados de AR, artropatía psoriásica y espondilitis anquilosante/espondiloartropatía no radiológica que estuvieran siendo tratados a día 1 de Enero de 2016 con agentes anti-TNF. Para ello, se solicitaron a Farmacia del Hospital Universitario de Álava (HUA) listados de consumos de pacientes que recibían tratamiento biológico con anti-TNF con fecha de inicio en Enero de 2016 y se descartaron aquellos pacientes en tratamiento con anti-TNF, por otro tipo de indicaciones. Finalmente, se consiguió una población de 334 pacientes que recibían

tratamiento con anti-TNF por cualquiera de las patologías citadas a principios de 2016.

2.2. Objetivo primario del estudio

La variable a estudio es el desarrollo de infecciones graves definidas como aquellas que requieran ingreso hospitalario y/o tratamiento iv para su manejo. El cuadro clínico se considero que era infeccioso bien cuando se identificó el microorganismo etiológico o bien cuando el diagnóstico final a juicio del clínico responsable fue de infección y/o hubo una correcta respuesta al tratamiento antibiótico. El periodo de tiempo de estudio fue desde el 1 de Enero de 2016 hasta 31 de Diciembre de 2018.

2.3. Procedimientos

En todos los casos se realizó una revisión de la historia clínica registrándose las infecciones graves que se hubieran producido durante el periodo del estudio y obteniéndose las siguientes variables: edad, sexo, hábito tabáquico, enfermedad reumática de estudio (clasificándolas dentro de los tres grupos mencionados con anterioridad), marcadores serológicos en pacientes con AR (los pacientes se categorizaron según la positividad del factor reumatoide (FR) y anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (ACPA), pudiendo ser ambos negativos, sólo uno de ellos positivo o ambos positivos), tiempo de evolución de la enfermedad, tiempo en tratamiento con anti-TNF, estado clínico de la enfermedad, tipo de terapia (agente anti-TNF y si lo tomaba en combinación con un FAME sintético, y en ese caso con cual), uso de corticoides (y en caso afirmativo si la dosis era igual/superior o inferior a 7.5 mg), diagnóstico de diabetes mellitus, comorbilidades asociadas valoradas de acuerdo al Índice de Charlson de Comorbilidad ^[9], y tiempo de evolución de la enfermedad.

Para la definición del tiempo de duración del tratamiento anti-TNF y dado que por limitaciones de la historia clínica electrónica no se tenía acceso directo a datos previos a 2012 se decidió subdividir a los pacientes en los que en el momento del inicio del estudio llevaban más o menos de 5 años con tratamiento anti-TNF.

Respecto a la definición del estado clínico de la enfermedad y dado que al ser un estudio retrospectivo no se tenían en todos los casos medidas estandarizadas de actividad de la enfermedad, se definieron dos categorías: enfermedad asintomática/estable: cuando durante al menos un año se constataban en la historia clínica ausencia de brotes, de sintomatología de tipo inflamatorio (rigidez matutina, inflamación articular...), y reactantes de fase aguda (PCR, VSG) normales; enfermedad sintomática cuando no ocurría lo anterior.

2.4. Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables del estudio. Las variables categóricas se han descrito mediante frecuencias y porcentajes, y las variables continuas con la media y desviación estándar; mediana y percentiles en caso de no seguir una distribución normal.

Para realizar los análisis comparativos entre los pacientes que había sufrido infecciones y los que no las habían padecido se utilizó para variables categóricas la prueba de Chi-cuadrado, empleando la corrección de Fisher si no cumplían criterios para utilizar Chi-cuadrado, y para analizar las variables continuas se empleó la t-Student en aquellas que tenían una distribución normal y la U de Mann-Whitney en caso de que no tenerla.

Finalmente se ha realizado una regresión logística bimodal univariante para determinar la asociación independiente de las diferentes variables con el desarrollo de infección grave. En este modelo se introdujeron todas aquellas variables que en los análisis univariantes habían mostrado asociación significativa.

En todas las pruebas se consideró un nivel de significación estadística de $p < 0.05$. En el modelo multivariante se calcularon en aquellas variables asociadas a la variable dependiente, los Odds Ratio (OD) como estimación del riesgo relativo que supone cada variable asociada para el desarrollo de infección grave. El análisis estadístico se ha realizado mediante los softwares estadísticos R versión 3.5.0 y SPSS versión 23.0.

3. Resultados

3.1. Análisis descriptivo

Se analizaron en total de 334 pacientes. En la **Tabla 1** se resumen las principales características de la población de estudio. La distribución por sexos fue muy equilibrada con 50,3% hombres y 49,7% mujeres, siendo la media de edad de 56,448 ($\pm 12,853$). En cuanto al hábito tabáquico, predominaron los no fumadores (64,67%) frente a 23,65% fumadores y 11,67% exfumadores. Del total de la muestra solo en 292 casos se pudieron encontrar datos sobre el estado vacunal que habitualmente se recomienda en pacientes en terapia anti-TNF (vacunación antigripal y anti-neumocócica), El 82,2% de los pacientes habían recibido tanto la vacuna antineumocócica como la antigripal, y un 17,8% adicional únicamente la antineumocócica. Finalmente 104 pacientes (34,21%) presentaron un resultado positivo en la prueba de mantoux dentro del protocolo de despistaje de infección tuberculosa latente que debe realizarse en estos pacientes. En todos los casos se comenzó tratamiento profiláctico previamente al inicio de la terapia biológica.

Del total de los pacientes estudiados, 140 tenían AR (41,92%), 55 APs (16,46%) y 138 ESP (41,62%). En el caso de la AR el 25,7 % eran seronegativos tanto para el FR y los ACPA y el 48,6% doblemente positivos. Con respecto a la situación clínica de la enfermedad (tal y como se ha definido previamente) el 50,9% de los pacientes se consideró que estaban asintomáticos/estables y el 49,1%, tenían algún grado de actividad clínica.

Respecto al tratamiento, el 58,98% de los pacientes llevaban menos de 5 años con anti-TNF, frente al 41,02% que llevaba más de 5 años. Por su parte, el 54,49% tenían tratamiento combinado con algún FAME. De esos pacientes, 136 estaban con metotrexato como FAME asociado (74,7%). De los 140 pacientes con AR, 57 estaban con terapia combinada (40,71%); en el caso de APs, 31 pacientes tenían un FAME asociado (56,36%) y dentro de ESP, 94 pacientes (67,62%). Por último, se observó que 167 pacientes (50%) tenían tratamiento esteroideo y 167 (50%) no. Entre los que estaban con corticoides, 113 (67,7%) recibían una dosis equivalente a menor de 7,5mg de prednisona y 54 (32,3%) una dosis equivalente mayor.

La comorbilidad evaluada globalmente con el índice de Charlson para el total de la cohorte presentó un valor medio de 1,55 ($\pm 0,94$). De forma específica se analizó la presencia de diabetes mellitus, que se constató en el 6.9% de los pacientes.

Tabla 1. Características de los pacientes.

	Media (Desviación Estándar) o N (%)
Edad	56,448 ($\pm 12,853$)
Sexo	
Hombre	168 (50,29%)
Mujer	166 (49,7%)
Tabaco	
Si	79 (23,65%)
Ex	39 (11,67%)
No	216 (64,67%)
Vacunación (N=292)	
Antineumocócica	52 (17,8%)
Antineumocócica y antigripal	240 (82,2%)
Antecedentes infecciosos (contacto tuberculoso)	104 (34,21%)
Enfermedad a estudio	
AR	140 (41,92%)
APs	55 (16,46%)
Espondiloartropatías	139 (41,62%)
Marcadores serológicos (N=140)	
FR- y ACPA-	36 (25,7%)
FR+ o ACPA+	36 (25,7%)
FR+ y ACPA+	68 (48,6%)
Tiempo de evolución	12,794 ($\pm 9,41$)
Tiempo de tratamiento con anti-TNF	
<5 años	197 (58,98%)
>5 años	137 (41,02%)
FAME sintético	
Si	182 (54,49%)
No	152 (45,50%)
Tipo de FAME (N=182)	
MTX	136 (74,7%)
Otros	46 (25,3%)

Corticoide	
Si	167 (50%)
No	167 (50%)
Dosis corticoide	
<7,5mg	113 (67,7%)
>7,5mg	54 (32,3%)
Estado de la enfermedad	
Asintomático/Estable	170 (50,9%)
Sintomático	164 (49,1%)
DM	
Si	23 (6,9%)
No	311 (93,1%)
Índice de Charlson	1,55 (\pm 0,94)
1	217 (64,97%)
2	73 (21,8%)
3	28 (8,38%)
4	11 (3,29%)
5	4 (1,19%)
8	1 (0,3%)

AR: Artritis reumatoide; APs: Artritis psoriásica; FR: Factor reumatoide; ACPA: Anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados; FAME: Fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad; MTX: Metotrexato; DM: Diabetes mellitus

3.2 Infecciones observadas

En total se registraron en el periodo de estudio 45 infecciones graves en 30 pacientes. Nueve pacientes registraron más de un episodio, la mayoría de ellos con dos eventos infecciosos (55,55%) y el 22,22% presentaron 3 y 6 infecciones (**Tabla 2**). Las infecciones más frecuentes fueron las infecciones respiratorias (40%), seguidas de las infecciones urinarias, articulares con 4 casos cada una de ellas y finalmente las cutáneas con tres casos. En 4 pacientes la presentación fue como una fiebre de origen desconocido (FOD) sin que se pudiera filiar correctamente el origen de la infección. La evolución de la mayoría de los pacientes fue satisfactoria, a excepción de un paciente que falleció durante su ingreso. En dos tercios de los casos se pudo aislar el agente etiológico. El germen más frecuentemente aislado en un 22% de los casos fue el *Streptococcus pneumoniae*. Se aisló en 9 pacientes diferentes, de los cuales, no

constaba información de vacunación antineumocócica en un caso. No se observaron infecciones oportunistas en ningún caso. Dentro de los pacientes que presentaron más de una infección (N=9), se valoraron las variables que resultaron significativas al final del estudio, el 66,66% de estos pacientes con varios episodios infecciosos estaban con tratamiento concomitante con corticoides y el score medio del índice de Charlson era de 3,11 ($\pm 1,48$). En los pacientes con una única infección, el valor medio del índice Charlson era de 2,58 ($\pm 1,55$).

Tabla 2. Características generales relacionadas con de las infecciones registradas.

Infecciones totales (N=45)	N (%)
Pacientes con más de una infección	9 (30%)
Número de infecciones en pacientes con varias infecciones	5 (55,55%)
2	2 (22,22%)
3	2 (22,22%)
6	
Agente etiológico aislado	
Si	30 (66,66%)
No	15 (33,33%)
Microorganismo aislado	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10 (22,22%)
<i>Escherichia coli</i>	4 (8,88%)
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	3 (6,66%)
Infección más frecuente	
Respiratoria	18 (40%)
Urinaria	4 (8,88%)
FOD	4 (8,88%)
Articular	4 (8,88%)
Cutánea	3 (6,66%)
Exitus	1 (3,33%)

FOD: Fiebre de origen desconocido

3.3. Análisis de factores asociados a infección grave

En el análisis univariante no hubo diferencias en el desarrollo de infecciones por sexo, ni tampoco en relación con el hábito tabáquico. El tiempo de evolución de

enfermedad sí presentó una asociación significativa con el desarrollo de infecciones (17.7 (DE \pm 10,3) años vs 12.3 (\pm DE 9,20); $p=0.005$). También la edad del propio paciente surgió como significativa (61.9 (DE \pm 14.1 vs 55.9 (DE \pm 12.6) años; $p=0.015$) asociándose con el desenlace estudiado. No se constató una asociación con el tipo de enfermedad. Por lo que respecta al tratamiento, el uso de corticoides se asoció significativamente (80% vs 20%; $p=0.001$), aunque no se observó asociación significativa con la dosis utilizada. Tampoco se observaron asociaciones con el tiempo de tratamiento con anti-TNF ni con la utilización de terapia combinada con FAMEs. La presencia de comorbilidades también mostró asociación con el evento. El índice de Charlson fue significativamente mayor en los que presentaron infecciones (2.53 (DE \pm 1.46) vs 1.46 (DE \pm 0.81); $p<0.001$) y aún más en los pacientes que había tenido más de una infección (3.11 \pm 1.48). Específicamente se observó una asociación con la presencia de diabetes mellitus (23.3% vs 5.26%; $p=0.002$) (**Tabla 3**).

Tabla 3. Análisis estadísticos de la población de estudio.

	INFECCIÓN NO N=304	INFECCIÓN SI N=30	p-value
Tiempo de tratamiento con anti-TNF			0.500
<5 años	181 (59.54%)	16 (53.3%)	
>5 años	123 (40.46%)	14 (46.7%)	
Tiempo de evolución	12.3 (9.20)	17.7 (10.3)	0.005
FAME sintético			0.618
Si	167 (54.9%)	15 (50%)	
No	137 (45.1%)	15 (50%)	
DM			0.002
Si	16 (5.26%)	7 (23.3%)	
No	288 (94.73%)	23 (76.7%)	
Índice de Charlson	1.46 (0.81)	2.53 (1.46)	<0.001
Tabaco			0.390
Si	73 (24.01%)	6 (20%)	
Ex	33 (10.85%)	6 (20%)	
No	198 (65.13%)	18 (60%)	
Edad	55.9 (12.6)	61.9 (14.1)	0.015
Sexo			0.664
Hombre	154 (50.65%)	14 (46.7%)	
Mujer	150 (49.34%)	16 (53.3%)	

Corticoide			0.001
Si	143 (47.03%)	24 (80%)	
No	161 (52.96%)	6 (20%)	
Dosis corticoide			0.291
<7.5mg	99 (69.2%)	14 (58.3%)	
>7.5mg	44 (30.8%)	10 (41.7%)	
Estado de la enfermedad			0.999
Asintomático/Estable	155 (50.98%)	15 (50%)	
Sintomático	149 (49.01%)	15 (50%)	

FAME: Fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad; DM: Diabetes mellitus

La realización de los mismos análisis únicamente en la población de pacientes con AR (N=140) (**Tabla 4**), arrojaron similares resultados con asociaciones significativas con tiempo de la enfermedad ($p=0.049$), aunque no con la edad del paciente, el índice de Charlson ($p<0.001$) y la presencia de diabetes ($p=0.001$). No se hallaron en este caso asociaciones significativas sin embargo con la administración de corticoides y tampoco con el resto de variables anteriormente mencionadas. Específicamente en estos pacientes se analizó si los marcadores serológicos podían influir de algún modo, sin encontrarse diferencias significativas con respecto a la infección.

Tabla 4. Análisis estadísticos con los pacientes afectados de AR.

	INFECCIÓN NO N=122	INFECCIÓN SI N=18	p-value
Marcadores serológicos			0.800
FR- y ACPA -	30 (24.6%)	6 (33.3%)	
FR+ o ACPA +	32 (26.2%)	4 (22.2%)	
FR+ y ACPA +	60 (49.2%)	8 (44.4%)	
Tiempo de tratamiento con anti-TNF			0.579
<5 años	69 (56.6%)	12 (66.7%)	
>5 años	53 (46.4%)	6 (33.3%)	
Tiempo de evolución	13.9 (9.50)	18.2 (10.3)	0.049
FAME sintético			0.162
Si	79 (64.8%)	8 (44.4%)	
No	43 (35.2%)	10 (55.6%)	
DM			0.001
Si	3 (2.5%)	5 (27.8%)	

No	119 (97.5%)	13 (72.2%)	
Índice de Charlson	1.45 (0.75)	2.78 (1.63)	<0.001
Tabaco			0.130
Si	22 (18%)	4 (22.2%)	
Ex	11 (9%)	4 (22.2%)	
No	89 (73%)	10 (55.6%)	
Edad	59.7 (12.7)	61.9 (15.4)	0.511
Sexo			0.560
Hombre	27 (22.1%)	5 (27.8%)	
Mujer	95 (77.9%)	13 (72.2%)	
Corticoide			0.194
Si	79 (64.8%)	15 (83.3%)	
No	43 (35.2%)	3 (16.7%)	
Dosis corticoide			0.199
<7.5mg	61 (77.2%)	9 (60%)	
>7.5mg	18 (22.8%)	6 (40%)	
Estado de la enfermedad			0.999
Asintomático/Estable	61 (50%)	9 (50%)	
Sintomático	61 (50%)	9 (50%)	

FR: Factor Reumatoide; ACPA: Anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados; FAME: Fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad; DM: Diabetes mellitus

3.4. Análisis multivariante

Finalmente se realizó un modelo multivariante con las variables que habían mostrado una asociación significativa para comprobar su relación independiente con el desarrollo de infecciones graves en estos pacientes. Como puede verse en la **Tabla 4**, el uso de corticoides y el índice de Charlson fueron las dos variables que permanecieron en el modelo final. Concretamente la toma de corticoides parece aumentar hasta 5 veces la probabilidad de padecer una infección y cada punto en el índice de Charlson, multiplicaría casi por tres este riesgo.

Tabla 5. Análisis multivariante.

	OR	p-ratio
Índice de Charlson	2.48 [1.70;3.60]	<0.001
Corticoide		
No	Ref.	Ref.
Si	5.31 [1.98;14.26]	0.001

4. Discusión

Las infecciones son el evento adverso más frecuentemente vinculado a las terapias biológicas y la principal preocupación en su uso. En este análisis, hubo 30 pacientes que presentaron infecciones (9,86%) en la muestra total del estudio, 18 de ellos pacientes con AR, durante un periodo de 3 años. Algunos de estos pacientes presentaron más de un cuadro infeccioso durante el seguimiento. De acuerdo a los resultados de nuestro estudio, el tratamiento concomitante con corticoides, y la presencia de comorbilidad se asociaron a un mayor riesgo de infección.

En el registro británico BSRBR se ha estimado que la incidencia anual de infecciones graves en pacientes con AR en tratamiento con inhibidores del TNF es de 4,2/100 pacientes ^[7]. Según ese dato se podría estimar que en 3 años cabría esperar 17,64 casos de infección en 140 pacientes con AR de nuestra cohorte, dato muy cercano a los 18 pacientes que nosotros hemos reportado. Aunque hay que tener en cuenta que alguno de estos pacientes tuvo más de un episodio infeccioso. En los datos del registro español BIOBADASER se reporta una incidencia de infecciones de 18,7 casos al año por cada 1000 pacientes ^[8], pero es difícil hacer comparaciones con este registro ya que agrupa diversas patologías así como terapias biológicas con otras dianas terapéuticas además de los inhibidores del TNF.

En nuestro estudio encontramos que el tiempo de evolución de la enfermedad, la edad del paciente (dos variables correlacionadas entre sí y que globalmente indican un mayor deterioro global acumulado del individuo), el uso de corticoides, la comorbilidad y específicamente la diabetes mellitus se asociaban a infección grave. Aunque finalmente solo el índice de Charlson como marcador global de comorbilidad y el uso de corticoides entraron en el modelos multivariante como variables explicativas.

En el BSRBR, que solo analiza pacientes con AR, se relaciona con un incremento del riesgo de desarrollar infección el uso concomitante de corticoides, comorbilidades como la insuficiencia renal o la afectación pulmonar (enfermedad pulmonar intersticial difusa o enfermedad pulmonar obstructiva crónica), y la edad avanzada. El registro español, BIOBADASER, que agrupa diversas patologías reumatológicas, por su parte además de los mencionados, añade específicamente a la diabetes mellitus y observa que la AR conlleva un mayor riesgo que otras patologías. En otro estudio realizado por Smitten y cols, en AR se recogen como posibles factores de riesgo además de la edad del paciente, el uso de corticoides o las comorbilidades, a las manifestaciones extraarticulares de AR o la leucopenia, factores no analizados en el presente estudio ^[10].

En resumen podemos decir que los resultados de nuestro estudio coinciden en gran medida con lo mencionado en los diversos trabajos referenciados, guardando especialmente grandes similitudes con los datos de BIOBADASER que como el nuestro recoge datos de diversas patologías. En el registro realizado por la SER se establece por encima de 65 años un mayor riesgo de infección, en nuestro caso la media de edad se sitúa en 62 años. Como diferencia remarcable, se encuentra la influencia del tiempo de evolución de la enfermedad en el estudio que no se recoge en estos trabajos. Como queda dicho tiempo de evolución de la enfermedad y edad del paciente son variables con un cierto grado de correlación y ambas indican deterioro acumulado. Así, en algunas guías refieren que la enfermedad muy avanzada aumenta el riesgo infecciones y lógicamente esto se potenciaría con el uso de terapias biológicas ^[7]. La comorbilidad destaca como un factor muy relevante en el riesgo de infección y que resulta transversal a todos los trabajos. Nosotros lo analizamos de forma global con el índice de Charlson y solo individualizamos el análisis de la diabetes que resultó un factor asociado a infección tanto en la cohorte global como en el subgrupo de pacientes con AR. El uso de corticoides también es un factor de riesgo en la mayoría de los trabajos. A este respecto, algunos estudios han mostrado que el uso concomitante de metotrexato se relaciona con el desarrollo de infecciones oportunistas en AR ^[11-13]. En nuestro estudio no encontramos esta asociación con infecciones graves, ni recogimos infecciones oportunistas que si se han reportado, aunque de forma poco frecuente en otros registros.

Un aspecto a considerar, en el que existe bastante consenso y que se ha visto confirmado por dos metaanálisis ^[14-15], es que el riesgo de infección es mayor durante los primeros 6 meses de tratamiento al iniciar una terapia biológica, tras los cuales el riesgo disminuye. Nosotros no encontramos asociación con el tiempo de utilización del anti-TNF, pero como se ha explicado en métodos nuestra aproximación a este factor no pudo realizarse de forma exacta por lo que no podemos establecer firmes conclusiones al respecto y de hecho, podemos estimar que globalmente la incidencia de infecciones puede estar infra-estimada en nuestro estudio al no ser un estudio de inicio de tratamiento.

Al tratarse de un estudio retrospectivo cuenta con ciertas limitaciones ya que no se pueden medir variables modificables en el tiempo, no se pudo valorar con exactitud la dosis acumulada de corticoides. Así mismo la actividad de la enfermedad se valoró de forma muy aproximada, ya que la evaluación de la misma era muy heterogénea en la muestra y no siempre con medidas estandarizadas. Respecto al tiempo desde el inicio de la terapia biológica con anti-TNF ya se ha explicado que dada la imposibilidad de tener los datos de inicio exacto del tratamiento en todos los casos, hubo que categorizar en dos grupos (>/< de 5 años de tratamiento) que probablemente resultaban demasiado amplios para establecer diferencias.

No obstante, consideramos que el estudio también tiene importantes fortalezas como el analizar una muestra bastante amplia de pacientes con diferentes artropatías inflamatorias y que representa con bastante exactitud la práctica médica diaria en nuestro medio.

En conclusión, en nuestro medio podemos decir que los pacientes con artropatías inflamatorias en tratamiento con agentes inhibidores del TNF presentan de forma global una incidencia relativamente baja de infecciones graves semejante a la reportada en registros más amplios, siendo la comorbilidad, con especial énfasis en la diabetes mellitus y el uso de corticoides los principales factores de riesgo a considerar. Todo ello debe ser considerado a la hora de decidir comenzar este tipo de tratamientos especialmente en pacientes ancianos.

5. Bibliografía

1. Gabriel, S.E, MD, MSc, Crownson, CS, PhD. Epidemiology of, risk factors for, and possible causes of rheumatoid arthritis. [Internet] 2018. Recuperado a partir de: <http://bit.ly/2v5y5Vw> [acceso en marzo de 2019].
2. Sociedad Española de Reumatología. EPISER. Prevalencia de enfermedades reumáticas en la población española. Reumatología clínica. [Internet] 2019;15(2): 61-124. Recuperado a partir de: <http://bit.ly/2v4J3dW> [acceso en marzo de 2019].
3. Sociedad Española de Reumatología. Artritis reumatoide: qué es, síntomas, diagnóstico y tratamiento. [Internet] (sin fecha). Recuperado a partir de: <http://bit.ly/2XgFEEX> [acceso en marzo de 2019].
4. Gladman DD, MD, FRCPC Ritchlin C, MD, MPH. Clinical manifestations and diagnosis of psoriatic arthritis. [Internet] 2017. Recuperado a partir de: <http://bit.ly/2v4PFZE> [acceso en marzo de 2019].
5. Sociedad Española de Reumatología. Espondilitis anquilosante: qué es, síntomas, diagnóstico y tratamiento. [Internet]. Recuperado a partir de: <http://bit.ly/2Z8Zofk> [acceso marzo de 2019].
6. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia en enfermedades reumáticas y musculoesqueléticas del Sistema Nacional de Salud. [Internet] 2013. Recuperado a partir de: <http://bit.ly/2IwxXWI> [acceso en marzo de 2019].
7. Holroyd CR, Seth R, Bukhari M, Malaviya A, Holmes C, et al. The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis. Rheumatology. [Internet] 2018;58(2): e3-e42. Recuperado a partir de: <http://bit.ly/2UVB1IU> [acceso en marzo de 2019].
8. Sociedad Española de Reumatología. Registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas. BIOBADASER Fase III. [Internet] 2018. Recuperado a partir de: <http://bit.ly/2IvkQFt> [acceso en marzo de 2019].
9. Índice de Charlson de comorbilidad [Internet]. Rapid Critical Care Consult. Recuperado a partir de: <http://bit.ly/2VIKrhV> [acceso en marzo de 2019].

10. Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, Suissa S, Simon TA. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2008; 35: 387-393. Recuperado a partir de: <http://bit.ly/2IEuOEB> [acceso en abril de 2019].
11. Bouza E. Prevention of infections related to anti-TNF treatments. *Revista Española de Reumatología*. 2001; 28: 84-5 [acceso en abril de 2019].
12. García-Lechuz J, Bouza E. Infectious complications in rheumatoid arthritis. *Revista Clínica Española*. 2000; 200: 59-63. Recuperado a partir de: <http://bit.ly/2Z9Bctn> [acceso en abril de 2019].
13. Le Mense GP, Sahn SA. Opportunistic infection during treatment with low dose methotrexate. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1994; 150: 258-60. Recuperado a partir de: <http://bit.ly/2GnNZAS> [acceso en abril de 2019].
14. Bernatsky S, Habel Y, Rahme E. Observational studies of infections in rheumatoid arthritis: a metaanalysis of tumor necrosis factor antagonist. *J Rheumatol* 2010;37:928-31 [acceso en abril de 2019].
15. Michaud TL, Rho YH, Shamliyan T, Kuntz KM, Choi HK. The comparative safety of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis update of 44 trials. *Am J Med* 2014; 127:1208-32 [acceso en abril de 2019].