



REACCIONES ADVERSAS DE RITUXIMAB E INFLIXIMAB EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

Autores

Pablo Merchán del Hierro
Camila Ortega Estrella

Director

Dra. María del Carmen Ochoa

Asesor

Dr. Fray Martínez

Cuenca, Ecuador
9 de octubre de 2014

REACCIONES ADVERSAS DE RITUXIMAB E INFLIXIMAB EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

Ortega, Camila¹., Merchán, Pablo¹., Ochoa, María del Carmen²., Martínez, Fray¹.

1 Facultad de Medicina de la Universidad del Azuay.

2 Hospital “José Carrasco Arteaga”.

Correo electrónico:

Ortega, C: ua043738@uazuay.edu.ec

Merchán, P: ua046063@uazuay.edu.ec

Dirección para entrega de correo:

Avenida Primero de Mayo 5-53 y Fernando de Aragón, Barrio Puentes del Yanuncay, Parroquia Sucre, Cuenca, Ecuador.

Teléfono:

[593] 87 859 959

[593] 95 946 787

Fecha de recepción del proyecto: 08, 01, 2013.

Fecha de aceptación para la elaboración: 01, 18, 2013.

[2012]-[046063]-[043738]

Resumen

Introducción: la medicación biológica ha establecido un nuevo enfoque en la terapia de la Artritis Reumatoide, sin embargo esta medicación no se encuentra libre de producir complicaciones, por lo tanto, es importante determinar las reacciones adversas que ocurren y establecer su frecuencia.

Materiales y Métodos: Estudio descriptivo observacional. Se seleccionaron los pacientes con Artritis Reumatoide que iniciaron terapia biológica con Rituximab e Infiximab durante el año 2011. Se determinó las características de los grupos, sus efectos adversos y los cambios en los valores de laboratorio.

Resultados: El 40% de pacientes tratados con Infiximab y el 44% de los pacientes tratados con Rituximab, presentaron reacciones adversas durante la infusión, de las cuales la principal fue la cefalea. Las reacciones adversas de tipo infeccioso más comunes con Infiximab fueron las del tracto respiratorio superior (20%), seguidas de las infecciones del tracto urinario inferior (6,67%). Con Rituximab fueron más frecuentes las infecciones del tracto urinario inferior (22,2%).

Conclusiones: El uso de medicación biológica no está exento complicaciones; dentro de las reacciones adversas, las infecciones del tracto respiratorio superior y en el tracto urinario inferior fueron las más frecuentes.

**ADVERSE REACTIONS TO RITUXIMAB AND INFlixIMAB IN
PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS**

ABSTRACT


Introduction: Biological medication has established a new approach in rheumatoid arthritis therapy; however, this medication is not free to produce complications. Therefore, it is important to identify adverse events that occur and establish their frequency.

Materials and Methods: A Descriptive observational study was used. Patients with rheumatoid arthritis who initiated biologic therapy with Infliximab and Rituximab during 2011 were selected. The characteristics of the groups, their adverse effects and changes in laboratory values were determined.

Results: Forty percent of patients treated with Infliximab and 44% treated with Rituximab experienced adverse reactions during infusion (doses). The main reaction was headache. The most common infectious adverse events with Infliximab were in the upper respiratory tract (20, 0%) followed by lower urinary tract infections (6, 67%). The most frequent infections in patients under Rituximab treatment were in the lower urinary tract (22, 2%).

Conclusions: The use of biological drugs is not free from complications. Among the adverse reactions, infections of the upper respiratory tract and lower urinary tract were the most frequent.



Translated by,

Lic. Lourdes Crespo

Introducción

La Artritis Reumatoide (AR) es una patología autoinmune sistémica de etiología desconocida y la enfermedad articular inflamatoria más común, con una prevalencia del 1% en la población adulta y afecta dos a tres veces más a mujeres que a hombres(1). En Latinoamérica la prevalencia estimada, según algunos estudios, varía entre 0,2 y 0,5%. Spindler *y col.* reportan una prevalencia del 0,2% en Argentina(2). En México, Cardiel y Rojas-Serrano estimaron el 0,3% (3) y en nuestro país el único estudio, realizado en una población de una comunidad rural de 1500 personas, revela una prevalencia del 0,9% (4,5).

La AR se caracteriza por la inflamación crónica y simétrica de las articulaciones que finalmente lleva a la pérdida de su función(6,7). Esta enfermedad es clínicamente muy variable de un paciente a otro, una parte de los afectados tiene una evolución relativamente benigna, mientras que el resto desarrolla gran destrucción articular, deterioro óseo y cartilaginosa, deformaciones, incapacidad funcional marcada, con eventual discapacidad permanente, y además una mayor mortalidad en comparación con la población general(1).

Dentro de la patogenia de la AR, y de otras enfermedades autoinmunitarias, las citoquinas tienen un rol central. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), una citoquina que regula la interacción entre las células inmunitarias, está expresado en cantidades aumentadas, tanto en el suero como en el líquido sinovial de los pacientes con AR, lo que promueve la liberación de otros mediadores pro-inflamatorios como interleuquina 6.(1)

El tratamiento farmacológico de la AR tiene cinco objetivos principales: controlar el dolor, disminuir la inflamación, proteger tanto las articulaciones afectadas como las no afectadas, conservar la función articular y evitar la progresión de la enfermedad.

Para iniciar el tratamiento se utilizan antiinflamatorios no-esteroides (AINES) a los que se le puede sumar el uso de glucocorticoides orales o incluso glucocorticoides intra-articulares, dependiendo del grado de actividad de la enfermedad. Como línea principal de tratamiento se cuenta con los fármacos modificadores de la enfermedad (*disease modifying antirheumatic drugs, DMARDs*), dentro de los cuales encontramos: Metotrexato, Sulfazalazina, e Hidroxicloroquina. En el medio local, el más utilizado es el Metotrexato, un antifolato que inhibe la dihidrofolato-reductasa, bloqueando la proliferación celular, la síntesis de ácido timidílico y de precursores de ácido desoxirribonucleico y ácido ribonucleico, además presenta efectos inmunosupresores, disminuye

los títulos de factor reumatoide, proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular (6). La terapia con estos fármacos, especialmente si se utilizan desde el inicio, producen remisión de la enfermedad, reducen el grado de incapacidad y la mortalidad, sin embargo, hay grupos de pacientes que no responden adecuadamente a estos medicamentos. (1,8)

Al final de la década de 1990, avances en biología molecular encaminaron una variedad de nuevos agentes para el tratamiento de la AR y otras enfermedades inflamatorias sistémicas asociadas con autoinmunidad, que se consideran en caso de no existir respuesta al tratamiento tradicional (9). Este enfoque incluye agentes que: interfieren con la función de las citoquinas, inhiben la “segunda señal” requerida para la activación de las células T y producen depleción de células B. Los agentes farmacológicos que bloquean estas acciones inmunitarias se denominan Biológicos y son: Abatacept, Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Rituximab y Tocilizumab.

Estos fármacos han llevado a reducir la sintomatología articular y extra-articular, controlar la inflamación, y disminuir el progreso de la enfermedad. El diagnóstico temprano, las terapias farmacológicas, las estrategias de manejo y la implementación de guías terapéuticas con el uso de agentes biológicos en etapas tempranas, han cambiado el paradigma del tratamiento de esta patología(8).

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico (humano 75% y murino 25%), que se conjuga con gran afinidad, tanto a las formas solubles como a las transmembranas del TNF α e inhibe su actividad funcional. Fue el primer fármaco biológico aprobado por la *Food and Drug Administration* para el tratamiento de la AR (10). La dosis administrada es de 3 mg/kg por infusión intravenosa durante un periodo de dos horas, seguidos de dosis adicionales de 3 mg/kg por infusión, a las dos y seis semanas después de la administración inicial y cada ocho semanas posteriormente. Debe administrarse siempre en combinación con Metotrexato, esta combinación mejora la calidad de vida de los pacientes, proporciona un beneficio clínico evitando la formación de anticuerpos y además detiene la progresión del daño articular en pacientes con AR (11). Sin embargo, el beneficio de esta droga no está libre de riesgos, los eventos adversos más comunes reportados en estudios clínicos son: reacciones durante la infusión, dolor abdominal, náusea, cefalea, diarrea e infecciones. (10)

En el año 2005, un estudio determinó los eventos adversos que se presentaron en la práctica clínica diaria en pacientes con AR tratados con Infliximab. Se estudiaron 168 pacientes entre abril del 2000 y octubre del 2002, 82% fueron mujeres, con una duración media de la enfermedad de 10 años. La

reacción adversa leve más común fue la presencia de cefalea. En 12 pacientes se evidenciaron reacciones alérgicas leves, 2 pacientes desarrollaron malignidad durante el tratamiento. Pero las reacciones adversas que más comúnmente se presentaron fueron las infecciones (43 – 57%), principalmente del tracto respiratorio superior y del tracto urinario inferior, y en menor número, sinusitis, neumonía, pielonefritis, septicemia, gastroenteritis e infecciones de piel y tejidos blandos. (12).

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico (murino/humano), que se une específicamente al antígeno transmembrana CD20 de los linfocitos pre-B y B maduros para desencadenar reacciones inmunológicas mediadoras de la lisis de las células B para su depleción a través de los siguientes mecanismos (13): 1. Citotoxicidad dependiente del complemento, 2. Citotoxicidad dependiente de anticuerpos y 3. Inducción de apoptosis.

En combinación con Metotrexato, Rituximab está destinado al manejo de la AR activa y severa en aquellos pacientes cuya enfermedad no ha respondido a los fármacos modificadores de la enfermedad no biológicos y a uno o más fármacos anti-TNF (14). Se administra a una dosis de 1g en infusión intravenosa, seguida dos semanas después de una segunda infusión intravenosa de 1g. Los pacientes deben recibir 100 mg de metilprednisolona intravenosa 30 minutos antes de las dos infusiones para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión.

La seguridad de este medicamento ha sido descrita en varios estudios clínicos de pacientes con AR, así como las reacciones adversas que produce. Las más frecuentes son aquellas relacionadas con la infusión, que ocurren en 30 – 35% durante la primera infusión, y son menos frecuentes durante las infusiones subsecuentes. Estas reacciones, usualmente son leves o moderadas, e incluyen cefalea, prurito, irritación faríngea, rubefacción, exantema, urticaria, hipertensión y pirexia, por lo que pueden requerir algún tipo de intervención terapéutica (paracetamol, antihistamínicos, broncodilatadores, etc). Las reacciones severas que requieran discontinuar el fármaco son muy raras (<1%).

Otro grupo de reacciones adversas está constituido por infecciones; el *Rituximab Consensus Expert Committee*, establece que las infecciones que se presentaron con mayor frecuencia fueron: rinofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, bronquitis, sinusitis, gastroenteritis, faringitis, neumonía, pielonefritis y celulitis (14).

Parte importante de la vigilancia farmacológica se basa en el reporte de los efectos y eventos adversos de la terapia biológica en los pacientes con AR.

La Organización Mundial de la Salud define a las reacciones adversas medicamentosas como aquellas que se observan cuando se presenta un evento no intentado, ni deseado, después de la administración de un medicamento aplicado en dosis usuales con fines diagnósticos, profilácticos o de tratamiento. Las normativas del ICH (*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*) lo definen como cualquier evento médico inesperado que ocurra en un paciente o en un sujeto participante en una investigación clínica a quien se le esté administrando un producto farmacéutico, el cual no necesariamente tiene que tener una relación de causalidad con dicho tratamiento. Así un evento adverso puede ser considerado como cualquier signo, síntoma o enfermedad desfavorable y no intencional, temporalmente asociada con el uso de un producto medicinal, independientemente de que se considere relacionado o no relacionado con dicho tratamiento.

De este modo, todas las reacciones adversas son eventos adversos. Sin embargo, no todos los eventos adversos son reacciones adversas, sino solo aquellas en las que se comprueba una relación causa-efecto con el fármaco en cuestión.

En la ciudad de Cuenca, Ecuador los primeros agentes biológicos que se utilizaron para el tratamiento de la AR fueron: Rituximab e Infliximab, estos fármacos también forman parte del tratamiento de diferentes enfermedades autoinmunes, tales como, Lupus Eritematoso Sistémico, Psoriasis y síndrome de Sjögren. Estos fármacos revolucionaron el tratamiento de la AR, sin por ello dejar de producir reacciones adversas en los pacientes. Investigaciones internacionales reportan un alto porcentaje de éstas, tanto al momento de la infusión del medicamento, como en los días posteriores(12,14). Localmente, no existen publicaciones acerca del efecto de estos fármacos en la población, ni tampoco de sus reacciones adversas.

La terapia biológica en el Hospital “José Carrasco Arteaga” inició en el año 2008. Desde entonces, existen registros acerca de la respuesta, complicaciones y efectos adversos que aparecen tras la administración de Infliximab o Rituximab en todos pacientes. Sin embargo, no existe una publicación sistemática que identifique cada uno de estos efectos adversos y que establezca una relación con su administración.

Países en desarrollo como Ecuador, no cuentan con un sistema de vigilancia farmacológica eficaz. Si bien existen reportes periódicos de control de los pacientes, estos no reflejan los efectos ni reacciones adversas en su totalidad.

El objetivo de este estudio es establecer la frecuencia y las características de las reacciones adversas en pacientes con AR tratados con Rituximab e Infliximab en la Unidad de Terapia Biológica del Hospital José Carrasco Arteaga.

Materiales y Métodos

El presente es un estudio descriptivo retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de AR que recibieron medicación biológica con Infiximab o Rituximab en el servicio de terapia biológica del hospital “José Carrasco Arteaga” del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social durante el año 2011.

La información de las variables consideradas en el estudio fue obtenida de los registros del servicio de medicación biológica, bases de datos de médicos tratantes y el programa de historial clínico AS400. Los datos se recolectaron en los formularios diseñados específicamente para este fin. Posteriormente se generó una base de datos en el programa Excel y SPSS versión 15.0 para su tabulación y análisis estadístico.

Se crearon tablas para visualizar las variables socio-demográficas cualitativas: edad, sexo, ocupación, instrucción, estado civil y residencia. Se registraron los eventos adversos tanto al momento de la infusión como en los días que siguieron a la administración de la terapia biológica. Se utilizaron media, mediana y desviación estándar (DE) para describir las variables cuantitativas: hemoglobina, leucocitos, proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular, factor reumatoide, transaminasas y creatinina sérica, previas y posteriores a la administración de la medicación. Se realizó una tabla comparativa para correlacionar el grado de actividad de la enfermedad antes de la terapia, según la escala *DAS-28*, con el riesgo de desarrollar infecciones durante el tratamiento.

Resultados

Durante el año 2011, un total de 272 pacientes recibieron por primera vez terapia biológica en el hospital “José Carrasco Arteaga”, de los cuales 24 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. El 87,5% fueron mujeres (21 pacientes), el 12,5% fueron hombres (3 pacientes). La media de la edad de los pacientes estudiados fue de 44, 16 años (DE: 12,74). La tabla 1 resume las principales características de la población estudiada.

Tabla 1. Características de la población

Características		Infiximab (n)	Rituximab (n)	Total
Total		15	9	24
Edad	20 – 29	2	1	3
	30 – 39	6	1	7
	40 – 49	3	3	6
	>= a 50	4	4	8
Sexo	Masculino	3	0	3
	Femenino	12	9	21
Ocupación	Manual	9	7	16
	Intelectual	6	2	8
Instrucción	Primaria	4	5	9
	Secundaria	7	2	9
	Superior	4	2	6
Estado Civil	Soltero	3	3	6
	Casado	12	6	18
Residencia	Urbano	13	6	19
	Rural	2	3	5

El tiempo mínimo trascurrido desde el diagnóstico hasta el uso de la terapia biológica fue de 2 años, y el máximo de 30 años con una media de 9,7 años (DE 7,74).

De los veinte y cuatro pacientes incluidos, 2 (8,3%) tuvieron alteraciones hepáticas, 2 (8,3%) alteraciones gastrointestinales, 2 (8,3%) sobrepeso, 3 (12,5%) hipertensión arterial, 1 (4,2%) diabetes mellitus y depresión mayor, y 1 (4,2%) sobrepeso e hipertensión arterial. Los 13(54%) pacientes restantes no presentaron otras enfermedades concomitantes. Adicionalmente, dos pacientes presentaron antecedentes de infección resuelta en los tres meses previos al inicio del tratamiento.

Recibieron tratamiento previo con AINES 23 (95%) pacientes, 18 (75%) con corticoides, 21 (87%) con Metotrexate y 19 (79%) pacientes recibieron tratamiento con otro DMRS.

Los efectos adversos se presentaron en 12 (50%) pacientes durante la administración de los diferentes fármacos biológicos, 7 en el caso de Infiximab y 5 en el de Rituximab. La tabla 2 detalla el número de eventos adversos registrados durante el estudio. Nótese, que el número de eventos adversos presentados en la tabla no corresponde al total de pacientes, ya que en algunos casos, los pacientes presentaron más de un evento adverso.

Tabla 2. Efectos adversos según medicación biológica administrada

Efectos adversos	Medicamento administrado				Total	
	Infiximab		Rituximab			
	N	%	N	%		
Durante la administración	Hipertensión	1	6,67%	1	6,67%	2
	Hipotensión	1	6,67%	0	0,00%	1
	Cefalea	2	13,33%	2	22,22%	4
	Edema Angioneurótico	1	6,67%	0	0,00%	1
	Erupción, taquicardia y eritema facial	1	6,67%	0	0,00%	1
	Prurito, erupción, náusea, vómito y mialgias	0	0,00%	1	11,11%	1
	ITU	1	6,67%	2	22,22%	3
Complicaciones Infecciosas	IRA	3	20,00%	0	0,00%	3
	Neumonía	0	0,00%	1	11,11%	1
	Otra	1	6,67%	1	11,11%	2
	ITU y Neumonía	1	6,67%	0	0,00%	1
Otras complicaciones	Insuficiencia renal aguda	0	0,00%	1	11,11%	1

ITU: Infección vías urinarias – IRA: Infección respiratoria alta.

Los pacientes con cambios en la presión arterial tratados con Infiximab fueron los mismos que presentaron cefalea. No se reportaron casos de sepsis, perforación gastrointestinal, celulitis, diverticulitis, shock o neoplasias.

Los cambios en los datos de laboratorio, previo y posterior a la administración de la terapia biológica se resumen en la tabla a continuación:

Tabla 3. Cambios en los datos de laboratorio basal y post tratamiento.

Valores de laboratorio		Biológico administrado					
		Infiximab			Rituximab		
		Media	DE	Mediana	Media	DE	Mediana
PCR	Basal	13,79	18,11	7	19,27	18,45	20
	Post-tratamiento	0,94	0,90	0,71	1,98	2,29	1,02
VSG	Basal	34,33	24,97	27	44,67	19,08	50
	Post-tratamiento	19,87	12,01	18	11,89	3,37	13
Leucocitos	Basal	6407,21	3211,19	6810	7064,44	2306,20	6740
	Post-tratamiento	5808,33	2266,36	5940	7397,78	2347,26	6990
Hemoglobina	Basal	12,91	1,82	13	12,23	1,69	12,3
	Post-tratamiento	13,18	2,52	13,7	11,99	2,28	12
AST	Basal	26,40	17,79	23	22,22	4,24	22
	Post-tratamiento	28,07	12,20	24	28,67	17,92	25
ALT	Basal	26,20	18,20	20	31,78	8,53	30
	Post-tratamiento	36,00	30,22	25	29,00	23,81	27
Creatinina	Basal	0,71	0,14	0,68	0,66	0,16	0,63
	Post-tratamiento	0,77	0,16	0,78	1,38	2,11	0,7

PCR: Proteína C reactiva – VSG: Velocidad Sedimentación Globular – AST: Aspartato Amino Transferasa – ALT: Alanina Amino Transferasa

El DAS-28 inicial tuvo una media de 4,96 con una desviación estándar de 2,95 y posterior al tratamiento fue de 3,38 con una desviación estándar de 1,11.

Las infecciones encontradas en base al grado de actividad de la enfermedad evaluadas a través del DAS 28 se mostraron de la siguiente manera:

Tabla 4. Casos de infecciones según DAS-28 inicial

Complicaciones Infecciosas	DAS28 inicial				Total	
	>3,5		≤ 3,5		Casos	%
	Casos	%	Casos	%	Casos	%
ITU	3	12,5	0	0	3	12,5
IRA	3	12,5	0	0	3	12,5
Neumonía	1	4,17	0	0	1	4,17
Sepsis	0	0	0	0	0	0
Diverticulitis	0	0	0	0	0	0
Celulitis	0	0	0	0	0	0
ITU y Neumonía	1	4,17	0	0	1	4,17
Otra	2	8,33	0	0	2	8,33
Ninguna	13	54,17	1	4,17	14	58,33
Total	23	95,83	1	4,17	24	100

ITU: Infección tracto urinario – IRA: Infección respiratoria alta

DAS-28: Disease Activity Score

De los trece pacientes que no presentaron infección en el grupo DAS-28 >3,5, nueve recibieron Infliximab y cinco Rituximab. El único paciente del grupo DAS-28 <3,5, fue tratado con Rituximab.

Discusión

El uso de la medicación biológica estableció un nuevo enfoque en el tratamiento de AR y otras patologías autoinmunes, sin embargo, no está exenta de ocasionar algunos efectos adversos importantes.

Según los datos epidemiológicos de Schur *y col.*(7) a nivel mundial las mujeres son afectadas por esta enfermedad dos a tres veces más que los hombres. En nuestro estudio el 87,5% de la población fueron mujeres, que si bien muestra el predominio de la enfermedad en el sexo femenino, la diferencia mayor con el autor citado podría deberse a que nuestro trabajo se centró en pacientes que recibieron exclusivamente terapia biológica.

La AR puede ocurrir a cualquier edad; según datos epidemiológicos mundiales, el pico de inicio está entre 50 a 75 años(7). En nuestro trabajo se encontró una preferencia etaria entre 30 y 50 años correspondiente con datos epidemiológicos expuestos por la *American Academy of Family Physician* (1). Debido a que la AR se puede presentar en cualquier edad, los pacientes diagnosticados a temprana edad podrían ser más propensos a requerir terapia biológica. En todo caso, es conveniente considerar esta información en estudios sobre prevalencia de la enfermedad en la población local.

El 75% de la población estudiada se dedicaba a una profesión manual frente a una intelectual, aunque no existen estudios que describan una relación entre la AR y la ocupación laboral de los pacientes, esta enfermedad reduce significativamente la funcionalidad, productividad y rendimiento, por lo que podrían verse afectados a corto o largo plazo. Nuevos estudios deberían evaluar esta relación.

El 40% de los pacientes tratados con Infliximab y el 44% de los pacientes tratados con Rituximab, presentaron reacciones adversas durante la infusión del medicamento, de las cuales la principal fue la cefalea, en un 13, 3% y en un 22, 2%, respectivamente; estos resultados coinciden con el estudio realizado por Neven *y col.* publicado en el año 2005 en Holanda, al parecer la respuesta biológica al tratamiento es independiente de la población en la cual se presente la artritis reumatoide(12).

Las reacciones adversas de tipo infeccioso más comunes con Infliximab, fueron aquellas del tracto respiratorio superior (20%), seguidas por las del tracto urinario inferior (6,67%). Con el uso de Rituximab fueron más frecuentes las infecciones del tracto urinario inferior (22,2%) y no se

registraron infecciones del tracto respiratorio superior; estos hallazgos se contrastan con el *Rituximab Consensus Expert Committee*(14) acerca de las infecciones observadas con el uso de este fármaco donde establecen que el 40,3% de pacientes presenta reacciones adversas de tipo infeccioso y de este porcentaje, el 7,3% corresponde a infecciones del tracto respiratorio superior y el 3,5% a las infecciones del tracto urinario inferior.

En la tabla 2 se evidencia como los datos de laboratorio basal y post-tratamiento varían con la administración de la medicación biológica. Los valores de los reactantes de fase aguda medidos luego de la administración de la medicación biológica disminuyeron en los grupos de pacientes tratados tanto con Infliximab como con Rituximab. Los valores de creatinina post-tratamiento se elevaron en aquellos pacientes tratados con Rituximab, lo que indica un efecto adverso sobre la función renal. Un inconveniente encontrado es que los valores posteriores al tratamiento no son tomados en un tiempo estandarizado a todos los pacientes y esto dificulta un seguimiento adecuado de los mismos, pudiendo ocasionar un sesgo de medición.

En el estudio de Thurlings *y col.*(15), existe una variación en la puntuación DAS 28, de un valor medio inicial de $6,5 \pm 1,1$ a un valor de $5,0 \pm 1,9$ posterior al tratamiento biológico; esta variación fue demostrada también en nuestro estudio, con un valor pre-tratamiento promedio de $4,96 \pm 2,95$ y un valor post-tratamiento promedio de $3,38 \pm 1,11$.

Dado que 1 solo paciente presentó un DAS 28 menor a 3,5 previo al tratamiento, no fue posible determinar la correlación entre el grado de actividad de la enfermedad y el riesgo de contraer infecciones.

Debido a que la muestra es reducida, resulta difícil realizar conclusiones que difieran de otros estudios y esto representa una limitación en este trabajo de investigación. Sería conveniente en futuros análisis utilizar una muestra de mayor tamaño para así alcanzar una validez externa que permita beneficiar a la población tratada con terapia biológica.

Conclusiones:

Efectos adversos de la terapia biológica se registraron en la mitad de los pacientes estudiados. Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia fueron las del tipo infeccioso. Con Infliximab predominaron las del tracto respiratorio superior y con Rituximab, las del tracto urinario inferior. Mientras que, el principal efecto adverso registrado durante la infusión fue la cefalea.

Conflictos de Intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Bibliografía

1. Wasserman AM. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. American family physician [Internet]. 2011 Dec 1;84(11):1245–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22150658>
2. Spindler A, Bellomio V BA et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in Tucuman, Argentina. *J Rheumatol*. 2002;29:1166–70.
3. Cardiel MH R-SJ. Community based study to estimate prevalence, burden of illness and help seeking behavior in rheumatic diseases in Mexico City. A COPCORD study. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20:617–24.
4. Mestanza M, Zurita C AR. Prevalence of rheumatic diseases in a rural community in Ecuador. A community oriented program for control of rheumatic disorders. *Clinical Rheumatology*. 2006;12(4).
5. Vargas S et al. GUIAS CLINICAS DE DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE. Sociedad Ecuatoriana de Reumatología. 2009;
6. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2011 Dec 8;365(23):2205–19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22150039>
7. Schur P, Sherine G, Crowson C. Epidemiology of, risk factors for, and possible causes of rheumatoid arthritis [Internet]. 2013 [cited 2013 Aug 15]. Available from: www.uptodate.com
8. Hagel S, Petersson IF, Bremander A, Lindqvist E, Bergknut C, Englund M. Trends in the first decade of 21st century healthcare utilisation in a rheumatoid arthritis cohort compared with the general population. *Annals of the rheumatic diseases* [Internet]. 2013 Jul [cited 2013 Sep 2];72(7):1212–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23223424>
9. Stone J. Overview of biologic agents in rheumatic diseases [Internet]. ago 29, 2012. 2012 [cited 2013 Aug 15]. Available from: www.uptodate.com
10. Hansen R a, Gartlehner G, Powell GE, Sandler RS. Serious adverse events with infliximab: analysis of spontaneously reported adverse events. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* [Internet]. 2007 Jun [cited 2013 Aug 14];5(6):729–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17481964>
11. Soliman MM, Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DPM, Ashcroft DM. Effectiveness of rituximab in patients with rheumatoid arthritis: observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *The Journal of rheumatology* [Internet]. 2012 Feb [cited 2013 Aug 14];39(2):240–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22174201>
12. Neven N, Vis M, Voskuyl a E, Wolbink GJ, Nurmohamed MT, Dijkmans B a C, et al. Adverse events in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab in daily clinical practice. *Annals of the rheumatic diseases* [Internet]. 2005 Apr [cited 2013 Aug 14];64(4):645–6. Available from:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1755441&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

13. Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2004 Jun 17;350(25):2572–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15201414>
14. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, Breedveld FC, Burmester G, Dörner T, et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* [Internet]. 2011 Jun [cited 2013 Aug 14];70(6):909–20. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3086093&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
15. Thurlings RM, Vos K, Gerlag DM, Tak PP. Disease activity-guided rituximab therapy in rheumatoid arthritis: the effects of re-treatment in initial nonresponders versus initial responders. *Arthritis and rheumatism* [Internet]. 2008 Dec [cited 2013 Aug 14];58(12):3657–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19035505>